

УДК 616.995.132.8

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТОКСОКАРОЗА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Г.Е. ХОЛОДНЯК*

Токсокароз – заболевание, вызываемое миграцией личинок *Toxocara canis*, с длительным рецидивирующим течением и полиорганными поражениями. Источником инвазии являются собаки, пораженность которых токсокарами достигает 90%. Проблема связана с высокой численностью собак при абсолютном несоблюдении правил их содержания, что приводит к загрязнению внешней среды, высокому риску инфицирования и стабильно высокой заболеваемости детей. Яйца *Toxocara canis* в желудке освобождаются от оболочки, затем личинки внедряются в слизистую тонкой кишки, в сосуды с последующей миграцией в печень, сердце, легкие, головной мозг, глаза и другие органы. Морфологически в печени, почках, миокарде, мозге образуются гранулемы, в центре которых располагаются личинки. Возможно развитие системных васкулитов. Ведущее значение в развитии проявлений болезни имеют аллергические реакции.

В Тульской области высокая распространенность токсокароза. Среди впервые обследованных в период 2001–2006 гг. (3081 человек) антитела к *Toxocara canis* выявлены у 728 пациентов (пораженность 23,6%). В то же время диагноз был установлен только у 194 из 728 (26,6%) серопозитивных пациентов, у 6,3% обследованных. Диагностика токсокароза очень сложна ввиду полиморфизма и неопределенности клинических проявлений. Своевременный диагноз и назначение специфической терапии скорее исключение, чем правило.

Клинические проявления токсокароза у детей имеют свои особенности, более затрудняющие диагноз. Неопределенность анамнеза, жалоб и стадийности клинической картины, которая маскируется симптомами общей интоксикации, вынуждают прибегать к многочисленным лабораторным исследованиям, консультациям специалистов различного профиля. Клинические проявления инвазии часто маскируются сопутствующими заболеваниями или обострением предшествующих. Признаки поражения печени приводят таких пациентов в отделение гепатитов. Интерпретация данных лабораторного обследования ребенка должна быть осторожной. Объективными причинами ложноположительных или ложноотрицательных результатов серологических исследований могут быть возрастные и индивидуальные особенности иммунологического статуса [1–5].

Цель работы – определение алгоритма диагностики токсокароза в повседневной практике педиатра.

Не решена проблема терапии токсокароза у детей, не разработаны схемы, учитывающие терапевтическую эффективность противогельминтного действия, переносимость и нежелательные эффекты различных препаратов и их сочетаний. Не определен комплекс патогенетической терапии, учитывающий особенности возраста, выраженность органических поражений и аллергических реакций, иммунного ответа ребенка.

Исходя из требований повседневной клинической практики по диагностике и лечению токсокароза у детей, поставлены задачи: определить алгоритм клинико-лабораторной диагностики; с этой целью: оценить факторы риска заболевания; изучить и систематизировать клинические варианты; изучить характер и степень поражения печени при токсокарозе; оценить диагностическую значимость иммунологических реакций у больных с различными органическими поражениями. А также изучить клиническую эффективность и побочные эффекты антигельминтных препаратов «Мебендазол» и «Альбендазол»; определить оптимальную схему терапии в зависимости от тяжести клинических проявлений, возраста, иммунного статуса ребенка; в процессе длительного динамического наблюдения за пациентами определить прогноз заболевания.

Объем и методы исследования. В период с 2000 по 2007 год под наблюдение Тульского детского гепатологического центра поступил 181 ребенок в возрасте от 1 год 11 месяцев до 16 лет с диагнозом направившего учреждения «токсокароз?». Поводом для направления на стационарное обследование служили характерные симптомы болезни или их сочетания. У 165 (91,2%) детей была эозинофилия, у 131 (72,4%) – абдоминальный синдром,

чаще сопровождавшийся увеличением размеров печени, у 105 (58%) – постоянно рецидивирующий легочной синдром, у 36 (19,9%) – поражение кожных покровов. В результате клинико-лабораторного обследования диагноз подтвержден нами у 133 детей. 48 детей составили группу сравнения.

Методы исследования. В рамках сплошного скринингового обследования у всех детей с предварительным диагнозом «токсокароз?» изучался эпидемиологический анамнез, проводилось комплексное обследование, включавшее клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов. Этиологическое подтверждение предусматривало обнаружение в сыворотке крови антител к токсокарам методом ИФА. Использовалась тест-система Тиаскар-стрип («Вектор-БЕСТ», Новосибирск). Оценивали биохимические показатели крови: общего билирубина и его фракций, общего белка, белкового спектра, активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и ряда иных показателей. Иммунный статус больных изучали в тестах клеточного и гуморального иммунитета. УЗИ органов брюшной полости и доплерографию сосудов печени и селезенки проводили на аппаратах «Алока-630» (Япония) и «Лоджик-7» фирмы «Дженерал Электрик» с конвексным датчиком, имеющим частоты 5,0–6,0 МГц. Рентгенологическое обследование вели на аппарате мощностью 50 кВт, КРД-СМ 50/125-1 «Спектр Ап» В рамках дифференциально-диагностического поиска назначали дополнительные анализы, включая реакции RW и микрореакции с кардиолипидным антигеном, маркеры вирусов гепатитов anti-HCV и HBs Ag, anti-HIV. При необходимости спектр исследований расширяли по клиническим показаниям (исключение паразитозов, вирусных и бактериальных инфекций).

Статистическую обработку результатов вели по критерию Стьюдента по программе Microsoft Statistica, Statson, версия 6.0, с расчетами средней и ошибки средней (M+m), критерия Пирсона и др. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Дети с токсокарозом проживали в городе Туле – 89 человек (67%), в районных центрах и в сельской местности Тульской области – 44 (33%). У всех детей в сыворотке крови выявлены антитела к токсокарам: в титре 1:800 и более у 132, 1:400 – только у одного. Среди больных преобладали мальчики – 85 (64%), девочек было 48 (36%). Возрастной состав детей от 1 года 11 месяцев до 16 лет (табл. 1).

Таблица 1

Половозрастная характеристика больных токсокарозом

Возраст	Девочки (n=48)	Мальчики (n=85)	Число больных 133
1-3 года	13	13	26
4-6 лет	13	26	39
7-9 лет	5	25	30
10-12 лет	10	16	26
13-15 лет	7	5	12

Среди больных высока доля детей младшего возраста от 1 до 3 лет составили 19,5%, от 1 до 6 лет – 48,9%. С 4 лет статистически достоверно преобладание среди больных мальчиков ($p < 0,001$) (табл. 2). В эпидемиологическом анамнезе 105 из 133 (79%) детей были верифицированы сведения о геофагии и наличии в доме собаки, причем факторов риска инфицирования у мальчиков достоверно больше ($p < 0,007$).

Клиническая характеристика. Глазная форма обнаружена офтальмологом у одного ребенка, смешанная форма (поражение глаз с инвазией внутренних органов) верифицирована у 5. Висцеральная форма токсокароза диагностирована у 127 (95,5%) детей. У больных были выражены различные клинические проявления и/или их сочетания: бронхолегочный синдром, поражение печени, рецидивирующая лихорадка, аллергический дерматит, лимфаденопатия, астено-вегетативный синдром и др. (табл. 3). У 50 из них (39,4%) определяющим был бронхолегочный синдром, у 61 (48,0%) – поражение печени, у 16 (12,6%) – прочее. Поражение бронхолегочной системы диагностировано у 50 (39%) детей. Среди них 14 (28%) девочек, 36 (72%) мальчиков. Бронхиальная астма диагностирована у 9 (18%) мальчиков, у одной (2%) девочки. Показатель титра антител к токсокарам в ИФА у детей с преимущественным поражением бронхолегочной системы составил от 1:800 до 25 600. Чаще встречался показатель 1:800 – у 21 (42%) ребенка, титр 1:1600 – у 13 (26%), 1:3200 – у 7 (14%), 1:6400 – у 5 (10%), 1:12800 – у 2 (4%), 1:25600 – у 2 (4%). Брон-

* Детский гепатологический центр, ДГБ № 3, Тула

холеговой синдром подтверждался рентгенологическим исследованием: у 13 (26%) больных – картина бронхолегочной инфильтрации, у 12 (24%) – эозинофильные инфильтраты, у 25 (50%) – усиление легочного рисунка. Бронхолегочный синдром у 27 (54%) детей сопровождался субфебрильной температурой, у 14 (28%) – гепатомегалией, у 6 (12%) – дерматитом, у 41 (82%) выявлена эозинофилия, у 4 (8%) – лейкоцитоз, у 6 (2%) – анемия.

Таблица 2

Эпидемиологический анамнез детей в зависимости от пола, возраста и способа заражения

Возраст	Девочки n=38			Мальчики n=67		
	Геофагия	Наличие собаки	Геофагия, Наличие собаки	Геофагия	Наличие собаки	Геофагия, Наличие собаки
1-3 года n=23 (21,9%)	4	0	8	5	1	5
4-6 лет n=35 (23,3%)	2	4	7	10	5	7
7-9 лет n=22 (20,9%)	1	2	1	6	11	1
10-12 лет n=19 (18,1%)	1	4	1	2	6	5
13-16 лет n=6 (5,7%)	1	2	0	0	2	1

Таблица 3

Частота клинических и лабораторных признаков у детей с подтвержденной висцеральной формой токсокароза

Признаки	Количество абс %
Бронхолегочный синдром	50 38,5
Гепатомегалия и/или повыш. АЛТ, АСТ	61 45,9
Лимфаденопатия	30 24,0
Рецидивирующая лихорадка	42 33,0
Кожные проявления	37 29,0
Анемия	19 15,0
Лейкоцитоз	23 18,0
Эозинофилия периферической крови	105 83,0

Поражение печени отмечено у 61 больного токсокарозом (45,9%), в том числе у 35 (57%) мальчиков и 26 (43%) девочек. Среди больных этой группы частые эпизоды болей в животе отмечались у 28 (46%) детей, субфебрилитет у 25 (41%), лимфаденопатия у 11 (18%), Гепатомегалия пальпаторно и эхографически диагностирована у 43 (70%) из них. В этой группе детей констатируется повышение активности печеночных ферментов АЛТ и АСТ до 2 норм у 18 (30%), повышение активности щелочной фосфатазы у 58 (95%), диспротеинемия за счет повышения χ -фракции глобулинов – у 52 (85%). Изменения периферической крови отмечены у 46 (75,4%): анемия – у 5 (8%), лейкоцитоз – у 4 (6,6%), эозинофилия – у 41 (67,2%), анемия и лейкоцитоз – у 2 (3,2%), повышение СОЭ – у 11 (18%). Титр антител к токсокарам у больных с признаками поражения печени составил от 1:800 до 1: 25 600 (табл. 4). У 21 больного (34,4%) титр составил 1:800. У 40 (65,6%) определен высокий уровень специфических антител – от 1: 1600 до 1: 25 000, максимально высокие титры (1: 25 600) – почти у 10% детей (у 6 из 61).

Таблица 4

Титры антител у детей с поражением печени (n = 61)

Титр АТ в ИФА	Девочки	Мальчики	Всего %
1:800	8	13	21 34,4
1:1600	4	10	14 23,0
1:3200	2	6	8 13,1
1:6400	5	3	8 13,1
1:12 800	4	0	4 6,6
1:25 600	3	3	6 9,8

Эхографически у 35 из 61 (57%) обследованных по поводу увеличения печени подчеркнут сосудистый рисунок, у 10 (16%) выражена мелкозернистость структуры паренхимы, у 8 (13%) нарушено соотношение долей. Рост размеров селезенки отмечен у 10 (16%) обследованных. При дуплексном сканировании сосудов печени и селезенки отмечали ускорение кровотока и умерен-

ное расширение воротной вены, рост объемного кровотока по печеночной и воротной венам, печеночной и селезеночной артериям, у 7 (14%) лиц выявлен 3-фазный тип кровотока, у 11 (18%) – периваскулярная инфильтрация сосудов.

Клиническая эффективность антигельминтных препаратов. После постановки диагноза «токсокароз» лечение велось в стационаре детского гепатологического центра в блоке для детей с паразитарными заболеваниями, с обеспечением регулярного наблюдения и повторных плановых госпитализаций. Эффективность терапии оценивали на основании клинических признаков, нормализации содержания эозинофилов, снижения титров (до 1:400 и ниже) или элиминации антител к токсокарам. В истории болезни и в карте индивидуального наблюдения больного регистрировались все побочные эффекты препаратов, проводилась их оценка и при необходимости модификация схемы лечения. Мы сравнивали эффективность вариантов базисной терапии с использованием в качестве ларвицидных средств альбендазола и мебендазола (табл.5). Альбендазол назначали в суточной дозе 10 мг/кг массы тела в два приема в течение 10 дней, мебендазол в суточной дозе 5-10 мг/кг массы тела в течение 10 дней. По показаниям проводили повторные курсы терапии, корректировали патогенетическую терапию.

Альбендазол получали 72 ребенка. До лечения титры антител составляли от 1:1 600 до 1:25 600. Положительный результат после первого курса терапии отмечен у 60 (83,3%) человек. Это подтверждено клиническими данными, снижением титра антител в 2-3 раза, снижением количества эозинофилов в среднем в 1,5 раза. У 12 человек (16,7%) снижения титров не отмечено, но уменьшилось в 2 раза процентное содержание эозинофилов. После второго курса (60 человек) у всех больных наступило дальнейшее снижение титра антител, у 24 (40%) из них антитела не обнаружены (исходный титр от 1:1 600 до 3 200), констатируется выздоровление. У 36 лиц (60%) нормализовалось содержание эозинофилов. Третий курс лечения получили 36 (50%) человек (первоначальный титр антител от 1: 3200 до 25600). После лечения у 30 (83,3%) из них наступило выздоровление, антитела не обнаружены. При приеме альбендазола побочного действия нет, переносимость хорошая.

Вермокс получали 33 ребенка. До лечения титры антител составляли от 1:800 до 1: 1 600. После первого курса лечения положительный результат, в том числе снижение титра антител и процентного содержания эозинофилов, отмечен у 21 (63,6%) больных. У 12 (36,4%) человек снижения титров антител не было. После второго курса лечения вермоксом (15 пациентов) у 9 (60%) зафиксировано дальнейшее снижение титров антител. Третий курс получили 9 (27,3%) детей. После лечения у трех детей антитела не обнаружены (исходный титр 1:800), у 6 титр антител оставались прежними: от 1:800 до 1: 1600.

После завершения 1-го курса лечения альбендазолом и мебендазолом выздоровление не наступило ни у кого. После завершения 2-го (и при необходимости 3-го) курса клиническое выздоровление с элиминацией специфических антител констатируется у 90% получавших альбендазол и у 12,5% – мебендазол. Более высокая эффективность альбендазола статистически достоверна ($p < 0,007$). Во время лечения вермоксом у 6 (18,2%) больных имелось побочное действие: тошнота, снижение аппетита, субиктеричность кожи и склер, повышение общего билирубина до 2 норм за счет непрямой фракции. С учетом показаний пациенты получали различные варианты комплексной терапии, включающей гепатопротекторы (урсофальк, гепабене), ферменты (фестал, панкреатин, креон), с учетом рекомендаций аллерголога – иммунокорректирующие (полиоксидоний, ликопид) и антигистаминные препараты (супрастин, зиртек) с выраженным клиническим эффектом.

Выводы. Диагноз токсокароза требует тщательной оценки анамнеза, клинических и лабораторных данных, консультативной помощи педиатров смежных специальностей. Висцеральная форма токсокароза диагностирована нами у 127 детей. Подтверждением диагноза служило обнаружение в динамике специфических антител в диагностических титрах (от 1: 800 до 1: 25 600). В эпидемиологическом анамнезе у 105 из 133 (79%) детей отмечен пикализм в виде геофагии и/или в доме находилась собака, факторов риска инфицирования у мальчиков достоверно больше ($p < 0,007$). У 50 (39,4 %) больных висцеральным токсокарозом определяющим был бронхолегочный синдром, у 61 (48,0%) – поражение печени, у остальных 16 (12,6%) – различные клиниче-

ские проявления и/или их сочетания (аллергический дерматит, лимфаденопатия, астено-вегетативный синдром, стойкий субфебрилитет и другие). У больных с бронхолегочным синдромом при первичном исследовании титра к токсокарам чаще встречается показатель 1:800. Титр антител к токсокарам у больных с признаками поражения печени составил от 1:800 до 1:25 600 (табл. 4). Чем выше титр антител к токсокарам, тем чаще преобладают поражение печени и абдоминальные боли, при более низких титрах специфических антител доминирует поражение бронхолегочной системы. Поражение печени при токсокарозе документируется у 46% больных, соответствует давности и степени тяжести заболевания и может характеризоваться признаками диссеминированного эозинофильного гранулематоза, токсического гепатита, постнекротического фиброза. В схему терапии показано включение препаратов, корректирующих иммунитет (ликопид, полиоксидоний), по показаниям – гепатотропных средств, антигистаминных препаратов

Литература

1. Бабченко И.В. и др. // Педиатрия. – 2002. – Т. 22. – С. 41–43.
2. Лысенко А.Я. и др. Токсокароз М., 2002. – С. 23–28.
3. Лысенко А.Я. и др. Клиническая паразитология. – Женева: ВОЗ, 2002. – 734 с.
4. Московская И.А. // Болезни печени у детей. – Тула, 2007. – 509 с.
5. Мельникова Л.И. // Мат-лы 1-ой межд. юбил. конф. – Томск, 2001. – С. 51–53.

УДК 618.2/3; 616.36-002

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИТЕЛ К СТРУКТУРНЫМ И НЕСТРУКТУРНЫМ БЕЛКАМ HCV У ДЕТЕЙ С УГРОЗОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.А. МОСКОВСКАЯ, В.А. НАУМОВА, В.Н. НЕРОНОВ,
В.Н. ГРАЖЕВСКИЙ, Г.Е. ХОЛОДНЯК, С.И. ВИННИКОВА,
Н.В. РЫБАКОВА, О.И. САВКИНА, И. В. МАКСИМОВА*

Этиологическая диагностика вирусного гепатита С основана на обнаружении в сыворотке крови специфических маркеров вируса гепатита С: антител anti-HCV и маркера репликации – вирусной рибонуклеиновой кислоты RNA HCV. С целью обнаружения антител, образующихся в ответ на переданную новорожденному и реализованную инфекцию, мы определяли в динамике концентрацию anti-HCV IgG к структурным и неструктурным белкам вируса гепатита С. Структурный core белок формирует нуклеокапсид вируса. Неструктурные белки NS 3-5 ответственны за репликацию вируса. На появление этих белков иммунная система отвечает синтезом специфических антител anti-HCV IgG core и anti-HCV IgG NS 3-5. Серологическими методами дифференцировать «материнские» и «собственные» антитела младенца, которые синтезируются именно его иммунной системой в ответ на вертикальную инфекцию, невозможно. На фоне элиминации материнских антител при реализации врожденной инфекции ребенок формирует свои антитела, концентрация которых нарастает, что может служить признаком инфицированности и необходимости экстренной противовирусной терапии.

Оценка динамики велась по индивидуальным и по средним значениям показателей. Учитывая отличие распределения от нормального, центральные тенденции показателей представляли в виде медиан, в качестве меры изменчивости (рассеивания) использовали квартили (Q25, Q75) и размахи (min, max). Показатели рассматривали сгруппированными по месячным или 3-месячным возрастным периодам. Примерно до возраста 9 месяцев у детей в среднем показатели уменьшаются, а затем растут. Для выявления причин этого всех детей разделили на 3 группы в зависимости от исхода: 1 – «здоровые» (дети с элиминацией специфических антител в возрасте до 18 месяцев); 2 – «латентные» (транзиторная вирусемия с минимальными клиническими проявлениями и исходом в выздоровление и острый гепатит С с исходом в выздоровление); 3 – «хроники» (исход в хронический гепатит С). Медианы, квартили и размахи показателей детей в трехмесячных периодах: В 1 группе (без перинатального инфицирования HCV) – снижение показателей до референсных к воз-

расту 10 месяцев. В 3 группе (ХГС): спад показателей в первые 4 месяца (за счет элиминации материнских антител), затем рост до исходных уровней с колебаниями в пределах высоких значений.

Анализ зависимости центральных тенденций (медиан и средних) и индивидуальных значений показателей от возраста детей показал, что в общем виде эта зависимость у детей в группах 1 и 2 может быть представлена в виде схематизированной кривой, состоящей из трех участков (рис.).

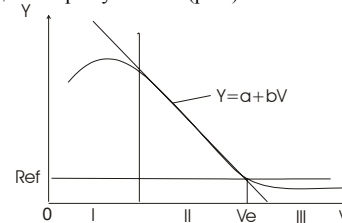


Рис. Анализ зависимости индивидуальных значений показателей от возраста детей

Участок I кривой нелинейный, иногда происходит некоторое увеличение показателя до максимального значения. Продолжительность первого участка обычно составляет 2-3 месяца после рождения ребенка. На участке II происходит систематическое уменьшение показателя до значения, близкого к норме. Анализ многочисленных графиков показал, что на этом участке зависимость показателя от возраста может быть аппроксимирована прямой, пересекающей горизонтальную линию референсного значения (предельного значения нормы) в точке с абсциссой, которую назвали условным возрастом элиминации показателя V_e . Границей II участка зависимости показателя от возраста может быть значение 8–12 месяцев. На участке III кривая плавно изменяется, асимптотически приближаясь к постоянному значению для здоровых и выздоравливающих детей – к норме.

В группе 3 явно выраженных перечисленных участков зависимости показателя от возраста нет. Показатели снижаются, но медленнее, чем у детей 1 и 2 групп. У ряда детей вместо уменьшения уровня показателя наблюдается их увеличение, по крайней мере, в пределах периода обследований этих детей. Для оценки условного возраста элиминации показателя каждого ребенка, по данным результатов обследований этого ребенка, методом наименьших квадратов построили уравнения регрессии. В результате получили массивы значений условного возраста элиминации как случайной величины. Другим вариантом оценки возраста элиминации у детей разных групп может быть построение уравнения регрессии по значениям исследуемого показателя у всех детей этих групп. Такие уравнения регрессии используют больший объем информации, так как для их построения используются и те результаты обследования детей, по которым невозможно было построить индивидуальные уравнения регрессии (мало данных).

В группах детей 1 и 2 выделены возрастные интервалы, в пределах которых принималось линейным изменение значений показателей core и NS в среднем и определялись оценки коэффициентов уравнений регрессии. По установленным оценкам коэффициентов регрессии вычислялся условный возраст элиминации:

$$V_e = \frac{Ref - a}{b},$$

где Ref (Ref_core и Ref_NS) – референсные значения для core и NS (= 1). Уравнения регрессии и ожидаемый срок элиминации по средним значениям демонстрируют статистически достоверную разницу в динамике anti-HCV IgG core и anti HCV IgG NS 3-5 (7 месяцев – для здоровых, 11 месяцев – для детей с транзиторной вирусемией, >31 месяца – при исходе в хронический гепатит С).

Выводы. У детей 1 и 2 групп средние значения показателей концентрации anti-HCV IgG core NS с возрастом уменьшаются до референсных значений (<1,0 о.е.) У детей 3 группы в первые месяцы жизни также отмечено уменьшение средних значений показателей, но с возраста 6-8 месяцев эти значения увеличиваются, затем периодически снижаются, но не достигают референсных значений и периодически вновь повышаются. Отличие переменной anti-HCV Ig NS 3-5 в группах 1 и 2 статистически значимо, что подтверждает правомерность установления диагноза и назначения терапии при минимальных клинико-лабораторных проявлениях инфекции для предупреждения исхо-

* Центр детской гепатологии (Детская горбольница № 3), Лаборатория диагностики вирусных гепатитов и ВИЧ (ГБ № 10), ТулГУ