

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

И. А. КАРПОВ, Д. Е. ДАНИЛОВ, М. А. ИВАНОВА

ТОКСОПЛАЗМОЗ

Учебно-методическое пособие



Минск 2007

УДК 616.993.192.1 (075.8)

ББК 52.67 я 73

К 26

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 24.10.2007 г., протокол № 2

Рецензенты: проф. каф. инфекционных болезней Белорусской медицинской академии последиplomного образования, д-р мед. наук С. В. Жаворонок; зав. клинико-экспериментальной лаб. хронических нейроинфекций ГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», канд. мед. наук С. О. Вельгин

Карпов, И. А.

К 26 Токсоплазмоз : учеб.-метод. пособие / И. А. Карпов, Д. Е. Данилов, М. А. Иванова. – Минск : БГМУ, 2007. – 18 с.

ISBN 978–985–462–764–9.

Отражены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и современного лечения токсоплазмоза. Представлены данные по токсоплазмозу у беременных женщин и ВИЧ-инфицированных пациентов, рассматриваются офтальмологические аспекты заболевания. В приведенной дискуссии даны ответы на наиболее актуальные вопросы диагностики, лечения и врачебной тактики при данной патологии.

Предназначено для студентов 4–6-х курсов всех факультетов.

УДК 616.993.192.1 (075.8)

ББК 52.67 я 73

ISBN 978–985–462–764–9

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2007

Введение

Токсоплазмоз — зоонозная паразитарная инфекция, которая *при первичном заражении у беременных* может привести к формированию патологии плода, а также *в условиях иммунодефицита* к развитию тяжелых поражений глаз, центральной нервной системы, других органов и тканей человека.

Токсоплазмоз широко распространен в популяции людей, однако, причиной заболевания, обуславливающего у пациента клинические проявления, бывает достаточно редко. **Токсоплазмоз как болезнь, актуален, прежде всего, для определенных контингентов людей.** Это новорожденные (в некоторых редких случаях токсоплазмоз является причиной тяжелой врожденной патологии), пациенты с Т-клеточным дефицитом, онкогематологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией, лица, получающие глюкокортикостероиды и иммуносупрессивную терапию. При первичном заражении **у людей с нормальным иммунитетом** иногда встречаются лимфоаденопатия и хориоретиниты, очень редко полимиозиты и миокардиты.

Впервые возбудитель был описан в 1908 г. у грызунов в Северной Африке. У человека как заболевание новорожденных токсоплазмоз был доказан в 1923 г. В 1939 г. было опубликовано подробное описание случая токсоплазмозного энцефалита у новорожденного в сочетании с другой врожденной патологией. В конце 60-х гг. токсоплазмоз уже рассматривается как причина осложнений, непосредственно угрожающих жизни пациентов с онкогематологической патологией. В 1983 г. впервые описывается случай тяжелого токсоплазмоза у больного СПИДом. В дальнейшем происходит осознание того факта, что токсоплазмоз, протекающий в угрожающей жизни форме, является частой оппортунистической инфекцией при СПИДе. Таким образом, следует еще раз подчеркнуть различие роли токсоплазмы при развитии патологии у иммунокомпрометированных и иммунокомпетентных пациентов.

Этиология и патогенез

Возбудитель *Toxoplasma gondii* относится к классу Sporozoa. В настоящее время выделяется 3 генотипа токсоплазмы, имеющих определенное клиническое значение. Тип III чаще всего встречается у животных и реже является причиной клинических проявлений у людей. Тип II чаще ассоциируется с активизацией хронической инфекции и в 65 % случаев обуславливает токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированных. I и II генотипы обуславливают почти весь врожденный токсоплазмоз. Токсоплазма II и III типа ассоциирована практически со всеми тяжелыми поражениями глаз у иммунокомпетентных больных.

Возбудитель существует в 3 основных формах: **ооцисты**, содержащей спорозоиты; **цисты** (тканевой цисты), содержащей брадизоиты; **тахизоитов**.

Цикл развития *Toxoplasma gondii* включает стадии полового и бесполого размножения. Стадия **полового размножения** происходит только в **организме представителей кошачьих**. Кошки заражаются чаще всего при поедании сырого мяса, грызунов, птиц — одним словом, при попадании в желудочно-кишечный тракт тканевых цист. Однако попадание в ЖКТ кошек тахизоитов и ооцист также приводит к инициации полового пути размножения паразита. Токсоплазмы всех 3 генотипов, попадая в ЖКТ животного, проникают в энтероэпителиальные клетки. Там происходит формирование как бесполой (подобно у других животных), так и половых форм (гамет, только у кошачьих!). Стенка **ооцисты** формируется только вокруг гамет, и незрелая ооциста попадает в просвет кишечника кошачьих после разрыва клетки кишечного эпителия. Выделение ооцист во внешнюю среду происходит, как правило, с 7-го по 20-й день после инфицирования животного, хотя в литературе встречаются ссылки на более ранние сроки (3–4-й день). С экскрементами кота выделяется до 10 миллионов ооцист в сутки. Ооциста до полного формирования и обретения контагиозности должна «дозреть» вне организма животного в течение 1–5 дней (20–24 °С). При температуре 10–12 °С процесс окончательного формирования ооцист значительно замедляется и достигает 2–3-х недель. Они долго сохраняются во внешней среде и в благоприятных условиях (теплая и влажная почва) могут находиться в почве до полутора лет.

Проникновение паразита в организм других теплокровных и человека происходит чаще всего алиментарным путем в виде **тканевых цист** (плохо обработанное мясо) или **ооцист** (контаминированная почва, вода, загрязненные руки). При распаде цисты высвободившиеся **спорозоиты** (ооциста) или **брадизоиты** (тканевая циста) проникают в макрофаги, с лимфо- и кровотоком разносящиеся по организму. Вышедший из макрофагов в форме **тахизоитов** возбудитель проникает в различные ткани — чаще мышцы (включая сердечную), головной мозг, нервную ткань. **Тахизоиты** представляют собой полулунные, вытянутые формы паразита, расположенные, как правило, внут-

риклеточно, несмотря на то, что они имеют все органеллы, необходимые для самостоятельного существования. Они могут размножаться в клетках хозяина, поражая как фагоцитарные, так и нефагоцитарные клетки. Цикл их размножения занимает 6–8 часов. Такой интенсивный процесс позволяет им проникать в соседние клетки, а также распространяться с фагоцитами в другие места по ходу кровяного и лимфатического тока. Тахизоиты имеют уникальные структурные возможности для инвазии. Острый процесс характеризуется скоплением тахизоитов (формирование *псевдоцист*). Наличие псевдоцист, содержащих тахизоиты, является достоверным морфологическим признаком острого и активного токсоплазмоза, и может служить доказательством наличия у пациента клинически значимого токсоплазмоза.

Когда тахизоиты проникают в клетку-мишень, они могут трансформироваться в брадизоиты. Тахи- и брадизоиты — разные формы простейшего по своей структуре и фенотипу. Тахизоиты размножаются быстро, формируя специфическую розетку и лизируя клетку, в которой происходит их развитие. В то же время, брадизоит реплицируется достаточно медленно и формирует тканевые *цисты*. Последние формируются в цитоплазме клетки хозяина, в юных цистах содержится несколько брадизоитов, в то время как в старых — несколько тысяч. *Нахождение цист в организме человека свидетельствует об инфицировании, однако не является доказательством клинически значимого токсоплазмоза в организме человека.* Обычно это происходит в мышечной ткани, миокарде, головном мозге, и других органах и тканях теплокровных. Сформированная циста может послужить источником появления так называемых дочерних цист, как в соседних, так и в более отдаленных участках организма. В случаях снижения иммунитета у хозяина брадизоиты могут превращаться в тахизоиты и вызвать клиническую картину токсоплазмоза.

Бесполое размножение происходит в организме многочисленных представителей животных и птиц. Эпидемиологическое значение имеют почва и вода, содержащие *ооцисты*, выделенные кошачьими, а также мясо животных и птиц, содержащие *тканевые цисты*. После проникновения возбудителя в организм осуществляется неполный фагоцитоз и диссеминация токсоплазмы. В органах и тканях, а также лимфоузлах могут отмечаться инфильтраты, признаки некроза (активный процесс), наличие гранулем и кальциноза. В тканях человека и животных формируются тканевые цисты. Возбудитель может выделять антигены, сенсибилизирующие организм хозяина. Этим поддерживается специфический иммунитет, препятствующий активному, бесконтрольному размножению токсоплазм. Таким образом, иммунитет при токсоплазмозе не является стерильным, развитие заболевания, его клиническая форма зависят от штамма, проникающей дозы возбудителя и, главное, иммунитета организма.

Эпидемиология

По статистическим данным, токсоплазма персистирует в организме от 1 до 2 % котом. Инфекция может протекать в виде бессимптомного носительства, кишечных поражений и генерализации. Острое течение заболевания у кошек — явление редкое и встречается в основном у молодых животных. Симптомы чрезвычайно разнообразны — начиная от слюнотечения, катаральных явлений и диареи до параличей и судорог. У беременных животных возможны выкидыши и развитие тератогенной патологии.

Токсоплазма является одной из самых распространенных в мире паразитарных инфекций. Инфицированность людей в возрасте 10–19 лет в США достигает 30 %, у лиц старше 50 лет — до 70 %. Естественно, что вероятность инфицирования в различных странах различна и во многом зависит от материального положения семьи. Так, в Стокгольме в конце 50-х гг. зараженность токсоплазмозом составила 47,7 %, а в 1989 — 21,1 % женщин. Инфицированность женщин Норвегии составляет около 10 %, Финляндии — 20 %, Дании — 30 %, Греции и Польше — 50 %, в Бразилии в 2003 г. инфицированность женщин 15–30 лет с высоким уровнем благосостояния не превышала 25 %, тогда как с низким уровнем благосостояния колебалась от 90 до 99 %. В Российской Федерации этот показатель в различных регионах колеблется от 18 % до 75 %. Это вполне естественно, так как вероятность инфицирования токсоплазмозом зависит от качества приготовления пищи, от кухонной гигиены, а также от степени очистки употребляемой воды. Следует отметить, что токсоплазмозом достаточно широко инфицировано мясо птиц и животных на сельскохозяйственных фермах. Так, в Австрии токсоплазмоз отмечен в мясе птиц на 60 % ферм. В Германии на всех животноводческих фермах уровень инфицированности токсоплазмой свиней превышает 15 %.

Токсоплазмоз встречается в самых различных климатогеографических зонах. Это объясняется тем, что практически все животные являются носителями токсоплазмы, так же как и множество видов птиц.

Пути заражения: алиментарный, трансплацентарный, трансфузионный, трансплантационный.

Алиментарный путь наиболее частый. Человек заражается при употреблении плохо обработанного или сырого мяса. Наиболее часто это сырой мясной фарш, который пробуют на вкус для определения количества необходимой соли и пряностей при приготовлении пищи. Огромное значение имеет и плохая кухонная гигиена.

Ооцисты, занесенные в почву или песок котами, являются инфицирующим фактором в основном для детей. Неоднократно описывалось заражение токсоплазмой при пересадке органов, прежде всего сердца. Отмечены случаи заражения при переливании лейкоцитарной массы. Особенно важно, что заражение плода может происходить трансплацентарно.

Классификация

Выделяется ряд форм заболевания: **токсоплазмоз у иммунокомпетентных, токсоплазмозный хориоретинит, токсоплазмоз у беременных и токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированных.**

Токсоплазмоз у иммунокомпетентных

Только 10 % случаев первичного заражения токсоплазмой проявляется клинически у детей и взрослых. Некоторые авторы считают, что это количество еще меньше и не превышает 1–2 %. Обычно это увеличение лимфатических узлов, субфебрильная температура, ночные поты и, редко, небольшое количество атипичных мононуклеаров в периферической крови (у менее чем 10 % пациентов с выявленными изменениями в гемограмме). В целом считается, что токсоплазмоз ответственен не более чем за 1 % «мононуклеозов». Лимфоаденопатия является наиболее стойким проявлением токсоплазмоза и иногда может без лечения продлиться до 1 года. Токсоплазма, как этиологический фактор, составляет до 3–7 % от клинически значимой затянувшейся лимфоаденопатии.

Миокардиты, пневмонии, гепатиты и энцефалиты встречаются чрезвычайно редко у иммунокомпетентных пациентов. До 1981 г. в литературе описано около сотни достоверно подтвержденных случаев тяжелых форм заболевания. Описаны случаи развития острого миокардита, доказанного гистологически, сопровождающегося аритмией, с полным выздоровлением после применения пириметамина. Как правило, развитию токсоплазмозного миокардита способствуют факторы, приводящие к временной иммунодепрессии у пациентов. Наиболее типичными симптомами являются: наличие субфебрильной лихорадки, болей в области сердца, тахикардии и склонности к гипотонии. На ЭКГ отмечаются диффузные изменения миокарда, появляется экстрасистолия, в более редких случаях — блокада ножек пучка Гиса.

Токсоплазмозный хориоретинит

Поражение глаз при токсоплазмозе у иммунокомпетентных больных довольно широко распространено. Оно обуславливает значительную часть увеитов и хориоретинитов. Так, токсоплазма является этиологическим фактором почти 85 % задних увеитов, по данным бразильских авторов. Не менее $\frac{1}{3}$ хориоретинитов также имеет токсоплазмозную этиологию. Хориоретиниты могут быть приобретенными и врожденными. Существенно, что данная патология развивается при остром токсоплазмозе, а также активации хронического процесса. Характерным являются частые рецидивы заболевания. Так, в течение 5 лет рецидивы возникают почти у 80 % больных. Существенно, что обострение токсоплазмозного хориоретинита может быть после удаления катаракты. Имеются определенные характерные особенности при *врожденном* и *приобретенном* хориоретините. Врожденный процесс манифестирует в

возрасте до 30 лет и практически никогда не бывает после 40 лет, приобретенный обычно манифестирует в более зрелом возрасте. Для врожденного токсоплазмоза характерно поражение обоих глаз, вовлечение макулы, частые рецидивы, периферическое поражение сосудов. При приобретенном поражении обычно одностороннее, макула в процесс не вовлекается, отсутствуют старые рубцы. Острый хориоретинит обычно манифестирует падением зрения, болями, фотофобией, скотомой. Типичными чертами токсоплазмозного хориоретинита является появление интенсивных белых пятен, воспалительных изменений на глазном дне. Очаговые периферические некрозы обычно проявляются возникновением желтоватых пятен с приподнятыми краями. Поражение обычно локальное и их количество во многом варьирует от сроков от начала заболевания. Далее следует атрофический процесс, очаги поражения бледнеют, появляется темная пигментация. Часто это приводит к вторичным иридоциклитам. Классическим симптомом является наличие так называемых «фар в тумане» — появление очаговых поражений с признаками воспаления на фоне бледного, с признаками атрофического процесса, глазного дна. Именно исследование глазного дна лежит в основе постановки диагноза. Отсутствие серологических данных за токсоплазмоз (IgM, IgG) могут помочь в исключении этого заболевания. В то же время наличие IgG не может свидетельствовать о токсоплазмозном характере заболевания. С учетом возможной паразитемии определенное значение для диагностики может иметь ПЦР. Наиболее убедительными являются характерная картина глазного дна и результаты биопсии из очага поражения.

Токсоплазмоз у беременных

Врожденный токсоплазмоз может проявляться у новорожденных исключительно тяжелой патологией — сочетанием тяжелой экзантемы, энцефалита, микроцефалии, хориоретинита и кальцинатами головного мозга. Столь тяжелая патология может быть вызвана при **первичном** инфицировании беременной женщины. Исключение составляют ВИЧ-инфицированные женщины с глубоким иммунодефицитом, у которых описаны редкие случаи инфицирования плода при активации хронического процесса. **Только первичное инфицирование женщины во время беременности опасно для плода!** За 6 месяцев до зачатия инфицирование безопасно. Однако в современной литературе имеется описание случая токсоплазмоза ребенка при первичном инфицировании женщины за 2 месяца до наступления беременности. Вероятность инфицирования ребенка резко возрастает в зависимости от того, в каком сроке инфицирована беременная женщина, достигая максимума к началу третьего триместра. В то же время вероятность тяжелых осложнений наиболее высока в раннем периоде беременности. В первом триместре чаще происходит выкидыш, однако и у родившегося ребенка могут быть тяжелые проявления, связанные чаще всего с поражением центральной нервной сис-

темы. В настоящее время риск развития врожденного токсоплазмоза в странах Евросоюза расценивается как 1–2 на 1000 новорожденных. Однако следует четко понимать, что в основном токсоплазмоз не имеет никаких клинических проявлений и характеризуется лишь появлением иммуноглобулинов в крови новорожденных. В 2005 г. Freeman и соавторы провели сравнительные исследования 705 детей в возрасте 3–4 лет, инфицированных и неинфицированных токсоплазмой. Оценивались координация, поведение, речь, общее развитие при одинаковой степени родительской заботы. Достоверной разницы по указанным пунктам между инфицированными и неинфицированными детьми не было. Gilbert и Graas (2001) указывают, что к подростковому возрасту приобретенный токсоплазмозный хориоретинит статистически преобладает над врожденным. Серьезные осложнения (поражения головного мозга и тяжелый хориоретинит) встречались только у 3–5 % детей с врожденным токсоплазмозом. По другим данным этот процент колеблется между 9–11 %. Таким образом, статистическое значение токсоплазмоза выглядит примерно следующим образом: 1–2 человека на 1000 рождений, среди которых 3–10 % имеют тяжелую врожденную патологию, что составляет примерно 4–10 человек на 100 тыс. родившихся детей.

В 2005 г. были опубликованы результаты исследования, касающиеся профилактики врожденного токсоплазмоза различными терапевтическими схемами — пириметамин и спирамицин. Выяснено, что ни одна из этих схем не имеет преимуществ перед другой. Использование этих препаратов не гарантирует отсутствия передачи токсоплазмы от матери к ребенку (Gilbert, 2005). Однако указанные данные получены при наблюдении за ограниченным количеством пациентов. Предшествующие данные свидетельствуют об эффективности профилактики спирамицином. Такая профилактика, по данным американских исследователей, все-таки приводит к снижению частоты развития врожденного токсоплазмоза примерно на 60 %. Следует, однако, учитывать тот факт, что спирамицин не проникает через плаценту, вследствие чего его воздействие на плод, действительно, весьма спорно. Было доказано также, что 10-недельный курс профилактики спирамицином не имеет никаких преимуществ перед более коротким 4-недельным. 4-недельный профилактический курс терапии спирамицином снижал риск развития тяжелых осложнений со стороны головного мозга в 2 раза, однако не снижал риск развития хориоретинита.

Наиболее частыми причинами инфицирования беременной женщины является употребление плохо приготовленного мяса, инфицированной воды и неудовлетворительная кухонная гигиена. Роль контакта с кошками в странах Евросоюза минимальна, если имеет вообще какое-то значение.

Предшествующее беременности инфицирование женщины полностью исключает возможность врожденного токсоплазмоза. Это возможно только у

больных СПИДом с низким иммунитетом, предрасполагающим к активации инфекции.

При наличии у беременной женщины IgM показан профилактический курс и беседа, сущность которой — разъяснение возможных последствий первичного инфицирования токсоплазмой и необходимость профилактики врожденного токсоплазмоза у ребенка.

При отсутствии антител — беседа и рекомендации, сущность которых сводится к предотвращению возможного первичного инфицирования токсоплазмой. Правила, которые необходимо соблюдать беременным женщинам, для профилактики первичного заражения токсоплазмозом:

1. Обязательна термическая обработка мяса, не пробовать фарш на вкус.
2. Работать в перчатках с почвой (в саду, на даче и пр.).
3. После приготовления пищи и работы с землей тщательно мыть руки.
4. Желательно исключить контакт с экскрементами кошек, или, по крайней мере, ежедневно менять им песок (до созревания ооцист).

Рекомендуется повторное обследование в более поздний срок. Частота обследования в разных странах колеблется. Во Франции проводится ежемесячное обследование, в Австрии и Словении — каждые три месяца. При наличии сероконверсии показан профилактический курс.

Курс профилактики для беременных. Курс профилактики включает Spiramycin по 1 г 3 раза в сутки на протяжении 4 недель. Имеются рекомендации использования пролонгированных курсов до родов или до установления факта инфицированности плода.

Токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированных

При ВИЧ-инфекции клиническая манифестация токсоплазмоза складывается из нескольких основных проявлений: поражение мозга (энцефалит), легких (пневмония), сердца (миокардит) и глаз (хориоретинит). Токсоплазмоз с полиорганными проявлениями характеризуется, как правило, острой респираторной недостаточностью и нарушением гемодинамики, проявляющейся гипотонией. Легочные поражения отмечаются примерно у 5 % ВИЧ-инфицированных, не получающих высоко активную антиретровирусную терапию. Риск церебральных поражений равен примерно 10 % среди всех лиц с ВИЧ-инфекцией, имеющих положительные серологические реакции. Проблема обычно возникает у лиц, имеющих количество CD4 клеток ниже $100 \text{ в } 1 \text{ мм}^3$. Токсоплазмоз является наиболее обычным возбудителем, вызывающим внутриорганные мозговые поражения при СПИДе. В большинстве случаев церебральный токсоплазмоз имеет *3 клинических варианта*:

- 1) диффузная энцефалопатия с судорогами или без них;
- 2) менингоэнцефалиты;
- 3) единичные или множественные поражения очагового характера в головном мозге.

Токсоплазмозный энцефалит — наиболее частое проявление при СПИДе, особенно в случае фокального поражения головного мозга. Токсоплазма может вызвать единичные или множественные церебральные абсцессы. Заболевание обычно является результатом реактивации микроорганизмов, находящихся в виде цист. В большинстве случаев характерно подострое начало с очаговой неврологической симптоматикой. Однако у четверти больных заболевание начинается остро с судорог и даже развития внутримозговых кровоизлияний. Вообще токсоплазмозный энцефалит при СПИДе имеет очень широкий спектр клинических проявлений, включающий судороги, слабость, дезориентацию, ментальные расстройства, менингеальный синдром, летаргию. Реже встречается паркинсонизм, вначале преходящий, а затем постоянный тремор, прогрессирующая деменция. Описаны случаи прогрессирующей деменции, сопровождающиеся стойкой головной болью, нарастающей очаговой симптоматикой со стороны черепно-мозговых нервов. В значительной части случаев имеются очаговые проявления на компьютерной томограмме, которые следует дифференцировать с лимфомой головного мозга. Вовлечение спинного мозга также имеет место и проявляется нарушением моторных и сенсорных функций конечностей, моторики кишечника и мочевого пузыря, а также появлением сильных локальных болей. Встречаются миелопатии с поражением шейного и грудного отделов. Токсоплазмоз иногда проявляется менингоэнцефалитом с вовлечением в процесс зрительных нервов, стойкой менингеальной симптоматикой и наличием лимфоцитарного цитоза. Развитие офтальмотоксоплазмоза у больных со СПИДом встречается достаточно редко, однако у пациентов, переносящих токсоплазмозный энцефалит, хориоретинит наблюдается в 60 % случаев. В 10 % происходит вовлечение зрительного нерва, что является большой редкостью токсоплазмоза у иммунокомпетентных больных. Более редкими проявлениями у пациентов при СПИДе, связанными с токсоплазмозом, является развитие пангипопитуитризма, несахарного диабета, синдрома нарушения выработки антидиуретического гормона, а также орхиты. Гастроинтестинальная симптоматика может быть результатом развития абдоминальной боли, асцитов, диареи. Описан случай острой печеночной недостаточности.

Наиболее характерны изменения на компьютерной томограмме — признаки некротических, диффузных или локальных поражений.

При проведении компьютерной томографии с контрастированием определяются одиночные или множественные очаги. Повреждения более обычны в области базальных ганглиев или на границе серого и белого вещества церебральных гемисфер. ЯМР может детализировать изменения, не видимые на компьютерной томограмме.

При использовании ЯМР множественные абсцессы определяются более чем у 80 % пациентов.

Трансплантационный токсоплазмоз

Значителен риск развития токсоплазмоза у пациентов, переносящих *трансплантацию органов*. В этих случаях возможен как первичный токсоплазмоз, полученный донором от реципиента, так и активизация собственной латентной инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии.

Токсоплазмоз достаточно широко распространен среди пациентов, перенесших трансплантацию стволовых клеток. В случае предшествующей профилактики триметоприм-сульфаметаксозолом число клинически значимых случаев токсоплазмоза невысоко и колеблется от 1 до 5 %. Особенностью является высокая летальность и частое вовлечение в процесс легких. Многие пациенты (почти 90 %) погибают от респираторного дистресс-синдрома. В большинстве случаев рецидив токсоплазмоза происходит в сроки от 7 дней до 1 года после пересадки. Достаточно часто первым симптомом является появление лихорадки. Если на фоне подъема температуры имеются данные за пневмонию, требуется немедленное назначение специфической терапии. В некоторых случаях, когда используется аллогенная пересадка, может возникать офтальмотоксоплазмоз, который является следствием активизации латентного процесса. Следует отметить, что триметоприм-сульфаметаксозол, используемый для профилактики пневмоцистоза, с успехом применяется и для профилактики токсоплазмоза.

Лабораторное обследование

К проведению микроскопической диагностики необходимо относиться весьма осторожно, так как использование паразитоскопических методов наиболее достоверно при исследовании биоптатов. Периферическая кровь редко дает достоверный положительный результат. Существенно, что токсоплазмозная гранулема является убедительным признаком наличия острого или обострения хронического процесса.

С практической точки зрения важно, что полимеразная цепная реакция, не выявившая ДНК возбудителя в периферической крови беременной, имеющей IgM, не исключает возможности врожденного токсоплазмоза. В то же время ПЦР является методом выбора в диагностике острого токсоплазмоза, а также неврологических форм заболевания. Чаще всего для проведения ПЦР берется спинномозговая жидкость.

При проведении серологических методов необходимо установить имеется ли достоверное и значительное увеличение серологических титров или появление IgM в реакции ELISA.

IgM появляются на самых ранних этапах заболевания, соответственно это дает возможность диагностики острого процесса. Так как IgM не проходят через плаценту, их появление в крови новорожденного свидетельствует о раннем инфицировании. IgM обычно исчезают через несколько месяцев, в то время как IgG персистируют на протяжении всей жизни. Перспективным яв-

ляется использование метода иммунофлуоресценции. До настоящего времени иногда используется реакция связывания комплимента. При использовании этой реакции в практической работе о недавнем инфицировании токсоплазмой свидетельствует более чем четырехкратное нарастание титров за 3 недели. Например: исходный титр 1:5, двукратное нарастание — 1:10, трехкратное — 1:20, четырехкратное — 1:40, пятикратное — 1:80.

Лечение

Основным препаратом для лечения токсоплазмоза является пириметамин. У иммунокомпетентных больных при наличии клинических проявлений и при хориоретините он назначается по 200 мг в первый день лечения, затем по 50–75 мг ежедневно в сочетании с сульфадиазином 1–1,5 г 4 раза в день и фолиниевой кислотой 5–20 мг 3 раза в неделю на протяжении последующих 6–14 дней. При СПИДе курс продлевается до 4–6 недель. В качестве альтернативного курса у этого контингента больных может быть назначен триметоприм-сульфаметоксазол в дозе 10–50 мг/кг/сутки per os или внутривенно через 12 часов на протяжении месяца. В схему лечения вместо сульфониламида может быть включен азитромицин 1,2–1,5 г ежедневно, кларитромицин 1,0 г 2 раза в день, клиндамицин 600 мг 4 раза в день, атовакон 750 мг 4 раза в день, дапсон 100 мг ежедневно. В качестве профилактики чаще всего назначается триметоприм-сульфаметоксазол по 1 таблетке в сутки.

Дискуссия

1. Каково реальное клиническое значение токсоплазмоза у иммунокомпетентных больных?

Достаточно редкая патология, сопровождающаяся лимфоаденопатией и субфебрилитетом, развивающаяся, как правило, при первичном инфицировании. Крайне редки случаи миокардита с развитием аритмии.

2. Как часто встречается токсоплазмозное поражение глаз у иммунокомпетентных пациентов?

Токсоплазмозные хориоретинит и увеит — довольно часто встречающиеся заболевания. Во всяком случае, подобную этиологию заболевания следует исключать в первую очередь.

3. С чем необходимо дифференцировать токсоплазмозный увеит?

Как правило, с заболеваниями специфической природы — туберкулезом, сифилисом, с учетом региона, возможно, лепрой.

4. С чем необходимо дифференцировать токсоплазмозный хориоретинит?

В первую очередь следует исключить цитомегаловирусную инфекцию и Herpes zoster.

5. Какой оптимальный срок обследования на токсоплазмоз беременной женщины?

Идеальным является информация о присутствии антител к токсоплазмозу у женщины уже до наступления беременности или в максимально ранние сроки беременности.

6. Какие мероприятия предпринимать в случае, если женщина «серонегативна»?

Обязательное проведение беседы с разъяснением, каким путем избежать заражения токсоплазмоза во время беременности.

7. Что является важнейшим компонентом при обследовании пациенток на токсоплазмоз?

Качество диагностикумов и работы лаборатории. Скрининг, если он проводится, должен осуществляться на высоком методологическом уровне. В ином случае появляется масса ложноположительных результатов IgM с вполне предсказуемыми результатами для пациенток.

8. Что является свидетельством острого токсоплазмоза у беременных?

Нахождение специфических иммуноглобулинов М в крови. Использование ПЦР для определения антигенов в крови беременных не увеличивает достоверность диагноза. В этом случае для проведения ПЦР целесообразно исследование амниотических вод. Огромное значение имеют и результаты УЗИ-диагностики.

9. Гарантирует ли отсутствие иммуноглобулинов М и наличие иммуноглобулинов G в крови беременной женщины отсутствие первичного заражения токсоплазмозом?

Практически да. Исключение составляет III триместр беременности при выявлении иммуноглобулинов G впервые. Здесь вероятность небольшая, но она все же существует, так как формирование иммуноглобулинов G происходит через 3–5 месяцев заражения, что не исключает факт первичного инфицирования в ранние сроки беременности.

10. Какова целесообразность прерывания беременности у женщины с сероконверсией?

Необходимо поставить ее в известность о реальном проценте серьезных врожденных уродств (он невелик) и проводить наблюдение с постоянным контролем над состоянием плода. Целесообразен профилактический курс лечения. При появлении данных за патологию плода необходимо вернуться к обсуждению дальнейшей тактики. При всех обстоятельствах вопрос о прерывании беременности в данной ситуации должен окончательно решаться самой женщиной.

11. Что является препаратом выбора для проведения профилактики?

Назначение беременной спирамицина в дозе 3 г в день на протяжении 4 недель. При непереносимости спирамицина целесообразно применение сульфодиазина (результаты в качестве монотерапии сомнительны) и пириметамина, начиная с 14-й недели беременности.

12. Гарантирует ли наличие иммуноглобулинов G в крови женщины отсутствие развития токсоплазмоза у новорожденного при последующей беременности?

Да, так как токсоплазмоз беременных развивается только при первичном инфицировании во время беременности. В литературе имеется описание случаев инфицирования плода при развитии острого токсоплазмоза у женщины за 2 месяца до наступления беременности. Однако это относится к медицинской казуистике. Описаны случаи заражения плода у женщин с тяжелой иммунодепрессией (СПИД), когда происходила активизация латентной инфекции.

13. Является ли наличие кальцинатов в головном мозге при томографическом исследовании патогномичным для токсоплазмоза?

Нет. Чаще их появление обусловлено другими причинами, в том числе и вирусными (например, ЦМВ).

14. Какова вероятность возникновения токсоплазмозного энцефалита при СПИДе?

При возникновении энцефалита у этого контингента больных токсоплазмоз является одним из наиболее вероятных диагнозов.

15. При наличии томографических данных за очаговое образование в головном мозге пациентов со СПИДом, каковы наиболее вероятные его причины?

Прежде всего, необходимо исключить токсоплазмозный абсцесс и лимфому.

16. При развитии пневмонита у пациентов после пересадки костного мозга, какова вероятная этиология процесса?

Необходимо исключить цитомегаловирусной, пневмоцистной и токсоплазмозной инфекции. Причем вероятность последней увеличивается в позднем послеоперационном периоде.

17. Какова роль токсоплазмоза при трансплантации органов и стволовых клеток?

Эта роль достаточно велика. Тяжелая пневмония с развитием респираторного дистресса, довольно часто в сочетании с миокардитом и выраженной гипотонией появляется как в ранний, так и в поздний период пересадки органов и стволовых клеток. То же касается и онкогематологических больных. Важно отметить, что у этих пациентов бывают случаи токсоплазмозного энцефалита и генерализации процесса с возможным вовлечением других органов.

Литература

1. *Forestier, F.* Les foetopathies infectieuses — prevention, diagnostic prenatal, attitude pratique [Fetal diseases, prenatal diagnoses and practical measures] / F. Forestier // Presse Med. 1991. № 20. P. 1448–1454.
2. *Safe* interruption of maintenancr therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunists pathogens during potent antiretroviral therapy / O. Kirk [et al.] // Ann. Intern. Med. 2002. № 137. P. 239–250.
3. *Human* astrosites inhibit intracellular multiplication of *Toxoplasma gondii* by a nitric oxide-mediated mechanism / P. Peterson [et al.] // J. Infect. Dis. 1995. № 171. P. 516–518.
4. *Principles* and practice of infectious diseases / ed. by L. Gerald, E. Mandell Jorn, Bennett Raphael Dolin (6th ed.). Vol. 2. Chapter 276. P. 3170–3198.
5. *Васильев, В. В.* Токсоплазмоз : современные научно-практические подходы [Электронный ресурс] / В. В. Васильев // Вестник инфектологии и паразитологии. Режим доступа : [http:// www.infectology.ru](http://www.infectology.ru).

Содержание

Введение	3
Этиология и патогенез (<i>М. А. Иванова</i>).....	4
Эпидемиология (<i>Д. Е. Данилов</i>).....	6
Классификация	7
Токсоплазмоз у иммунокомпетентных (<i>Д. Е. Данилов</i>).....	7
Токсоплазмозный хориоретинит (<i>И. А. Карпов</i>)	7
Токсоплазмоз у беременных (<i>Д. Е. Данилов</i>).....	8
Токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированных (<i>М. А. Иванова</i>).....	10
Трансплантационный токсоплазмоз (<i>И. А. Карпов</i>).....	12
Лабораторное обследование (<i>И. А. Карпов</i>).....	12
Лечение (<i>И. А. Карпов</i>).....	13
Дискуссия (<i>И. А. Карпов, Д. Е. Данилов</i>).....	13
Литература	16

Учебное издание

Карпов Игорь Александрович
Данилов Дмитрий Евгеньевич
Иванова Марина Анатольевна

ТОКСОПЛАЗМОЗ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск И. А. Карпов
Редактор О. В. Иванова
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 25.10.07. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 0,89. Тираж 100 экз. Заказ 662.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220030, г. Минск, Ленинградская, 6.