

А.М. Калинина

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Н.В. Галькевич

Кафедра детских инфекционных болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.M. Kalinina

CHARACTERISTICS OF CLINICAL AND LABORATORY FEATURES IN CHILDREN WITH CONGENITAL TOXOPLASMOSIS

Tutor: associate professor N.V. Galkevich

Department of Pediatric infectious diseases

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Представлены данные анализа 27 медицинских карт детей с установленным диагнозом врожденного токсоплазмоза. Выявленные особенности клинических и лабораторных показателей позволили подчеркнуть важность динамического наблюдения за детьми с высоким риском реализации внутриутробного инфицирования *T. gondii* в течение первого года жизни.

Ключевые слова: врожденный токсоплазмоз, антитела, диагностика, дети.

Resume. As a result, we presented the data of the analysis of 27 medical records of children with an established diagnosis of congenital toxoplasmosis are presented. The revealed features of clinical and laboratory parameters made it possible to emphasize the importance of dynamic monitoring of children with a high risk of intrauterine infection with *T. gondii* during the first year of life.

Keywords: congenital toxoplasmosis, antibodies, diagnostics, children.

Актуальность. Врожденный токсоплазмоз (ВТ) – заболевание, связанное с внутриутробным инфицированием плода облигатным внутриклеточным простейшим *T. gondii*. ВТ занимает одно из ведущих мест в структуре инфекционной заболеваемости новорожденных. Общее число случаев заболевания ВТ в мире по данным ВОЗ составляет около 200 тысяч ежегодно.

Последствия перенесенного внутриутробного инфицирования варьируются от бессимптомных форм до формирования тяжелых пороков развития нервной системы и органа зрения, приводящих к ранней инвалидизации детей [1,2].

В настоящий момент в мире существуют стратегии по снижению передачи инфекции от матери ребенку путем оперативного выявления остро инфицированных беременных женщин с последующим специфическим их лечением. Появление усовершенствованных диагностических тестов, особенно добавление исследования на авидность анти-тохо-IgG, позволяет уточнить время возможного инфицирования матери и, следовательно, помогает выбрать тактику дальнейшего ведения беременной [2]. Однако, несмотря на все достижения в понимании диагностики и лечения ВТ, не достигнуто консенсуса в отношении скрининга во время беременности, сроках начала терапии и длительности наблюдения за детьми из групп риска. Поэтому требуется дальнейшее изучение данного заболевания, внедрение новых эффективных методов лечения и выявление характерных особенностей клинического течения и лабораторной диагностики у детей с ВТ для ранней верификации диагноза с после-

дующим своевременным назначением специфической терапии с целью предупреждения развития тяжелой патологии у ребенка.

Цель: изучить особенности клинико-лабораторных показателей у детей с врожденным токсоплазмозом.

Задачи: 1. Проанализировать данные анамнеза матерей с сероконверсией по токсоплазмозу в течение беременности. 2. Выявить характерные клинические проявления у детей с врожденным токсоплазмозом. 3. Изучить особенности динамики специфических анти-toxo-IgM (IgG) и других лабораторных показателей у детей с ВТ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 27 детей с установленным диагнозом врожденного токсоплазмоза, находившихся на диспансерном наблюдении в Городской детской инфекционной клинической больнице г. Минска в период с 2013 по 2021 год.

Количество девочек составило 48,15% (13), мальчиков – 51,85% (14). При изучении медицинских карт учитывались следующие клинико-лабораторные сведения: данные из анамнеза матерей (триместр сероконверсии с определением анти-toxo-IgG (IgM), специальное тестирование на авидность, данные эпиданамнеза); показатели клинико-инструментальной диагностики детей (признаки возможного врождённого инфицирования по результатам объективного осмотра; УЗИ, КТ, МРТ головного мозга; УЗИ органов брюшной полости и офтальмологическое обследование); лабораторные показатели у детей (результаты клинического и биохимического анализа крови, протеинограммы, ПЦР крови для обнаружения ДНК *T.gondii*, ИФА крови на наличие специфических антител IgG и IgM к *T. gondii*). Определение антител проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на диагностических тест-системах «Вектор Токсо-IgG», «Вектор Токсо-IgM» и «Вектор Токсо-IgG-авидность» производителя ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ». Оценка результатов анализа ИФА для выявления иммуноглобулинов всех классов осуществлялась согласно инструкциям по применению наборов реагентов для диагностики токсоплазмоза. Низкоавидные антитела определялись индексом авидности менее 40%. Периодичность проведения серологических исследований составила 5 - 6 раз на протяжении первого года жизни: первично в 1 месяц жизни (одновременно с серологическим тестированием матери) и далее каждые 2 месяца (только исследование ребенка). С целью изучения динамики АТ были выбраны интервалы для сравнения: значение показателя IgG в 1 месяц жизни и в 3 месяца, с 3 по 6 месяц, с 6 месяца до 9 месяцев и с 9 по 12 месяц жизни. Оценка остальных лабораторных показателей производилась по результатам исследования, выполненного в 1 месяц жизни ребенка. А результаты клинико-инструментальной диагностики оценивались не только на первом году жизни, но и в последующие периоды развития. Статистическая обработка данных проводилась на базе программы Excel-2019.

Результаты и их обсуждение. ВТ развивается в результате гематогенного пути инфицирования. Передача инфекции от больной матери к плоду происходит в 30–40% случаев, однако этот показатель варьирует в зависимости от гестационного возраста. В период паразитемии, после первичного инфицирования беременной, *T. gondii* может проходить через плаценту. Частота передачи инфекции плоду прямо

коррелирует с плацентарным кровотоком. Чем выше степень зрелости плаценты, тем легче осуществляется переход возбудителя к плоду. Таким образом, риск заражения плода увеличивается с гестационным возрастом до 90% и выше ближе к окончанию срока [1,3]. По результатам проведенного исследования дети с ВТ были рождены от матерей, у которых сероконверсия в I триместре встречалась у 4 беременных женщин (14,81%), во II триместре – у 11 (40,44%) и 7 случаев (25,93%) сероконверсии по токсоплазмозу выявлено в III триместре. В тоже время у 5 (18,52%) женщин на всем протяжении беременности были получены отрицательные результаты серологического скрининга на противотоксоплазменные антитела, что можно объяснить заражением беременной непосредственно перед родами.

Антитела класса IgM по данным серологического исследования, выполненного в период беременности, были обнаружены у 8 беременных (29,63%). У 11 (40,74%) родильниц анти-toxo-IgM определялись при проведении серологического исследования матери и ребенка в 1 месяц после родов. При дополнительном тестировании на авидность IgG у этих женщин в 72,72% выявлены низкоавидные антитела, а у 18,18% – пограничные значения данного показателя. Наличие низкоавидных антител является признаком первичного инфицирования сроком менее 3 месяцев и связанного с этим высоким риском реализации внутриутробной инфекции [3].

При анализе данных эпиданамнеза выявлено, что имели место случаи употребления недостаточно прожаренного мяса, сырого фарша, сыровяленой колбасы и контакт с молодыми кошками. Также выявлены единичные случаи отсутствия специфической терапии во время беременности.

В исследуемой группе большинство детей родились в срок 37-40 недель беременности (однако в 1 случае ребенок был маловесными к сроку гестации), недоношенными родились 5 (18,52%) детей в сроке 32-35 недель гестации.

Исследования ЦНС (УЗИ, КТ, МРТ) проведено 21 (77,78%) ребенку в 1 месяц жизни. У 38,1% из них выявлена гидроцефалия, у 14,38% – асимметрия и расширение боковых желудочков, в 38,1% случаев обнаружены кисты сосудистого сплетения, лобной доли и прозрачной перегородки. Очаги кальцификации в области базальных ядер, по контуру левого бокового желудочка обнаружены у 28,6% детей, в тоже время у 23,8% патологии со стороны ЦНС не было выявлено.

Классическим признаком ВТ является поражение органа зрения [2]. Данные офтальмологического осмотра имелись у 74,07% (20) детей. Основным проявлением патологии явился центральный и периферический хориоретинит и составил 75%. В 40 % случаев выявлены изменения сетчатки с рождения – центральный атрофический хориоретинит, у 26,67% впервые выявлены очаги центрального и периферического хориоретинита в 3 месяца. Имели место случаи выявления очагов центрального атрофического хориоретинита впервые в 2 года с последующими периодами ремиссий и обострений. Микрофтальм встречался у 15% исследуемых. При осмотре офтальмологом у детей выявлено вторичное сходящееся косоглазие в 20%, миопический астигматизм, горизонтальный нистагм в 10%. В 1 случае на МРТ была обнаружена двусторонняя гипоплазия зрительного нерва. В 10% случаев имели место жалобы на снижение зрения. У 15 % офтальмологической патологии не было выявлено.

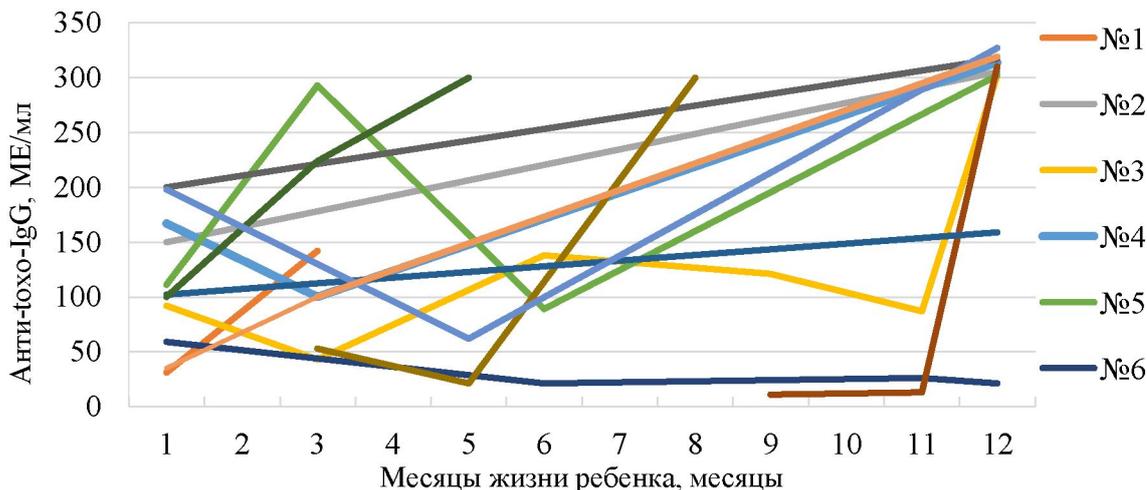
По результатам УЗИ органов брюшной полости гепатоспленомегалия отмечалась у 5 (18,5%) пациентов.

При объективном клиническом осмотре у детей отмечались признаки возможного поражения нервной системы: увеличение в размерах большого родничка, асимметрия носогубных складок, тремор подбородка. Отмечено, что у детей после 2-х лет и старше наряду с нарушением зрения, но изначально с относительно нормальным развитием нервной системы наблюдалось прогрессирующее ухудшение со стороны ЦНС, проявляющееся судорожным синдромом и задержкой психомоторного развития. У 3 детей было выявлено латентное (бессимптомное) течение ВТ, при этом диагноз был выставлен на основании динамического серологического тестирования.

Известно, что тяжесть заболевания плода обратно пропорциональна гестационному возрасту, в котором происходит инфицирование матери. При инфицировании беременной женщины в первые 8 недель возможна гибель эмбриона, с 9 по 29 неделю беременности возможно прерывание беременности или формирование пороков плода [1]. В нашем исследовании у детей, рожденных от матерей, у которых сероконверсия произошла во I и II триместрах беременности, в 73%-х выявлена наиболее тяжелая патология: кальцификаты головного мозга, гидроцефалия, определяющаяся еще внутриутробно и центральный хориоретинит с рождения. Если же сероконверсия была выявлена в III триместре или не была обнаружена до родов в 75% случаев дети рождались недоношенными или маловесными, но без явных клинических проявлений, либо с изолированным поражением глаз в виде хориоретинита.

Серологические тесты являются основным методом диагностики токсоплазмоза. Причем наличие отрицательных IgM антител не исключает диагноза врожденного токсоплазмоза [1]. В нашем исследовании специфические анти-toxo-IgM обнаружены в 1 месяц жизни только у 3 (11,11%) пациентов и в 3 месяца у 3 (11,11%) других пациентов. Сравнение титра анти-toxo-IgG у матери и ребенка в 1 месяц жизни выявило более низкие значения показателя у всех детей по сравнению с материнскими. Дальнейшее наблюдение показало, что титры анти-toxo-IgG у детей с ВТ имели разнонаправленную динамику. Так у 55,56% детей в период с 1 по 3 месяц наблюдалось нарастание титра анти-toxo-IgG в среднем в 3,09 раза, в то же время у 44,44% обследуемых выявлено снижение титра анти-toxo-IgG в 2,10 раза (на 51,25%), которое объясняется уменьшением переданных материнских антител. К 6 месяцу у пациентов с изначальным нарастанием титра наблюдалось его снижение на 67,57%, а у детей с первоначальным снижением титра АТ, наоборот – повышение в 1,89 раз за счет активации собственного иммунитета. До 9 месяцев динамика носила разнонаправленный характер и к 12 месяцу у 71,78% пациентов титр антител нарастал в среднем в 2,36 раза. Важно отметить, что ни у одного пациента не был зафиксирован отрицательный результат исследования.

На графике выборочно представлены данные серологического исследования детей, показывающие разнонаправленный характер динамики антител у детей с ВТ (график 1).



Граф. 1 – Динамика титра специфических анти-тохо-IgG

ПЦР крови на определение ДНК к *T. gondii* была выполнена 13 новорожденным, из них только 4 (30,77%) показали положительный результат, остальные же дети имели клинические проявления заболевания, однако результат ПЦР оказался отрицательным. Не выявлено специфических изменений в показателях клинического анализа крови и С-реактивного белка. Отмечалось повышение уровня трансаминаз в 33,33% случаев, креатинфосфокиназы (КФК) у 29,62% обследуемых. Прямая гипербилирубинемия выявлена у 14,81% детей. Также наблюдалось снижение фракции γ -глобулинов (%) у всех пациентов ($9,32 \pm 2,29$), что может быть связано со снижением гуморального иммунного ответа.

Выводы:

1. Тщательный сбор анамнеза у матерей, правильная интерпретация результатов серологического скрининга позволяет предопределить высокий риск внутриутробного инфицирования.
2. Основными клиническими проявлениями у детей с ВТ явились поражение нервной системы (гидроцефалия и кальцификаты) и органа зрения, преимущественно в виде хориоретинита. Также выявлены случаи субклинического течения ВТ.
3. Отсутствие специфических изменений в общем и биохимическом анализе крови, выявленные особенности серологической картины показывают важность динамического серологического наблюдения за детьми с высоким риском ВТ на первом году жизни.

Литература

1. Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики врожденного токсоплазмоза / М. С. Савенкова, Г. М. Балакирева, Ю. Л. Ишутина и др. // Детские инфекции. – 2017. – № 2 (16). – С. 45-49.
2. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group / F. Peyron, C. L'ollivier, L. Mandelbrot etc. // Pathogens. – 2019. – № 8 (1), 24. Available online: <https://doi.org/10.3390/pathogens8010024> (accessed on 7 May 2022).
3. J. B. McAuley Congenital Toxoplasmosis / J. B. McAuley // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society – 2014 – Vol.3 – P. S30-S35.