

ЗАО «ЭКОлаб»
Кафедра инфекционных болезней
Санкт-Петербургской медицинской академии
последипломного образования

С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов

Токсоплазмоз

Этиология, эпидемиология, патогенез,
клиника, лабораторная диагностика,
лечение, профилактика

г. Электрогорск
2011 г.

УДК 616.993.192.1-07-08(075)

ББК 55.175.8

М25

Авторы:

С.Г. Марданлы — президент ЗАО «ЭКОлаб», академик РАМНТ, кандидат медицинских наук;

Г.И. Кирпичникова — доцент кафедры инфекционных болезней СПб МАПО, руководитель курса лабораторной диагностики СПИД, кандидат медицинских наук;

В.А. Неверов — доцент кафедры инфекционных болезней СПб МАПО, кандидат медицинских наук

Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А.

М25 Токсоплазмоз. Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение, профилактика / С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов. — Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011. — 40 с.

ISBN 5-8311-0203-3

ББК 55.175.8

ISBN 5-8311-0203-3 © Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А., 2011

ВВЕДЕНИЕ

Токсоплазмоз — это зооноз, вызываемый внутриклеточно паразитирующим простейшим *Toxoplasma gondii* и характеризующийся преимущественно бессимптомным течением, но принимающий манифестные формы у лиц со сниженным иммунитетом и у части внутриутробно инфицированных новорожденных, у которых наблюдаются поражения нервной системы, лимфатических узлов, мышц, в т.ч. миокарда, глаз, печени, селезенки и других органов.

Актуальность проблемы

Токсоплазмоз в настоящее время представляет серьезную проблему для здравоохранения ввиду ***убиквитарности инвазии, высокой пораженности населения токсоплазмами, возможности внутриутробного поражения плода, высоким удельным весом поражений органа зрения с нарушением его функции, вплоть до развития слепоты и относительно частым развитием тяжело текущих рецидивов (обострений) у больных с ВИЧ-инфекцией.***

Распространение токсоплазм в природе значительно превышает ареал проживания животных семейства кошачьих, являющихся окончательными их хозяевами. Это легко представить, если учесть, что бесполовыми формами паразита поражено до 400 видов животных, в том числе птиц, чей высокий миграционный потенциал хорошо известен.

Число лиц, инвазированных токсоплазмами превышает 1,5 млрд. человек, причем, пораженность населения токсоплазмами на разных территориях колеблется от 14 до 90%, составляя в среднем не менее 35%. Минимальная пораженность населения отмечается в странах Северной Европы — 14%, низкая, на уровне 25%, — в Новой Зеландии, Великобритании и Австралии, средняя — 35–50% во многих странах Азии, Африки, Америки и Европы. Об этом, в частности свидетельствует то, что среди населения ряда стран Азии и Западной Европы выявлен высокий процент (60–90%) лиц с антителами к токсоплазме. Ежегодные показатели сероконверсии в странах с высокой пораженностью населения составляет более 3%, в «благополучных» по токсоплазмозу странах Северной Европы и «относительно благополучных» — Великобритании, и США, этот показатель составляет менее 1% (так, в США он составляет 0,6%) [Holliman, 2000]. Но даже если ориентироваться на минимальный показатель, то те 0,6% населения США, которые ежегодно переносят острую фазу инвазии, дают около 1,5 млн. случаев заболевания, причем, примерно 15% из них являются клинически значимыми [Mead

et al., 1999]. На разных территориях России инвазированность населения (по весьма неполным данным) составляет в среднем 30–35%. Так, по данным проф. В.В.Васильева (2002 г.) среди лиц в возрасте до 40 лет в Санкт-Петербурге инвазировано 31,1%.

Столь высокая инвазированность населения приобретает особое значение в связи с высоким риском поражения плода при инвазии беременной. Он составляет от 25% в первом и до 65% в третьем триместре беременности.

Не менее значимо и то, что удельный вес токсоплазмоза в развитии хориоретинитов в США и Европе достигает 30%. Причем, в странах с высокой пораженностью населения токсоплазмозом, хориоретиниты возникают не менее чем у 15–25% больных с ВИЧ-инфекцией в периоде прогрессирования заболевания. Токсоплазмоз с поражением ЦНС у лиц в возрасте старше 1 года является СПИД-индикаторным заболеванием, занимая 2–4 место по частоте причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией.

ЭТИОЛОГИЯ ТОКСОПЛАЗМОЗА

Возбудитель токсоплазмоза — внутриклеточный облигатный паразит *Toxoplasma gondii* (тип *Sporozoa*, класс *Coccidia*).

Токсоплазмы существуют в природе в нескольких отличных по морфологии формах — тахизоиты (трофозоиты, эндозоиты), цисты (с брадизоитами внутри), ооцисты и проходят в своем развитии фазы полового и бесполого размножения.

Половое размножение имеет место в эпителии кишечника окончательных хозяев — животных семейства кошачьих (кошки, рысь, пума, ягуар и др.). Образовавшиеся в результате этого ооцисты выделяются с испражнениями во внешнюю среду. Выделение ооцист начинается через 3–24 дня от момента заражения кошки и продолжается 20 дней и более. Ооцисты сохраняются во внешней среде при благоприятных условиях до 1 года и играют большую роль в эпидемиологии токсоплазмоза.

Бесполое размножение токсоплазм происходит в организме промежуточных хозяев — различных млекопитающих и человека. В организме промежуточного хозяина паразит в остром периоде инвазии существует в виде тахизоитов (трофозоитов, эндозоитов), которые размножаются внутриклеточно, путем эндодиогении (внутреннего почкования). Тахизоиты высоко чувствительны к различным химиопрепаратам.

При хроническом или латентном течении паразиты существуют в организме промежуточного хозяина в виде цист, в которых возбудитель

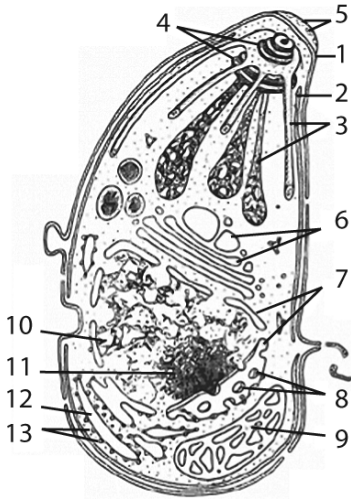


Рис. 1. Строение токсоплазмы
(<http://bio.1september.ru/2002/45/3.htm>)

1 — наружная оболочка, 2 — внутренняя оболочка, 3 — токсономы, 4 — коноид, 5 — микропоры в оболочке, 6 — аппарат Гольджи, 7 — оболочка ядра, 8 — поры в ядре, 9 — митохондрии, 10 — ядро, 11 — ядрышко, 12 — мембраны ЭПР, 13 — рибосомы.

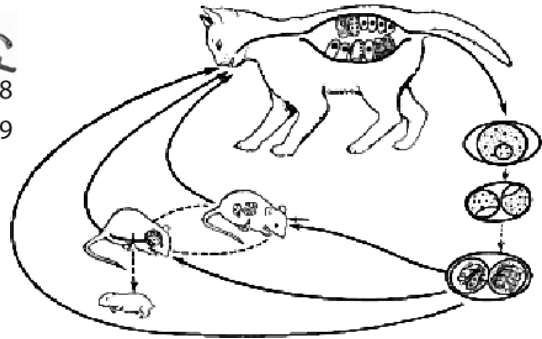


Рис. 2. Цикл развития токсоплазмы
(<http://bio.1september.ru/2002/45/3.htm>)

персистирует в форме брадизоитов. Цисты сохраняются десятки лет в различных органах, преимущественно в скелетной мускулатуре, мышце сердца, центральной нервной системе. Они чрезвычайно устойчивы к различным воздействиям, в том числе и к химиопрепаратам.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТОКСОПЛАЗМОЗА

Окончательными хозяевами токсоплазм являются кошки и некоторые дикие представители семейства кошачьих. Ооцисты, выделяющиеся с их испражнениями, могут инвазировать, до 400 различных видов млекопитающих (в том числе человека) и птиц.

Человек инвазируется через загрязненные ооцистами руки, посуду, при приеме в пищу продуктов, обсемененных ооцистами.

Возможно заражение и от промежуточных хозяев токсоплазм при употреблении в пищу их сырого мяса (фарша), содержащего цисты возбудителя.

Кроме алиментарного пути заражения, инвазия может произойти перкутанно (например, повреждение кожи при разделке сырого мяса), а также при трансплантации органов или, что менее вероятно, при трансфузии крови.

Особое значение имеет *вертикальный (от матери плоду) механизм инвазии токсоплазмами*. При отсутствии этиотропной терапии он реализуется в 40–50% случаев инвазирования женщины во время беременности. Обычно инвазия плода токсоплазмами происходит в антенатальный период.

ПАТОГЕНЕЗ ТОКСОПЛАЗМОЗА

Ооцисты или цисты, проникшие в организм человека через желудочно-кишечный тракт, внедряются в эпителий нижнего отдела тонкой кишки и затем в регионарные (мезентериальные) лимфатические узлы. В лимфоузлах возбудитель размножается и накапливается, развивается мезаденит, что иногда (преимущественно у лиц подросткового возраста) проявляется картиной «острого живота». В дальнейшем явления мезаденита стихают. По мере накопления токсоплазм в лимфатических узлах паразиты попадают в кровь, и наступает их гематогенная диссеминация. Токсоплазмы фиксируются в печени, селезенке, мозге, миокарде, центральной нервной системе, тканях глаза, скелетных мышцах, где формируются цисты, которые могут сохраняться там десятки лет и даже пожизненно.

Активное размножение токсоплазм сопровождается выделением токсинов, аллергенов, что проявляется общеинфекционным синдромом, аллергическими реакциями. В органах, где размножаются токсоплазмы, образуются очаги некрозов, гранулемы, нарушается их функция. После острой манифестной формы токсоплазмоза, так же как и после острой бессимптомной, формируются хронические формы инвазии с образованием цист.

Иммунитет при токсоплазмозе нестерильный. Персистирующие в тканевых цистах брадизоиты выделяют вещества, обладающие антигенной активностью и поддерживающие состояние иммунитета, недостаточного, чтобы уничтожить персистирующие стадии паразита, но защищающего организм от рецидивов и реинвазий. Эффективность защиты определяется как гуморальными, так и клеточными факторами иммунитета. Образование специфических антител на фоне нормального состояния клеточной составляющей иммунитета обуславливает бессимптомное течение процесса у большинства инвазированных, пре-

дохраняет от нового заражения и предотвращает трансплацентарную передачу возбудителя.

Снижение активности иммунной системы приводит к постепенному выходу паразитов из цист и последующему гематогенному распространению пролиферативных форм.

Токсоплазмоз относится к оппортунистическим инфекциям, течение которых осложняется при иммунодефицитных состояниях, особенно при ВИЧ-инфекции. Поскольку токсоплазменная инвазия контролируется как клеточным, так и гуморальным звеньями иммунитета, при ВИЧ-инфекции и других иммунодефицитных состояниях, при которых ослабевает клеточный иммунитет, гуморальная составляющая не может обеспечить надлежащий уровень защиты и токсоплазмоз становится заболеванием, угрожающим жизни человека.

Одним из основных механизмов воздействия токсоплазм на организм хозяина является их собственное иммуносупрессивное действие.

В острой фазе инвазии угнетается первичный антительный иммунный ответ, подавляется функция как Т-хелперов, так и В-клеток, снижается активность макрофагов, изменяется спектр выработки цитокинов.

Эндоzoиты исчезают из крови примерно в то же время, когда появляются специфические антитела, однако паразитемия может наблюдаться и при наличии антител в высоких титрах, что, вероятно, связано с угнетением Т-клеточного звена иммунитета. Восстановление активности Т-клеток стимулирует действие специфических антител, направленное на внеклеточных паразитов, подавляется способность токсоплазм проникать в неповрежденные клетки, фагоцитоз в этом случае носит завершенный характер. При нормальном иммунном ответе погибает 90% трофозоитов, остальные инцистируются.

Считается, что для полной антипаразитарной защиты необходима согласованная работа как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. Важным компонентом защиты от токсоплазм является активность популяции естественных киллеров (CD16+) и цитотоксических лимфоцитов (CD8+). У больных хроническим токсоплазмозом выявлено повышение уровней средне- и низкомолекулярных ЦИК.

Причиной генерализации инфекции могут быть СПИД, тяжелые гематологические, онкологические заболевания, иммуносупрессивная терапия.

Развитие патологического процесса, реакции иммунной системы и их клинические проявления у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных лиц представлены схемой на рис. 3.



Рис. 3. Схема развития токсоплазмоза у лиц с различными состояниями иммунной системы

При **вертикальном механизме передачи** развитие паразитемии у беременной, переносящей раннюю фазу первичной инвазии (манифестно или бессимптомно) в сочетании с низким уровнем специфических (протективных) антител класса IgG, обуславливает развитие плацентита и последующей инвазии плода токсоплазмами.

Путь проникновения возбудителя в организм во многом определяет тяжесть течения токсоплазмоза. Так если, при алиментарном инвазировании процесс развивается постепенно, параллельно с развитием иммунитета, то при вертикальном механизме заражения токсоплазмы проникают непосредственно в кровяное русло плода, и инвазия с самого начала принимает генерализованный характер, тем более тяжелый, чем менее зрелой является иммунная система плода.

Патоморфологически при **врожденном токсоплазмозе** обнаруживаются признаки анемии, геморрагии в серозные оболочки, дилатация полостей сердца, очаги пневмонии или отек легких, некротические очаги в печени и селезенке, гиперплазия лимфатических узлов, полнокротие

головного мозга. В пораженных тканях выявляются очаговые некрозы, диффузная или гранулематозная пролиферация ретикулярных клеток, лимфогистиоцитарные или плазмоклеточные инфильтраты. По периферии некротических очагов обнаруживаются паразиты (трофозоиты).

Нарушается развитие больших полушарий головного мозга. Поражение эпендимы, возникновение спаек в желудочках мозга и облитерация подпаутинных пространств приводят к развитию гидроцефалии. При поздней фетопатии в коре головного мозга, подкорковой области и стволовом отделе появляются очаги некроза и обызвествления. Характерно продуктивное воспаление вещества головного мозга и его оболочек, нередко развивается менингоэнцефалит. Возникают очаги некробиоза в сетчатой оболочке с образованием гранулем в сосудистом тракте (продуктивно-некротический эндофтальмит).

КЛИНИКА ТОКСОПЛАЗМОЗА

Инкубационный период, установленный при случайных заражениях человека во время аварийных ситуациях в лабораториях, где культивировались токсоплазмы — около 2 нед.

В зависимости от характера инвазирования различают **приобретенный** и **врожденный токсоплазмоз**.

Приобретенный токсоплазмоз

Ниже представлена разработанная нами клинико-патогенетическая классификация, учитывающая фазность в развитии иммунологических реакций и тот факт, что токсоплазмоз является первично-хроническим заболеванием. Последнее обстоятельство позволяет отказаться от принятого ранее деления на острый и хронический токсоплазмоз.

Клинико-патогенетическая классификация приобретенного токсоплазмоза

1. Ранняя фаза

- А. Бессимптомное течение
- Б. Манифестное течение у иммунокомпетентных лиц
- В. Манифестное течение у иммунокомпрометированных лиц (септический, менингоэнцефалитический, гепатитный, пневмонический, смешанный варианты)

**Клинико-патогенетическая классификация
приобретенного токсоплазмоза**
(продолжение)

2. Поздняя фаза

- А. Бессимптомное течение
 - субклинический (первично-бессимптомный) вариант
 - реконвалесцентный (вторично-бессимптомный) вариант
- Б. Манифестное течение у иммунокомпетентных лиц
- В. Манифестное течение
 - а) период обострения (рецидива)
 - б) период ремиссии

Токсоплазмоз является первично-хронической инвазией, в которой можно выделить две фазы: раннюю и позднюю.

Ранняя фаза характеризуется присутствием в крови инвазированного специфических токсоплазменных антител класса IgM и положительной ПЦР (в сыворотке крови). Она имеет продолжительность до 1 года. Следует заметить, что в ранней фазе заболевания в крови инвазированных определяются и специфические токсоплазменные антитела класса IgG, но они появляются и достигают максимума позже, чем IgM-антитела

Поздняя фаза токсоплазмоза развивается через 1 год после начала заболевания и характеризуется присутствием в крови, как правило, лишь специфических токсоплазменных IgG-антител.

Клиника ранней фазы

А. Бессимптомное течение. У абсолютного большинства инвазированных токсоплазмоз не имеет клинических проявлений. В организме инвазированных токсоплазмами происходят лишь иммунологические сдвиги, приводящие к выработке специфических антител (сероконверсия) и формированию нестерильного иммунитета, а также аллергическая перестройка. Эта форма течения токсоплазмоза выявляется лишь при иммунохимическом (ИФА) и молекулярно-биологическом (ПЦР) исследованиях.

Б. Манифестное течение у иммунокомпетентных лиц. В тех редких случаях, когда токсоплазмоз протекает манифестно, он практически всегда начинается с субфебрилитета, который в абсолютном большинстве этих случаев может продолжаться многие месяцы.

Больных также беспокоит слабость, снижение работоспособности, головные боли, нарушение сна, ухудшение памяти, снижение аппетита, сердцебиение, перебои и боли в области сердца, боли в мышцах и суставах.

У 70–85% таких больных отмечается полилимфаденит, причем диаметр увеличенных и умеренно болезненных лимфатических узлов варьирует от менее 1 см до 1–2 см. У значительной части таких больных наблюдаются симптомы токсоплазменного мезаденита.

При исследовании сердечно-сосудистой системы у 1/3 больных с манифестной формой токсоплазмоза выявляется тахикардия, глухость сердечных тонов и гипотония. На ЭКГ — нарушение проводимости, очаговые и диффузные мышечные изменения.

У части больных наблюдаются признаки бронхита и перибронхита; у 80–90% заболевших наблюдаются гепатомегалия и другие признаки реактивного гепатита; у 12–15% — спленомегалия, при этом в гемограмме отмечается умеренная гипохромная анемия, лейкопения или нормоцитоз, относительный лимфоцитоз. При анализе мочи иногда можно отметить признаки инфекционно-токсического интерстициального нефрита. У 1/4 заболевших встречаются объективные признаки миозита и полиартрита.

Своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют в настоящее время полностью купировать клиническую симптоматику заболевания и перевести его в бессимптомное течение. Однако у части больных, при отсутствии своевременной диагностики и лечения в ранней фазе токсоплазмоза, может наблюдаться рецидивирующее течение заболевания в поздней его фазе.

В. Манифестное течение у иммунокомпрометированных лиц встречается очень редко и характеризуется внезапным началом, лихорадкой, тяжелой интоксикацией. У больных отмечаются полилимфаденит, макулопапулезная сыпь, увеличиваются печень, селезенка. Могут развиваться признаки энцефалита, менингоэнцефалита и миокардита. Заболевание протекает тяжело и может иметь смертельный исход.

В зависимости от преобладающего синдрома выделяют *септический, менингоэнцефалитический, гепатитный, пневмонический и смешанный варианты* течения заболевания.

При своевременной диагностике и адекватной терапии дальнейшее течение заболевания в поздней фазе может быть бессимптомным (очень редко) или манифестным (у большинства). В последнем случае оно, как правило, имеет волнообразный характер с обострениями и неполными ремиссиями.

Клиника поздней фазы

А. Бессимптомное течение. У лиц, перенесших раннюю фазу токсоплазмоза в бессимптомной форме, имеет место *субклинический (первично-бессимптомный) вариант* течения заболевания в поздней фазе. Лица же, перенесшие раннюю фазу токсоплазмоза в манифестной форме, лишь при благоприятном стечении обстоятельств (ранняя диагностика и адекватная терапия) имеют *реконвалесцентный (вторично-бессимптомный) вариант* течения заболевания в поздней фазе. Обычно, как у иммунокомпрометированных, так и иммунокомпетентных лиц, имевших манифестное течение токсоплазмоза в ранней фазе, наблюдается манифестное течение и в позднюю фазу заболевания.

Б. Манифестное течение. В поздней фазе токсоплазмоза оно характеризуется торпидным, длительным течением, при котором наблюдаются периоды обострения и ремиссии.

Основными клиническими симптомами в *периоде обострения* являются — интоксикация, субфебрилитет, миалгии, артралгии. У больных отмечаются психо-эмоциональная неустойчивость, раздражительность, невротические реакции, снижение памяти, нарушение сна.

Частым симптомом является генерализованная лимфаденопатия.

Вследствие мезаденита возникают ноющие боли и вздутие живота, запор, тошнота. У больных нередко признаки хронического гастрита и гастродуоденита.

Увеличение размеров печени обнаруживается у 80–90%, а селезенки — более чем у 25% больных.

К числу важных симптомов заболевания относятся специфический миозит (в толще мышц иногда можно прощупать уплотнения и даже кальцификаты) и миокардит. При этом у больных наблюдаются тахикардия, гипотония, глухость сердечных тонов, иногда аритмия. На ЭКГ — нарушение проводимости, очаговые и диффузные мышечные изменения.

У многих больных обнаруживаются признаки вегето-сосудистой дистонии, эндокринные нарушения (расстройства менструального цикла, импотенция, вторичная надпочечниковая недостаточность и др.). При длительном течении заболевания может развиваться вторичная гормональная недостаточность с формированием невынашивания беременности, бесплодия.

Нередко встречается поражение глаз в форме центрального двухстороннего хориоретинита, ретинита, увеита.

В периферической крови — лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз, тенденция к эозинофилии. СОЭ в пределах нормы.

Необходимо отметить, что манифестное течение токсоплазмоза в позднюю фазу характеризуется полиочаговой (полиорганный) симптоматикой. Наиболее часто встречается сочетание синдромов хронической интоксикации, с длительным субфебрилитетом, поражения центральной и вегетативной нервных систем, полилимфаденита (включая мезаденит), миопатии и артропатии, а также гепатоспленомегалии.

Манифестное течение токсоплазмоза в позднюю фазу обычно имеет волнообразный характер. Обострения сменяют кратковременные *ремиссии*, во время которых клинические проявления болезни стихают, работоспособность больных улучшается, но не достигает уровня здоровых лиц.

На фоне развития выраженного вторичного иммунодефицита в позднюю фазу токсоплазмоза у лиц с ранее бессимптомным течением заболевания могут возникать *рецидивы*, сходные по симптоматике с обострениями манифестной формы.

Как бессимптомное, так и манифестное течение в поздней фазе болезни могут переходить в тяжелое генерализованное течение, что встречается при ВИЧ-инфекции и других состояниях, приводящих к иммунодефициту. Наиболее часто у больных СПИДом при реактивации токсоплазменной инвазии наблюдаются тяжелые поражения ЦНС и легких (менингоэнцефалит, пневмония). В диагностике этих поражений большое значение имеет компьютерная томография. Это исследование, а также иммунохимические (ИФА) и молекулярно-биологические (ПЦР) тесты должны быть выполнены в таких случаях незамедлительно, так как токсоплазмоз — одна из причин гибели больных СПИДом.

Токсоплазмоз у беременных женщин

Частота инвазии токсоплазмами среди беременных женщин, вероятно, существенно не отличается от частоты инвазии среди небеременных женщин соответствующего возраста, проживающих на одной территории (даже с учетом того, что на эпидемический процесс могут влиять изменения в диете и в социальном поведении беременных). В некоторых районах беременные женщины потребляют относительно больше сырого мяса, что связано с увеличением риска токсоплазмоза. Согласно оценочным данным, в «благополучных» и «относительно благополучных» по токсоплазмозу странах, таких как, например, Великобритания,

частота развития токсоплазмоза равна 2 на 1000 беременных. В «неблагополучных» странах этот показатель может в 10 и более раз превосходить приведенный выше. [Holliman, 2000].

Клиническая картина приобретенного токсоплазмоза у беременных не отличается от таковой у небеременных.

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно. Если у беременной ранняя фаза токсоплазмоза имеет манифестный характер, она протекает, как правило, легко и может остаться недиагностированной. В обоих случаях верификация токсоплазмоза возможна при проведении систематического иммунохимического (ИФА) скрининга в течение беременности. Она тем более необходима, поскольку основной риск инвазии плода связан с первичной инвазией женщины токсоплазмами в период беременности.

Обострения (и рецидивы) поздней фазы токсоплазмоза у беременных сходны по симптоматике с подобными проявлениями у небеременных. Они обычно не представляют большой угрозы в плане передачи инвазии плоду. Исключение составляют обострения (и рецидивы), развившиеся у беременной на фоне тяжелого иммунодефицита. В этом случае существует риск инвазии плода токсоплазмами.

Врожденный токсоплазмоз

Риск врожденного токсоплазмоза в основном связан с паразитемией и последующим плацентитом у матери. Паразитемия у матери обычно длится до 3 недель.

Врожденный токсоплазмоз, как следствие заражения через плаценту, протекает всегда в виде генерализованного процесса. Тяжесть его определяется инвазирующей дозой токсоплазм, количеством поступивших от матери к плоду протективных антител и периодом беременности, в котором произошло заражение.

Частота передачи инвазии от матери плоду возрастает по мере увеличения срока беременности во время первичной инвазии токсоплазмами организма беременной. Риск инвазии плода равен:

- 10–25% в первом триместре,
- 60–65% в третьем триместре.

Токсоплазмы проходят через плаценту в 40–50% случаев первичной инвазии женщины в период беременности при отсутствии лечения. В России регулярная программа антенатального скрининга на токсоплазмоз не проводится, поэтому большинство случаев заболевания остается не выявленным.

Аntenатальный период

Тяжелые поражения у плода могут быть выявлены при антенатальном ультразвуковом исследовании; в этих случаях могут обнаруживаться гидроцефалия и расширение желудочков головного мозга. Врожденный токсоплазмоз может сопровождаться замедлением внутриутробного развития плода и преждевременными родами, но эти данные нуждаются в подтверждении.

Постнатальный период

Клиническая картина при врожденном токсоплазмозе варьируется от тяжелых поражений у младенца в перинатальный период, которые могут привести к смертельному исходу, до отсутствия клинических проявлений у инвазированного новорожденного. Бессимптомное течение врожденного токсоплазмоза наблюдается у 3/4 новорожденных. Тяжелое течение инвазии имеет место только у 10–20% всех инвазированных младенцев. Частота развития тяжелой патологии плода колеблется от 75%, если беременная была инвазирована в первом триместре беременности, до 5%, если это произошло в третьем триместре [Desmots et al., 1985]. В последнем случае, особенно если заражение произошло в конце беременности, манифестное течение ранней фазы заболевания у новорожденного может сопровождаться лихорадкой, симптомами энцефалита, макулезной сыпью, полилимфаденитом, гепатоспленомегалией с прогрессирующей желтухой, тяжелым миокардитом, изъязвлениями на слизистой оболочке носоглотки, пневмонией, нарушением ритма дыхания, цианозом и отеками.

При заражении беременной в конце второго — начале третьего триместра беременности манифестное течение ранней фазы заболевания частично приходится на период внутриутробного развития плода. Происходящая при этом инвазия токсоплазмами ЦНС приводит к развитию энцефалита и резко нарушает рост и созревание головного мозга плода. У новорожденного наблюдаются судороги, выбухающий большой родничок, нистагм, необычно выраженная округлость черепа, кальцификаты в головном мозге, тромбоцитопения. В динамике заболевания нарастает гидроцефалия, появляются симптомы летаргии, наблюдаются частые судорожные подергивания. Состояние нередко расценивается как родовая травма. Нередко отмечается тетрада симптомов: судороги, гидроцефалия, очаговые кальцификаты, хориоретинит. Эта форма врожденного токсоплазмоза слабо поддается лечению, значительная часть детей погибает на первом году жизни, а выжившие имеют тяжелые инвалидизирующие поражения мозга.

Однако, при более позднем заражении с развитием клиники острого энцефалита (когда еще нет обширных некрозов или сужения Сильвиева водопровода) заболевание хорошо поддается специфической терапии и излечивается без резидуальных явлений.

Таким образом, клиническими проявлениями тяжелого врожденного токсоплазмоза являются:

- гидроцефалия;
- задержка умственного развития;
- хориоретинит;
- кальцификация головного мозга;
- гепатит;
- пневмония;
- миокардит;
- миозит.

У детей и подростков возможно развитие поздних проявлений врожденного токсоплазмоза. Так, более чем у 85% детей с бессимптомным течением инвазии развивается ретинопатия. В других случаях у детей и подростков наблюдаются повышенная утомляемость, лимфаденопатия. Часто отмечается задержка физического и психического развития, дефекты слуха, судорожные или эпилептические припадки, слабоумие, эндокринные нарушения. Судорожные припадки и слабоумие в ряде случаев обнаруживаются на 2–4 году, эпилептические припадки — на 7–12 годах жизни. В связи с формированием органических поражений ряда жизненно важных органов специфическая терапия на этой стадии заболевания не эффективна.

ДИАГНОСТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗА

Наиболее актуальна своевременная диагностика токсоплазмоза в перинатальный период.

Поскольку в большинстве случаев инвазии клинические проявления слабо выражены или отсутствуют вообще, ведущую роль в диагностике токсоплазмоза играют лабораторные исследования.

Методы лабораторной диагностики токсоплазмоза могут быть разделены на две группы:

- *прямые*, основанные на выявлении возбудителя или его нуклеиновых кислот в биологических жидкостях или тканях;
- *непрямые*, основанные на выявлении специфических антител.

Прямые методы лабораторной диагностики токсоплазмоза

Паразитологические методы — выделение возбудителя в чистом виде (на культуре клеток или при заражении белых мышей. Материалом для исследования могут служить любые биологические жидкости (кровь, слюна, спинномозговая жидкость), биоптаты органов и тканей. Эти методы имеют ряд недостатков — длительность, необходимость достаточно сложного и дорогого оборудования (при использовании культуры тканей), а главное, они эффективны только при септических формах заболевания, когда токсоплазмы могут обнаруживаться в биологических жидкостях в течение 2–3 недель [В.В. Васильев, 2004].

Гистологические методы — выявление токсоплазмы (тахизоитов) в срезах тканей, например, биоптатах головного мозга, пунктатах костного мозга, или жидкостях организма (ликворе или амниотической жидкости). Тахизоиты трудно дифференцировать с помощью простых методов окраски, поэтому используют метод пероксидазо-антипероксидазной (ПАП) иммунохимической окраски. Основным недостатком этих методов является невозможность дифференцировать острую инвазию от хронической даже при обнаружении тканевых цист.

Молекулярно-биологические методы исследования (ПЦР) — высоко чувствительны и специфичны, но их широкое использование осложняется высокой дороговизной анализа.

Общим недостатком всех прямых методов исследования является сложность либо невозможность дифференциации острых и хронических форм на фоне высокой инвазированности населения токсоплазмами, что существенно снижает диагностическую ценность самого факта обнаружения паразита в организме больного.

Непрямые методы лабораторной диагностики токсоплазмоза

Иммуноферментный анализ — это в настоящее время наиболее перспективный метод лабораторной диагностики токсоплазмоза. К достоинствам этого метода следует отнести высокую чувствительность и специфичность, низкие трудозатраты, отсутствие специфических режимов безопасности, стандартизация и автоматизация методики, что позволяет проводить большое количество однотипных исследований.

Для токсоплазмоза, как и для большинства инфекций и инвазий, характерна определенная последовательность и интенсивность выработки специфических иммуноглобулинов различных классов. Первыми появляются специфические IgM-антитела, которые достигают своего максимума к концу первого–началу третьего месяца заболевания, затем их содержание снижается, и они перестают определяться через 6–12 месяцев после заражения. Иммуноглобулины класса G появляются в сыворотке крови на 2–3-й недели заболевания и достигают пика своей концентрации на месяц позже IgM-антител (2–4 мес). В дальнейшем содержание IgG-антител снижается, но они продолжают определяться пожизненно, что связано с персистенцией паразита. Динамика лабораторных показателей (данные ИФА и ПЦР) в раннюю и позднюю фазы токсоплазмоза приведена в табл. 1 и 2.

Таблица 1

**Динамика лабораторных показателей (ИФА и ПЦР)
в раннюю фазу токсоплазмоза**

Сроки появления IgM-антител	Пик IgM-антител	Сроки исчезновения IgM-антител	Сроки появления IgG-антител	Пик IgG-антител	Положительная ПЦР
1–2 недели	1–3 мес. (может быть второй пик в 4–5 мес.)	Через 6–12 мес.	2–3 недели	2–4 мес.	До 12 мес. после заражения

Таблица 2

**Лабораторные показатели (ИФА и ПЦР)
в позднюю фазу токсоплазмоза**

Варианты течения и периоды болезни	IgM-антитела	IgG-антитела	ПЦР
Бессимптомное течение	–	+	–
Манифестное течение:			
а) обострение	+/-	+	+/-
б) ремиссия	–	+	–

Исходя из этого, лабораторная диагностика токсоплазмоза с использованием ИФА должна включать обследование пациента на наличие антител обоих классов и на уровень содержания IgG-антител.

Именно для этой цели ЗАО «ЭКОлаб» совместно с компанией Viro-Immun Diagnostics (Германия) разработаны иммуноферментные тест-системы «ЭКОлаб-Токсо-IgM-capture» и «ЭКОлаб-Токсо-IgG».

В тест-системе «ЭКОлаб-Токсо-IgM-capture» реализуется capture-метод прямого ИФА на твердой фазе — при наличии в образце IgM-антител к *Toxoplasma gondii* они связываются с антителами к IgM человека, сорбированными в лунках планшета, т.е. как бы «захватываются», «фиксируются» ими, что облегчает последующее связывание с антигеном *Toxoplasma gondii*, меченым пероксидазой, после добавления в лунку конъюгата. Комплекс «анти-IgM иммуносорбента — IgM к *Toxoplasma gondii* образца — антиген *Toxoplasma gondii* конъюгата» выявляется затем по цветной реакции с субстратом пероксидазы (ТМБ).

В тест-системе «ЭКОлаб-Токсо-IgG» реализуется обычный метод непрямого ИФА на твердой фазе — при наличии в образце IgG-антител к *Toxoplasma gondii* они связываются с токсоплазменным антигеном, сорбированным в лунках планшета; образовавшийся комплекс выявляется после добавления конъюгата — антител к IgG человека, меченых пероксидазой, по цветной реакции с ТМБ.

Важнейшими элементами в разработке тест-систем для ИФА являются получение иммуносорбента, конъюгата и контрольных образцов.

В получении иммуносорбента — сорбции антител к IgM человека и токсоплазменного антигена крайне важны характеристики сорбируемых антител и антигена, качество используемого планшета и сама технология сорбции.

При разработке тест-системы «ЭКОлаб-Токсо-IgM-capture» для приготовления иммуносорбента были использованы кроличьи антитела против иммуноглобулинов человека класса IgM фирмы Argene Biosoft (Франция), кат. № 11–240.

Для приготовления иммуносорбента тест-системы «ЭКОлаб-Токсо-IgG» использован токсоплазменный антиген, полученный посредством фильтрации и ультрацентрифугирования интраперитонеального экссудата мышей, зараженных *Toxoplasma gondii* после его ультразвуковой обработки.

В качестве планшетов были использованы разборные планшеты фирмы Nunnc (Дания), несомненным достоинством которых помимо характеристик, обычных для высококачественных планшетов для ИФА, является возможность использования в постановке любого числа лунок стрипа, т.к. его устройство позволяет отламывать необходимое для работы число лунок.

Сама технология приготовления иммуносорбента включает шесть этапов — сорбция антигена, отмывка, лиофильная сушка в атмосфере азота, инкубация с блокирующим раствором, повторная лиофильная сушка в атмосфере азота и запайка планшетов в вакуумных пакетах.

Как показали последующие испытания тест-систем, именно такая многоэтапная технология получения иммуносорбента гарантирует его качество и стабильность в течение не менее 1 года.

Важным моментом конструирования тест-систем является выбор системы контрольных образцов.

В тест-системе «ЭКОлаб-Токсо-IgM-capture» использованы три контрольных образца — К+, К- и К_{пор}.

Они выполняют не только функции контроля правильности постановки, для чего, в принципе, хватило бы К+ и К-. Третий контрольный образец, К_{пор}, т.е. образец с содержанием антител, которое можно считать «порогом», разделяющим исследуемые образцы на «положительные» (содержащие антитела в диагностическом титре) и на «отрицательные» (не содержащие антитела или содержащие антитела в титре, ниже диагностического), позволяет обходиться без расчетов так называемых «пороговых» значений оптической плотности (ОП_{пор}) при учете результатов анализа, а непосредственно использовать как ОП_{пор} значение ОП в лунках с этим контрольным образцом. Кроме того, хотя тест-система «ЭКОлаб-Токсо-IgM-capture» предназначена для качественного определения IgM-антител, наличие в ней К_{пор} с известным титром антител позволяет при необходимости оценивать титр антител в исследуемом образце, используя соотношение:

$$\lg \left(\text{титр ОП}_{\text{пор}} \right) \times \left(\frac{\text{ОП}_{\text{обр}}}{\text{ОП}_{\text{пор}}} \right).$$

Поскольку обязательным элементом серологической диагностики токсоплазмоза является отслеживание динамики содержания IgG-антител, в тест-систему «ЭКОлаб-Токсо-IgG» введены 4 калибратора, т.е. контрольные положительные сыворотки с различным содержанием IgG-антител к *Toxoplasma gondii* (в МЕ/мл):

- калибратор 1 – 10 МЕ/мл
- калибратор 2 – 50 МЕ/мл
- калибратор 3 – 100 МЕ/мл
- калибратор 4 – 200 МЕ/мл

В качестве конъюгата в тест-системе «ЭКОлаб-Токсо-IgG» использованы антитела диагностические мышинные против иммуноглобулинов человека класса IgG, меченные пероксидазой, в тест-системе «ЭКОлаб-Токсо-IgM-capture» — меченый пероксидазой токсоплазменный антиген.

Помимо этих специфических компонентов тест-системы для определения антител класса IgG включают: раствор индикаторный (стабилизированный раствор хромогена — тетраметилбензидина) и обычные для большинства ИФТС вспомогательные растворы — концентрат отмывающего раствора, содержащий детергент, буферный раствор для разведения сывороток и стоп-реагент (кислота серная, 1 моль/л раствор).

В набор тест-системы для выявления антител класса IgM, кроме того, входит блокирующий раствор, который вводится в исследуемые образцы для устранения в результатах ИФА интерференции IgG-антител, ревматоидного фактора и антинуклеазных антител.

Все компоненты тест-систем, кроме концентрата отмывающего раствора, готовы к работе и отличаются друг от друга окраской или цветом упаковки.

Время анализа в обеих тест-системах (с учетом 30-минутной обработки блокирующим раствором образцов, исследуемых на наличие IgM-антител) составляет 1 час 45 минут. Реакция проводится при 37 °С.

Тест-система «ЭКОлаб-Токсо-IgM-capture» была испытана на 48 сыворотках, предварительно оцененных в реакции иммунофлуоресценции (РИФ). Тест-системами сравнения служили при этом Bioelisa Toxo IgM biokit Spanien и Behring Enzygnost Toxoplasmosis IgM. Все три тест-системы дали полное совпадение результатов оценки всех 48 сывороток (18 — отрицательных и 30 — положительных)

Эти испытания показали также не только полное совпадение качественных оценок всех образцов всеми тестами, но и практическое совпадение значений $OP_{\text{сыв}}/OP_{\text{Кпор}}$ (отношений оптических плотностей в лунках с исследованными образцами и с $K_{\text{пор}}$) (рис. 4).

Чувствительность и специфичность тест-системы «ЭКОлаб-Токсо-IgM-capture» была оценена при исследовании 252 образцов сывороток, предварительно оцененных в РИФ. При этом чувствительность составила 100%, а специфичность — 98,1%.

Испытания тест-системы «ЭКОлаб-Токсо-IgG» в сравнении с аналогичной тест-системой Toxo IgG biokit Spanien, проведенные на 24 сыворотках, также предварительно оцененных в РИФ, показали не только полное совпадение в оценке соответствующих образцов как «отрицательные» и «положительные» всеми использованными тестами, но и очень близкие оценки содержания антител в МЕ/мл в обеих сравниваемых тест-системах (рис. 5).

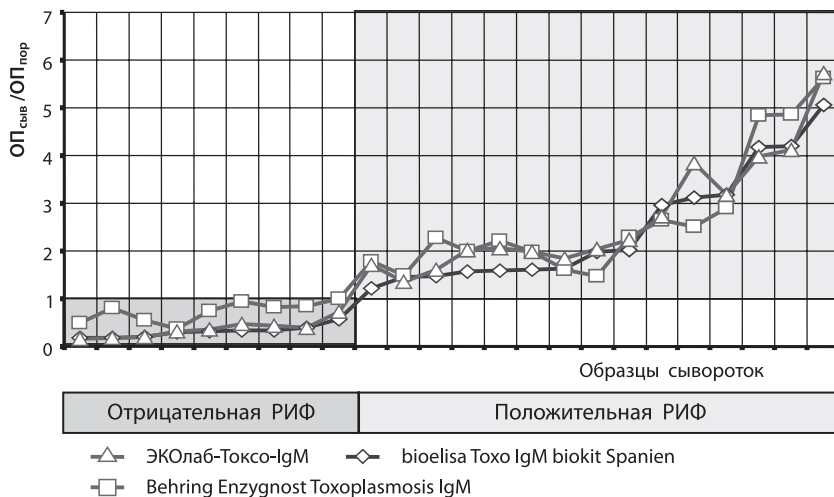


Рис. 1. Распределения значений показателя $ОП_{сыв}/ОП_{пор}$ в сыворотках при определении IgM-антител к *Toxoplasma gondii* в тест-системах «ЭКОлаб-Токсо-IgM-capture», Bioelisa Toxo IgM biokit Spanien и Behring Enzygnost Toxoplasmosis IgM

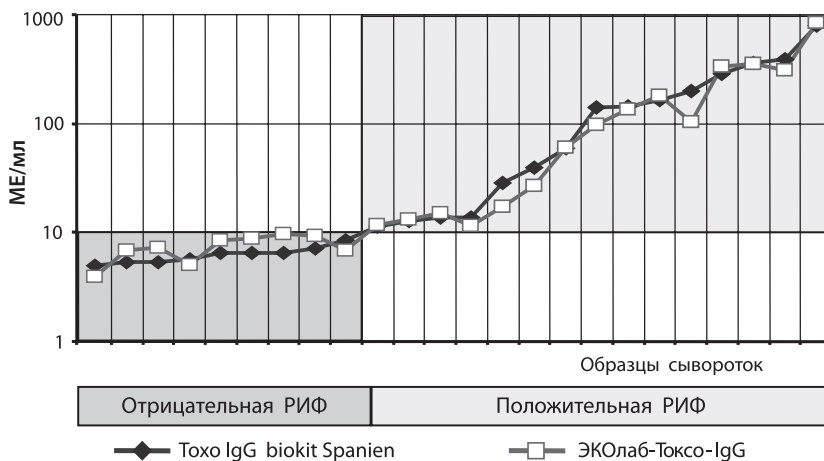


Рис. 2. Распределения содержания IgG-антител к *Toxoplasma gondii* (МЕ/мл) в сыворотках, предварительно оцененных в РИФ, полученные в тест-системах «ЭКОлаб-Токсо-IgG» и Toxo IgG biokit Spanien

Чувствительность и специфичность тест-системы «ЭКОлаб-Токсо-IgG» была оценена при исследовании 213 сывороток, предварительно охарактеризованных в РИФ и ИФА другими коммерческими тест-системами. При этом чувствительность тест-системы составила 99%, а специфичность — 98,5%.

ПОКАЗАНИЯ К ОБСЛЕДОВАНИЮ НА ТОКСОПЛАЗМОЗ

Обследование на приобретенный токсоплазмоз

Показаниями для обследования на приобретенный токсоплазмоз являются:

1. Иммунодефицитные состояния.
2. Длительный (более 2-х недель) субфебрилитет без установленной причины.
3. Лимфаденопатия (лимфаденит) без установленной причины (более 2 недель).
4. Нейроинфекции (менингит, менингоэнцефалит, энцефаломиелит), особенно в сочетании с лимфаденитом, мезаденитом, гепатоспленомегалией, миокардитом, хориоретинитом, эпилептическими припадками, розеолезной экзантемой с постепенным началом заболевания.
5. Неврозы и неврозоподобные состояния, сочетающиеся с вегетосудистыми и диэнцефальными расстройствами при отсутствии продуктивной симптоматики.
6. Поражение органа зрения (хориоретинит, увеит).
7. Миалгии, артралгии, при отсутствии выраженных артритов, эндокардита, перикардита, отрицательных острофазовых реакциях, отсутствии лейкоцитоза и повышения СОЭ.
8. Безангинозный, хронический тонзиллит с тонзилло-кардиальным синдромом.
9. Доноры и реципиенты органов и тканей.

Обследование на врожденный токсоплазмоз новорожденных и детей первого года жизни

Показаниями для обследования на врожденный токсоплазмоз новорожденных и детей первого года жизни являются:

1. Сероконверсия у матери в период беременности.
2. Симптомы заболевания матери в период беременности (лихорадка, лимфаденопатия, мышечные боли).

3. Признаки острой перинатальной инфекции у новорожденных и детей первых месяцев жизни (лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, желтуха, миокардит, менингоэнцефалит, интоксикация неясного генеза).

4. Хориоретинит, увеит.

5. Недоношенность, незрелость в сочетании с признаками инфекционной фетопатии.

6. Судорожный синдром.

7. Кальцификаты в головном мозгу, определяемые рентгенологически.

8. Признаки подострого и хронического процесса в различных органах и системах (ЦНС, сердце, печень, легкие, лимфоузлы). Наряду с серологическими исследованиями по показаниям проводятся обследование глазного дна, рентгенография или сонография черепа, ЯМР, КТ. Обязательны повторные лабораторные и рентгенологические исследования, так как кальцификаты могут формироваться в течение нескольких месяцев и даже лет.

При сероконверсии у матери в период беременности и отрицательных результатах серологического исследования у ребенка обследование желательно повторить не менее 4 раз в течение первого года жизни до подтверждения или исключения диагноза.

КРИТЕРИИ ВЕРИФИКАЦИИ ТОКСОПЛАЗМОЗА

Критериями верификации *ранней фазы бессимптомного течения приобретенного токсоплазмоза являются:*

– обнаружение в сыворотке крови специфических токсоплазменных антител класса IgM (количественным методом в 2 и более раз превышающих «пороговый» диагностический уровень) и сероконверсию специфических IgG;

– положительный результат ПЦР (обнаружение фрагментов ДНК токсоплазм) в крови.

Критериями верификации *ранней фазы манифестного течения приобретенного токсоплазмоза у иммунокомпетентных являются:*

– клиническая картина, включающая субфебрильную лихорадку, полилимфаденит (в т.ч. мезаденит), миалгии и артралгии, гепатоспленомегалию и др.;

– обнаружение в сыворотке крови специфических токсоплазменных антител класса IgM (количественным методом в 2 и более раз превышающих «пороговый» диагностический уровень) и сероконверсию специфических IgG;

– положительный результат ПЦР (обнаружение фрагментов ДНК токсоплазм) в крови.

Критериями верификации **ранней фазы манифестного течения приобретенного токсоплазмоза у иммунокомпрометированных** (при исключении ВИЧ-инфекции) являются:

– клиническая картина тяжелой генерализованной инвазии с преимущественным поражением ЦНС в виде менингоэнцефалита (энцефалита) или симптомами преимущественного поражения легких, печени и других органов, протекающей с макулопапулезной экзантемой полилимфаденитом, миалгиями, артралгиями, и миокардитом;

– обнаружение в сыворотке крови специфических токсоплазменных антител класса IgM (количественным методом в 2 и более раз превышающих «пороговый» диагностический уровень) и сероконверсию специфических IgG.

– положительный результат ПЦР (обнаружение фрагментов ДНК токсоплазм в различных субстратах — крови, ликворе, суспензии органов и тканей);

– обнаружение трофозоитов токсоплазм в биопсийном материале и биологических жидкостях, так как обнаружение цист токсоплазм в биоптате отражает только наличие инвазии.

Критериями верификации **врожденного токсоплазмоза** у ребенка являются:

– клиническая картина нейроинфекции, интерстициальной пневмонии, сопровождающихся характерной экзантемой в сочетании с признаками гидроцефалии, хориоретинитом, кальцинатами в веществе головного мозга;

– обнаружение в биологических жидкостях токсоплазменных антител класса IgM количественным методом или отсутствием двухкратного снижения IgG при исследовании с интервалом в 4 недели. Выявление трофозоитов токсоплазм в крови и ликворе;

– положительный результат реакции ПЦР.

Посмертный диагноз врожденного токсоплазмоза должен быть подтвержден паразитологическим методом (обнаружение трофозоитов токсоплазм в органах и тканях и постановка биопробы).

Диагноз токсоплазмоза в поздней фазе как при бессимптомном, так и манифестном его течении базируется на факте произошедшей в прошлом сероконверсии и должен быть подтвержден специалистами центров диагностики и лечения токсоплазмоза.

Дифференциальный диагноз проводят с ВИЧ-инфекцией, бруцеллезом, инфекциями, вызванными некоторыми герпесвирусами (ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7), листериозом, туберкулезом, сепсисом, вирусными гепатитами, лимфангулематозом, сифилисом, менингоэнцефалитами другой этиологии.

ДИАГНОСТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗА У ЖЕНЩИН, ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ

Целесообразность обследования на токсоплазмоз женщин, посещающих Центры планирования семьи, очевидна. В этих случаях оптимально исследование крови женщин с помощью ИФА на специфические токсоплазменные антитела классов IgM и IgG.

При обнаружении IgG-антител и отсутствии IgM-антител женщина считается инвазированной токсоплазмами и имеющей протективные специфические антитела, способные при наступлении беременности предотвратить развитие плацентита и заражение плода токсоплазмами. При этом варианте во время беременности клинико-лабораторный мониторинг по токсоплазмозу не проводится.

При обнаружении IgM-антител или IgM- и IgG-антител (как при наличии, так и отсутствии какой-либо клинической симптоматики) данное исследование повторяют или исследуют кровь в ПЦР. При получении положительных результатов диагностируют раннюю фазу приобретенного токсоплазмоза. Проводят терапию в соответствии с формой течения заболевания (бессимптомная или манифестная) и рекомендуют женщине воздерживаться от беременности в течение 1 года (минимум 6 мес. — при бессимптомном течении). При перенесении манифестной формы заболевания в раннюю фазу токсоплазмоза женщина на протяжении 2 последующих лет находится под наблюдением врача-инфекциониста и дважды в год осматривается невропатологом и окулистом. При отсутствии признаков манифестного течения токсоплазмоза в позднюю фазу женщина снимается с диспансерного учета. При бессимптомном течении ранней фазы заболевания во время беременности клинико-лабораторный мониторинг по токсоплазмозу не проводится.

При отрицательном результате ИФА на IgM- и IgG-антитела при наступлении беременности необходим клинико-лабораторный мониторинг. При этом кровь беременной исследуют на наличие специфических антител обоих классов трижды в течение беременности (по одному разу в каждый ее триместр).

ДИАГНОСТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Наиболее достоверным подходом в этом случае является выявление специфической IgM- и IgG-сероконверсии (т.е. переход отрицательных результатов исследования в положительные) после наступления беременности. Идеальным вариантом при этом следует считать наличие результатов обследования женщины до беременности при посещении Центра планирования семьи. При отсутствии таких данных необходимо повторные исследования в ИФА. Точно установленная IgM- и IgG-сероконверсия может быть подтверждена положительным результатом в ПЦР; в этом случае становится очевидным, что речь идет об острой инвазии, создающей риск внутриутробной передачи токсоплазмоза.

Использование при обследовании беременных метода определения авидности IgG-антител позволяет при обнаружении высокоавидных антител отказаться от дальнейшего обследования и сделать заключение о значительной давности инвазии (т.е.отсутствии у беременной ранней фазы токсоплазмоза).

В ряде стран, включая Австрию и Францию, проводится рутинный антенатальный скрининг на токсоплазмоз путем выявления IgG-антител и последующим определением антител класса IgM. Если при этом выявлено отсутствие воздействия паразита (т. е. тесты на IgG- и IgM-антитела остаются отрицательными), то проводится санитарно-просветительная работа, направленная на снижение частоты развития первичной инфекции, и проводятся повторные серологические обследования с целью выявления поздней сероконверсии.

ДИАГНОСТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗА У ПЛОДА

Если иммунохимические тесты и ПЦР-диагностика в первом триместре беременности указывают на развитие ранней фазы токсоплазмоза у матери, необходимо обследовать плод с помощью ультразвуковой эхографии, амнио- и кордоцентеза [Daffos et al., 1988; Desmots et al., 1985; Teutsch et al., 1980]. Амниотическую жидкость и кровь плода, полученную путем кордоцентеза, исследуют в ПЦР на токсоплазмоз. Выявление специфических IgM-антител в крови плода следует производить не ранее 20 недельного срока беременности. Однако даже в это время уровень специфических IgM-антител позволяет выявить их в ИФА менее чем у 1/3 инвазированных. Таким образом, отдавая предпочтение при обследовании плода ПЦР-диагностике, можно выявить до родов более 90% инфицированных младенцев.

ДИАГНОСТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

У новорожденных с выраженными поражениями предположительный диагноз может быть поставлен на основании клинических данных. При выделении паразита из ткани плаценты диагноз врожденной инфекции становится весьма вероятным, но отрицательные результаты исследования не исключают такого диагноза. Лишь в редких случаях инвазия плаценты может прогрессировать без поражения плода.

Выделение *Toxoplasma gondii* из крови новорожденного имеет диагностическое значение, но, как и при культивировании ткани плаценты, отрицательные результаты могут быть получены при наличии врожденной инвазии, особенно если проводилось пренатальное лечение.

Иммунохимическое обследование младенца осложняется при наличии у ребенка (как инфицированного, так и неинфицированного) пассивно приобретенного материнского иммуноглобулина класса G. Период полураспада человеческого иммуноглобулина класса G составляет приблизительно 30 дней, поэтому титр материнских антител, выявленных в крови младенца после родов, прогрессивно снижается. И если не считать случаев обнаружения чрезвычайно высоких исходных титров, материнские антитела обычно исчезают из крови младенца к 10-месячному возрасту.

Сохранение специфических IgG-антител к токсоплазмам на протяжении более 10 месяцев указывает на врожденную инфекцию.

В некоторых случаях материнские антитела подавляют иммунную реакцию новорожденного, однако по мере того, как эти иммуноглобулины выводятся из организма ребенка, его иммунная система начинает активно функционировать. В результате этого при серийном обследовании проб крови ребенка может быть выявлена замедленная выработка специфических IgM-антител одновременно с повышением уровня IgG-антител. В связи с этим рекомендуется исследовать с 2-месячными интервалами пробы сыворотки всех потенциально инфицированных младенцев до тех пор, пока не будет установлен стабильный иммунологический статус.

Наличие специфических IgM-антител свидетельствует о врожденной инфекции, но лишь у 1/3 новорожденных с врожденной инфекцией вырабатывается IgM-антитела в выявляемых уровнях. У IgG-позитивного и в то же время IgM-негативного младенца можно исключить врожденную инфекцию, если при ретроспективном исследовании сывороток матери, взятых при первичном обращении в клинику и после родов, не обнаружены IgM-специфические антитела к *T. gondii*.

В последнее время получены данные, которые свидетельствуют о значимости для постнатальной диагностики врожденного токсоплазмоза определения специфических IgA-антител, но эти данные нуждаются в более детальной оценке, прежде чем можно будет давать соответствующие рекомендации.

С учетом сказанного наиболее перспективным методом диагностики ранней фазы заболевания при врожденном токсоплазмозе у новорожденного можно было бы считать исследования крови, ликвора, другие биологических жидкостей или тканей плода в ПЦР. Однако, при этом необходимо учитывать качественный характер ПЦР-диагностики и наличие большого числа ложно-положительных результатов ПЦР (26,6%), которые наблюдаются даже в референсных лабораториях.

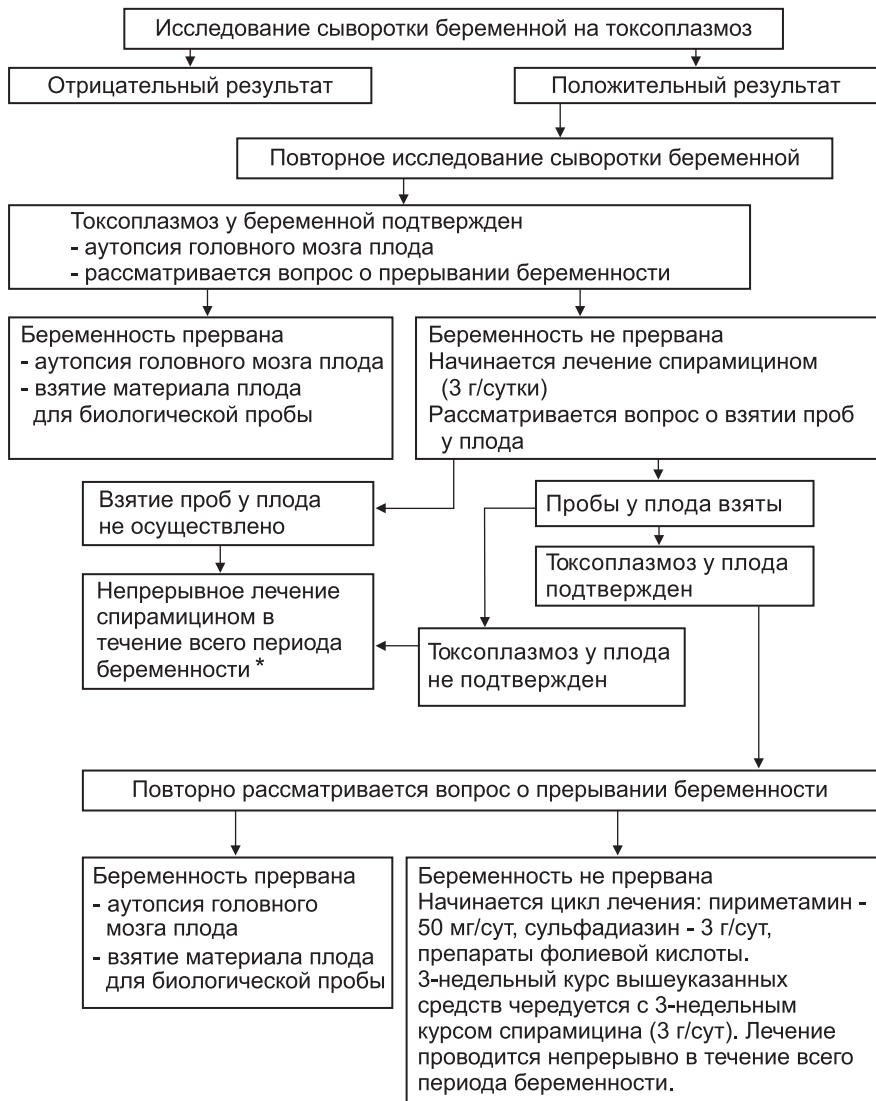
В связи с этим диагностика токсоплазмоза у новорожденных возможна только с использованием комплекса методов исследования, среди которых ИФА занимает не последнее место.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Тактика ведения пациентов в антенатальном периоде схематически представлена на рис. 6.

Прерывание беременности

Если у беременной женщины поставлен диагноз ранней фазы токсоплазмоза, может возникнуть вопрос о целесообразности прекращения беременности по медицинским показаниям. Следует отметить, что менее 50% таких женщин рожают инфицированного ребенка, если роды проходят в срок, и у большинства инфицированных детей не наблюдаются тяжелых поражений при рождении. Если при обследовании плода выявлено, что инфекция передана через плаценту, то тяжелые поражения более вероятны.



* Продолжительность терапии спирамицином в России составляет обычно около 4-х недель

Рис. 6. Ведение беременных женщин с вероятной токсоплазменной инвазией

ЛЕЧЕНИЕ ТОКСОПЛАЗМОЗА

Превентивная терапия

Превентивная терапия направлена на предупреждение проникновения паразита в эмбрион и должна начинаться как можно быстрее после выявления ранней фазы токсоплазмоза у беременной. В качестве наиболее адекватного средства превентивной терапии можно использовать спирамицин. Широкий опыт клинического применения этого препарата свидетельствует о том, что он не связан со значительным риском токсического воздействия на организм матери или плода [Hohfeld et al., 1989].

В табл. 2 приводятся варианты современной терапии токсоплазмоза у небеременных и беременных женщин в зависимости от фазы заболевания.

Таблица 2

Лечение токсоплазмоза (по В.В. Васильеву, 2000 г.)

1. Ранняя фаза — бессимптомное или манифестное течение у иммунокомпетентных:	– Фансидар 1 таб/сут — 10 дн.; <i>или</i> – Доксициклин 0,1 х 2 раза — 10 дн в сочетании с метранидазолом 0,25 х 3 раза — 10 дн.; <i>или</i> – Ровамицин 3 млн ЕД х 3 раза — 10 дн. (У беременных — ровамицетин 1,5 млн ЕД х 3 раза — 2–4 нед с 18 нед беременности)
2. Ранняя фаза — манифестное течение у иммунокомпromентированных:	– Фансидар по 2–3 таб/сут + сульфадiazин 1,0 х 4 раза + фолинат кальция 10 мг/сут — 10 дн. – Затем — Доксициклин 0,1 х 2 раза в сочетании с метранидазолом 0,25 х 3 раза — 10 дн.; (вместо любого из них может использоваться ровамицин по 3 млн ЕД х 3 раза). Лечение проводится до 10 дня субфебрильной температуры (Т° ниже — 38 °С).
3. Поздняя фаза — бессимптомное течение:	Этиотропная терапия и иммуноориентированная терапия (ИОТ) не проводятся.
4. Поздняя фаза — манифестное течение, <i>обострение</i> :	– Фансидар 1 таб/сут — 7 дн + ИОТ; <i>или</i> – Доксициклин 0,1 х 2 раза -10 дн в сочетании с метранидазолом 0,25 х 3 раза — 7 дн. + ИОТ; <i>или</i> – Ровамицин 3 млн ЕД х 3 раза — 7 дн. + ИОТ. (У беременных — ИОТ + общеукрепляющая терапия.)
5. Поздняя фаза — манифестное течение, <i>ремиссия</i> :	– Этиотропная терапия не проводится.

Терапия токсоплазменной инвазии у плода

Включает антипаразитарные средства, используемые для уменьшения очагов поражения в организме плода:

- сульфадиазин, пириметамин и витаминные добавки на протяжении 3 недель,
- в дальнейшем-спирамицин в течение 3 недель.

Чередующиеся курсы лечения этими препаратами должны проводиться вплоть до наступления родов.

Как сульфадиазин, так и пириметамин являются антагонистами фолатов, поэтому следует проводить мониторинг функции костного мозга матери путем регулярного исследования крови, что даст возможность выявить ранние токсические эффекты, связанные с терапией.

Дозировки препаратов (все препараты вводятся перорально):

- спирамицин — 3 г ежедневно в дробных дозах,
- сульфадиазин в дробных дозах — 50–100 мг/кг/день,
- пириметамин — 1 мг/кг/день,
- витаминные добавки — дрожжевые таблетки по 8 штук в день или фолиновая кислота по 5 мг 2 раза в неделю.

Терапия токсоплазменной инвазии у новорожденного

Подтвержденная инфекция

Трехнедельные чередующиеся курсы спирамицина (100 мг/кг/день), а затем сульфадиазина, пириметамина и фолиновой кислоты (в тех же дозах) на протяжении всего первого года жизни.

Подозреваемая инфекция

Если статус ребенка остается неясным и в течение первых месяцев жизни проводится его обследование, вопрос о ведении пациентов является дискуссионным. Возможные стратегии ведения пациентов включают следующее:

- лекарственная терапия может не проводиться до тех пор, пока не будет установлен статус ребенка;
- монотерапия спирамицином.

В дальнейшем за лицами с врожденным токсоплазмозом показано длительное наблюдение с тщательным офтальмологическим контролем. При обострении заболеваний глаз требуется короткий курс противопаразитарной и противовоспалительной терапии.

ПРОФИЛАКТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗА

Аntenатальный скрининг

Варианты проведения антенатального скрининга на токсоплазмоз значительно отличаются в разных странах. Так, во Франции программа скрининга на токсоплазмоз основана на выявлении специфической IgG-сероконверсии в период беременности. Этот подход предусматривает получение проб крови перед наступлением беременности или на ее самых ранних стадиях в качестве исходных проб для последующих исследований. Сероконверсию устанавливают на основании определения титров IgM-антител. Среди женщин, не имеющих сероконверсии, проводят санитарно-просветительную работу, для того чтобы снизить частоту последующих случаев первичной инвазии и уменьшить необходимость повторных обследований в течение всего оставшегося срока беременности. Если стадия острой инвазии с сопутствующей паразитемией закончилась еще до наступления беременности, то можно успокоить женщину — опасность для ее ребенка миновала. Что касается пациентов с недавно приобретенной инвазией, то они нуждаются в специализированном ведении (см. выше).

Затраты на серологический скрининг можно снизить, если проводить определение только IgM-антител, но такая система позволяет выявлять лишь часть случаев ранней фазы токсоплазмоза. Альтернативные стратегии предусматривают первичное определение титров IgG-антител с оценкой в случае необходимости уровня IgM-антител и последующим регулярным определением IgM-антител у женщин, восприимчивых к инфекции. Или, одновременное определение содержания IgG- и IgM-антител. Ввиду необходимости исследования большого числа проб при этом следует использовать преимущества автоматизированных методов анализа.

Консультирование

Период, предшествующий беременности.

Женщины, заведомо страдающие острым токсоплазмозом, могут нуждаться в консультациях по вопросу о том, насколько безопасна их последующая беременность. К сожалению, на эту тему опубликовано слишком мало данных. Решение, касающееся каждой индивидуальной больной, может быть принято только с учетом всех обстоятельств по конкретному случаю.

Риск врожденной инвазии связан с паразитемией у матери. Период паразитемии заканчивается в среднем через 1 месяц, поэтому если зачатие произошло через 4 месяца после того, как была установлена пара-

зитемия, в большинстве случаев младенец рождается неинвазированным. Следует также иметь в виду, что поражение плода, инвазированного в начале первого триместра беременности, может быть несовместимо с выживанием.

Выявление паразитемии достаточно проблематично в связи с особенностями методик выделения паразитов. Ввиду перемежающегося характера паразитемии требуется повторное культивирование, чтобы исключить наличие жизнеспособных паразитов.

Достаточно перспективными в этом отношении являются методы ПЦР-диагностики. Положительные результаты ПЦР сохраняются в течение 12 мес после заражения.

Некоторые специалисты ориентируются на специфические IgM-антитела как на косвенный показатель риска паразитемии, хотя корреляция между этими двумя параметрами полностью не установлена. В зависимости от чувствительности теста на IgM-антитела они могут выявляться в течение даже 2 лет после острой инвазии. Откладывание беременности до тех пор, пока IgM-антитела уже не будут выявляться, представляет собой весьма консервативный подход к проблеме, но он может быть оправдан в тех случаях, когда женщина требует убедительной гарантии ее безопасности.

Альтернативная прагматическая стратегия заключается в том, чтобы отложить беременность до тех пор, пока риск врожденной инфекции не будет снижен до приемлемого уровня. «Период воздержания» в этих случаях колеблется от 6 до 12 месяцев [Holliman, 2000].

Период беременности.

Беременным женщинам, не имеющих сероконверсии, следует давать следующие рекомендации, касающиеся путей передачи инфекции и практических мер по ее предупреждению:

1. Строгое соблюдение санитарно-гигиенических норм (тщательное мытье овощей фруктов, зелени и рук перед едой), позволяющее не допустить контаминацию пищи ооцистами.
2. Исключение контактов с кошками и их экскрементами.
3. Исключение употребления в пищу и даже «проб на вкус» сырого или плохо термически обработанного мяса млекопитающих, птиц и др.
4. Исключение, по возможности, разделки сырого мяса, во избежание травм кожи, и перкутанного заражения.

СПИСОК ЦИТИРОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев В.В. Токсоплазмоз: современные научно-практические подходы. [Http://www.infectology.ru/mnenie/index.asp](http://www.infectology.ru/mnenie/index.asp), 2004.
2. Daffos F., Forestier F., Capella-Pavlovsky M., Thulliez P., Aufrant C., Valenti D., Cox W. 1988. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *New England Journal of Medicine* 318: 271–275.
3. Desmots G., Daffos F., Forestier F., Capella-Pavlovsky M., Thulliez P., Chartier M. 1985. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Lancet* i: 500–504.
4. Hohfeld P., Daffos F., Thulliez P. et al. 1989. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *Journal of Pediatrics* 115: 765–769.
5. Holliman R.E. в кн. «Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: Пер.с англ. / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. — М.: Медицина, 2000. — 288 с.: ил.
6. Mead P.S. et al. Food-Related Illness and Death in the United States // *Emerging Infectious Diseases*, — 1999 — Vol. 5, №5.
7. Teutsch S.M., Sulzer A.J., Ramsey J.E., Murray W.A., Juranek D.D. 1980. *Toxoplasma gondii* isolated from amniotic fluid. *Obstetrics and Gynecology* 55: 28–48.

Дополнительная литература

1. Казанцев А.П. Токсоплазмоз. — Л.: Медицина, 1985. — 168 с.
2. Carter A.O., Frank J.W. 1986. Congenital toxoplasmosis: epidemiological features and control. *Canadian Medical Association Journal* 135: 618–623.
3. Dubey J.P., Beattie G.P. 1988. Toxoplasmosis in man (*Homo sapiens*). In: *Toxoplasmosis of animals and man*. CRC Press, Florida, p 41–60.
4. Holliman R.E. 1990. Serological study of the prevalence of toxoplasmosis in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus. *Epidemiology and Infection* 5: 415–418.
5. Remington J.S., Desmots G. 1990 Toxoplasmosis. In: Remington J.S., Klein J.O. (eds) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 3rd edn. WB Saunders, Philadelphia, p 143–263.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Этиология токсоплазмоза	4
Эпидемиология токсоплазмоза	5
Патогенез токсоплазмоза	6
Клиника токсоплазмоза	9
Приобретенный токсоплазмоз	9
Клиника ранней фазы	10
Клиника поздней фазы	12
Токсоплазмоз у беременных женщин	13
Врожденный токсоплазмоз	14
Диагностика токсоплазмоза	16
Прямые методы лабораторной диагностики токсоплазмоза	17
Непрямые методы лабораторной диагностики токсоплазмоза	17
Показания к обследованию на токсоплазмоз	23
Критерии верификации токсоплазмоза	24
Диагностика токсоплазмоза у женщин, планирующих беременность	26
Диагностика токсоплазмоза у беременных	27
Диагностика токсоплазмоза у плода	27
Диагностика токсоплазмоза у новорожденных	28
Ведение пациентов	29
Лечение токсоплазмоза	31
Превентивная терапия	31
Терапия токсоплазменной инвазии у плода	32
Терапия токсоплазменной инвазии у новорожденного	32
Профилактика токсоплазмоза	33
Список цитированной литературы	35
Дополнительная литература	35

