

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ

УТВЕРЖДЕНО
Решением Учебно-методического
совета ГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России
«27» июня 2016г.

И.П. ТРЯКИНА

Современные проблемы токсоплазмоза

Учебное пособие

Москва
2016

УДК 616-002.8/9:371.3(075.8)
ББК 55.17я7
Т568

Современные проблемы токсоплазмоза: учебное пособие / И.П. Трякина:
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного
образования». – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. – 61 с.
ISBN 978-5-7249-2567-9

Цель учебного пособия – ознакомить медицинских специалистов с современными проблемами токсоплазмоза, особенностями течения, диагностики и лечения заболевания. Содержание учебного пособия соответствует содержанию основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования по специальности 31.08.35 «Инфекционные болезни».

Данное учебное пособие разработано сотрудниками кафедры инфекционных болезней с участием сотрудников Учебно-методического управления в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу и предназначено для врачей инфекционистов, эпидемиологов, терапевтов, неврологов, а также слушателей циклов повышения квалификации врачей по специальности «Инфекционные болезни».

Рубрикация по МКБ – 10: Класс I. «Инфекционные болезни».

УДК 616-002.8/9:371.3(075.8)
ББК 55.17я7

Прилож.2. Библиогр.: 24 назв.

Рецензенты: к.м.н., доцент кафедры тропических болезней ГБОУ ДПО
РМАПО - **Константинова Т.Н.**;
к.м.н., доцент кафедры тропических болезней ГБОУ ДПО
РМАПО - **Имамкулиев К.Д.**

ISBN 978-5-7249-2567-9

© ГБОУ ДПО РМАПО, 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. История изучения вопроса	7
Глава 2. Эпидемиология	9
Глава 3. Этиология	11
Глава 4. Патогенез	15
Глава 5. Патологическая анатомия	20
Глава 6. Классификация	24
Глава 7. Лабораторная диагностика	27
Глава 8. Клинические проявления токсоплазмоза	23
8.1. Острый приобретенный токсоплазмоз у иммунокомпетентных больных	31
8.2. Токсоплазмоз глаз	33
8.3. Токсоплазмоз у больных СПИДом	36
8.4. Токсоплазмоз у беременных	43
8.5. Врожденный токсоплазмоз	46
8.6. Токсоплазмоз и трансплантация органов	48
Глава 9. Лечение токсоплазмоза	50
Глава 10. Профилактика токсоплазмоза	52
Список литературы	54
Приложения	56
Приложение 1. Схемы применения этиотропных препаратов	56
Приложение 2. Примеры клинических случаев приобретенного токсоплазмоза	58

ВВЕДЕНИЕ

Токсоплазмоз вызывается условно – патогенным внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii*, который относится к типу простейших, отряду эукокцидий и поражает ядерные клетки.

Основным хозяином токсоплазм, играющим роль в половом цикле его развития, являются представители семейства кошачьих. Другие млекопитающие, птицы, а также человек – промежуточные хозяева, в их организме происходит бесполое размножение возбудителя с формированием в органах цист.

В настоящее время изучены механизмы адгезии, инвагинации, образования паразитоформной вакуоли, т.е. разных фаз процесса инвазии токсоплазмы в клетки.

Методом иммунного блота выделены антигены токсоплазм – поверхностные и внутренние белки – P14, P27, P30, P33, P43, P53 килодальтон, ферменты, напоминающие ферменты растений.

На сегодняшний день рассматриваются следующие аспекты этой проблемы.

Токсоплазмоз – заболевание взрослых и детей, протекает в большинстве случаев бессимптомно, имеет благоприятный исход. Однако иногда острая инфекция приводит к развитию патологических клинических синдромов. У больных наблюдается увеличение лимфатических узлов, может повышаться температура тела, снижаться работоспособность. Такая клиническая картина требует проведения многоэтапного дифференциального диагноза. Частота встречаемости токсоплазмозных лимфаденитов среди групп «неясных» лимфаденитов составляет по данным разных авторов от 3 до 25%. Своевременно поставленный диагноз «токсоплазмоз» уменьшает затраты времени на консультативное обследование и проведение лабораторных тестов.

Другой аспект проблемы – токсоплазмоз как оппортунистическая инфекция при ВИЧ-инфекции. В этом случае токсоплазмы могут стать причиной развития энцефалита, инфильтративной пневмонии, гепатита. Кроме того, у больных СПИДом могут развиваться миокардиты, хориоретиниты и другая тяжелая патология, обусловленная разрушительным действием паразитов на клеточные структуры.

Назначение больным СПИДом лекарственных препаратов, к которым токсоплазма чувствительна (пириметамин, бисептол, фансидар), приводит к купированию воспалительных изменений в органах и тканях. В связи с этим предлагаются программы профилактики токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией на стадии прогрессирования иммунного дефицита с целью ограничить диссеминацию токсоплазм.

Немаловажный аспект – возможность активации бессимптомного носительства токсоплазм на фоне длительной иммуносупрессивной терапии. Прием цитостатиков, гормонов при трансплантации органов, онкологических и аутоиммунных заболеваниях может стать причиной развития манифестных клинических синдромов. Так, описаны случаи развития острого миокардита с внезапной остановкой сердца, менингоэнцефалита с парезом черепно-мозговых нервов, сепсиса токсоплазмозной этиологии у больных, длительно принимавших иммуносупрессивную терапию.

Большое внимание специалистами уделяется вопросам по изучению врожденного токсоплазмоза. Токсоплазмы могут поражать плод на любых сроках беременности, это определяет данную инфекцию как социально значимую.

Дискутируется в исследовательских кругах программа профилактики врожденного токсоплазмоза у беременных. Она имеет своих сторонников и противников: сложно установить момент заражения беременной женщины токсоплазмами, применяемые препараты оказывают токсическое действие на плод, нельзя игнорировать и большие экономические затраты на обследование беременных женщин. Скрининговое обследование беременных

женщин на токсоплазмоз было введено во Франции, Австрии, Италии, а в Голландии, США, Англии такой подход посчитали нецелесообразным.

В настоящее время отведена особая роль лабораторной диагностике токсоплазмоза. Подтвердить диагноз, опираясь только на клинические синдромы, практически невозможно.

Лечение больных токсоплазмозом – очень сложная задача, патогенез заболевания не до конца изучен. Терапию токсоплазмоза у больных СПИДом проводят на протяжении многих месяцев из-за возможности рецидивов, а прием поддерживающих доз медикаментов назначают на длительное время (годы) с учетом показателей иммунного статуса.

В центре внимания исследователей изучение влияния длительной персистенции токсоплазм на иммунную систему, качество и продолжительность жизни.

Таким образом, на сегодняшний день проблема токсоплазмоза чрезвычайно актуальна и требует дальнейших научных разработок.

ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ВОПРОСА

Интерес к токсоплазмозу присутствовал всегда. В нашей стране его изучение ведется более 50 лет.

На начальном этапе (1955-1975 гг.) были достигнуты определенные успехи: более глубоко исследована природная очаговость токсоплазмоза, выявлены закономерности географического распространения этой инфекции. Много научных публикаций и работ посвящено изучению распространения токсоплазмоза среди различных профессиональных групп населения, уточнению роли диких и домашних животных как источника инфекции человека. Проводились экспериментальные наблюдения, плодотворно изучалась клиника, вопросы иммунитета и иммунодиагностики, эпидемиологии и профилактики, накоплен ценный опыт лечения токсоплазмоза.

Дальнейшие исследования требовали четкого методического руководства и координации, они же, к сожалению, отсутствовали. В оценке значения токсоплазмоза в патологии человека начал преобладать субъективизм, научная работа нередко проводилась на низком уровне, что находило отражение в необоснованных методических рекомендациях для практического здравоохранения, повлекших за собой гипердиагностику токсоплазмоза и неоправданные практические мероприятия.

Более всего дискредитация проблемы сказалась на одном из наиболее важных вопросов – о связи сочетания токсоплазмоза и беременности. Некоторые отечественные исследователи допускали ошибки в освещении этой проблемы, внедряли неверные инструкции о том, что возможна передача инфекции плоду женщинами, зараженным до беременности и имеющим антитела к токсоплазме. Токсоплазмам приписывалась роль в развитии генетически обусловленных пороков у плода. Опасение беременных женщин родить ребенка с врожденным токсоплазмозом приводило к искусственным абортam. Во многих странах уже был накоплен опыт, свидетельствующий о том, что внутриутробное заражение токсоплазмозом угрожает детям, чьи матери были впервые инфицированы во время данной беременности. И хотя этот опыт был обобщен еще в 1968 г. в докладе Научной группы ВОЗ, где принимали участие ведущие специалисты разных стран, у нас продолжали господствовать ошибочные установки – включать в группу риска и проводить терапию «сероположительным» беременным женщинам.

Некоторая неопределенность существовала в эпидемиологии токсоплазмоза, в частности, в вопросе об источнике инфекции. Без достаточных оснований к источнику инфекции отнесли людей, инфицированных токсоплазмами, многие виды сельскохозяйственных и диких животных.

Со временем некоторый застой, отмечающийся в области научных изысканий по данному направлению, был постепенно преодолен. К

настоящему времени сделаны важные шаги по оптимизации решения данной проблемы, разработаны программы научных исследований и организационных мероприятий, призванных преодолеть сложившуюся ситуацию. В эту программу включены наиболее актуальные темы: изучение патогенеза заболевания, разработка методов диагностики, лечения и профилактики, что и реализуется в настоящее время.

ГЛАВА 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Токсоплазмозная инфекция широко распространена по всему миру. Токсоплазмы инфицируют всех млекопитающих – травоядных, плотоядных, всеядных. Резервуар токсоплазмозной инфекции – дикие, домашние и сельскохозяйственные животные.

Первые обследования сельскохозяйственных животных на токсоплазмоз проведены в 1961 г. По результатам серологических тестов около 20% обследованных животных были заражены токсоплазмами.

По данным Н.А. Никоновой (2012), степень распространения токсоплазмоза среди домашних животных была довольно высокой. Так, инфицированность токсоплазмой крупного рогатого скота составляла до 15%, свиней – 30%.

В ранних работах Б.А. Тимофеев (1975) опубликовал результаты исследования инфицированности домашних животных токсоплазмой. Оказалось, что от 4 до 30% сывороток животных (коровы, овцы, свиньи) имели антитела к токсоплазме. В нескольких случаях ему удалось выделить токсоплазмы в абортированном материале.

Работы по изучению токсоплазмоза животных продолжались, проводились эксперименты по заражению овец (1976), свиней, коров (1977). Установлено, что у восприимчивых животных, таких как пушные звери и птицы, токсоплазмоз протекал с клиническими симптомами, характерными для инфекционного заболевания. У невосприимчивых (овцы) заболевание

приобретало латентное, благоприятное течение. В большинстве случаев после заражения в мышечной ткани животных формировались цисты токсоплазм. Поэтому использование плохо термически обработанного зараженного мяса сельскохозяйственных животных может служить источником инфицирования человека.

Тридцать пять лет назад было доказано, что окончательным хозяином токсоплазм являются кошки и представители семейства кошачьих. Именно в кишечнике кошки происходит половая стадия развития токсоплазм. При исследованиях по заражению кошек, проведенных в различных странах мира, экскреция токсоплазм в фекалиях установлена у 1% кошек. Таким образом, наличие представителей кошачьих необходимо только для первичного инфицирования региона токсоплазмами. Далее существование инфекции может поддерживаться и при отсутствии кошек за счет передачи токсоплазм у плотоядных животных и посредством врожденной инфекции.

Итак, источником инфекции для человека являются кошки, выделяющие во внешнюю среду токсоплазмы-ооцисты, и мясо сельскохозяйственных животных, содержащее цисты токсоплазм, употребляемое без достаточной термической обработки,

Инфицированность или зараженность населения токсоплазмами в различных странах составляет от 5 до 90%. Например, в Российской Федерации она равна 10-40%, в США – 50%, в Италии – 60%. Самая высокая инфицированность отмечена во Франции – до 70% (Мороз Б.В., 1990).

В 2012 г. исследователями из США были опубликованы результаты обследования на токсоплазмоз молодых мужчин-доноров: инфицированность этой группы мужчин составила 86%.

Среди вегетарианцев в Индии инфицированность взрослого населения – 14%. Было показано, что в сточных водах, употребляемых населением без кипячения, присутствуют ооцисты токсоплазм, послужившие источником инфицирования.

Пути передачи: оральный и трансплацентарный.

Инфицированность мяса сельскохозяйственных животных, употребляемого в пищу, в РФ составляет в среднем до 25%.

Не только мясо с тканевыми цистами, но и овощи, загрязненные ооцистами из фекалий кошек, являются важным механизмом в передаче токсоплазм.

Передача токсоплазм от матери плоду происходит только при наличии паразитемии, т.е. при первичном инфицировании возбудителем беременной женщины без иммунитета к токсоплазмозу.

Человек, как источник инфекции, не представляет для окружающих никакой опасности. Естественная восприимчивость людей невысокая, в большинстве случаев формируется бессимптомное носительство.

Контрольные вопросы:

1. Кого принято считать окончательным и промежуточным хозяином токсоплазм?
2. Какие различают пути передачи инфекции?
3. Какова инфицированность токсоплазмой животных?
4. Как инфицированность токсоплазмой связана с источниками инфекции для человека?

ГЛАВА 3. ЭТИОЛОГИЯ

Токсоплазма (*Toxoplasma gondii*) относится к типу простейших (Protozoa), классу споровиков (Sporozoa), отряду эукокцидий (Eucoccidia). Свое название токсоплазма получила от слова «тоxon» – дуга, так как имеет форму полулуния.

Существует единственный вид токсоплазм, все штаммы микроорганизма антигенно однородны. В природе циркулируют как вирулентные, так и маловирулентные штаммы.

Токсоплазмы существуют в трех основных формах: эндозоиды (трофозоиды), цисты и ооцисты.

Эндозоиды – это образования полулунной формы, размером 4–6 мкм. Они размножаются внутри клеток, могут поражать любые клетки млекопитающих, птиц за исключением безъядерных эритроцитов. Хорошо окрашиваются по Романовскому – Гимза.

Механизм проникновения в клетку – адгезия и активная пенетрация. Скорость проникновения токсоплазм в клетки свидетельствует об активном способе внедрения возбудителя. С момента проникновения в клетку трофозоид вакуолизируется и размножается способом эндодуогении (две дочерние клетки формируются в пределах клеточной стенки в материнской клетке). Последовательные деления токсоплазм ведут к формированию больших внутривакуолярных скоплений, приводящих к образованию «розеток» из токсоплазм. В то же время для токсоплазм мало вирулентных штаммов более типично проникновение по типу фагоцитоза без видимого нарушения целостности поверхностной мембраны клеток, но с их дезорганизацией. Токсоплазмы размножаются только в живых клетках, **вне клетки они могут находиться очень незначительное время**, т.е. до проникновения в новую клетку.

Продолжающийся процесс деления приводит или к формированию цисты, или к лизису клетки организма хозяина. Размножаясь, токсоплазмы изменяют метаболизм клеток и разрушают их, в результате чего наступает некроз клеток. Такие очаги разрушенных клеток отмечаются во всех органах. В культуральной жидкости без клеточных культур токсоплазмы погибают.

Замораживание, оттаивание, высушивание и желудочные секреты губительны для трофозоида.

Циста – это особая форма существования паразита, благодаря которой обеспечивается длительное, а в ряде случаев и пожизненное сохранение его в организме хозяина. Тканевая циста формируется в организме промежуточного хозяина, в том числе и человека.

Размер цисты варьирует от 10 до 200 мкм, стенка цисты аргирофильна.

Циста может содержать от нескольких десятков до 3000 микроорганизмов – бадизоитов, медленно размножающихся путем деления токсоплазм. Цисты могут располагаться как внутриклеточно, так и внеклеточно.

Токсоплазмозная инфекция передается плотоядным животным, включая человека, посредством поедания тканевых цист вместе с сырым или недостаточно термически обработанным мясом инфицированных животных. Пептические и пищеварительные ферменты разрушают стенку цисты и высвобождают жизнеспособные микроорганизмы, которые внедряются в слизистую пищеварительного тракта и распространяются по органам хозяина. Тканевые цисты могут находиться в любом органе, у лабораторных животных чаще обнаруживаются в головном мозге, сердечной и скелетной мускулатуре. Цисты остаются жизнеспособными в течение всей жизни организма хозяина (латентная инфекция), обеспечивая специфический нестерильный иммунитет и возможность рецидива при ослаблении иммунной системы хозяина.

Замораживание мяса при температуре до -20°C , нагревание до $+60^{\circ}\text{C}$ или высушивание разрушают тканевые цисты.

Ооцисты – это образования овальной формы 10-12 мкм в диаметре, продукт половой стадии развития паразита.

Они формируются в слизистой оболочке тонкого кишечника **кошки** и ряда представителей семейства кошачьих и выделяются с фекалиями во внешнюю среду. Срок появления ооцист в фекалиях кошки в среднем 5-20 дней после заражения, продолжительность выделения токсоплазм – 1-3 недели.

Споруляция ооцист, заканчивающаяся формированием инфекционных форм – спорозоитов, происходит во внешней среде после того, как ооциста выводится из кишечного тракта кошки.

Во внешней среде ооцисты остаются инвазивными в течение 2-3 лет, играя важную роль в передаче инфекции.

Кошка инфицируется токсоплазмозом, поедая зараженных грызунов, содержащих цисты, а также ооцистами, сохраняющимися в почве, траве, растениях.

Жизненный цикл токсоплазм представлен двумя стадиями: стадия, которую токсоплазма переживает у окончательного хозяина, и вторая стадия у промежуточного хозяина.

Окончательные хозяева токсоплазм – это кошки и представители семейства кошачьих. После того, как тканевые цисты, например, у зараженной мыши, или ооцисты, находящиеся на почве, проглатываются кошкой, жизнеспособные микроорганизмы внедряются в эпителиальные клетки кишечника кошки, где они размножаются. В результате миллионы ооцист через 5-20 дней после заражения начинают выделяться с кошачьими фекалиями на протяжении 1-3-х недель. Установлено, что одна зараженная кошка может выделить за этот период до нескольких миллионов токсоплазм.

После споруляции во внешней среде (через 3-10 дней) ооцисты становятся заразными. Ооцисты не спорулируют при температуре ниже +4°C или выше +37°C. Кроме того, спорообразование ооцист зависит от условий аэрации и влажности. Ооцисты могут оставаться инфекционно опасными во влажной земле 2-3 года, становясь источником заражения промежуточных хозяев – млекопитающих, птиц, грызунов, а также человека.

У промежуточных хозяев проходит вторая фаза жизненного цикла – бесполое размножение возбудителя или эндодиогения, т.е. образование дочерних клеток внутри материнских. В последующем, у промежуточного хозяина происходит формирование цист, содержащих огромное количество токсоплазм.

Таким образом, в организме кошки осуществляется половое развитие возбудителя, у промежуточных хозяев (млекопитающие, человек, птицы) происходит формирование цист.

Человек может заразиться как ооцистами, так и цистами токсоплазм.

Устойчивость токсоплазм во внешней среде различна. Эндозоиды не приспособлены существовать вне организма хозяина и погибают через несколько часов. Цисты, имеющие плотную стенку, сохраняются в тканях до 2-3-х месяцев. Также они резистентны к действию пищеварительных ферментов. Разрушаются при кипячении. Ооцисты максимально резистентны к различным неблагоприятным факторам внешней среды, выдерживая различные температурные режимы, ультрафиолетовое излучение, охлаждение в зимние месяцы. Ооцисты могут сохраняться в почве и оставаться инвазивными до трех лет.

При изучении токсоплазмоза у кошек было показано: после заражения беспородных кошек токсоплазмами в 33% случаев у животных выявлялись антитела, в 7% случаев у кошек с фекалиями выделялись токсоплазмы – ооцисты (Тимофеев Б.А., 2006).

Контрольные вопросы:

1. Какие стадии развития возбудителя различают при токсоплазмозе?
2. Какими признаками циста отличается от ооцисты?
3. Какие стадии развития токсоплазм можно выделить?
4. К какому типу микроорганизмов относится токсоплазма?

ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза токсоплазмозной инфекции лежит взаимодействие паразита и хозяина.

Важную роль в патогенезе токсоплазмозной инфекции играет внутриклеточный паразитизм, способность токсоплазм поражать клетки различных тканей, вирулентность, особенности цикла развития токсоплазм. В одних случаях заражение приводит к клинически выраженному

заболеванию, в других – паразит и хозяин сосуществуют в относительно уравновешенной системе, в результате чего инфекционный процесс протекает практически субклинически. Это зависит от видовой, возрастной восприимчивости хозяина или состояния его иммунитета.

Один из основных факторов, определяющих патогенез токсоплазмозной инфекции – это способность паразита проникать в клетки хозяина. Инвазия инициируется многочисленными сигналами клетки с образованием протеинов из разных органелл.

В процессе жизнедеятельности и размножения токсоплазм в клетках последние разрушаются, а освободившиеся паразиты внедряются в здоровые клетки. Гематогенное распространение и способность токсоплазм поражать клетки различных тканей приводит к развитию диссеминированных очагов инфекции. Чем вирулентнее токсоплазмы-эндозоиды, тем длительнее размножение и выраженность деструктивных изменений в органах.

Формирующийся иммунитет препятствует дальнейшему размножению паразита, большинство токсоплазм гибнет, постепенно воспалительный процесс стихает. Вместе с тем, часть токсоплазм, находящихся в клетках, сохраняется, и из них формируются цисты с плотной оболочкой, внутри которых токсоплазмы длительное время остаются жизнеспособными. Цисты не вызывают воспалительных реакций со стороны тканей, и с их образованием в системе *хозяин-паразит* развивается относительное равновесие, процесс переходит в хроническую стадию.

Важную роль в патогенезе токсоплазмоза играет иммунитет хозяина. Клеточный иммунитет выражается в фагоцитозе и переваривании паразитов макрофагами. Наряду с этим токсоплазмы обладают способностью активного внедрения в клетки. Проникновение токсоплазм в фагоциты и размножение в них приводит к гибели фагоцитов.

Незавершенный фагоцитоз наблюдается при остром токсоплазмозе у высокочувствительных животных, например, у белых мышей. У

лабораторных животных с низкой инфекционной чувствительностью (белые крысы) имеет место завершённый фагоцитоз токсоплазм.

Специфические антитела появляются в крови на 1-2-й неделе после заражения. Они подавляют жизнеспособность токсоплазм. Паразиты, попавшие во внеклеточное пространство из разрушенных клеток, теряют способность проникать в новые клетки и в результате погибают.

Так, опытным путем было установлено, что при заражении золотистых хомячков маловирулентным штаммом, у них развивается хроническая инфекция с появлением токсоплазмозных цист в головном мозге. Развившийся иммунитет защищал хомячков от гибели при повторном их заражении токсоплазмами вирулентного штамма в летальной дозе.

Восприимчивость к токсоплазмозу у млекопитающих существенно различается. У высокочувствительных животных (белые мыши, хомячки, суслики) при подкожном заражении минимальными дозами возбудителя токсоплазмоз протекает остро, генерализованно и приводит к летальному исходу. Другие грызуны (морские свинки, полевые мыши) менее чувствительны к токсоплазмозной инфекции. В зависимости от дозы введенных токсоплазм заболевание у них протекает остро или хронически. У кошек, норок, белых крыс, кур токсоплазмоз протекает практически субклинически даже при введении больших доз токсоплазм. Человек мало восприимчив к токсоплазмозу, инфекция у людей протекает в основном латентно или с минимальными клиническими проявлениями.

Модель острого токсоплазмоза изучалась на чувствительных лабораторных животных. При заражении белых мышей вирулентными штаммами у лабораторных животных развивалось острое течение токсоплазмоза с генерализацией инфекции, образованием множественных воспалительно-некротических очагов, это приводило их к гибели.

В патогенезе острого токсоплазмоза можно выделить 4 стадии: формирование первичного очага, регионарный лимфаденит, лимфогенная и гематогенная диссеминация, некротические изменения в органах.

При лечении зараженных белых мышей сульфаниламидами удавалось острую инфекцию перевести в хроническую. При этом пролиферативные формы токсоплазм элиминировались, а в головном мозге, миокарде, глазах обнаруживались токсоплазмозные цисты, сохранявшиеся многие месяцы.

Модель хронического токсоплазмоза получали при заражении крыс. У них токсоплазмоз протекал доброкачественно, размножение возбудителя происходило менее интенсивно, большинство токсоплазм подвергалось фагоцитозу, клинические проявления заболевания отсутствовали. В дальнейшем, на фоне развития специфического гуморального иммунитета и появления антител происходило освобождение внутренних органов от возбудителя, но в головном мозге формировались цисты токсоплазм.

Энцефалит – это наиболее типичное проявление подострого и хронического токсоплазмоза у лабораторных животных. Значительно реже развиваются поражения глазного яблока, миокарда, мышц. В образовавшихся цистах возбудитель может сохраняться длительное время. При выраженных дефектах иммунной системы токсоплазмы освобождаются из цист, внедряются в клетки, размножаются в них, вызывая альтеративные изменения в тканях и ответную клеточную реакцию.

Латентное течение инфекции у лабораторных животных наблюдалось при низкой вирулентности штамма возбудителя, малой дозе токсоплазм, высоком уровне иммунологической защиты хозяина.

Взаимодействие токсоплазм с клетками также изучалось на модели **клеточных культур**. Исследователями показано: паразиты могут выделять «фактор», приводящий к лизису поверхностной клеточной мембраны и способствующий их проникновению в клетки. Как правило, токсоплазмы локализовались в цитоплазме клеточных культур. Вместе с тем выявлен их тропизм к ядру клетки, при этом наблюдалась деформация и смещение ядра клетки, изменялась ее функция.

Инфекционный процесс при оральном заражении начинается с внедрения возбудителя в эпителиальные клетки тонкого кишечника, где он

бурно размножается, проникает в регионарные лимфоузлы, кровеносное русло. В результате диссеминации возбудителя поражаются многие ткани, где образуются воспалительные гранулемы, формируются фокусы некроза, окруженные интенсивной моноклеарной реакцией, что ведет к дисфункции органов и организма в целом.

Развитие гуморального и клеточного иммунитета приводит к гибели токсоплазм, прекращению деструкции тканей. Начинается процесс формирования цист.

В организме хозяина тканевая циста, имеющая соединительнотканную оболочку с элементами кальция, сохраняется годы. Внутри цисты находятся несколько тысяч токсоплазм-брадизоитов. Цисты могут вызывать незначительный воспалительный ответ в окружающей ткани, но чаще реакция отсутствует вовсе. При этом тканевые цисты остаются жизнеспособными в течение нескольких лет и могут быть причиной рецидивов с генерализацией процесса при возникновении выраженного иммунодефицита, в частности при СПИДе.

При развитии иммунного дефицита без контроля клеточного и гуморального иммунитета токсоплазмы начинают быстро размножаться, образуются некротические очаги, которые, увеличиваясь в размерах, вызывают деструкцию тканей и нарушение функции органов.

В патогенезе токсоплазмоза важную роль играет аллергическая перестройка организма. Длительное пребывание токсоплазм в организме ведет к развитию аутосенсibilизации с появлением противотканевых антител. Эти аутоиммунные сдвиги в организме сопровождаются повреждением нейтрофилов и лимфоцитов, приводящим к специфическим и неспецифическим иммунным изменениям.

Механизм внутриутробного заражения. У беременных женщин в случаях острого заболевания и отсутствия специфических антител и других иммунных защитных механизмов, паразитемия может привести к поражению плаценты, плода. Известно, что токсоплазма – внутриклеточный паразит, в

крови циркулирует кратковременно, стремится проникнуть в клетки различных органов, где впоследствии формируются цисты. Клеточный и гуморальный иммунитет прекращают пролиферацию эндозоидов, находящихся внеклеточно. Таким образом, временной промежуток для заражения плода относительно короткий, не более нескольких дней.

У женщин, инфицированных токсоплазмами до беременности, имеющих специфические антитела, заражения плода не происходит.

Контрольные вопросы:

1. Какие модели токсоплазмоза изучались у экспериментальных животных?
2. Какова роль иммунитета при токсоплазмозе?
3. Какие стадии в патогенезе токсоплазмоза можно выделить?
4. Почему тканевые цисты могут быть источником реактивации латентного токсоплазмоза?

ГЛАВА 5. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Экспериментальный токсоплазмоз изучали многие ученые. Так, У.У. Игламов (1994) заражал кроликов, нутрий, овец, коз. После заражения у лабораторных животных наблюдали воспалительные изменения в месте входных ворот, затем через 6-10 дней после заражения развивался диссеминированный токсоплазмоз с последующим обнаружением токсоплазм во внутренних органах. В отдельных органах появлялись воспалительные и некротические изменения, особенно в центральной нервной системе, где развивался энцефалит. Часть животных погибала, у оставшихся в живых развивался хронический токсоплазмоз. Токсоплазмы формировали цисты, в органах развивался слабо выраженный дистрофический процесс. В дальнейшем некротические изменения подвергались резорбции, инкрустации солями извести.

По данным В.А. Бугаева (2013) при заражении щенков на 7-8 сутки токсоплазмы в большом количестве обнаруживались в головном мозге, в печени формировались микро некрозы. При скормливания котят мышей, зараженных вирулентным штаммом токсоплазм *RH*, в кишечнике котят образовывалось множество первичных очагов поражения, в которых наблюдали размножение токсоплазм. Через несколько дней развивался токсоплазмозный сепсис.

При внутрибрюшинном заражении белых мышей вирулентным штаммом *CDN* в брыжейке образовывались первичные очаги, где токсоплазмы интенсивно размножались, это впоследствии приводило к развитию токсоплазмозного сепсиса. Паразиты накапливались в брюшной полости с образованием серозного экссудата.

Таким образом, при экспериментальном изучении заболевания у чувствительных животных при заражении токсоплазмами развивался токсоплазмозный сепсис с некротическими и воспалительными изменениями во внутренних органах. У малочувствительных к этому возбудителю животных развивался хронический процесс с формированием токсоплазмозных цист и дистрофическими изменениями в некоторых органах.

Врожденный токсоплазмоз. Изучением патоморфологических изменений в органах и тканях при внутриутробном токсоплазмозе занимались Т.Е. Ивановская, А.Ф. Сорокин (1974), I. Rose (1975), О.Р. Тальхаммер (1975), S. Krusche (1984, 1988).

I. Rose в 1975 году выявил изменения в пораженных органах при врожденном токсоплазмозе, изучая секционный материал. Он отмечал, что в тканях, в местах нахождения токсоплазм, выявлялись мелкие участки некроза, инфильтраты, состоявшие из лимфоцитов, гистиоцитов, плазмоцитов. Изменения печени соответствовали изменениям при интерстициальном гепатите с участками некрозов и фиброзом. В миокарде,

легких, надпочечниках также отмечались мелкие участки некроза и инфильтрации.

S. Krusche (1988) описал изменения, выявленные в головном мозге при врожденном токсоплазмозе у новорожденных при КТ-исследовании. В ЦНС у детей с врожденным токсоплазмозом некротизированная ткань со временем подвергалась рассасыванию с образованием кист. Особенно часто кисты располагались на границе между серым и белым веществом полушарий. Участки некроза ограничивались разрастаниями глии. Изменениям подвергались сосудистые сплетения, мягкие мозговые оболочки. В связи с нарушением ликворооттока развивалась водянка головного мозга. Параллельно с этим наблюдали обызвествление с пылевидным или массивным отложением извести. Внутриутробный токсоплазмоз мог сопровождаться нарушением строения головного мозга, недоразвитием долей и даже больших полушарий головного мозга.

Морфологические изменения при токсоплазмозе в тканях при гистологическом исследовании не являются строго специфичными, поэтому диагностировать врожденный токсоплазмоз следует только при обнаружении возбудителя. Это возможно при использовании микроскопирования окрашенных препаратов тканей, постановке биологической пробы на лабораторных животных, а также при применении метода полимерной цепной реакции (ПЦР), что нашло наиболее широкое применение из методов лабораторной диагностики. Метод ПЦР позволяет выявить нуклеотидные последовательности ДНК токсоплазмы в тканях или биологических средах. Высокая чувствительность и специфичность ПЦР обеспечивает надежность в постановке диагноза.

Приобретенный токсоплазмоз. Согласно данным А.В. Цинзерлинга (1995), на секционном материале приобретенный токсоплазмоз у взрослых пациентов практически не диагностируется.

А.П. Казанцев и Н.И. Попова (1980) описали при токсоплазмозе изменения в лимфатических узлах: брыжеечных, шейных, подчелюстных,

подмышечных. Гистологические изменения в лимфатических узлах не имеют специфической картины, тем не менее, выявлялась триада морфологических признаков: реактивная фолликулярная гиперплазия, нерегулярные скопления эпителиоидных гистиоцитов, локальные переполнения и растяжения синусов моноцитами. Гигантские клетки Лангханса, гранулемы, микроабцессы, фокальные некрозы, как правило, не выявлялись. Чрезвычайно редко в лимфатических узлах можно было обнаружить эндозоиды или тканевые цисты.

И. В. Вылков (1992) у зараженных токсоплазмами мышей возбудителя в лимфоузлах не обнаруживал. Он объяснял этот факт тем, что токсоплазмы быстро покидают лимфатические узлы или перевариваются в лимфоидной ткани макрофагами.

При исследовании гистологических препаратов тканей пациентов со СПИДом, умерших от генерализованного токсоплазмоза или токсоплазмозного энцефалита, выявляются значительные изменения во многих органах и тканях. В ЦНС наблюдается диффузный или очаговый менингоэнцефалит с клеточным некрозом, с множественными деструктивными очагами в веществе полушарий головного мозга и мозжечка, образованием микро глиальных узелков и периваскулярного мононуклеарного воспаления. В тканях головного мозга обнаруживаются множественные токсоплазмы по периферии очагов некроза мозговой ткани, располагающиеся как внутри, так и внеклеточно.

Мышечные волокна миокарда могут содержать тканевые токсоплазмозные цисты или большие агрегаты микроорганизмов без окружающего воспаления, в отдельных участках миокарда обнаруживаются мононуклеарные инфильтраты. В мышечной ткани также можно выявить очаговые некрозы мышц.

Патология печени проявляется в виде гепатита с холестазами, мелкими очагами некроза.

Токсоплазмозное поражение глаз при СПИДе проявляется некротизирующим ретинитом. Поражаются внутренние слои сетчатки, что проявляется в виде очагов бело-желтого цвета, напоминающих ватообразные пятна. Воспалительный процесс захватывает все отделы сетчатки и сосудистой оболочки, где затем образуются атрофические очаги с отложением пигмента.

Д.Б. Гончаров с соавторами (2009) изучали свойства штаммов токсоплазм, выделенных из секционного материала мозга пациентов с ВИЧ-инфекцией. На модели *in vivo* показана их низкая вирулентность и возможность длительной персистенции в организме мышей. Такая стабилизация инфекционного процесса, как у лабораторных животных, так и у человека делает понятным причину длительного бессимптомного течения заболевания. Но при иммунодефиците сбалансированность паразитарной системы *токсоплазма-макроорганизм* нарушается, и может произойти генерализация инфекционного процесса.

У умерших от СПИДа больных можно обнаружить возбудителя при проведении микроскопирования окрашенных препаратов, приготовленных из тканей органов или определить ДНК возбудителя метода ПЦР.

Контрольные вопросы:

1. Какие особенности поражения лимфатических узлов выявляют при патоморфологическом их изучении?
2. Какие изменения в тканях, обусловленные воздействием токсоплазм, обнаруживают у умерших больных СПИДом?
3. Какие изменения в тканях могут выявляться у экспериментальных животных, зараженных токсоплазмой?
4. Являются ли патоморфологические изменения в органах при токсоплазмозе специфическими?

ГЛАВА 6. КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время нет единой классификации токсоплазмоза. Вместе с тем, авторы, занимающиеся изучением этой инфекции, выделяют *приобретенную* и *врожденную формы* заболевания.

Течение приобретенного токсоплазмоза у иммунных пациентов может быть острым и инapparантным (бессимптомным).

Хронический токсоплазмоз указывается в классификациях у немногих авторов (Болгария, Финляндия) ввиду отсутствия патогномоничных клинических симптомов.

Отдельно рассматривают токсоплазмоз у больных СПИДом или вторичным иммунодефицитом.

В США, Англии, Голландии различают токсоплазмоз у больных с:

- нормальной иммунной системой;
- дефектами иммунитета.

Острое течение токсоплазмоза хорошо изучено, имеет клиническую характеристику и лабораторное подтверждение.

Инаппарантное течение – это течение острой инфекции без каких-либо клинических проявлений, но с соответствующей реакцией иммунной системы и активной выработкой специфических антител. Инаппарантное течение токсоплазмоза выявляется случайно при скрининговом обследовании населения.

При изучении сероэпидемиологических данных было показано, что при исследовании сывороток крови на токсоплазмоз разных возрастных групп здорового населения в 35-90% случаев у взрослых выявляются антитела к токсоплазме. Высокий процент положительных результатов в серологических реакциях свидетельствует об *инфицировании* населения токсоплазмами.

Инфицирование человека токсоплазмой редко приводит к развитию манифестного заболевания. В большинстве случаев при попадании в

организм человека возбудитель или гибнет, или формируется латентное течение инфекции, клинически себя ничем не проявляющее, но вызывающее перестройку иммунной системы, регистрируемую иммунодиагностическими тестами. В таких случаях в серологических реакциях РНИФ, ИФА определяют низкие или средние уровни антител.

Носительство токсоплазм может сочетаться с различными заболеваниями. При отсутствии клинической практики это приводит врача-клинициста к гипердиагностике токсоплазмоза.

При развитии супрессии иммунной системы возможна реактивация токсоплазмоза, развитие симптомов поражения внутренних органов и систем, и это очень ярко проявляется при ВИЧ-инфекции.

Пациентов, у которых выявлены специфические антитела в серологических реакциях в низких титрах разведения сыворотки или невысокие уровни показателя оптической плотности (ОП) и показателя ME, и отсутствуют клинические проявления заболевания, относят к *«инфицированным токсоплазмами»*. Такое состояние определяется как «здоровое носительство токсоплазм» или латентный токсоплазмоз. Многими авторами показано, что у инфицированных пациентов специфические антитела персистируют годами, а возможно, пожизненно.

В нашей стране отсутствует регистрация случаев токсоплазмоза, поэтому мы не располагаем статистическими сведениями о заболеваемости. Однако есть данные об инфицированности взрослых и детей. Так, по данным Мороза Б.В. (1990) положительные серологические тесты в иммуноферментном анализе (ИФА) при обследовании взрослых на токсоплазмоз имеют 35 % взрослых и 20% детей до четырнадцати лет.

Контрольные вопросы:

1. Какие формы токсоплазмоза различают в классификациях?
2. Какие выделяют варианты течения заболевания?

3. Какие клинические проявления наблюдаются при инфицированности токсоплазмами?
4. Какова инфицированность токсоплазмами в разных странах?

ГЛАВА 7. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Методы лабораторной диагностики позволяют:

- выявить токсоплазмы в биологическом материале (ликвор, амниотическая жидкость, ткани органов, полученные при биопсии) путем микроскопирования прокрашенных по Романовскому-Гимза мазков-отпечатков;
- определить специфические антитела классов *M*, *G*, *A* в серологических тестах;
- методом иммунного блота (*ИБ*) выявить антигены токсоплазм и антитела к ним;
- методом полимерной цепной реакции (*ПЦР*) обнаружить специфические нуклеотидные последовательности молекул ДНК токсоплазм;

В настоящее время из методов лабораторной диагностики токсоплазмоза чаще всего применяют серологические тесты – реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления специфических антител класса *M* и *G* и изучение их изменений в динамике. Реакцию связывания комплемента (РСК) используют крайне редко в связи с трудоемкостью выполнения, невысокой чувствительностью метода.

Известно, что сила иммунного ответа детерминирована генетически, поэтому скорость появления, нарастания до максимальных значений, снижения в последующем уровней антител при токсоплазмозе очень индивидуальна. Кроме того, величина уровней антител зависит и от многих других причин: состояния иммунной системы человека (клеточного

иммунитета), иммуногенности и вирулентности возбудителя, дозы попавшего паразита.

В РНИФ уровни антител в разведениях сыворотки 1:10, 1:20, 1:40 считают низкими; в разведениях 1:640, 1:1280, 1:5060 и более – высокими.

В ИФА оптическую плотность (*ОП*), выраженную в единицах или в международных единицах (*МЕ*) следует сравнивать с референтными значениями, т.е. с положительным контролем – уровнем специфических антител у заведомо положительной сыворотки, используемой как положительный эталон фирмой-изготовителем.

При остром токсоплазмозе с манифестными симптомами или без них уровни специфических антител М, G имеют высокие значения в РНИФ и ИФА. Поэтому выявление высоких показателей IgM, IgG с большей долей вероятности свидетельствует об остром токсоплазмозе. Однако известно, что при токсоплазмозе высокие уровни антител класса G могут сохраняться много месяцев и даже лет. Кроме того, показано, что при токсоплазмозе специфические иммуноглобулины класса М циркулируют у пациентов свыше шести месяцев в 15% случаев, от года до трех лет и более в 5% случаев. Такая особенность иммунного ответа затрудняет правильную оценку высоких значений антител и может привести к ошибочному диагнозу острого токсоплазмоза.

У больных СПИДом при развитии токсоплазмозного энцефалита или других органных поражений выявляют специфические антитела в абсолютном большинстве случаев, однако у некоторых пациентов из-за истощения иммунной системы антитела могут не определяться или иметь низкие значения, что может в отдельных случаях затруднять диагностику токсоплазмоза. Так, по данным Remington J. у больных СПИДом с доказанным токсоплазмозным энцефалитом (выявлением токсоплазм путем микроскопирования ткани мозга, полученной при стереотаксической навигационной биопсии) в 90% случаев выявлялись высокие уровни антител,

в 8% серологические тесты имели низкие значения, в 2% – реакции были отрицательными.

Согласно данным многих авторов, бессимптомное носительство токсоплазм (инфицированность) очень широко распространено. При скрининговом обследовании населения в 35-60% случаев выявляются специфические антитела в серологических тестах.

В опубликованных работах американских исследователей этот показатель еще выше. Так, при обследовании мужчин-доноров до 25 лет в 86% случаев определены антитела к токсоплазме методом ИФА.

Уровни специфических антител при бессимптомном носительстве имеют в основном низкие значения с небольшими колебаниями при динамическом наблюдении. Серологические тесты остаются положительными в течение многих лет, даже после проведенного противотоксоплазмозного лечения.

Метод ПЦР позволяет выявлять специфические нуклеотидные последовательности ДНК токсоплазм. Материалом для ПЦР может служить ликвор, биопсийная ткань лимфатического узла, печени, амниотическая жидкость, промывные воды бронхов. В практической работе метод ПЦР с ликвором применяется для подтверждения диагноза токсоплазмозного энцефалита у больных СПИДом.

За рубежом ПЦР с сывороткой крови иногда используют как мониторинг эффективности лечения токсоплазмозного энцефалита или генерализованного токсоплазмоза у больных СПИДом.

Метод ПЦР применяется в ветеринарной практике для диагностики токсоплазмоза у сельскохозяйственных животных. Материалом в этом случае служат ткани внутренних органов умерших животных, плацента, оболочки погибших плодов.

Методом иммунного блята можно выявить токсоплазмозные антигены и антитела к ним. В качестве антигена для иммуноблята

используют токсоплазмы из экссудата перитениальной полости зараженных мышей.

В настоящее время выделены оболочечные и внутренние белки токсоплазм-антигены P14, P18-20, P27, P30, P33, P43, P65-70 килодальтон, а также ферменты, напоминающие ферменты растений.

Поверхностные белки оболочки, их называют «ранними белками», циркулируют в крови на первых этапах инфекционного процесса, инициируют образование «ранних» антител.

Методом иммунного блота можно выявить антигены P14-18-20, P65-75 КД и антитела к ним. Определение белков этого спектра и антител к ним позволяет подтвердить острый манифестный токсоплазмоз, протекающий с лимфаденопатией, выявить бессимптомную инфекцию (инаппарантный токсоплазмоз) у беременных женщин.

У больных СПИДом выявление антигенов токсоплазм может служить диагностическим критерием генерализованного процесса, это будет определять лечебную тактику и проведение профилактических мероприятий.

Внедрение метода иммунного блота с определением антигенов и антител к ним – перспективная задача для улучшения диагностики токсоплазмоза.

Отсутствие четких патогномоничных для токсоплазмоза клинических симптомов, широкое распространение носительства токсоплазм, отсутствие критериев диагностических титров антител для РНИФ и ИФА затрудняют однозначную оценку результатов лабораторного обследования и диагностику заболевания. К тому же далеко не всегда существует корреляция между уровнем антител и активностью инфекционного процесса.

Поэтому, принципами диагностики токсоплазмоза должны быть:

- тщательное клиническое обследование больного;
- привлечение необходимых специалистов и проведение дополнительного обследования при затруднениях в дифференциальной диагностике;

– применение серологических реакций в динамике для определения стадий процесса и исключения ложноположительных и ложно – отрицательных результатов.

Контрольные вопросы:

1. Какие лабораторные методы применяются для диагностики токсоплазмоза?
2. По каким критериям метод иммунного блота отличается от серологических тестов?
3. Какие виды серологических тестов применяют для диагностики токсоплазмоза?
4. Как долго могут выявляться антитела класса М при остром течении токсоплазмоза?

ГЛАВА 8. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТОКСОПЛАЗМОЗА

8.1. ОСТРЫЙ ПРИОБРЕТЕННЫЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ У ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ БОЛЬНЫХ

Для острого токсоплазмоза характерны легкие формы болезни, заканчивающиеся полным выздоровлением даже без лечения.

В 50-е годы этот вариант течения токсоплазмоза называли «шейный лимфаденит Пирингер-Кушинки» – по имени автора, впервые его описавшего.

Острая инвазия токсоплазмами может быть клинически выражена и проявляться манифестным симптомом – лимфаденопатией. Наиболее часто при остром токсоплазмозе увеличиваются шейные лимфатические узлы. Возможно увеличение лимфоузлов какой-либо другой анатомической группы: подчелюстных, заднешейных, подмышечных. Реже наблюдается генерализованная лимфаденопатия.

Лимфатические узлы не спаяны с окружающими тканями, не напряжены, слегка болезненны, не более 1-3 см в диаметре, варьируют по плотности и никогда не нагнаиваются.

Мезентериальная лимфаденопатия может сопровождаться болями в животе, что требует проведения дифференциального диагноза для исключения хирургической патологии.

Помимо увеличения узлов может повышаться температура тела до субфебрильных цифр, отмечаться недомогание, головная боль, потливость, миалгии, артралгии. Однако интоксикационный синдром выражен неярко, и, в основном, работоспособность больных сохранена.

Клиническое течение острого токсоплазмоза доброкачественное и самоограничивающееся. Симптомы интоксикации исчезают за несколько недель, лимфатические узлы уменьшаются значительно дольше, в течение 6-9 месяцев.

В гемограмме при остром токсоплазмозе – относительный лимфоцитоз 40-60%, он выявляется на протяжении 3-12 месяцев и более, с медленной тенденцией к снижению количества лимфоцитов до нормальных величин в гемограмме.

При пункции или биопсии увеличенного лимфатического узла выявляется «неспецифическая гиперплазия» лимфоидной ткани со скоплениями ретикулярных и эпителиоидных элементов.

Токсоплазмы в гистологическом материале, как правило, не находят.

И. В. Вылкову (1989) не удавалось обнаружить токсоплазмы в лимфатических узлах при микроскопировании даже у лабораторных животных, зараженных токсоплазмами.

При остром токсоплазмозе в серологических реакциях отмечаются высокие уровни антител. В РНИФ уровни антител определяются при разведении сыворотки 1:640 и более, в ИФА значения оптической плотности или показатели уровней антител, выраженные в международных единицах, превышают значения положительного контроля или референсные значения

во много раз. Методом ИФА возможно выявление специфических антител класса М. Высокие уровни антител в РНИФ, ИФА могут определяться на протяжении нескольких месяцев или нескольких лет (1-2-3 года), при чем не только класса G, но и класса М. Таким образом, отмечается длительная персистенция специфических антител G и М класса, что может быть особенностью иммунного ответа на токсоплазмозную инвазию.

Разнообразие типов иммунного ответа у пациентов обусловлено исходным уровнем резистентности макроорганизма, степенью вирулентности возбудителя, дозой антигена, это будет регулировать силу и профиль иммунного ответа. *Выявление высоких значений антител после завершения противотоксоплазмозного лечения не должно служить поводом к проведению повторных курсов терапии.*

Если больной с острым токсоплазмозом обратился для обследования через несколько месяцев после начала заболевания, уровни специфических антител могут быть уже снижены. Их трактуют, как «средние уровни антител». Диагноз токсоплазмоза в таких случаях поставить сложно. В любом случае при увеличении лимфатических узлов требуется проводить дифференциальный диагноз с рядом как инфекционных, так и неинфекционных болезней.

Дифференциальный диагноз токсоплазмозного лимфаденита проводится с заболеваниями:

- лимфома;
- ВИЧ-инфекция;
- краснуха;
- инфекционный мононуклеоз;
- ЦМВ-инфекция;
- болезнь кошачьих царапин;
- туляремия;
- туберкулез;
- саркоидоз;

- сифилис;
- метастатический опухолевый процесс;
- болезни крови и лимфопролиферативные заболевания;
- бронхиогенные кисты;
- банальные лимфадениты.

Частота токсоплазмозного лимфаденита среди больных с неуточненной причиной увеличения лимфатических узлов составляет по данным разных авторов от 5 до 25%.

Таким образом, синдром «неясной» лимфаденопатии является поводом к обследованию пациентов на токсоплазмоз. Выявление токсоплазмоза как причины лимфаденопатии приводит к значительному уменьшению экономических затрат, неизбежных при проведении многоэтапного диагностического поиска при увеличении лимфатических узлов. Вместе с тем, выздоровление от токсоплазмоза может наступить даже без применения этиотропного лечения.

Контрольные вопросы:

1. Какие клинические симптомы характерны для острого токсоплазмоза?
2. Каковы уровни антител при остром токсоплазмозе, длительность их циркуляции?
3. С какими заболеваниями следует дифференцировать острый токсоплазмоз?
4. Как часто диагностируется острый токсоплазмоз?

8.2. ТОКСОПЛАЗМОЗ ГЛАЗ

При врожденной инфекции токсоплазмоз может стать причиной различных поражений глаз: хориоретинита, микро-, гидрофтальма, катаракты, колобомы, преципитатов стекловидного тела.

По данным О. Тальхаммера (1975), при врожденном токсоплазмозе органы зрения поражаются особенно часто – в 80-100% случаев. Наиболее

часто диагностируют хориоретинит, приводящий к образованию атрофических рубцов и потере зрения. Вместе с тем, заболевания глаз токсоплазмозного генеза у взрослых иммунных людей не признается многими офтальмологами. Так, в Лондонском центре глазных болезней выявляли 1-2 случая токсоплазмозного хориоретинита у взрослых из 10 тысяч обследованных больных в год. Этот факт послужил основанием исключить скрининговое обследование на токсоплазмоз вновь обратившихся в центр с заболеваниями глаз. Предполагают, что хориоретиниты с последующим атрофическим процессом имеют скорее аутоиммунную природу, чем непосредственное разрушение возбудителем сосудистого тракта глаз.

При выявлении хориоретинита следует проводить дифференциальный диагноз для исключения заболеваний, при которых может развиваться хориоретинит:

- туберкулез;
- бруцеллез;
- сифилис;
- коллагенозы;
- вирусные инфекции;
- травмы;
- аутоиммунные и аллергические состояния.

По данным некоторых авторов при хориоретинитах токсоплазмозной этиологии воспалительные очаги имеют четкие границы, с грубой пигментацией, возможна отслойка сетчатки, ретинальные кровоизлияния с последующим образованием неоваскулярной мембраны. В серологических реакциях РНИФ, ИФА уровни антител, как правило, имеют низкие значения. В таких случаях серологическая диагностика не может ни подтвердить, ни исключить диагноз «токсоплазмоз глаз».

Учитывая, что данный вопрос пока дискутируется, предлагается назначать противотоксоплазмозное лечение *ex juvantibus* (лат. *ex* – исходя

из, juvenus – помогающий) больным с хориоретинитом неуточненной этиологии после исключения ряда заболеваний, при которых может развиваться воспалительный процесс в органах зрения.

Контрольные вопросы:

1. Какие виды поражения глаз характерны для токсоплазмоза?
2. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать токсоплазмозный хориоретинит?
3. Каков исход токсоплазмозного хориоретинита?
4. Какие показатели уровней антител в серологических тестах отмечаются при токсоплазмозном хориоретините?

8.3. ТОКСОПЛАЗМОЗ У БОЛЬНЫХ СПИДОМ

Среди оппортунистических инфекций, как первичных проявлений СПИДа, токсоплазмоз занимает одну из ведущих позиций.

Структура летальных исходов больных СПИДом постоянно меняется. Туберкулез, ЦМВ-инфекция, пневмоцистоз, генерализованные микозы – самые частые причины смерти. Вместе с тем, токсоплазмоз продолжает занимать в этиологической структуре смертности 5-8-е место. По данным различных источников манифестный токсоплазмоз с поражением ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается в 10-40% случаев, опережая многие бактериальные и вирусные инфекции.

Дефект клеточной иммунной системы при ВИЧ-инфекции (уменьшение количества макрофагов, Т-лимфоцитов, изменение их функциональной активности) приводит к снижению сопротивления по отношению к внутриклеточным токсоплазмам, в результате чего могут наступить активация латентной токсоплазмозной инфекции и генерализация процесса: токсоплазмы из цист поступают в кровь, внутренние органы и ткани, размножаются в макрофагах, клетках паренхиматозных органов с образованием гранул и некротических очагов.

Клиническая картина токсоплазмоза развивается у 10-30% больных СПИДом, а церебральный токсоплазмоз является самой частой причиной патологии ЦНС в структуре вторичных заболеваний. Другие поражения ЦНС (туберкулезный менингоэнцефалит, грибковые энцефалиты, вторичные гнойные менингиты, злокачественные поражения ЦНС, цитомегаловирусный энцефалит) регистрируют реже.

История изучения токсоплазмозного энцефалита насчитывает уже более 25 лет. Впервые его подробное описание дал J. Remington. В своей работе он указал, что токсоплазмозный энцефалит развивается более чем у 30% больных ВИЧ-инфекцией. Исследователь выдвинул предположение, что у этих пациентов происходит активация латентной инфекции и, как следствие, на фоне иммунной супрессии токсоплазмы диссеминируют, концентрируясь в ЦНС. Это и вызывает повреждение ткани головного мозга.

J. Remington – один из первых исследователей токсоплазмоза ЦНС – призвал к необходимости проведения активной противотоксоплазмозной терапии даже в условиях предполагаемой токсоплазмозной этиологии энцефалита у больных ВИЧ-инфекцией. Исход заболевания будет во многом зависеть от ранней диагностики и проведения адекватной терапии.

Известно, что манифестация токсоплазмоза происходит при уровне CD4 лимфоцитов $0,1 \times 10^9$ /л. Вместе с тем, описано большое число случаев развития церебрального токсоплазмоза у ВИЧ-пациентов при количестве иммунокомпетентных клеток CD4 в 200-300 и даже 400 в одном мкл. Это, вероятно, обусловлено функциональной неполноценностью CD4-клеток.

В клинической картине преобладают симптомы поражения полушарий, мозжечка или ствола мозга.

Начало токсоплазмозного энцефалита может быть постепенным, что отмечено у большинства больных, и острым, буквально «при абсолютном здоровье». Постепенное начало болезни характеризуется длительным продромальным периодом в течение нескольких недель или месяцев,

повышением температуры тела до 37,5-39°C, усилением слабости, адинамией, снижением памяти.

Головная боль, встречающаяся более чем у половины больных, является частым клиническим симптомом при поражении ЦНС токсоплазмой. На фоне этих проявлений появляются очаговые неврологические симптомы, тонико-клонические судороги, расстройства высших корковых функций. Выраженная заторможенность, патологическая сонливость отмечают у большинства больных.

При остром начале заболевания температура тела чаще остается нормальной, дебют развития заболевания напоминает клинику острого нарушения мозгового кровообращения. Летальные исходы чаще развиваются при остром развитии мозговой комы.

По данным А.Б. Перегудовой (2013), среди неврологических проявлений отмечались положительные менингеальные симптомы, парез лицевого нерва, спастический гемипарез, дизартрия, сенсорная афазия и др.

У половины пациентов обнаружены когнитивные расстройства (снижение памяти, неадекватность поведения, дезориентация во времени и пространстве, эмоциональные расстройства). Слуховые и зрительные галлюцинации, психические расстройства (депрессия, заторможенность) обнаруживались в 10-40% случаев.

При изучении ликвора при проведении спинномозговой пункции в половине случаев токсоплазмозного энцефалита отмечался лимфоцитарный плеоцитоз до 100-300 клеток в одном мкл, в 30% случаев повышался только уровень белка, в 15% – изменения в ликворе отсутствовали

При исследовании иммунного статуса у большинства пациентов отмечено значительное снижение количества CD4, и это снижение составляло менее 50 кл/мкл. Вместе с тем, в 5% случаев, по наблюдению А.Б. Перегудовой, количество CD4 определялось на уровне 200-250 кл/мкл.

При анализе МРТ головного мозга могут выявляться множественные очаги повышенного сигнала, значительно реже эти очаги бывают

единичными, крайне редко развивается диффузное поражение мозга. Очаги при МРТ могут локализоваться в лобных, теменных, подкорковых областях. Вокруг очагов определяется зона перифокального отека, который более выражен при остром начале заболевания, с чем связана и большая частота летальных исходов. При проведении лечения отек и размеры очагов уменьшаются.

Согласно данным А.Б. Перегудовой, у некоторых больных очаги воспаления преобразовывались в кисты, что является благоприятным исходом некротического энцефалита. Полного исчезновения очагов и восстановления структуры головного мозга не наблюдается.

При исследовании сывороток пациентов токсоплазмозным энцефалитом в 95% случаев обнаруживаются специфические антитела в ИФА и РНИФ. Уровни антител имеют высокие и средние значения, но в отдельных случаях токсоплазмозного энцефалита антитела могут отсутствовать или иметь низкие показатели, что значительно затрудняет диагностику токсоплазмоза. Поэтому при наличии очагов при МРТ у ВИЧ-пациентов даже при отрицательных значениях в серологических тестах неправомерно отказываться от диагноза церебрального токсоплазмоза, и, соответственно, следует начинать этиотропную терапию. Специфические антитела класса М в сыворотке крови обнаруживаются только у четверти больных. Антитела в спинномозговой жидкости выявляются при их высоком уровне в сыворотке. Обнаружение антител класса G в ликворе подтверждает диагноз церебрального токсоплазмоза, антитела М в ликворе практически не выявляются.

Методом ИБ у больных церебральным токсоплазмозом чаще выявляются антитела к белкам с массой менее 20 и более 65-70 КД.

Частота выявления ДНК методом ПЦР *T.gondii* в спинномозговой жидкости у больных токсоплазмозным энцефалитом составляет по разным авторам от 30 до 45%, т.е. отрицательный результат метода ПЦР не исключает наличия токсоплазмоза.

Летальные исходы чаще наблюдались у больных, имеющих положительные результаты ПЦР при исследовании ликвора.

При отсутствии или поздно начатом лечении заболевание начинает быстро прогрессировать, развивается отек головного мозга с наступлением летального исхода.

По результатам исследований А.Б. Перегудовой, после лечения церебрального токсоплазмоза в 66% случаев наступило улучшение, регрессировал клинические проявления, воспалительные очаги при проведении КТ преобразовались в кисты.

В 33% случаев наступил летальный исход. На секции патологоанатомической особенностью церебрального токсоплазмоза в этих случаях было наличие множественных деструктивных очагов в веществе головного мозга полушарий и мозжечка.

После проведенного лечения у выживших больных, которые отказались продолжать противотоксоплазмозную терапию, развивались рецидивы болезни. Ранние рецидивы выявлялись до 6 месяца наблюдения. Поздние рецидивы развивались в течение нескольких лет катамнестического наблюдения. Клиническая картина рецидивов не отличалась от проявлений при первом эпизоде церебрального токсоплазмоза. Повторное развитие токсоплазмозного энцефалита было обусловлено прогрессированием клеточного иммунного дефицита, отсутствием поддерживающей терапии. Вместе с тем, по наблюдениям А.Б. Перегудовой, 75% – выживаемость пациентов после лечения церебрального токсоплазмоза, рассчитанная по методу Каплана-Мейера, составила 3,5 года.

Таким образом, токсоплазмозный энцефалит является одним из основных вторичных заболеваний у пациентов ВИЧ-инфекцией. В большинстве случаев церебральный токсоплазмоз характеризуют постепенное начало, нарастание лихорадки, неврологических симптомов, когнитивных дисфункций, психических расстройств. В абсолютном большинстве случаев при МРТ выявляются очаги повышенного сигнала,

располагающиеся в разных отделах мозга. Ранняя диагностика и своевременное начало противотоксоплазменной терапии приводит к положительному клиническому эффекту, поэтому можно рекомендовать терапию *ex juvantibus* в процессе уточнения диагноза.

Дифференциальный диагноз проводится с энцефалитом другой этиологии (ЦМВ, туберкулез, микозы), лимфомой головного мозга, саркомой Капоши, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией.

При отсутствии или поздно начатом этиотропном лечении церебрального токсоплазмоза заболевание прогрессирует, развивается отек головного мозга и наступает летальный исход. Летальность среди больных ВИЧ-инфекцией и церебральным токсоплазмозом в среднем была 37,5% (А.Б. Перегудова, 2013).

Помимо поражения ЦНС у ВИЧ-пациентов могут развиваться и другие проявления генерализованного токсоплазмоза: пневмония, миокардит, хориоретинит, поражение печени, мышц.

В клинической картине при развитии токсоплазменной пневмонии доминируют симптомы: лихорадка, одышка, кашель, прогрессирующая дыхательная недостаточность. На рентгенограмме легких выявляются интерстициальные инфильтраты, прикорневая лимфаденопатия. В промывных водах бронхов методом ПЦР обнаруживается ДНК токсоплазм.

По данным Е.В. Губарева (2013), у умерших больных от церебрального токсоплазмоза, поражение различных органов, обусловленное токсоплазмой, выявлялось в 22% случаев.

Токсоплазмоз может сочетаться с туберкулезом, ЦМВ – инфекцией, кандидозом, пневмоцистозом, саркомой Капоши, криптококкозом и другими СПИД-ассоциированными заболеваниями.

В связи со сложностью диагностики токсоплазмоза следует начинать лечение при подозрении на эту инфекцию. Клиническое улучшение наступает в конце первой недели у 60-80% больных, уменьшение изменений на МРТ – к концу второй недели.

Токсоплазмоз глаз у ВИЧ-пациентов проявляется как очаговый некротизирующий хориоретинит, сочетающийся с васкулитом. Больные жалуются на нечеткость зрения, появление «мушек» перед глазами. При осмотре глазного дна выявляются крупные очаги бело-желтого цвета с четкими краями без воспалительной реакции, напоминающие «хлопья» с образованием в последующем грубой пигментации, атрофических рубцов и потерей зрения. Возможны отслойка сетчатки, ретинальные кровоизлияния, накопление экссудата в стекловидном теле в виде «шляпки гриба». Серологические методы диагностики при поражении глаз имеют вспомогательное значение.

ВИЧ-инфицированные лица, **серопозитивные при обследовании на токсоплазмоз, составляют группу риска** и требуют проведения динамического обследования. В случаях снижения уровней CD4 лимфоцитов необходимо назначать курсы химиопрепаратов для профилактики развития токсоплазмоза на фоне прогрессирующего иммунного дефицита.

Для своевременной диагностики токоплазмозного энцефалита зарубежные авторы предлагают метод ИБ, так как обнаружение антигенов возбудителя с массой 22, 25, 69 килодалтон является прогностическим критерием вероятного развития заболевания.

При возможном росте эпидемии ВИЧ-инфекции следует ожидать увеличение манифестных случаев токсоплазмоза с поражением ЦНС и других органов.

Контрольные вопросы:

1. Как токсоплазмоз проявляется у ВИЧ-пациентов?
2. Какие наиболее частые клинические проявления токсоплазмозного энцефалита?
3. Каковы уровни антител в серологических реакциях на токсоплазмоз при токоплазмозном энцефалите?

4. Почему серопозитивные ВИЧ-пациенты составляют группу риска по токсоплазмозу?
5. Какие клинико-лабораторные исследования следует провести ВИЧ-пациенту с подозрением на токсоплазмозный энцефалит?

8.4. ТОКСОПЛАЗМОЗ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Известны редкие примеры заражения плода токсоплазмами во время беременности. Это происходит только у неиммунных женщин, т.е. не имеющих антител к токсоплазмам и заразившихся токсоплазмозом во время беременности.

В РФ процент инфицированных токсоплазмами людей 30-45% и более. Таким образом, у каждой третьей женщины во время беременности при обследовании могут выявляться положительные реакции на токсоплазмоз. В основном, беременные женщины с положительными реакциями являются инфицированными или «здоровыми носителями» возбудителя, что не требует никаких лечебных мероприятий. У них отсутствуют признаки инфекционного заболевания, какие-либо жалобы. Уровни антител в серологических тестах определяются как низкие значения антител, антитела М не выявляются.

Острый токсоплазмоз у беременных женщин может протекать с клинической манифестацией: сопровождаться субфебрильной температурой, увеличением шейных, затылочных, подмышечных лимфатических узлов, определением высоких уровней антител в серологических реакциях. При остром токсоплазмозе беременным женщинам рекомендуется противотоксоплазмозное лечение.

Группу риска составляют беременные женщины, у которых при первичном исследовании сыворотки крови специфические антитела в серологических тестах не обнаруживаются. С такими пациентками проводится разъяснительная работа по профилактике заражения

токсоплазмами. Во время беременности они повторно обследуются на токсоплазмоз для выявления факта возможного заражения.

Острый токсоплазмоз у беременных может протекать **инаппарантно**. Для выявления инаппарантно протекающего токсоплазмоза исследования крови на токсоплазмоз проводятся 2-3 раза во время беременности. В этих случаях диагноз ставится на основании выявления высоких уровней специфических антител в РНИФ, ИФА с определением М, А, G – классов иммуноглобулинов

Учитывая возможность персистенции специфических антител всех классов длительное время (месяцы и даже годы), на практике в большинстве случаев невозможно предположить, когда произошло заражение – во время данной беременности или до ее наступления. Поэтому поводом для прерывания беременности должны служить не показатели уровней антител в серологических тестах, а обнаруженная органная патология плода при УЗИ. Это: изменения ЦНС (гидроцефалия, кальцификаты, аномалии развития), глаз (анофтальм, микрофтальм, гидрофтальм, хориоретиниты), сердца и других органов.

В зарубежной медицинской литературе (Китай, Италия, Англия) даже выявленная сероконверсия специфических антител у беременных не является поводом для проведения аборта.

Предлагаются различные схемы проведения профилактики врожденного токсоплазмоза у беременных женщин с подозрением на эту инфекцию. Назначают препараты группы макролидов (ровамицин), сульфаниламидов (бисептол), пириметамина (фансидар, дараприм), антибактериальных (клиндамицин) в терапевтических дозах.

Применение химиотерапевтических средств может приводить к осложнениям беременности, поэтому во многих странах воздерживаются от подобных рекомендаций.

Лечение беременных женщин проводят не ранее 14-16-й недели беременности из-за возможных тератогенных свойств лекарств.

При внедрении более информативных диагностических тестов – выявления в крови антигенов оболочки токсоплазм (P30, P33) методом иммунного блота или антител к ним – показания к назначению профилактических курсов лечения беременных будут значительно сужены.

Во многих странах сегодня отказались от практики обследования беременных на токсоплазмоз. Объяснение этому – крайне редкое инфицирование женщин во время беременности, большие экономические затраты на проведение лабораторного тестирования. Так, в Англии исследование крови у беременных на токсоплазмоз не проводят с 1998 года, также в четырех штатах США посчитали нецелесообразным обязательное обследование беременных на эту инфекцию.

Европейским исследовательским центром были изучены 2590 документов, посвященных обсуждению результатов наблюдения за беременными женщинами, имеющими положительные реакции при обследовании на токсоплазмоз. Исходя из представленных материалов в половине случаев беременные женщины получили противотоксоплазмозное лечение. Вторая половина беременных женщин при равных условиях противотоксоплазмозного лечения не получала. Результаты исходов беременности в этих двух группах пациентов были одинаковыми. Был сделан вывод, что доказательств лучших исходов беременности при проведении лечения от токсоплазмоза получено не было. В связи с этим проведение противотоксоплазмозного лечения беременным женщинам, у которых определили высокие уровни антител, нецелесообразно.

В г. Москве принята инструкция по ведению беременных с подозрением на возможное инфицирование токсоплазмами во время данной беременности: при выявлении высоких уровней антител к токсоплазме, обнаружении антител класса М рекомендуется проводить несколько циклов (2-3) терапии препаратом ровамицин. Ровамицин не обладает тератогенными свойствами и разрешен к применению у беременных (инструкция по применению препарата страной-производителем Франция).

Контрольные вопросы:

1. Какие варианты течения токсоплазмоза могут быть у беременных?
2. Какие препараты применяются для лечения беременных?
3. Какая тактика ведения беременных принята за рубежом?

8.5. ВРОЖДЕННЫЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ

Врожденный токсоплазмоз у новорожденного является следствием трансплацентарного заражения плода в любом триместре беременности. Это – генерализованная инфекция. Инфицирование плода происходит при первичном заражении женщин токсоплазмозом во время беременности. У женщин, инфицированных или переболевших токсоплазмозом до беременности, передача токсоплазм плоду не происходит.

Токсоплазмоз, как одна из причин пренатального поражения мозга, впервые был описан в 1939 году у ребенка одного месяца жизни, имеющего клиническую картину энцефаломиелита.

Острая форма врожденного токсоплазмоза может протекать как тяжелое генерализованное заболевание. При врожденном токсоплазмозе могут быть клинические симптомы: общая интоксикация, лихорадка, различные сыпи. Так, О. Тальхаммер (1975) описывал развитие менингоэнцефалита, эпилептических припадков, гидроцефалии, психических расстройств. У детей с поражением ЦНС при рентгенологическом исследовании обнаруживались кальцификаты в тканях мозга (результат обызвествления очагов некроза в ткани мозга). Почти всегда наблюдались поражения глаз: хориоретиниты, микрофтальм, катаракты и др.

У детей с врожденным токсоплазмозом О. Тальхаммер (1975) выявил тетраду признаков: гидроцефалия, эпилептические приступы, наличие кальцификатов в тканях головного мозга, хориоретинит. Вместе с тем по данным А.В. Чебуркина (1998), сочетание таких клинических проявлений

может наблюдаться при других инфекционных заболеваниях, в частности, при ЦМВ.

Роль врожденного токсоплазмоза в генезе умственной отсталости долгое время переоценивалась. Это обусловлено широким распространением носительства токсоплазм и, следовательно, большой частотой положительных серологических реакций у женщин. Частота врожденного токсоплазмоза как этиологического фактора умственной отсталости невелика и составляла, по данным Е. Kabeggia (1971), менее 1%

У новорожденных, зараженных внутриутробно, обнаруживаются антитела класса G. Антитела класса M присутствуют редко. У матери к моменту родов уровни специфических антител, как правило, повышены.

Согласно данным О.В. Островской (2009), для выявления возбудителей инфекционного заболевания в аутопсийном материале от погибших новорожденных, плодов при ранних и поздних сроках спонтанных выкидышей был использован метод ПЦР. Всего было проведено более 500 исследований. Частота детекции возбудителя составила 66%. В тканях погибших детей, плодов, а также образцов плаценты были обнаружены: уреамикоплазмы в 23% случаев, ЦМВ в 18%, вирус герпеса в 18%, энтеровирус в 18%, листерии в 15%, хламидия трахоматис в 7%, респираторные и вирус краснухи в 4% случаев. В некоторых образцах обнаруживались несколько инфекционных агентов. Токсоплазмы ни в одном случае обнаружены не были. Это может быть по причине, что врожденный токсоплазмоз довольно редко встречающаяся инфекция.

Диагноз врожденного токсоплазмоза должен быть тщательно аргументирован. Патологические клинические симптомы у новорожденного следует дифференцировать с вирусными заболеваниями (ЦМВ, герпес, краснуха, респираторные, энтеровирусные), бактериальными инфекциями (хламидиоз, уреоплазмоз, листериоз, микоплазмоз), которые вызывают сходную клиническую картину. Серологические тесты (ИФА, РНИФ) проводят в динамике у матери ребенка и новорожденного. Подтверждением

диагноза будет обнаружение возбудителя у ребенка с использованием метода ПЦР (ликвор, кровь, биопсийный материал).

Контрольные вопросы:

1. С какими заболеваниями следует дифференцировать врожденный токсоплазмоз?
2. В каком периоде беременности чаще происходит заражение плода токсоплазмозом?
3. Какие тесты могут подтвердить диагноз врожденного токсоплазмоза?
4. Какие уровни антител в серологических тестах выявляются при врожденном токсоплазмозе?

8.6. ТОКСОПЛАЗМОЗ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

После успешно проведенной пересадки донорских органов и гемопоэтических клеток пациент-реципиент в течение многих лет получает иммуносупрессивную терапию, приводящую к иммунодефициту.

На фоне значительно угнетенного клеточного иммунитета у реципиента органа может произойти активация латентного токсоплазмоза. В таком случае токсоплазмы выходят из цист, быстро размножаются, некроз клеточных структур приводит к развитию полиорганной недостаточности и летальному исходу. Кроме того пересаженный орган, содержащий цисты токсоплазм, может стать источником генерализованной инфекции.

При пересадке зараженного *T.gondii* донорского органа заболевание у реципиента на фоне иммуносупрессивной терапии развивается стремительно и без своевременной этиотропной терапии заканчивается смертью.

Пересадка сердца с наличием цист токсоплазм серонегативному пациенту чаще приводит к реактивации токсоплазмоза, чем пересадка почек, печени.

Так, S. Mastrobuoni (2012) наблюдал пациентку 45 лет, которой была успешно проведена пересадка донорского сердца. У больной на фоне

иммуносупрессивной терапии развился генерализованный токсоплазмоз с клиническими проявлениями миокардита и сердечной недостаточности. При патологоанатомическом изучении материала сердечной мышцы донорского сердца в большом количестве были обнаружены токсоплазмы, которые вызвали некроз сердечной мышцы, что и привело к развитию сердечной недостаточности и смерти пациентки. В данном случае токсоплазмоз распознан не был, этиотропная терапия не назначалась.

C. Balii (2014) наблюдал развитие токсоплазмозного энцефалита с менингитом после трансплантации сердца.

Fernandos Sabe, C. Servera (2012) проанализировали 15800 результатов операций по поводу пересадки органов за 2000-2009 год, токсоплазмоз диагностировали у 22 (0,14%) больных в период 3-6 месяцев после трансплантации. В Стэнфордском Университете S.Mastrobuoni (2012) из 620 случаев пересадки сердца наблюдал 4 случая токсоплазмоза. В. Hebraud,

N. Kamar (2005) выявили два случая токсоплазмоза после пересадки почек, которые привели к гибели больных.

Рекомендуемая реципиентам органов иммуносупрессивная терапия, проводимая в течение длительного времени, может приводить к реактивации токсоплазмозной инфекции, причем как в ранние, так и отдаленные после пересадки сроки.

Клинические проявления токсоплазмоза у реципиента органов могут не иметь характерных появлений, что приводит к затруднению в постановке правильного диагноза. Без своевременного лечения наступает смерть больного.

Несмотря на важность темы, в отечественной литературе почти отсутствуют публикации, связанные с проблемой токсоплазмоза в **трансплантологии.**

Контрольные вопросы:

1. Какие могут быть причины реактивации токсоплазмоза после трансплантации органов?
2. Какие клинические проявления токсоплазмоза могут развиваться после трансплантации органов?
3. Какие пациенты – реципиенты органов - входят в группу риска по токсоплазмозу?
4. Могут ли органы донора быть причиной развития токсоплазмоза?

ГЛАВА 9. ЛЕЧЕНИЕ ТОКСОПЛАЗМОЗА

Для лечения токсоплазмоза применяют препараты, нарушающие обмен фолиевой кислоты у паразитов, что приводит к их гибели. К ним относятся *пириметамин* и *сульфаниламиды* (см. Приложение 1).

Пириметамин в Англии выпускается под названием дараприм, в Венгрии – тиндурин, в Швейцарии – фансидар.

Фансидар – это комплексный препарат, сочетающий в одной таблетке пириметамин (25 мг) и сульфадоксин (500 мг). Скорость элиминации фансидара 126 часов, что позволяет относить его к пролонгированным препаратам и назначать по особой схеме.

Возможно применение *бисептола*, состоящего из сульфаметоксазола (400 мг) и триметоприма (80 мг) в соотношении 5:1. Бисептол назначают в таблетках или внутривенно.

Для лечения токсоплазмоза некоторые авторы рекомендуют назначать спирамицин (ровамицин), учитывая, что эти препараты обладают механизмом проникать внутрь клетки, а токсоплазма – это внутриклеточный паразит. Кроме того, данные препараты менее токсичны и разрешены к применению у беременных женщин.

В литературных обзорах для лечения токсоплазмоза упоминают о назначении *клиндамицина*, *дапсона*, *рифаксимина*.

Показания для проведения противотоксоплазмозного лечения:

- острый приобретенный токсоплазмоз у иммунокомпетентных больных;
- токсоплазмоз у ВИЧ-больных;
- инаппарантный токсоплазмоз у беременных;
- профилактика токсоплазмоза у больных СПИДом.

Лечение проводят курсами из 2–3-х циклов по 5–7–10 дней с перерывами между ними в 5-7-10 дней.

Прерывистое лечение проводят с целью уменьшения токсического воздействия препаратов на костный мозг, печень, желудочно-кишечный тракт.

При выявлении лейкопении, тромбоцитопении, других побочных действий препаратов лекарства отменяют, назначают фолиевую кислоту (фолиновая, лейковорин) в течение 5-7-10 дней до восстановления показателей гемограммы.

В литературе описаны летальные исходы в результате кровотечений из внутренних органов при проведении противотоксоплазмозного лечения. Кровотечения развивались в результате развития тромбоцитопении в результате токсического воздействия препаратов на костный мозг.

Эффективность лечения, проводимое иммунокомпетентным больным, например, при токсоплазмозном лимфадените, оценить сложно. Так, лимфатические узлы при остром токсоплазмозе, протекающем с синдромом лимфаденопатии, уменьшаются до нормальных размеров на протяжении 3-9-12 месяцев. Уровни титров специфических антител в РНИФ, ИФА снижаются медленно, 3-6-18 и более месяцев, и длительно, иногда годы, имеют повышенные значения. Критерии эффективности лечения в этих случаях лишь субъективные: уменьшается интоксикационный синдром, повышается работоспособность, улучшается качество жизни.

При лечении токсоплазмоза у больных СПИДом наблюдается регресс клинических проявлений: уменьшаются неврологические симптомы,

восстанавливаются когнитивные функции, исчезают психические расстройства. Отмечается уменьшение размеров очагов головного мозга на КТ при церебральном токсоплазмозе.

Интересен тот факт, что проведение многих курсов этиотропного лечения инфицированным или здоровым носителям токсоплазм не приводит к снижению уровней антител в серологических реакциях, их показатели остаются в пределах низких или средних значений пожизненно.

Контрольные вопросы:

1. Каков механизм действия противотоксоплазмозных препаратов?
2. Какие побочные действия препаратов, применяемых для лечения токсоплазмоза, могут наблюдаться у больных?
3. Какие препараты рекомендованы для лечения беременных?
4. Какие имеются показания для проведения лечения от токсоплазмоза?

ГЛАВА 10. ПРОФИЛАКТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗА

Для профилактики токсоплазмоза необходимо:

1. Соблюдать правила личной гигиены, мыть руки после общения с кошками, уборки кошачьего лотка;
2. Не дегустировать сырой мясной фарш;
3. Не употреблять термически плохо обработанное мясо;
4. Не употреблять в пищу невымытые фрукты, овощи, зелень;
5. Мыть руки после работы в саду, огороде, после игры в песочнице;

Специфическая профилактика токсоплазмоза не разработана.

Профилактика токсоплазмоза у пациентов ВИЧ-инфекцией.

Все ВИЧ-инфицированные, которые на момент заражения ВИЧ были инфицированы токсоплазмозом, должны быть отнесены к группе риска.

Серопозитивность – положительные серологические тесты на токсоплазмоз – можно рассматривать как угрозу реактивации латентной инвазии. Превентивная терапия проводится ВИЧ-пациентам при снижении

количества CD4 лимфоцитов мене $0,1 \times 10^9$ /л и наличии положительного результата при исследовании на антитела к токсоплазме (IgG).

Основной режим профилактики – назначение **бисептола** по 2 табл. в день. Профилактику можно проводить **фансидаром** по 1 табл. 2 раза в неделю.

Вместе с тем, в литературе есть сообщения о манифестации токсоплазмоза у ВИЧ-пациентов и при более высоком содержании CD4. Поэтому назначать и определять длительность превентивной терапии бисептолом или фансидаром ВИЧ-пациентам следует индивидуально с учетом клинико-лабораторных показателей, темпа уменьшения иммунокомпетентных клеток, вирусной нагрузки.

Профилактику беременным ВИЧ-инфицированным женщинам проводят так же, как небеременным. Если у больной есть риск возникновения токсоплазмозного энцефалита, то бисептол или фансидар назначается и в первом триместре беременности. Риск реактивации токсоплазмоза превышает риск поражения плода при применении лекарственных препаратов в первом триместре беременности. Превентивную терапию можно прекратить при увеличении количества CD4-клеток до 200 в одном мкл, сохраняющемся более трех месяцев.

Контрольные вопросы:

1. Разработаны ли вакцины при токсоплазмозе?
2. Какие ВИЧ-инфицированные пациенты составляют группу риска по токсоплазмозу?
3. Какие препараты назначают для профилактики токсоплазмоза ВИЧ-инфицированным?
4. Какие уровни CD4 лимфоцитов являются показанием для проведения профилактики токсоплазмоза ВИЧ-инфицированным?

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бугаев В.А.* Токсоплазмоз мелких домашних животных. – Алматы.: АВВК, 2013. – 21 с.
2. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / Под ред. В.И. Покровского. 2-е изд. – М., 2010. – 192 с.
3. *Ермак Т.Н., Кравченко А.В.* Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией. / Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – №1.
4. Методические рекомендации по вопросам профилактики и лечения вторичных заболеваний у взрослых и подростков, больных ВИЧ-инфекцией от 29.12. 2006, п. 7128-РХ. – М.: Минздравсоцразвитие, 2006.
5. Методические рекомендации по токсоплазмозу, составленные Морозом Б.В., Трякиной И.П. под редакцией члена-корр. Никифорова В.Н. – М., 1990.
6. *Островская О.В.* Внутриутробные инфекции, клинико-морфологическая оценка современной специфической диагностики. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Хабаровск, 2009. – 289 с.
7. *Перегудова А.Б.* Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией: особенности клиники и диагностики. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2013.
8. *Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г.* ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика, лечение. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 485 с.
9. Руководство по психиатрии / Под ред. А.С.Тиганова. Т. 2. – М., 1999, С. 210–240.
10. *Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А.* ВИЧ-инфекция. – СПб.: ССЗ, 2004. – 695 с.
11. Тезисы III Всесоюзного симпозиума по токсоплазмозу. – Новосибирск, 1988. – 128 с.
12. *Цинзерлинг А.В.* СПИД и наиболее частые СПИД-ассоциированные инфекции (патологическая анатомия). – Л.: ЛПМИ, 1991. – 63 с.
13. *Цинзерлинг А.В.* Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. – Спб, 1993.

14. *Шахгильдян В.И., Ермак Т.Н.* Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2004. – №4. – С. 27-29.
15. *Baliul C., Sanclemente G., Cardona M., Castel M.A., Perez-Villa F.* Toxoplasmic encephalitis associated with meningitis in a heart transplant recipient // *Transplant Infectious Disease.* – 2014. – Vol.16, Iss. 4. – p. 631– *Gray F.,*
16. *Gherard R., Wingate E. et al.* Diffuse «encephalitic» cerebral toxoplasmosis in AIDS. Report of four cases // *J. Neurol.* – 1999. – Vol. 236(5). – P. 273-277.
17. *Toxoplasmic cyst and heart transplant: a case report of serological reactivation in an acute graft rejection context. Desoubeaux G, Perret-Gallix // Ann. Biol. Clin. Paris.* – 2012. –70(3). – P. 3223-3328.
18. *Luft B., Remington J.* Toxoplasmosis / *Infect. dis.*–1990. – №4. – P.1200-1400.
19. *Luft B.J., Remington J.S.* Toxoplasmic encephalitis in AIDS. // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 15(2). – P. 211-222.
20. *Luft B.J., Hafner R., Korzun A.H. et al.* Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1993. –Vol. 329(14). – P. 995–1000.
21. *Kolloffel W., Kaan W.* Токсоплазмоз // *PMЖ.* – М. – №5. – 1995. *Toxoplasmosis.* – Paris: Institut de Puer., Laboratoire de La toxoplasmosis, 2000.
22. *Remington J.S.* Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis // *J. of clin. Microbiology.* – 2004. – 42; 3. – P. 941-949.
23. *Montoya J.G., Liensenteld O.* Toxoplasmosis // *Lancet.* – 2006. – Vol. 363. – № 9425. – P. 1965-1976.
24. *Remington J.S.* Toxoplasmosis. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant / Ed. W.B. Saunders.* – Philadelphia, 2005. – P. 205-346.
25. *Renold C., Sugar A., Chave J.P. et al.* Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // *Medicine (Baltimore).* – 1992. – Vol.71(4). – P. 224-239.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Схемы

этиотропных препаратов, применяемые для лечения токсоплазмоза

- I. **Пириметамин** (тиндурин, дараприм) – 1 табл. 25 мг 2 раза в день.
Сочетать с **сульфадиазином** 1 г 2 раза в день.
Длительность цикла 7-10 дней. Перерыв между циклами – 5-7 дней.
Циклы повторяют 2-3 раза.
- II. **Фансидар** (пириметамин 25 мг + сульфадоксин 500мг) – 1 табл. 1 раз в 2-3 дня. Цикл 8-10 табл. Перерыв между циклами 5-7 дней.
Циклы повторяют 2-3 раза.
- III. **Бисептол** – 1 табл. (сульфаметоксазол 400 мг и триметоприм 80 мг) 2 раза в день. Курс 10 дней или 10 мл внутривенно на растворе 5%-й глюкозы, 6-7 вливаний.
Перерыв между циклами 5-7 дней.
Циклы повторяют 2-3 раза.
- IV. **Ровамицин** (спирамицин) – 1 табл. (3 млн ед.) 3 раза в день.
Длительность курса 7 дней.
Перерыв между циклами 5 дней.
Циклы повторяют 2-3 раза.

Лечение токсоплазмозного лимфаденита

Фансидар по 1 табл. 1 раз в 2-3 дня. Цикл – 8-10 табл.
Перерыв 5-7 дней с оценкой гемограммы. Цикл повторить.
или
бисептол по 1 табл. 2 раза в день в течение 10 дней.
Перерыв 5-7 дней с оценкой гемограммы. Цикл повторить,
или

пириметамин по 1 табл. 2 раза в день в сочетании с **сульфадиазином** по 1г 2 раза в день.

Длительность 7-10 дней.

Перерыв 5-7 дней с оценкой гемограммы. Цикл повторить.

Лечение церебрального токсоплазмоза у ВИЧ-пациентов

ВИЧ и СПИД. Клинические рекомендации / под ред. В.И. Покровского, 2-е изд. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2010. – 187 с.

Фансидар по 2 табл. (50 мг пириметамина и 800 мг сульфадоксина) 4 раза в день в течение 8 недель. Сочетать с **лейковорином** по 10-20 мг в день **или**

пириметамин 200 мг (8 табл.) первый день, затем по 75 мг (3 табл.) в день, **сочетать с:** сульфадиазином 4-6г в сутки **или** клиндамицином внутрь, или внутривенно, **или** азитромицином, **или** доксициклином, **или** атоваквоном. Длительность – 6 недель.

Во все схемы добавляется **лейковорин** (фолиевая кислота) по 10 – 20 мг в день для предотвращения побочных действий (лейкопении, тромбоцитопении).

При снижении количества тромбоцитов и лейкоцитов дозу препаратов необходимо уменьшить до восстановления показателей гемограммы.

Лечение церебрального токсоплазмоза у ВИЧ-пациентов

Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе // Клинические протоколы для Европейского региона» / под ред. ВОЗ. – 2007.

Фансидар по 2 табл. 4 раза в день (в первый день), затем по 2 табл. 2 раза в день в течение 6 недель.

Сочетать с **клиндамицином, азитромицином, или атоваквоном.**

По рекомендации **клинических протоколов** несколько снижена доза фансидара, поэтому ожидается менее токсичное воздействие на костный мозг пириметамина и сульфадоксина.

Поддерживающая терапия при церебральном токсоплазмозе у пациентов ВИЧ-инфекцией.

Пириметамин по 50-75 мг в день, сочетать с **сульфадиазином** по 4 г в день и **лейковорином** по 10-20 мг в день **или**

пириметамин по 25-75 мг, сочетать с *клиндамицином* и *лейковорином*.

Профилактику рецидивов можно прекратить при повышении уровня содержания CD4 до 200 в одном мкл, сохраняющемся в течение 6 месяцев и отсутствии симптомов заболевания.

Лечение беременных женщин с целью профилактики врожденного токсоплазмоза

Ровамицин (спирамицин) по 3 млн ед. 3 раза в день.

Длительность 7 дней.

Перерыв между циклами 5-7 дней.

2-3 цикла.

Приложение 2

Клинические примеры случаев приобретенного токсоплазмоза

Клинический случай 1. Пациентка А., 32 года. Из анамнеза известно, что пациентка обнаружила у себя увеличение лимфатических узлов шеи. Состояние было удовлетворительным, дальнейшее обследование проводилось в амбулаторных условиях. Шейные боковые лимфатические узлы были увеличены до 1,5-2 см, плотноватые, безболезненные при пальпации. В гемограмме отмечен относительный лимфоцитоз до 48%.

Пациентка была проконсультирована специалистами поликлиники (гематологом, фтизиатром, хирургом, отоларингологом, стоматологом). По назначению гематолога проведена пункция шейного лимфатического узла, исключено гематологическое заболевание. Инфекционист исключал туляремию, доброкачественный ретикулез, вирусные инфекции.

Через три недели от начала заболевания была исследована кровь на токсоплазмоз. В серологических тестах ИФА, РНИФ выявлены высокие уровни специфических антител, определялись антитела класса М. Установлен диагноз острого токсоплазмоза, проведено лечение фансидаром, курс составил 7 таблеток, назначенных через день. После лечения состояние оценивалось как удовлетворительное, лимфатические узлы уменьшались

медленно, на протяжении четырех месяцев, лимфоцитоз сохранялся полгода, высокие уровни антител определялись в течение девяти месяцев с тенденцией к постепенному снижению, все месяцы наблюдения сохранялись антитела класса М.

Клинический случай 2. Пациентка 25 лет поступала в нейрохирургическое отделение с жалобой на головную боль, сопровождавшуюся тошнотой. При КТ головного мозга обнаружен очаговое образование повышенной плотности 2 см в диаметре с периферическим отеком в затылочной области. Произведена стереотаксическая навигационная биопсия головного мозга, по результатам биопсии выявлены неспецифические изменения, некроз ткани мозга. За десять дней пребывания в отделении состояние больной ухудшалось. Повысилась температура тела, усилилась интенсивность головной боли. При проведении повторной КТ обнаружены множественные очаги, располагающиеся в подкорковых, затылочных, височных областях мозга. Заподозрена ВИЧ-инфекция, которая была подтверждена положительными серологическими тестами. Диагноз токсоплазмозного очагового энцефалита был подтвержден методом ПЦР при исследовании ликвора. Начато этиотропное лечение с применением фансидара, бисептола по схеме. Специфическая терапия была назначена слишком поздно, через четыре дня после ее начала больная умерла от прогрессирующего отека головного мозга.

Клинический случай 3. Пациент 26 лет поступил в реанимационное отделение с клиникой двусторонней пневмонии, дыхательной недостаточности. При обследовании у больного выявлена ВИЧ-инфекция, очаговый энцефалит токсоплазмозной этиологии, ЦМВ-колит. Лечение внутривенным бисептолом, ганцикловиром, комбинированными антибиотиками было эффективным. Состояние улучшилось, и для дальнейшего лечения пациент был переведен в Центр СПИДа, где дополнительно назначена ВААРТ. При контрольной КТ отмечали уменьшение размеров очагов, были купированы явления колита. Через два

месяца больной был выписан в удовлетворительном состоянии для амбулаторного наблюдения специалистами. При выписке пациенту было рекомендовано продолжить прием бисептола как противорецидивная терапия до восстановления показателей клеточного иммунитета.

Клинический случай 4. У беременной пациентки 23-х лет на сроке 16 недель гестации обнаружено увеличение шейных лимфатических узлов. По рекомендации гематолога была проведена биопсия лимфатического узла, выявлена «неспецифическая гиперплазия» лимфоидной ткани, исключен гемобластоз. При дообследовании больной были выявлены высокие уровни антител к токсоплазме класса М и G. Диагностирован острый токсоплазмоз. Гинекологи категорически настаивали на прерывании беременности. При УЗИ исследовании патологии плода выявлено не было. Пациентке было назначено лечение бисептолом – три курса по 7 дней. Беременность разрешилась рождением здоровой девочки без признаков врожденной инфекции. Пациентку и ребенка наблюдали в течение года. Высокие уровни антител сохранялись у пациентки год. Девочка развивалась соответственно возрасту, признаков инфекционного заболевания не выявили.

Клинический случай 5. У пациентки Н., 38 лет, которая страдала тяжелой формой сахарного диабета первого типа, осложнившегося развитием почечной недостаточности, 8 лет назад была успешно проведена трансплантация панкреатодуоденального комплекса и одной почки. Все годы она получала иммуносупрессивную терапию: майфортик и сандимун неорал. Через 8 лет после трансплантации у нее развилась клиническая картина поражения ЦНС. При КТ головного мозга диагностирован очаговый энцефалит с локализацией очагов в височной доле и подкорковых областях размерами 2-3 см, клинически отмечались явления правостороннего спастического гемипареза, нарушение походки, дисграфия. Кроме того, выявлены выраженные когнитивные расстройства. В неврологической клинике был исключен опухолевый процесс, бактериальные и вирусные инфекции. При исследовании сыворотки крови на токсоплазмоз были

определены высокие уровни противотоксоплазмозных антител в ИФА и РНИФ. Наличие характерных очагов с периферическим отеком на КТ, положительные серологические тесты дали основание предположить диагноз – токсоплазмоз, токсоплазмозный энцефалит. Вероятно, длительный прием иммуносупрессивных препаратов явился причиной активации латентного токсоплазмоза.

Лечение проводилось препаратом «фансидар» и было успешным: регрессировали явления спастического гемипареза, восстановились когнитивные функции, улучшилась походка. Однако фансидар пришлось отменить из-за развития побочного проявления, у пациентки развился токсический нефрит единственной донорской почки. Прием бисептола, клиндамицина вызвал повышение креатинина. Препараты были отменены. Лечение продолжено препаратом ровамицином. Дополнительно пациентка получает небольшую поддерживающую дозу бисептола – 120 мг в сутки. При контрольной КТ через четыре месяца очаг в подкорковых областях не определялся, очаг в височной области с явлениями глиоза уменьшился в размерах. Состояние пациентки определяется как относительно удовлетворительное. Длительность терапии будет зависеть от клинической картины, данных КТ, показателей иммунограммы. Наблюдение за больной продолжается.

ТРЯКИНА Ирина Петровна

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТОКСОПЛАЗМОЗА. ВИЧ-
ИНФЕКЦИЯ И ТОКСОПЛАЗМОЗ**

Учебное пособие

Редактор

Подписано в печать.... Формат 60x90 1/16

Печать.... Бумага....

Усл.печ.л....

Тираж Экз.

Заказ №.....

Российская медицинская академия последипломного образования

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1, Москва, 125993

Электронный адрес www.rmapo.ru

E-mail: rmapo@rmapo.ru