

Токсоплазмоз у детей

Профессор И.И. Львова

Кафедра детских инфекционных болезней
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России

Пермь 2018

Определение

Протозойная антропозоонозная инфекция,
вызываемая **условно-патогенным**
внутриклеточным паразитом (простейшим)
Toxoplasma gondii,
со склонностью к хроническому течению
с лимфаденопатией, гепатоспленомегалией,
поражением ЦНС, миокарда и глаз.

Токсоплазма Гондии - простейшее из класса Sporozoa

Подцарство Protozoa (простейшие),
тип Apicomplexa,
отряд Coccidia,
род Toxoplasma,
вид Gondii.



Родовое обозначение

отражает **полулунную форму** бесполой



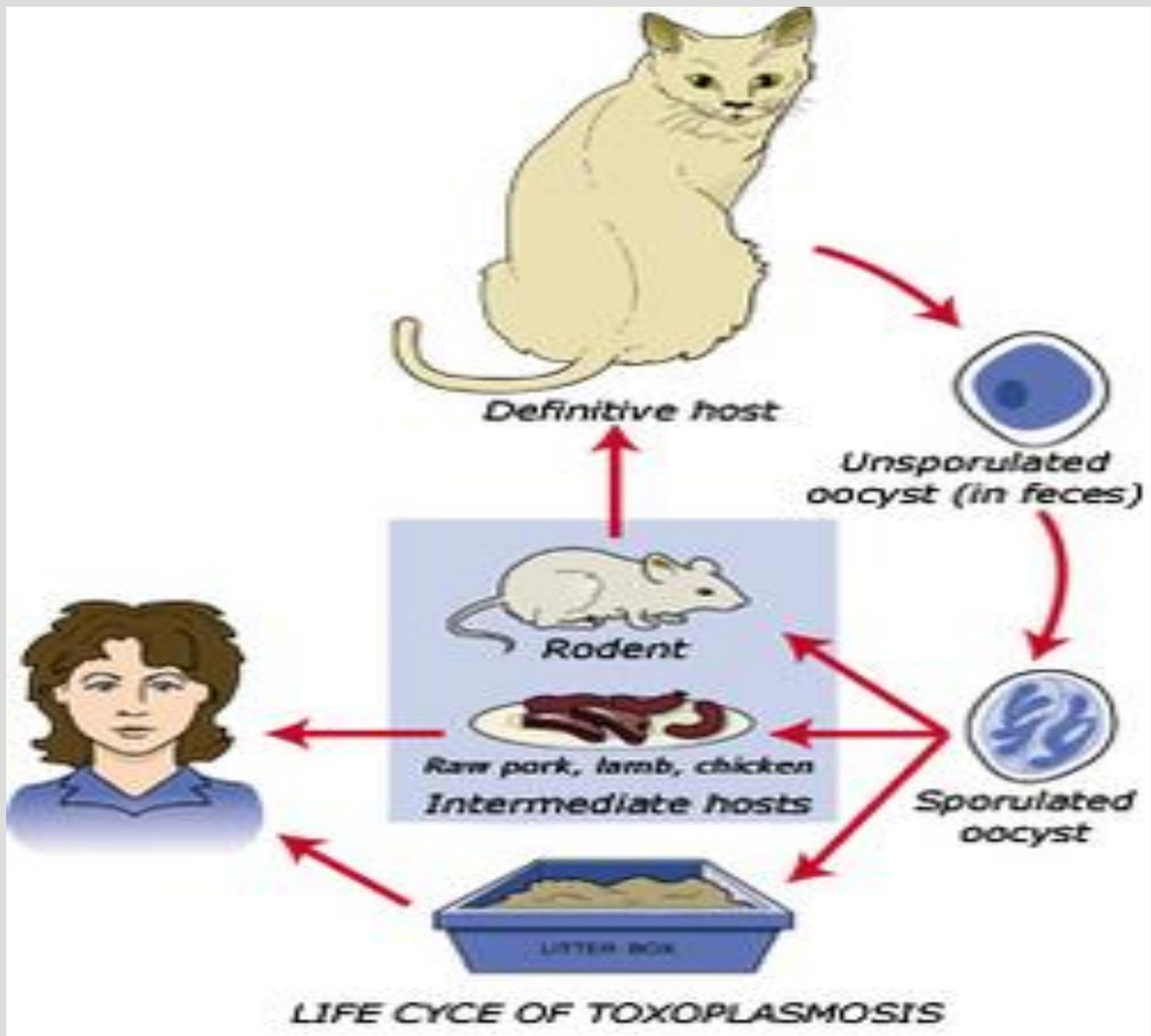
(toxon - дуга, plasma - форма),
ВИДОВОЕ - название грызунов,

найдённых в Тунисе.

Условно-патогенный облигатный внутриклеточный паразит *Toxoplasma gondii*

Основной хозяин - кошки

- ✓ В клетках кишечника происходит половое размножение с образованием ооцист.
- ✓ После созревания в земле (около недели) попадают алиментарным путём в кишечник промежуточного хозяина - птиц, млекопитающих, людей.
В результате неполового деления образуются тахизоиты - паразиты размером 4-7 микрон.
- ✓ Мигрируют и размножаются в клетках различных органов (ЦНС, лимфоидных, мышечных и др.), где быстро формируются псевдоцисты и цисты.
- ✓ В цистах паразит в форме бразизоита может находиться пожизненно в состоянии *vita minima*, активируясь в случае нарушения иммунитета.



Эпидемиология

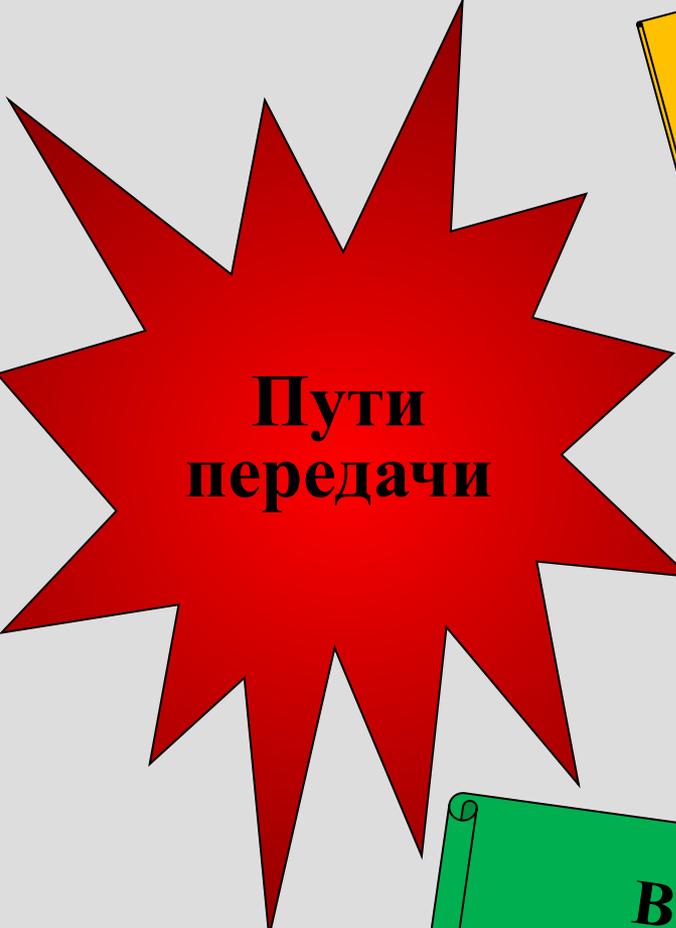
**Источники
для
человека**

**Кошки-
основной хозяин.**



**Животные, птицы-
промежуточный хозяин.
350 видов.**





**Пути
передачи**

Алиментарный – 98%

Перкутанный – 1%

**Парентеральный - <1%
(гемотранфузия, трансплантация и др.)**

Вертикальный – 0,1-0,025%

Особенности эпидемиологии

- ✓ Нет географических зон, где у млекопитающих и птиц не обнаруживались бы токсоплазмы.
- ✓ Многообразие факторов передачи: поедание животными друг друга или человеком их сырого мяса, яиц; питье загрязненной воды, молока; контакт с загрязненной шкурой и др.
- ✓ Устойчивость во внешней среде.
- ✓ Поражение почти всех органов.



**Входные ворота
ЖКТ, кожа**

Патогенез

Лимфосистема

**Регионарный
лимфаденит.**

**Вторичная
полилимф-
аденопатия.**

**Иммун.
система**

Кровь

**Диссеминация в органы
(ЦНС, глаза, сердце, печень, селезёнка,
лёгкие, мышцы)**

**Иммун.
система**

**Воспалительные
инфильтраты.
Некрозы.
Пролиферативные
процессы.
Васкулиты.**

**Иммун.
система**

Формы существования паразита

Хозяин

Локализация

I



Ооциста

Оплодотворенные (м+ж) гаметы



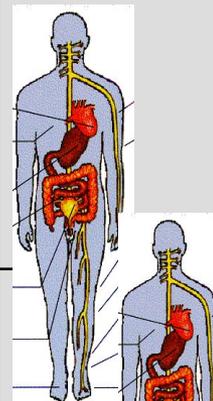
Клетки кишечника

II



Эндозоит (тахизоит, трофозоит)

Активное Размножение



Все органы

III



Псевдоциста

Клетка хозяина с тахизоитами



IV



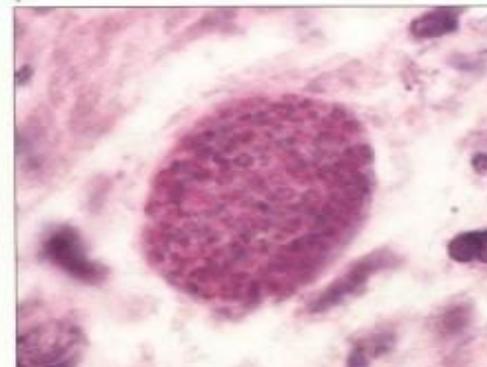
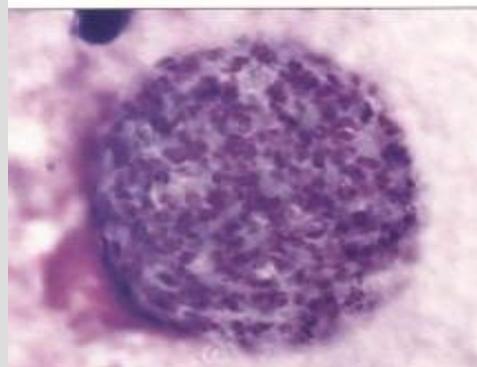
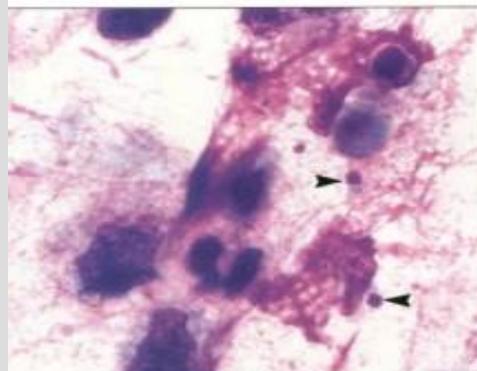
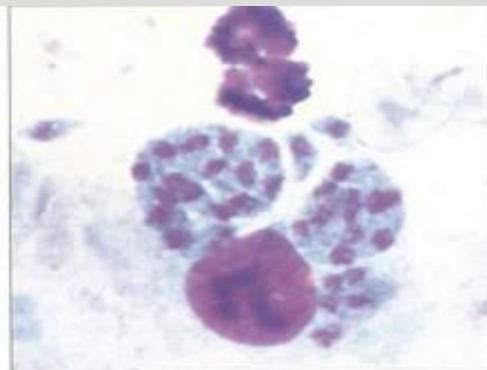
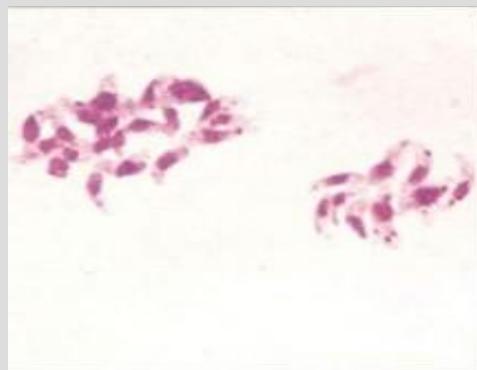
Циста истинная - брадициста

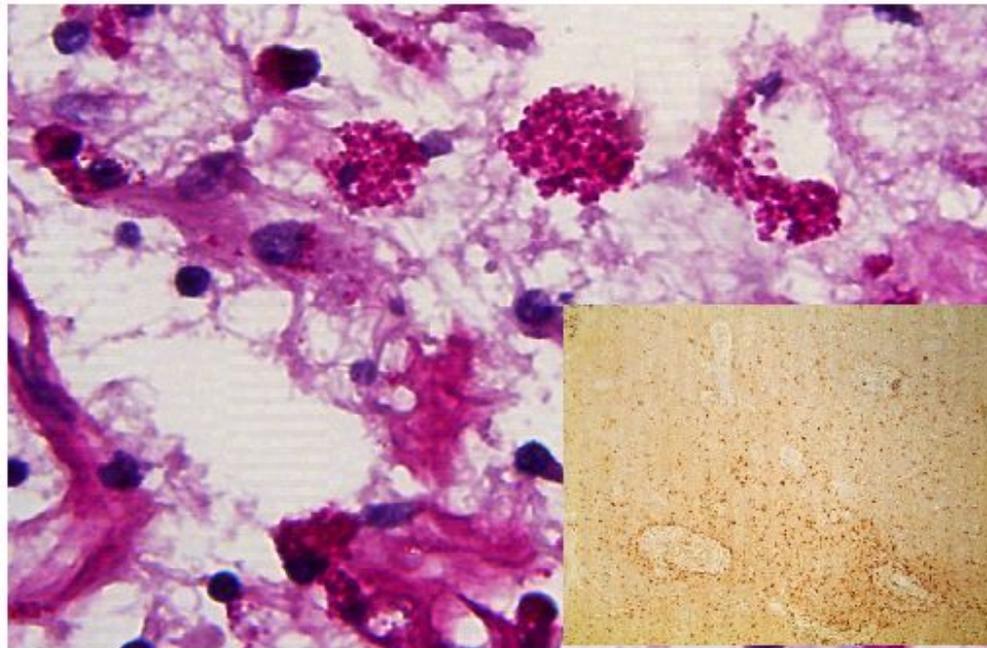
Спящие формы в двойной оболочке



Персистенция

Цикл развития





Токсоплазмоз головного мозга (ШИК + включения возбудителя).
ШИК-реакция. X400; на врезке - иммуногистохимическая реакция с поликлональными антителами *Toxoplasma Gondii*, Dako. X200.

Краткий терминологический словарь

И.П Корюкина., И.И. Львова с соавт., 2004

Врожденные инфекции - инфекционные заболевания, при которых инфицирование плода произошло в анте - или интранатальный период.

Инфицирование – заражение плода в анте – или интранатальный период.

Персистенция (постоянство) – пожизненно сосуществование.

Латентная инфекция – бессимптомная инфекция, при которой может происходить активация с репродукцией возбудителя с выделением его во внешнюю среду.

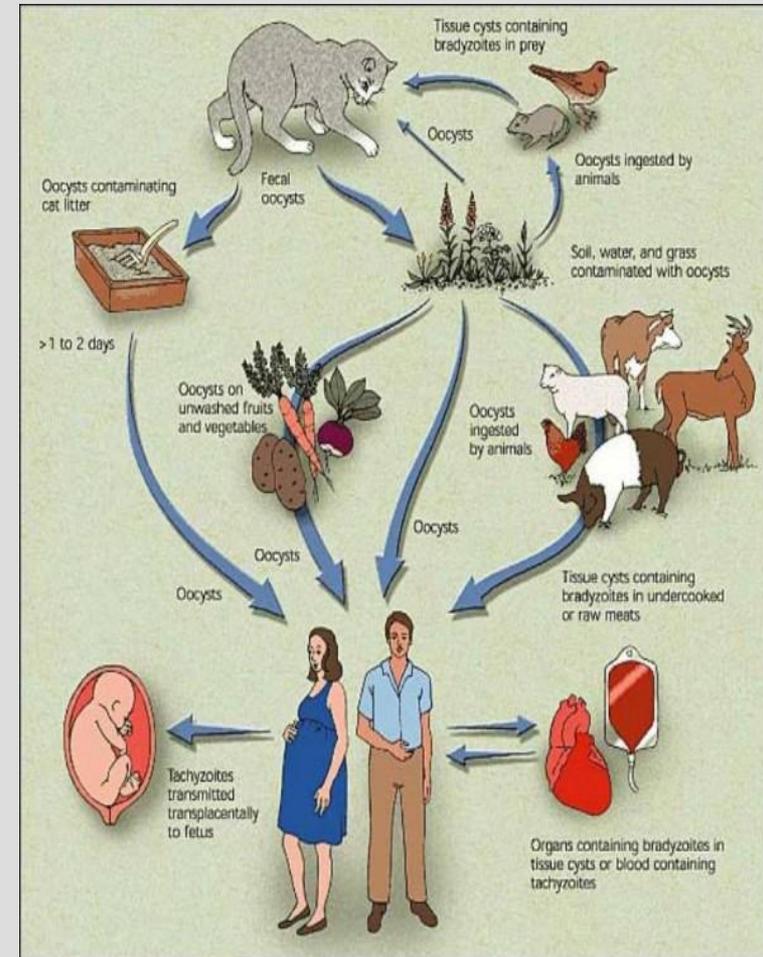
Хроническая инфекция - с наличием одного или нескольких симптомов заболевания в течение длительного времени, имеющая периоды обострения (**активация и реактивации**) и ремиссии.

✓ **Инфицированность людей – до 80% имеют специфические IgG.**

✓ **Бессимптомная инфекция (латентная)**

у беременных - 90%,
у новорожденных - 75%.

✓ **Неонатальная болезнь**
в манифестной форме
развивается чаще
при первичном инфицировании
неиммунной беременной (3-5%).



Риск инфицирования 30-40%.

Патогенез ВУИ

Первичное инфицирование

Активация латентной или
реактивация хронической инфекции
- заболевание

I триместр –

Критический
формообразующий период
Толерантность плода



Неиммунная
беременная

Фетоплацентарная недостаточность

~~Лимфо - гематогенная диссеминация~~

~~Хроническая гипоксия~~

Цитодеструктивное
действие

Торможение митотической активности

Альтеративное воспаление

**ПОРОКИ РАЗВИТИЯ - БЛАСТО, ЭМБРИОПАТИИ
АБОРТ, ВЫКИДЫШ. МЕДЛЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ**

Первичное инфицирование

Активация латентной или реактивация хронической инфекции - заболевание

Патогенез ВУИ



II триместр

Активация иммунного ответа плода: на 9-12 неделе выявляются В-л., несущие IgM и IgG. Их количество увеличивается к 15-16 неделе. На 16-17 неделе появляется способность Т-л. распознавать “своё - чужое” и осуществлять цитотоксичность

Неиммунная беременная

Фетоплацентарная недостаточность

Лимфо - гематогенная диссеминация

Цитодеструктивное действие

Нисходящее инфицирование околоплодных вод микроорганизмами мочеполовых путей
заглатывание
контаминация
аспирация

Хроническая гипоксия

Торможение митотической активности

Альтеративное и пролиферативное воспаление, фиброзно-склеротическая деформация

“Ложные” пороки развития - РАННИЕ ФЕТОПАТИИ, стигмы дизэмбриогенеза ЗВУР, недоношенность, латентная или хроническая инфекция Мёртворождение

Патогенез ВУИ

Первичное инфицирование
Активация латентной или
реактивация хронической
инфекции - заболевание

III триместр



Неиммунная беременная

Активация синтеза IgM с неустойчивой структурой. При гиперреактивности - активация IgG, IgA; при циркуляции избытка ЦИК - повреждение эндотелия сосудов, особенно мозга. К рождению уровень IgM -10-15%, IgG-70-80% от "нормы" взрослых.

Фетоплацентарная недостаточность

Лимфо - гематогенная диссеминация

Цитодеструктивное действие

контаминация

Нисходящее инфицирование околоплодных вод микроорганизмами мочеполовых путей заглывание

аспирация

Хроническая гипоксия

Торможение митотической активности

Альтеративно-пролиферативно-сосудистое воспаление

ПОЗДНИЕ ФЕТОПАТИИ - манифестная воспалительная полиорганность поражений; ЗВУР, незрелость к сроку"; латентная, хроническая или острая инфекции; ранние и тяжёлые гнойно-септические процессы; врождённое ИДС - приобретённая "клеточная слепота". Мёртворождение. Неонатальная смерть

Особенности иммунитета

- ✓ Полноценный клеточный и гуморальный иммунитет обеспечивает **надежную и пожизненную защиту от повторного инфицирования и активации** брадизоитов, находящихся в цисте.
Иммуногенез за счет контакта клеток иммунной системы с цистными антигенами паразита – **нестерильный иммунитет.**
- ✓ Длительная продукция антител, **вариабельность количественных значений** объясняется наличием долго функционирующих **лимфоцитов памяти.**

Актуальность проблемы

Если инфицирование большинства людей не приводит к заболеванию, то **инфицирование плода и лиц с недостаточностью иммунитета может вызвать локальный процесс или генерализованный с необратимыми последствиями.**

Типичная оппортунистическая инфекция.

Актуальность проблемы

Высокая популяционная инфицированность
паразитом *Toxoplasma gondii*:
в возрасте 10-20 лет 10-37 %,
к 50-60 годам до 60-80%.

Комплекс внутриутробных инфекций TORCH (Nahmeas A.S., 1971 г.)

Т – токсоплазмоз

О – other – другие инфекции

Р – rubeola – краснуха

С – цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ)

Н – герпетическая инфекция (ВПГ)

Более 100 видов возбудителей внутриутробных инфекций.

**В антенатальном периоде - чаще герпесвирусные
инфекции,**

в интранатальном - вирусы и бактерии.

Доля смешанных инфекций - 25-66%.

**При сочетании нескольких инфекций - наиболее часто
ЦМВ и ВПГ.**

**Инфицированность токсоплазмой
детей первых месяцев жизни**

по распространенности серопозитивности

в Свердловском районе г. Перми - 21,4% (107/499).

Риск активации (более 40 МЕ/л) - 14,2% (71/499).

Тропизм к трем группам органов

- ✓ **Лимфоидные:** лимфузлы, печень, селезенка.
- ✓ **Мышечная система:** миокард, скелетные мышцы.
- ✓ **«Запретные» для иммунной системы:** ЦНС, глаза.

Классификация

Механизм возникновения: врожденная, приобретенная.

Форма: типичная, атипичная.

Течение: острое, подострое, хроническое, латентное, резидуальное.

Фаза: активная, неактивная.

Тяжесть: легкая, средней тяжести, тяжелая.

Распространенность: висцеральная, генерализованная, комбинированная.

Осложнения.

Клинические формы

Типичные

Лимфонодулярная (лимфаденит, гепатоспленомегалия, субфебрилитет).

Энцефалитическая (энцефалит, энцефаломиелит, арахноэнцефалит).

Глазная (хориоретинит, гранулематозный увеит).

Миокардитическая (миокардит, перикардит, хроническая сердечная недостаточность).

Костно-мышечная.

Кишечная.

Легочная (затяжная интерстициальная пневмония).

Экзантематозная (тифоподобная).

Атипичные.

Стертая. Инаппарантная. Гипертоксическая.

Пример оформления диагноза

1. Приобретенный токсоплазмоз, типичная лимфонодулярная форма средней тяжести, острое течение, активная фаза (IgM+). ВИН фагоцитарного типа (нейтропения II степени).
2. Токсоплазмоз врожденный, типичная генерализованная тяжелая форма (менингоэнцефалит, миокардит, гепатит), острое течение, активная фаза (ИА IgG 25%). ВИДС, комбинированная форма (клеточного, гуморального и фагоцитарного типов).
Осложнение: сердечно-сосудистая недостаточность 1 ст.

Код по МКБ-10

В 58.0 Токсоплазмозный гепатит.

В 58.2 Токсоплазмозный менингоэнцефалит.

В 58.3 Лёгочный токсоплазмоз.

В 58.8. Токсоплазмоз с поражением других
органов (миокардит, миозит).

В 58.9 Токсоплазмоз неуточнённый.

Токсоплазмоз

у иммунокомпromетированных беременных

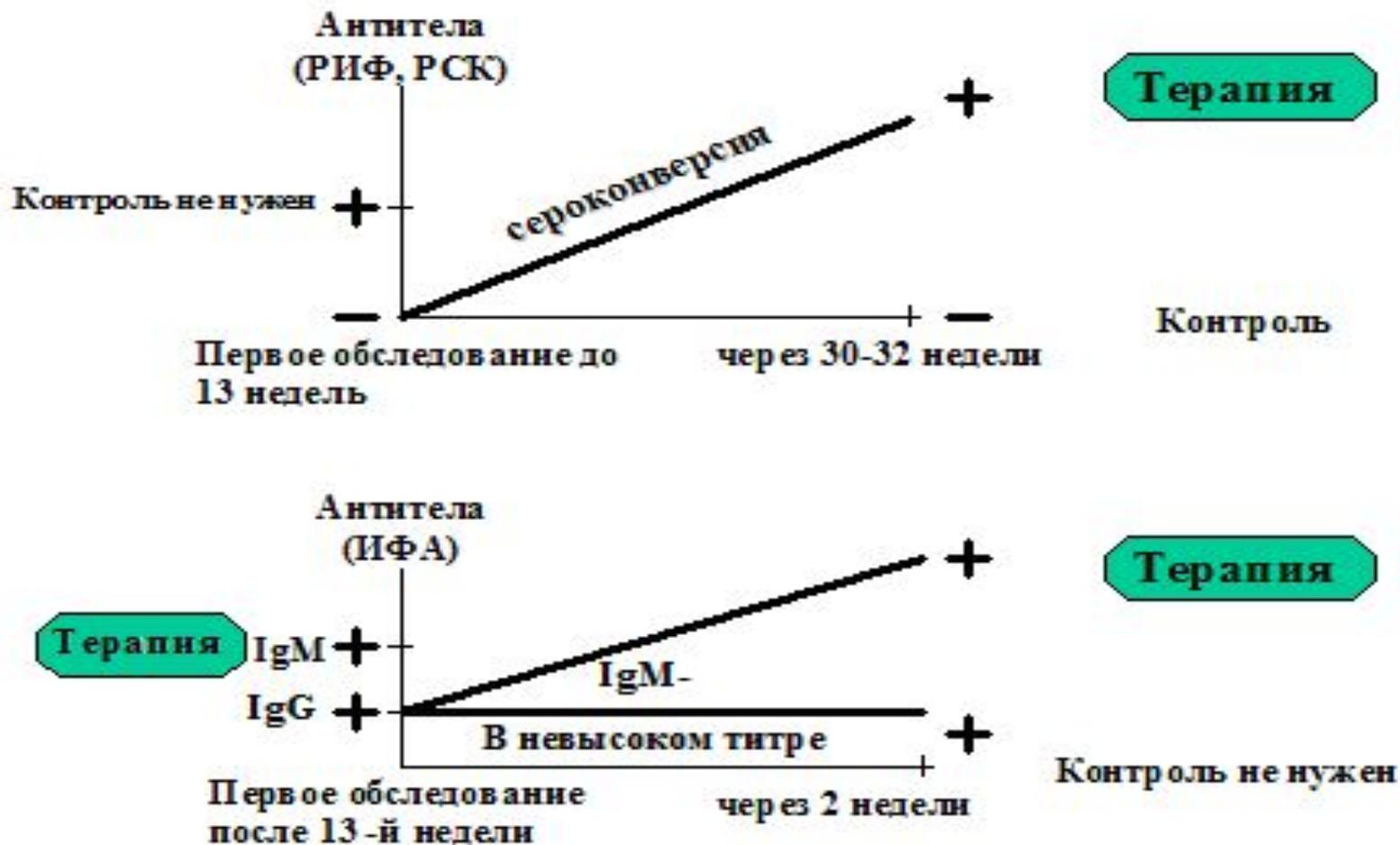
- ✓ При ВИН повреждение клетки паразитом приводит к **ограниченному и/или генерализованному воспалению**: энцефалиту, гепатиту, пневмонии, миокардиту, увеиту, хориоретиниту, миозиту, лимфадениту.
- ✓ Во всех случаях преобладает **некроз с последующим фиброзом и кальцинацией** ткани. Здесь обнаруживают (не всегда!) цисты в стадии обызвествления.
- ✓ В период острого процесса и цитолиза свободные формы паразита (тахизоиты) находятся вне клеток, циркулируют в жидких средах организма, где атакуются фагоцитами с последующей быстрой элиминацией из крови.
- ✓ **Инкубационный период от 3 до 21 дня.**

- ✓ **Паразитемия в большинстве случаев бессимптомна.**
- ✓ До 10% - легкая форма заболевания: головная боль, лихорадка, локальный лимфаденит, миалгия.
- ✓ В редких случаях - гепатолиенальный синдром, миокардит, пятнисто-папулезная экзантема, генерализованная лимфаденопатия.
- ✓ Возможна хроническая форма: длительный субфебрилитет, полиаденопатия, миозит, миокардит, поражения ЦНС и эндокринной системы.

Оценка результатов скрининга беременной

- ✓ Сероконверсия - инфицирование **серонегативной**.
- ✓ IgM.
- ✓ Низкий индекс авидности IgG
- ✓ Количество IgG более 40 МЕ/л.

Обследование беременных на токсоплазмоз (ИФА)



**Показание для прерывания беременности –
серологически подтвержденное заболевание в I триместре!**

Показания для терапии беременной

(несмотря на возможное отрицательное влияние на плод,
особенно, в первые 2 триместра):

- ✓ нарастание титров антител IgG, появление IgM;
- ✓ IgM (максимальный уровень на 20 день);
- ✓ манифестация симптомов заболевания.

Терапия беременных

I триместр - макролиды,

не повреждающие плод

(эритромицин, ровамицин, клацид и др.). Доза – 1 г. в сутки две недели.

II триместр - хлоридин (тиндурин,

пириметамин, дараприм),

действующие на внецистные

формы паразита,

антагонист фолиевой кислоты.

Доза - 50 мг в сутки в два приема 2
3 дня.

В сочетании с сульфаниламидами.

Доза - 2 г. в сутки 5 дней.

Один курс этиотропной
терапии состоит из 2-3
циклов по 5 дней
с перерывом в 7 дней.

Общая доза хлоридина
на курс не должна
превышать 500 мг.

При непереносимости -
ровамицин, клацид,
др. макролиды.

Терапия беременных

III триместр - отмена сульфаниламидов за 2 недели до родов во избежание конкурентно-зависимой гипербилирубинемии.

В перерывах между циклами - фолиевая кислота в дозе - 0,01 г. в сутки.

Побочные явления: тошнота, аллергические реакции.

Необходим контроль состояния крови и письменное согласие женщины на лечение из-за его потенциальной опасности!

Клиника внутриутробного токсоплазмоза

Неонатальная болезнь	Характерные пороки развития	Поздние осложнения
<p>Три клинические формы (по Тальхаммеру, 1957)</p> <ul style="list-style-type: none">❑ Острая генерализованная с гепатоспленомегалией и желтухой.❑ Подострая с энцефалитом или менингоэнцефалитом.❑ Хроническая с постэнцефалическим дефектом. <p>У 85-90 % проявления развиваются по окончании неонатального периода.</p> <p>Соотношение форм – 1:10:100</p>	<p>Гидроцефалия, внутримозговые кальцификаты, микроцефалия, колобома, микрофтальмия, хориоретинит.</p>	<p>Энцефалопатия с олигофренией, гидроцефалия, эпилепсия, глухота, поражение глаз до слепоты, эндокринные расстройства.</p> <p>Могут обнаружиться к концу первого года - 26%.</p>

Клинический случай

22.15.2015 родился ребенок с врожденными пороками развития: микрофтальм и колобома (радужки, сетчатки, ДЗН); уретерогидронефроз односторонний; ООС, ОАП.

Предполагаемая причина: врожденная инфекция. Роды срочные с массой 2990 г, 49 см. 8/9 по шкале Апгар. Переведен в отделение новорожденных с повышенным билирубином. УЗИ в возрасте 1 недели - 3 кисты головного мозга; в 3 месяца – норма.

Беременность первая, запланированная, т.е. перед беременностью проводилось обследование, **кроме оценки наличия IgG к токсоплазме.** Никаких противопоказаний не было.

УЗИ в 20 недель: большое количество мелкой взвеси
(на последующих УЗИ не было). **Признак ВУИ.**
УЗИ в последнем триместре - маловодие.

**За 10 лет до беременности ветеринар выявил
болезнь у домашней кошки и назначил обследование
всей семьи.** Последующее время никаких проявлений
болезни ни у кого не было.

**В конце первого триместра у матери упало зрение
одного глаза. Диагноз: хориоретинит, увеит, ангеит.**

**Реактивация токсоплазмоза подтверждена наличием
низкоавидных IgG.** Обследование проведено в
Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца и
центре при Боткинской больнице. Все другие возможные
причины исключены.

Лечение: дексаметазон парабульбарно 10 раз, дипроспан
парабульбарно 1 раз.

Консультация в институте медицинской паразитологии и тропической медицины им. Марциновского.
Клинические проявления токсоплазмоза (кроме глаза) не обнаружены. Лечение: курс ровамицин.

**Выдана справка о том, что матери и ребенку
ничто не угрожает ...**

**Родился ребенок с врожденными пороками
развития: микрофтальм и колобома (радужки,
сетчатки, ДЗН); уретерогидронефроз
односторонний; ООО, ОАП...**

Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденного токсоплазмоза, 2016.

Редкие случаи активации процесса (чаще хориоретинита) сопровождаются нарастанием титра антител класса IgG.

При диагностике инфекции учитываются высокие титры антител и нарастающие при повторных исследованиях с интервалом 2-4 недели.

В сложной ситуации необходимо использовать **методы прямого выявления возбудителя или антител к специфическим Р-18 антигенам брадизоитов** (форма паразита в цистах), которые позволяют дифференцировать острую фазу от «затухающей» инфекции. Метод ELISA позволяет выделить специфические антитела к возбудителю (IgM) путем иммуносорбентной энзимной методики.

Дополнительным критерием сроков инфицирования может быть определение свойств IgG-антител: **аффинности** (степень специфического родства активного центра к антигенной детерминанте) и **авидности** (степень прочности связывания молекулы антитела с молекулой антигена).

Последствия внутриутробного токсоплазмоза

Поздние осложнения	Показатель, %
При манифестных формах:	
✓ Смертность до 5 лет	12
✓ Задержка умственного развития	85
✓ Судороги, параличи	75
✓ Снижение зрения	50
При субклинических формах и латентном течении, подтвержденных серологически:	
✓ Хориоретинит к 20 годам	65-85
✓ Хориоретинит после специфической терапии	5
✓ Неврологические осложнения	38

Показания для обследования на токсоплазмоз

- ✓ Затянувшаяся желтуха.
- ✓ Гепатоспленомегалия.
- ✓ Судороги, гидроцефалия, подострый и хронический энцефалит, арахноидит.
- ✓ Эпилептиформный синдром.
- ✓ Кальцификаты в веществе головного мозга.
- ✓ Микрофтальм, хориоретинит, увеит.
- ✓ Олигофрения в сочетании с поражением глаз.
- ✓ Лимфаденит.
- ✓ Лихорадочное состояние с сыпью неясной этиологии.
- ✓ Субфебрилитет.
- ✓ Кардиомиопатия неясного генеза.

Высокая вероятность токсоплазмоза у детей с сочетанным поражением глаз, ЦНС и лимфузлов в корреляции с типичной динамикой уровня антител!

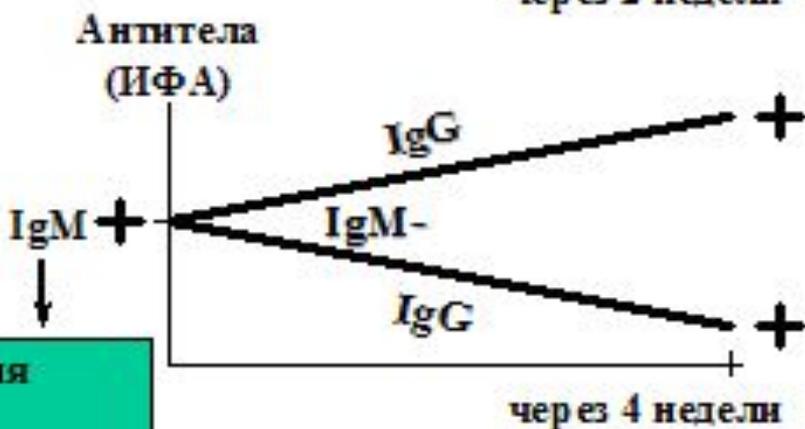
Серологические исследования в динамике

- ✓ РПГА (2 пробы с интервалом в 2-4 недели) - **4-кратное повышение титров, обострение.**
- ✓ ИФА - положительные IgM и IgA - **острая инфекция.**
IgM остаются до 6 месяца от начала заболевания.
- ✓ IgG появляются с 6-8 недели - **высокий уровень в динамике - хроническое течение.**
Наращение - **реактивация при хроническом течении.**
- ✓ Низкий индекс авидности IgG - **острая фаза.**

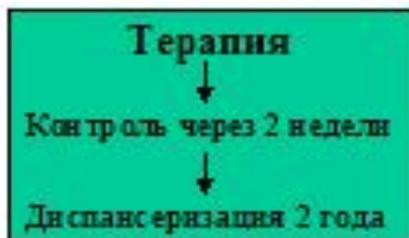
Обследование новорожденных на токсоплазмоз (ИФА)



Контроль не нужен



Контроль не нужен
(материнские антитела)



Диагноз токсоплазмоза сомнителен

- ✓ Повторное рождение детей с аналогичной патологией.
- ✓ Истинные пороки развития.
- ✓ Аналогичные заболевания у родственников, свойственные генетической патологии.
- ✓ Серонегативность ребенка и матери.
- ✓ Серопозитивность матери до беременности.

Не исключается сочетанная генетическая и инфекционная патология, так как у детей с наследственными заболеваниями положительные пробы на токсоплазмоз встречаются чаще.

**Группа самого высокого риска
врожденного поражения глаз –
токсоплазмоз у недоношенных детей!**

Этиологическая структура ВУИ в отделении недоношенных МУЗ ГДКБ №13 (2008)

Всего детей	ВУИ (%)	Этиология (%)			
		Смешанная	Токсопл.	ВПГ ЦМВ Хлам.	Неустановл.
795	54,2	42	29,5	11,4 4,9 4,1	8,1

Среди недоношенных детей

- ✓ Половина с верифицированными ВУИ.
- ✓ Острая фаза - 25%.
- ✓ Половина из них смешанной этиологии + одна треть с токсоплазмозом .

Токсоплазмозные хориоретиниты у детей **ФГУ «НИИ детских инфекций», СПб., 2008**

N - 43 ребенка от 2 мес. до 16 лет.

Этиология

- ✓ **Токсоплазмозные -51%.**
- ✓ **ЦМВ – 7%.**
- ✓ **Микст – 42%.**

В 70% - рецидивы до 2 лет.

**Доказана неэффективность иммунного ответа,
требующая не только этиотропной терапии,
но и пролонгированной иммунокоррекции.**

Клинический случай 1.
Глаукома (токсоплазмоз, ЦМВИ, ВПГИ)



Динамика данных серологического обследования с оценкой эффективности

Инфекция	Дата Возраст 2 недели			Дата Возраст 1 месяц интервал 2 недели			Оценка эффектив ности терапии
	IgM	IgG , КП	ИА%	IgM	IgG. КП	ИА%	
ВПГ	-	1:400; 22,8	30	-	1:400;12,7	45	+
ЦМВИ	+	1:400; 4,3	12	-	1:400;14.6	35	+

Токсоплазмоз	-	220 МЕ/Л	80		80 МЕ/Л	40	-
Хламидиоз	-	1:400;1,2	70	-	1:400;1,2	70	НЕ ПРОВОДИЛАСЬ

**Клинический случай 2 .
Ретинопатия недоношенного II а-б активная фаза
двухсторонняя, глаукома, экзофтальм**



Основной диагноз

ВУИ смешанной этиологии (токсоплазмоз, ВПГ, ЦМВ) хроническое течение, острая фаза, с поражением ЦНС, респираторного тракта, печени, глаз.

Перинатальная энцефалопатия гипоксического генеза, гипертензионно-гидроцефальный синдром.

Пневмония на фоне пневмопатии, синдром легочной гипертензии.

Гепатит первично-хронический с минимальной активностью, холестатическая форма, затяжное течение. синдром тканевого энергодефицита.

Сопутствующий диагноз.

Недоношенность 30 недель с экстремально низкой массой 889г.

ЗВУР по гипотрофическому типу тяжелая форма.

Генерализованный кандидоз.

Кардиопатия, ООО .

Транзиторный гипотиреоз.

ВИН, декомпенсированная, смешанного типа.

**Мать на инфекции TORCH-комплекса
не обследована.**

В отделении ПИТ недоношенных ДГКБ №13

- ✓ Поступил в возрасте 19 дней с массой 1160г. в тяжелом состоянии.
- ✓ Синдром угнетения, гидроцефальный синдром, желтуха, гипотрофия.
- ✓ Зондовое кормление.
- ✓ НСГ – умеренное расширение боковых желудочков.
- ✓ ЭХО – 000.

На 2 месяце жизни

- ✓ Тяжелая анемия (трансфузия эритроцитарной массы).
- ✓ Транзиторный гипотиреоз (лечение под контролем эндокринолога).
- ✓ Легочная гипертензия.
- ✓ Гепатоспленомегалия.
- ✓ Смена синдрома угнетения на синдром двигательных дисфункций.
- ✓ Гидроцефальный синдром.

На 3 месяце жизни

- ✓ Признаки холестаза.
- ✓ Тромбоцитопения (в динамике купирована).
- ✓ **Генерализованный кандидоз.**
- ✓ УЗИ – гепатит с синдромом тканевого энергодефицита, синдром обеднения кровотока в системе воротной вены .
- ✓ ВИН гуморального типа и фагоцитарного типа (гипоиммуноглобулинемия G, M и пятикратная нейтропения).

Иммуноглобулины общие (г/л)

Возраст	IgG	IgA	IgM
3 мес.			
	4,3 (н.гр. - 6,6)	0 (в норме 0,0-0,15)	0 (в норме 0,34-0,72)

Инфекция	Дата 02.02. 09 Возраст 1 месяц			Дата 02.03. 09 Возраст 2 месяца Интервал 1 мес.			Оценка эффектив ности терапии
	IgG	КП	ИА	IgG	КП	ИА	
ВПГ	1:400	12,7	56% СЗ	1:400	5,4	52% СЗ	-
ЦМВИ	1:400	3,2	51% СЗ	1:400	3,9	41% СЗ	-
Токсоплазмоз	45,8 МЕ/л		20% СЗ	23 МЕ/л		21% СЗ	-
Хламидиоз	-						

Заключение

Терапия, проводимая ребёнку, неэффективна.

Требуются повторные курсы:

1. Неоцитотект в/в 5 введений.
2. Продолжение антибиотикотерапии макролидами:
ровамицин 100 тыс МЕ/кг энтерально 2 раза в день 14 дней,
затем сумамед 10мг/кг 1 раз в неделю 2 месяца
под контролем ИА% IgG к токсоплазме.
1. Зовиракс в/в 10 введений.

Клинический случай 3. Врожденная катаракта правого глаза.

- ✓ Половой герпес матери с обострением III триместре.
- ✓ Роды в 36 недель естественным путем.
- ✓ Масса при рождении 2815г.

В 5 недель беременности
ИА IgG к краснухе 45%,
к токсоплазме 25%,
к ВПГ 83%,
к ЦМВ 69%,
к хламидиям отр.

Прививочный анамнез матери не известен.

Мать в динамике и ребенок на краснуху, токсоплазмоз, ВПГИ, ЦМВИ и не обследованы.

Каким должен был быть диагноз на основании клинико-эпидемиологических данных при рождении ребенка?

Врожденная катаракта правого глаза.

ВИН, субкомпенсированная.

Смешанная ВУИ: токсоплазмоз, краснуха?

хроническое течение, фаза?

ВПГИ латентное течение, фаза?

- ✓ Недооценка клинико-лабораторных данных беременной.
- ✓ Дефекты в профилактике ВУИ и активации как оппортунистических инфекций.
- ✓ Дефекты в лечении.

6 месяцев

**Правосторонняя пневмония нижнедолевая средней тяжести.
Конъюнктивит гнойный, волнообразное течение.
Кандидоз слизистых распространенный.**

Хламидии трахоматис в мазке из глаз.

IgM к ЦМВ 1:100, IgG 1:800.

Другие данные отсутствуют.

Диагноз

ЦМВИ (ВУИ) хроническое течение реактивация острая фаза;
токсоплазмоз (ВУИ) глазная форма хроническое течение,
фаза? Врожденная катаракта правого глаза. Хламидиоз
трахоматис острый, гнойный конъюнктивит
рецидивирующий. Кандидоз слизистых распространенный.
ВИН, декомпенсированная. ВИЧ?

Клинический пример 4.

Токсоплазмоз

Первый из двойни. Гастрорози́с (после операции).

Внутрипеченочная атрофия желчевыводящих протоков.

Гепатит тяжелая форма у второго из двойни.



Обследование матери, пробовавшей сырой фарш.

IgG к токсоплазме - более 200МЕ/л

(повышение в 5 раз),

к ВПГ- IgM 1:100, IgG 1:1600, к ЦМВ IgG 1:3200.

**У второго ребенка - ВУИ-токсоплазмозный гепатит
первично хронический с синдромом холестаза.**

ВИН фагоцитарного типа.

- ✓ Желтуха более 1 месяца с волнообразным течением.
- ✓ Общ. билирубин 201,2 ммоль/л. БП более 10% от БО.
- ✓ ЩФ - до 419 Ед/л.
- ✓ ГГТ - до 610 Ед/л (до 1 месяца).
- ✓ Нейтропения в динамике.

Динамика данных серологического обследования

	ВПГ				ЦМВИ			Токсоплазмоз		
	IgM	IgG	КП	ИА%	IgG	КП	ИА%	IgM	IgG	ИА%
Мать	1:100	1:1600	-		1:3200	-		отр	200 МЕ/л	-
Ребенок 10.02.12.	отр	1:400	11,6	100	1:400	9,8	99	отр	195,5	26
28.02.12	отр	1:400	11,6	99	1:400	9,7	87	отр	70,1	34

Токсоплазмоз ЦНС

Множественные кисты головного мозга

Клиническая картина:

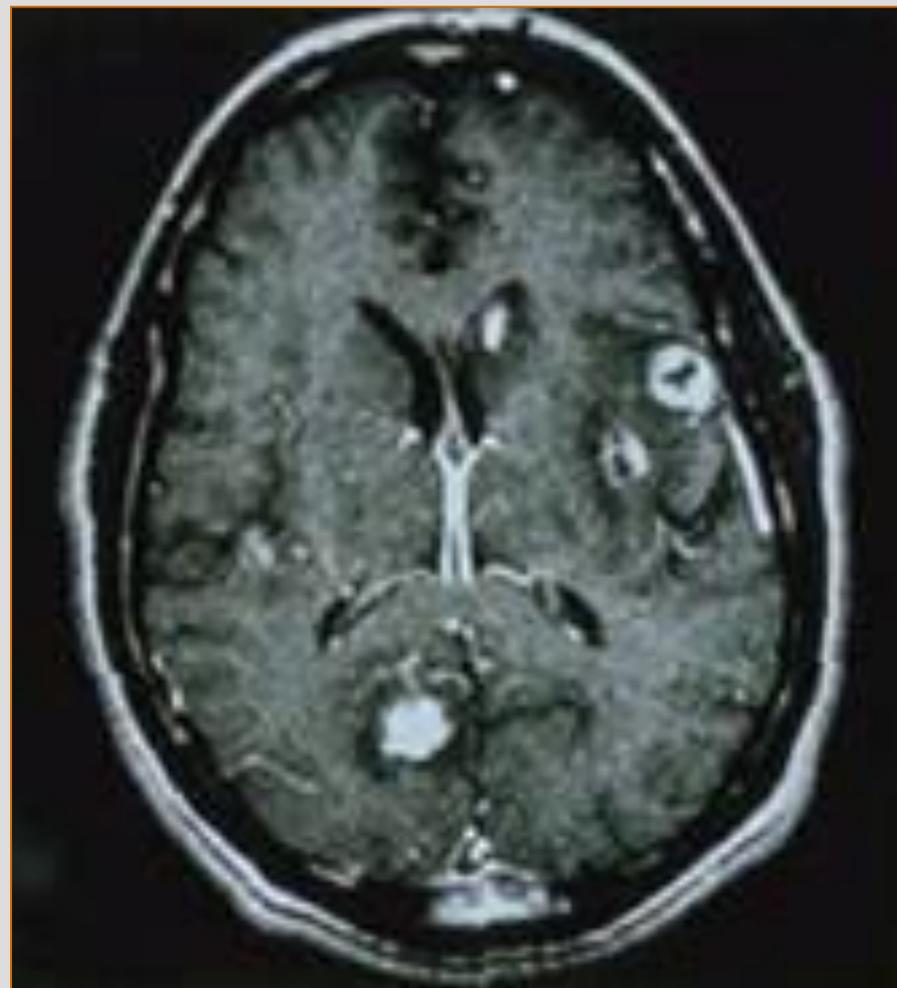
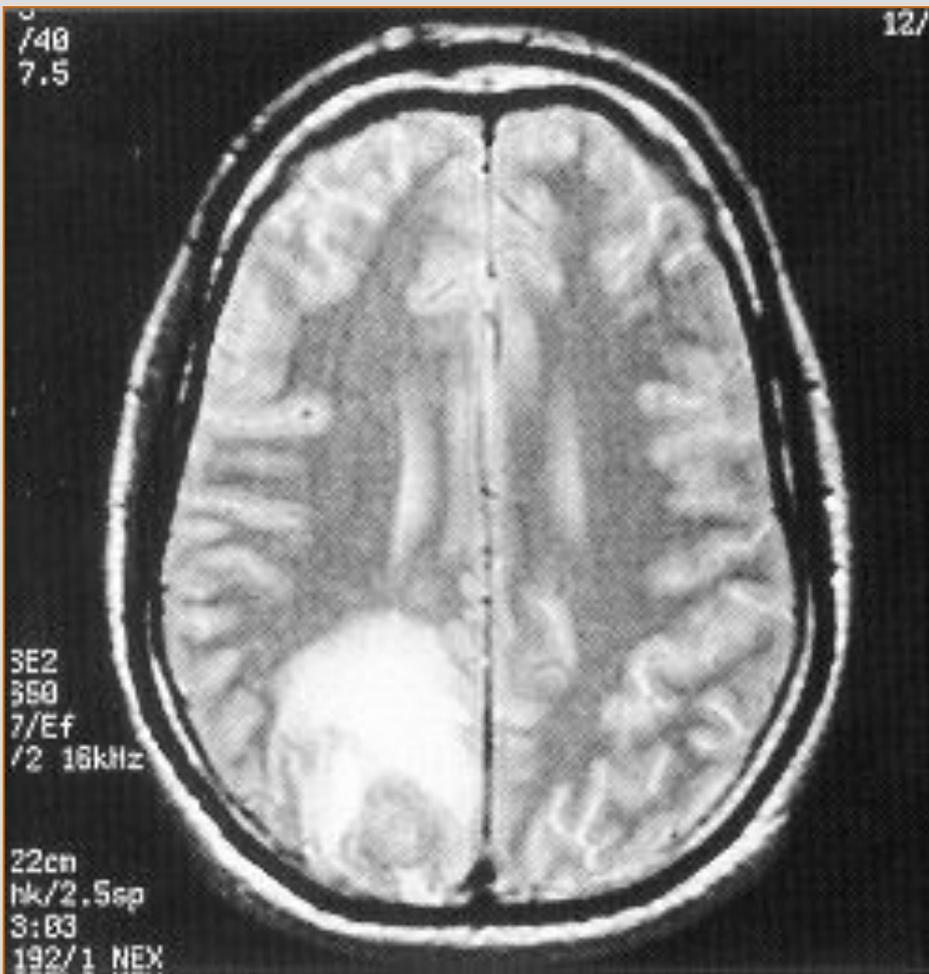
- ✓ нарушение сознания,
- ✓ головная боль, лихорадка, судороги,
- ✓ очаговые неврологические симптомы (монопарезы, гемипарезы, двигательные нарушения, парезы черепных нервов, дисметрия, выпадения полей зрения, афазия).
- ✓ повышение внутричерепного давления.

Диагностика

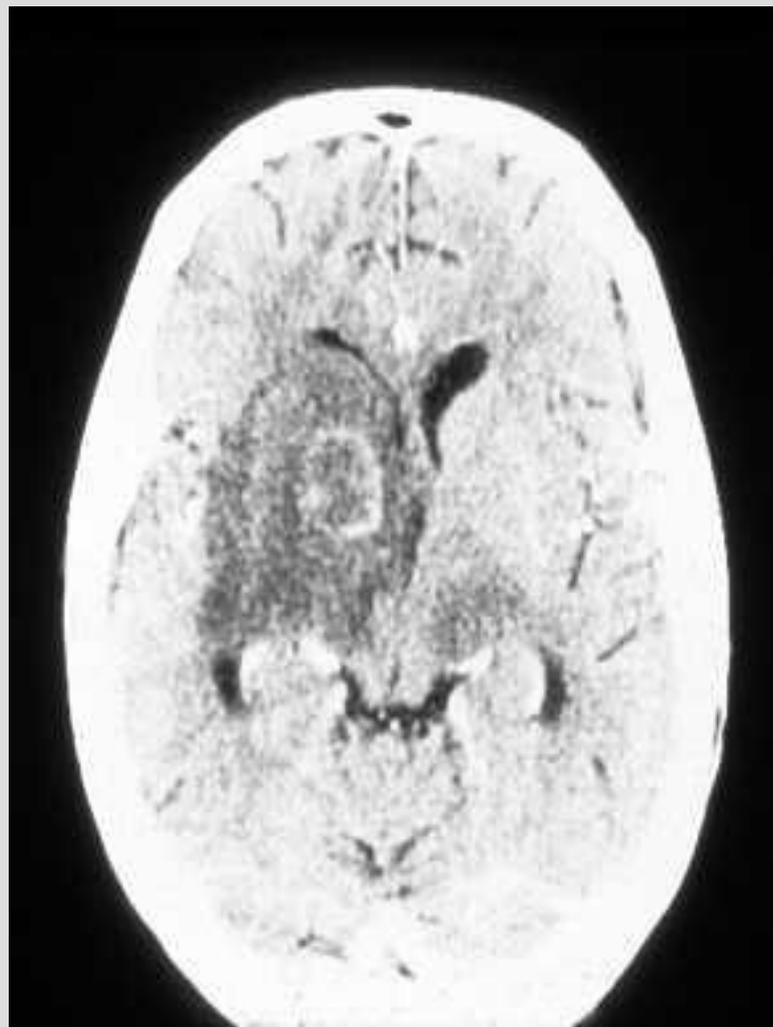
КТ или МРТ – множественные контрастные кольцевидные очаги,

IgM к токсоплазмам, низкий ИА IgG, ПЦР+,
биопсия головного мозга.

Токсоплазмоз головного мозга



Токсоплазмоз головного мозга



**Специфическое лечение
Протоколы диагностики, лечения и профилактики
внутриутробных инфекций
у новорожденных детей. Москва, 2002.**

Лечение эффективно в периоды циркуляции в крови **внецистных форм** паразита с последующей паразитемией при остром процессе.

На цистные формы препараты не действуют!

В полной санации от паразита необходимости нет, так как цистные формы (носительство) обеспечивают нестерильный иммунитет.

Важно своевременно обнаружить активацию для назначения повторных курсов терапии!

Показания для специфической терапии токсоплазмоза у детей (Ремингтон, Десмондс, 1990)

1. Очевидный врожденный токсоплазмоз

Общая длительность курса терапии - 1 год.

Первый вариант: 4-6 недель комбинация хлоридина, сульфадимезина и фолиевой кислоты (последняя 2 раза в неделю), затем 4-6 недель спирамицин (ровамицин)/клацид. Всего 4 курса.

Второй вариант: 6 месяцев комбинация хлоридина и сульфадимезина, затем до года - чередующиеся месячные курсы этих препаратов и макролидов.

После года - комплексная иммунореабилитация.

2. Очевидный врожденный токсоплазмоз
с доказательствами активного воспалительного
процесса (хориоретинит, менингоэнцефалит,
генерализованная инфекция, гепатит).
Лечение то же + кортикостероиды.

3. Субклинический врожденный токсоплазмоз,
доказанный серологически.
То же, что и при очевидном.

4. Здоровые дети без убедительного серологического подтверждения, но с доказанным активным приобретенным токсоплазмозом у матери.

4 недели комбинация хлоридина с сульфадимезином, 6 недель макролиды, затем – в зависимости от результатов обследования.

5. Здоровые дети с положительными результатами серологического обследования.

1 месяц - комбинация хлоридина и сульфадимезина, затем в зависимости от результатов обследования.

Препараты для лечения токсоплазмоза

Хлоридин (пириметамин, дараприм)

Доза в первые 2-3 дня нагрузочная - 2 мг/кг/сут в 2 приема, затем 1 раз в 2-3 дня - 1 мг/кг/сут.

Сульфадимезин – 50-100 мг/кг/сут в 2 или 4 приема.

Оба препарата - ингибиторы фолиевой кислоты, действуют синергично, но не оказывают влияния на внутриклеточные и инцистированные формы токсоплазм, поэтому лечение длительное.

Фолиевая кислота (кальция лейковорин).

Для предотвращения гематологической токсичности вышеописанных препаратов. Доза - 5 мг 2 раза в неделю.

Побочные эффекты хлоридина:

анорексия, рвота, диарея, боли в животе, тремор, атаксия, судороги, агранулоцитоз, апластическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, многоформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермонекролиз (синдром Лайелла).

Побочные эффекты сульфадимезина:

токсический нефроз; диспептический синдром; стоматит; гемолитическая анемия с повышением уровня непрямого билирубина - риск ядерной желтухи; агранулоцитоз, тромбоцитопения; тяжелые аллергические реакции.

Антибиотикотерапия макролидами острой формы и обострения хронической дает быстрый эффект.

При хронических формах вне обострения - не эффективна и приводит к нежелательным последствиям!

Иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты макролидов.

Способность не только накапливаться в ИК (гранулоциты, макрофаги, фибробласты), но и повышать их фагоцитарную активность (особенно, сумамед, ровамицин и клацид).

Метаболизируются в печени, не окисляясь цитохромом р450, не влияют на метаболизм других одновременно используемых препаратов.

Выводятся с желчью (80-90% сумамеда, спирамицина- ровамицина, вильпрафена), частично с мочой.

При беременности и кормлении грудью **разрешены с осторожностью** эритромицин, ровамицин, клацид.

Отсутствие перекрестной аллергии с β -лактамными антибиотиками.

Ровамицин (Спирамицин)

Природный 16-членный макролидный антибиотик

Формы выпуска

1,5 млн. МЕ №16 - дети 3 -18 лет

3 млн. МЕ №10 – взрослые



Действующее вещество – спирамицин¹, молекула которого состоит из 3 близких по химической структуре соединений.²

Спирамицин I (63%) R- H

Спирамицин II R - CO - CH₃

Спирамицин III R - CO - CH₂ - CH₃

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ровамицин. Рег. удостоверение - П №013418/01 от 29.12.2006 г.
2. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск : Фирма "Русич", 1998. – 302 с.

Более стойкое связывание с рибосомой возбудителя и длительный эффект

В отличие от 14-членных макролидов способен присоединяться сразу к 3 доменам 50S-субъединицы рибосомы.

Биодоступность не зависит от приема пищи.

Частота нежелательных лекарственных реакций 10%.

Минимальный риск развития лекарственных взаимодействий.

Дозировка

Дети старше 3 лет

(при массе тела 20 кг и более)

Таблетки
1,5 млн. МЕ

150-300 тыс. МЕ
на кг массы тела в сутки,
на 2-3 приема

Взрослые

Таблетки
3 млн. МЕ

По 1 таблетке
2 или 3 раза в сутки

Дозирование и способ применения

Дозировка спирамицина при респираторных инфекциях у детей ¹

Масса тела, кг	Дозировка спирамицина 1,5 млн МЕ	
	из расчета 150 тыс. МЕ/кг (средняя суточная доза)	из расчета 300 тыс. МЕ/кг (максимальная суточная доза)
20	1 табл. х 2 / день	2 табл. х 2 / день
30	1 табл. х 3 / день	2 табл. х 3 / день
40	2 табл. х 2 / день	2 табл. х 3 / день
50	2 табл. х 3 / день	2 табл. х 3 / день
60	2 табл. х 3 / день	2 табл. х 3 / день

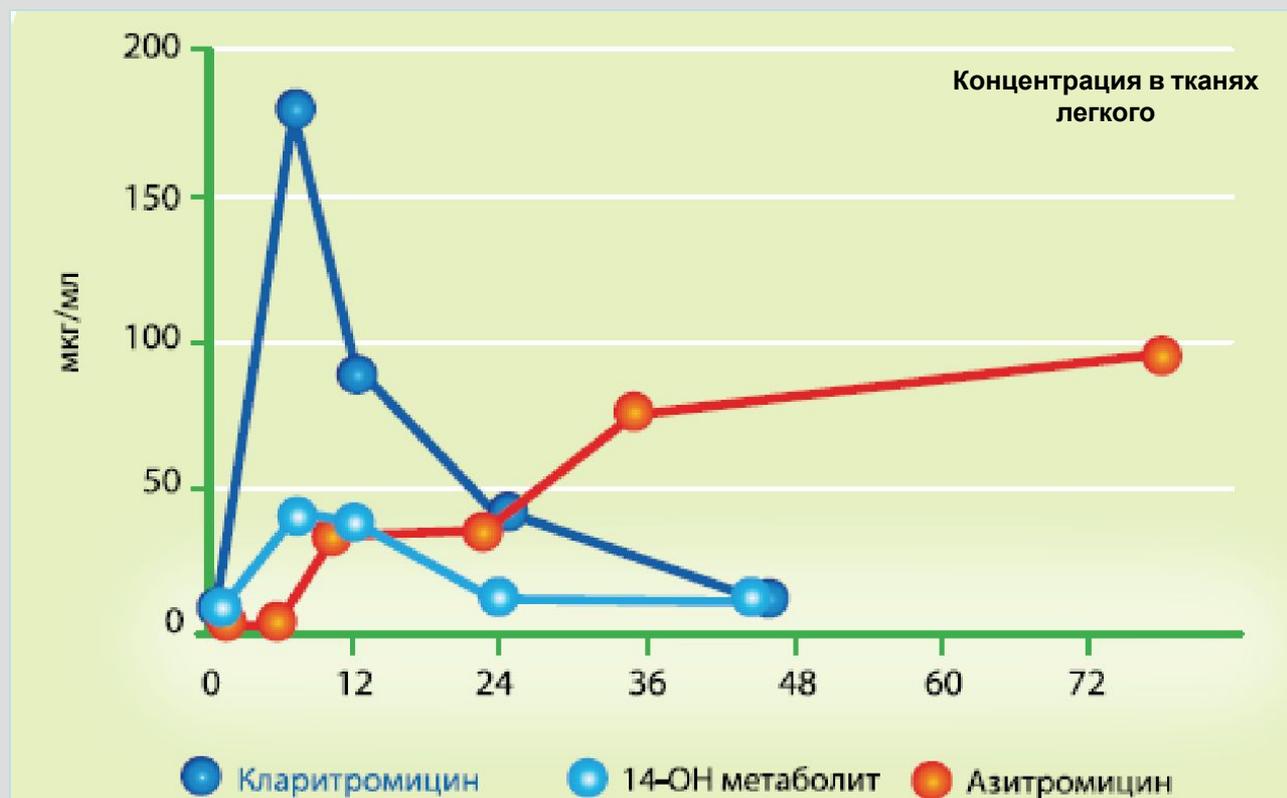
Примечание. Для пациентов с нормальной функцией почек: у детей от 6-8 лет следует применять таблетки только по 1,5 млн МЕ. У детей старше 6 лет суточная доза составляет от 150–300 тыс. МЕ/кг, которая делится на 2–3 приема до 6-9 млн. МЕ. Максимальная суточная доза у детей составляет 300 тыс. МЕ/кг, но в случае массы тела ребенка >30 кг она не должна превышать 9 млн МЕ (инструкция по применению лекарственного препарата Ровамицин®).

**Кларитромицин (Клацид) –
полусинтетический 14-членный макролид
с активным метаболитом**



In vivo кларитромицин и его метаболит действуют как синергисты в отношении *S.pneumonia*, *S.aureus*, и, особенно, *H. influenzae*, в 2-4 раза превышая активность in vitro.

Обеспечивает высокую и быстро нарастающую концентрацию в очаге инфекции, приводя к быстрому регрессу симптомов



Достигает пика концентрации в тканях через 6 часов

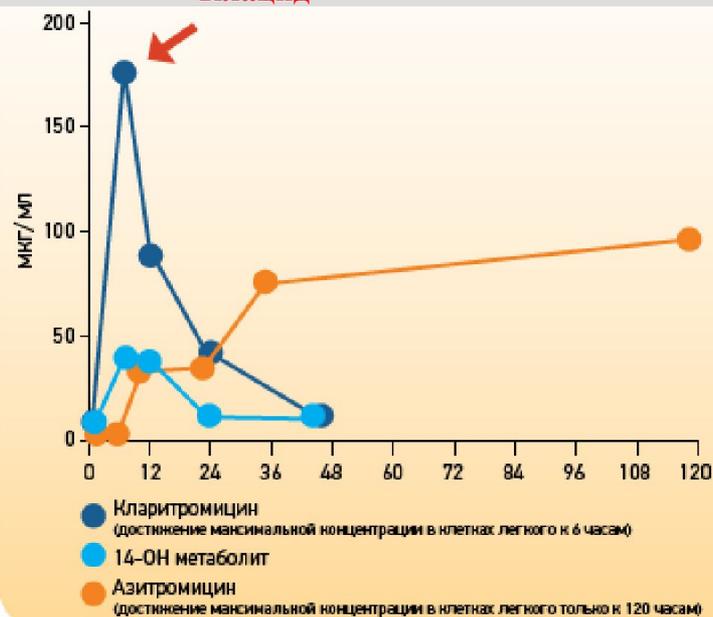
Благодаря высокой скорости достижения максимальных концентраций в тканях Клацид (кларитромицин) обеспечивает быстрый регресс симптомов

Клацид достигает максимальных концентраций в миндалинах через 4 часа¹



60 пациентов, перед тонзиллэктомией принимали кларитромицин 250 x 2 р per os 3 дня

Клацид

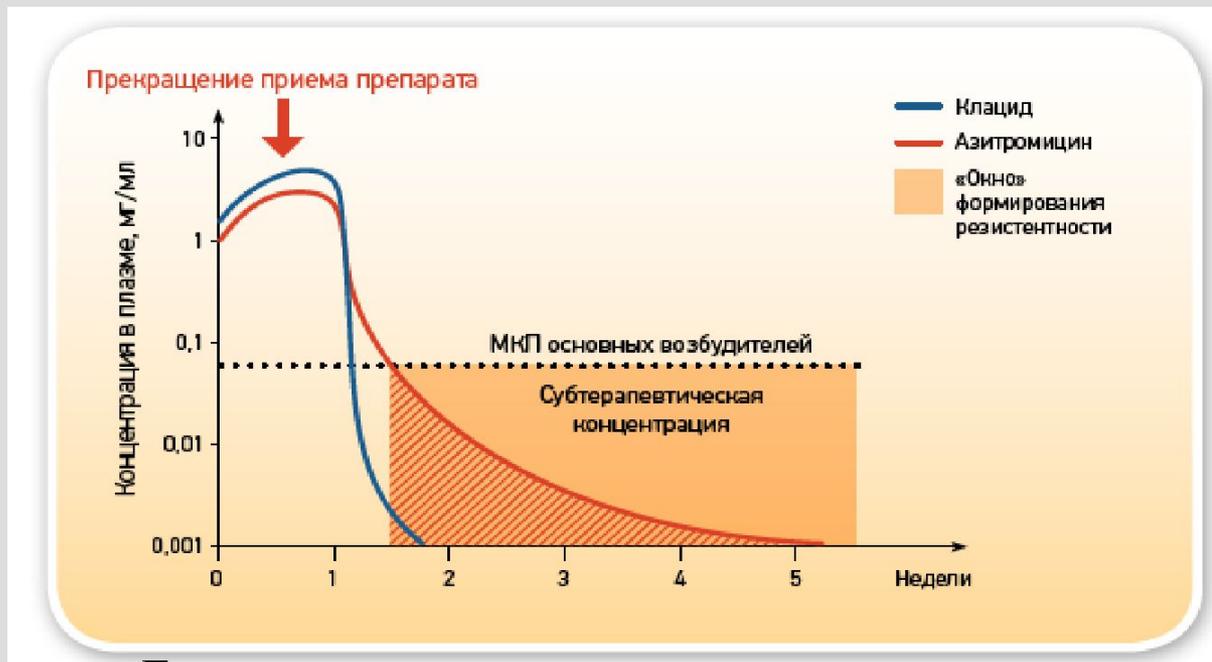


74% пациентов не испытывали боль в горле на вторые сутки терапии²

1. Fraschini F, et al. J Antimicrob Chemother 1991;27 Suppl A:61-65.

2. Farhat CK. Use of Clarythromycin in Respiratory Infections in Children. Modern Pediatrics. Vol .

Клацид эффективен при последующих приемах



Резистентность к антибиотику формируется, пока он находится в организме в субтерапевтических концентрациях.

Благодаря оптимальному периоду полувыведения из организма (3-7 часов) кларитромицин обеспечивает короткий период «окна резистентности».

Модифицировано по: Guggenbichler e.a. Supplement Infections in Medicine. 1997; 14: 15-22

Неантибиотические свойства кларитромицина (Клацида):

противовоспалительное,
иммуномодулирующее,
мукорегулирующее.

Отсутствие действия на Enterobacteriaceae



Иммуномодулирующее действие кларитромицина (Клацида)

- повышение фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов
- синергидный (взаимно усиливающийся) бактерицидный эффект при сочетании кларитромицина с компонентом сыворотки
- в присутствии кларитромицина увеличивается активность Т-киллеров

**«Клацид суспензия –
решение для пациентов с самого раннего возраста...»**

Дозировка рассчитана на массу тела ¹

Масса тела*, кг	Дозировка в чайных ложках (5 мл)	
	125 мг/5 мл 2 раза в день	250 мг/5 мл 2 раза в день
8–11	0,5	—
12–19	1	0,5
20–29	1,5	0,75
30–40	2	1

**У детей с массой тела менее 8 кг дозу подбирают
7,5мг/кг 2 раза в день**

Азитромицин (сумаamed)

1 день 10 мг/кг/сут. однократно, затем 5 мг/кг/сут.

Современная схема основана на свойствах азитромицина сохраняться в инфицированных тканях в течение 7 дней.

Курсовая доза (30 мг/кг) в 3 приема по 10 мг/кг однократно с интервалом в 7 дней (1 раз в неделю 3 недели).

Разовая доза может быть увеличена до 30 мг/кг.

Лечение новорожденных

Антибактериальная терапия в комплексе с интерферонотерапией, иммуноглобулинами, антиоксидантами.

Виферон 150 тыс. МЕ/ Генферон-лайт 125 тыс. МЕ по 1 свече 2 раза в сутки, затем поддерживающая терапия до 3 месяцев под контролем серологического обследования.

**Эффективность терапии –
снижение титров антител
при повышении индекса авидности.**

Антибиотики из группы макролидов 14 дней

Спирамицин (ровамицин) 100 мг/кг/сут. в 2 приема.

Кларитромицин (клацид) при массе до 8 кг - 7,5 мг/кг/сут.

Рокситромицин (рулид) 5-8 мг/кг/сут.

Азитромицин (сумамед) - 5 мг/кг в сутки в течение 10 дней или 10-30 мг/кг 1 раз в неделю 3-6 недель.

Профилактика внутриутробного токсоплазмоза

Санитарный метод предупреждения первичной инфекции беременных

Не пробовать сырой фарш.

Употреблять хорошо термически обработанное мясо.

Тщательно мыть овощи и фрукты, а также руки после работ с землей.

Санировать кошачьи испражнения.

Специальные методы:

выявление группы риска - неиммунных женщин

Обследование всех женщин до наступления беременности и во время нее.

Назначение инфицированным во время беременности соответствующей терапии.

Диспансерное наблюдение

Проводится за детьми с острыми формами и инфицированными «практически здоровыми» от матерей с первичным инфицированием во время беременности до десятилетнего возраста.

Заключается в регулярном клиничко-иммунологическом обследовании для профилактики возможной трансформации инфицирования в заболевание!

Клинический пример 5.

<p>У матери и отца рецидивирующая ВПГ-инфекция (2 рецидива в год, в т.ч. во время беременности) Животных в доме нет</p>	<p>Синдром нарушения противоинфекционной защиты у родителей (СНПЗ)</p>
<p>Масса тела при рождении 4584 г. Иктеричность 3 недели, петехии на лице, СДД, тетрапарез. БЦЖ-М.</p>	<p>TORCH-синдром</p>
<p>УЗИ: гепатоспленомегалия, реактивные изменения в печени, поджелудочной железе, пиелозктазия справа</p>	<p>Малые аномалии, неспецифическое системное поражение сосудов Диагноз: ВУИ (ВПГ-инфекция) хроническое течение с поражением ЦНС, правой почки, печени.</p>

Серологическое исследование

Возраст ребенка - 1 месяц					Диагноз: ВУИ (токсоплазмоз, ВПГ, ЦМВИ?) хроническое течение, активация с поражением ЦНС, правой почки, печени.
Инфекция		Мать	Ребенок	Норма	
ЦМВ	IgM	отр.	отр.	отр.	
	IgG	1:2000	1:900	1:200	
ВПГ	IgM	отр.	отр.	отр.	
	IgG	1:2200	1:2400	1:200	
Токсоплазмоз					
IgM		отр.	ПОЛОЖ.	отр.	
IgG		110 МЕ/л	160 МЕ/л	0-40 МЕ/л	

После 2 курсов ровамицина 150 тыс.МЕ/5 кг/сут.
 (750 тыс. МЕ, ½ табл., в 2 приема, независимо от еды) 7 дней
 и виферона 150 тыс. МЕ по убывающей схеме 2 месяца

Возраст ребенка - 1 месяц 2 недели				Диагноз: ВУИ (токсоплазмоз, ВПГ, ЦМВИ?) хроническое течение, ремиссия.
Инфекция	Мать	Ребенок	Норма	
ЦМВ IgM IgG			отр. 1:200	
ВПГ IgM IgG			отр. 1:200	
Токсоплазмоз IgM IgG	отр. 100 МЕ/л	отр. 50 МЕ/л	отр. 0-40 МЕ/л	

Клинический пример 6

У женщины 31 года 5 многоплодная беременность

2 роды (3 м/а) в сроке 31-32 недели
Рецидивирующая ВПГ-инфекция (2 рецидива в год, во время беременности не было). Хр. тонзиллит. Угроза прерывания. ОРВИ перед родами.

Животных в доме нет. **К токсоплазмозу – отр.!**

Синдром нарушения противoinфекционной защиты у матери (СНПЗ) ВИН, компенсированная.

Высокий антенатальный риск ВУИ.

Мальчику 1 мес.13 дней - 1 из двойни с массой 1330г.

2 – умер в возрасте 25 дней от тампонады сердца (перикардит, лептоменингит, гиперлейкоцитоз, динамическая непроходимость).

TORCH-синдром

С 7 суток в отделении недоношенных в тяжелом состоянии

- ✓ Интоксикация.
- ✓ ЗВУР.
- ✓ Угнетение ЦНС.
- ✓ Лейкоцитоз нейтрофильный до 21 тыс. кл/мкл.
- ✓ Анемия 2-3.
- ✓ Отечный синдром при низком общем белке.
- ✓ НСГ: угроза ПВЛ, затем двусторонняя ПВК 2 ст., СЭК. СДД.

- ✓ С 8 дня гипербилирубинемия без цитолиза.
- ✓ В динамике: БП – более 10% от БО,
повышение ГГТ - холестаза.
- ✓ ООО после 1 месяца, дисметаболические изменения миокарда.
- ✓ УЗИ: каликопиелозектазия левой почки.
- ✓ ОРИ.

**Поражение ЦНС, сердца, почек, печени,
иммунной системы**

Результаты обследования на ВУИ

Возраст	ВПГИ				ЦМВИ				Токсоплазмоз		
	IgM	IgG	КП	ИА	IgM	IgG	КП	ИА	IgM	IgG	ИА
10 дней	-	1:400	22,8	99%	-	1:400	11,3	68%	-	220 МЕ/л	50%
1 месяц (после Зовиракса, и ИГ в/в)	-	1:400	13	100	отр	1:400	15,6	23%	-	107,1 МЕ/л	15%
Мать				89%				89%	-		-

Диагноз

ВУИ (токсоплазмоз, ЦМВИ) хроническое течение активная фаза с поражением респираторного тракта, ЦНС, левой почки, печени (гепатит первично хронический с минимальной активностью синдрома холестаза), тяжелая форма.

Лечение

1. Зовиракс в/в 10 дней, затем супрессивный курс в дозе 20 мг/кг/сут энтерально в 2-3- приема 2 раза в неделю 1 месяц.
2. ИГ в/в №5.
3. Генферон-лайт 125 тыс МЕ 2 свечи в день 10 дней, затем по убывающей схеме 1 месяц.
4. Клацид 7,5 мг/кг массы (м. 2000г.) - $\frac{1}{4}$ ч.л. 2 раза в день) 10 дней, затем через 1 неделю
5. Сумаamed 10мг/кг/сут. (20 мг, 1/6 т.) 1 раз в неделю 6 недель.
6. Урсофальк 15 кап. на ночь 1 месяц.

Лечение хронического токсоплазмоза у детей

Этап лечения	Срок	Задача	Лечебные мероприятия
1.Подготовительный	от 1 месяца	Иммуно- коррекция	<p>До 3 лет Виферон, Генферон-лайт + ИРС19</p> <p>С 3 лет Имунорикс +Имудон, ИРС19</p> <p>После 4 лет +Циклоферон +Имудон, ИРС19</p>

2. Базисный

14 и
более
дней

Антибактериальная
терапия

Макролиды
+продолжение
курса подобранного
иммуномодулятора.
+ по показаниям,
метаболические
препараты
(Элькар, Корилип,
Вобэнзим и др.).

<p>3. Восстановительный</p>	<p>2 года и более</p>	<p>Профилактика рецидивов и полиорганности поражений, формирование длительной ремиссии.</p>	<ul style="list-style-type: none">✓ Поддержание противoinфекционной защиты организма.✓ Восстановление биоценоза кишечника.✓ Профилактика интеркуррентных заболеваний.✓ Семейная реабилитация.
-----------------------------	-----------------------	---	--

Пробиотики на основе штамма бацилл

**Количественно
умеренная непродолжительная
фиксация бацилл на слизистой желудка**

**Активация
макрофагов**

**Участие
в процессах пищеварения
(продукция протеаз, амилаз,
липаз и др. ферментов)**

Антитоксическое действие

**Индукция
эндогенного интерферона**

**Синтез
аминокислот**

**Усиление синтеза
иммуноглобулинов**

**Ингибирование
патогенных микроорганизмов
(продукция лизоцима,
антибиотиков),
конкуренция с патогенными
бактериями)**

**Прямое антагонистическое действие
в отношении широкого спектра возбудителей
при антибиотикоассоциированных диареях (ААД)**

- ✓ *Clostridium difficile*
- ✓ *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*
- ✓ *Klebsiella pneumoniae*
- ✓ *Pseudomonas aeruginosa*
- ✓ *Salmonella typhimurium*
- ✓ *Yersinia enterocolitica*
- ✓ *Escherichia coli*
- ✓ *Staphylococcus aureus* и др., а также: *Shigella dysenteriae*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliae*

Механизм действия

Действие в просвете.

Антитоксический эффект.

Противомикробное действие.

Модуляция кишечной флоры.

Метаболическая активность.

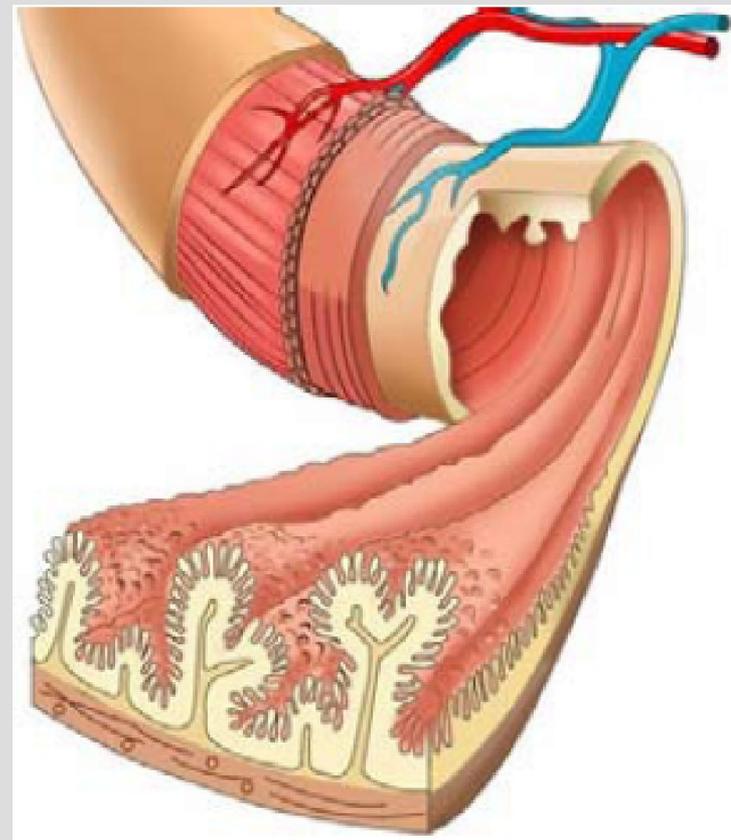
Трофическое действие.

Ферментативная активность.

Усиление иммунной защиты.

Действие на слизистую оболочку.

Противовоспалительное действие.





Детям от 1 года до 3 лет:

1 саше 2 раза в сутки.

Старше 3 лет:

1 саше 2-3 раза в сутки 5-10 дней.



- ✓ Принимать за час до еды.
- ✓ Содержимое развести в небольшом количестве жидкости.
- ✓ Не смешивать с горячими напитками.
- ✓ Можно подмешивать в молочные и фруктовые смеси.

Бактисубтил®: способ применения и дозы

Детям старше 7 лет по 1-2 капсулы 2-3 раза в день.

Подросткам по 2 капсулы 2-4 раза в день 7-10 суток .

- ✓ За 1 час до еды.
- ✓ Нельзя запивать горячей жидкостью.

Побочное действие не выявлено.

Бактисубтил®

Действующее начало: спорообразующие бактерии *Bacillus cereus* (IP 5832), 1 млрд. КОЕ в каждой капсуле.

Штамм *Bacillus cereus* (IP 5832) полностью охарактеризован и депонирован в американской коллекции клеточных культур под номером ATCC14893.

Препарат прошел исследование по контролю безопасности: 02.03.2007 (ГИСК им. Л.А. Тарасевича).

Бактисубтил®

Споры бактерий *Bacillus cereus*, содержащиеся в препарате, устойчивы к действию желудочного сока.

Прорастание в вегетативные формы бактерий происходит в кишечнике.

Ингибируют рост патогенной флоры за счет конкуренции.

Высвобождают ферменты, расщепляющие углеводы, жиры, белки с образованием кислой среды, препятствующей процессам гниения.

Препятствует нарушению синтеза витаминов группы В и Р в кишечнике.



Благодарю за внимание!