

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
"ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"
КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Е.Л. КРАСАВЦЕВ, В.М. МИЦУРА



ТОКСОПЛАЗМОЗ

Пособие для врачей

Гомель 2009

Дорамицин

Спирамицин 3 млн. МЕ №10



Широкий спектр действия



Максимальная концентрация
в очаге воспаления



Иммуномодулирующая и
противовоспалительная
активность



Высокая эффективность



Препарат выбора для
лечения инфекций при
беременности

В борьбе с
инфекцией
ты не один!



Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
"Гомельский государственный медицинский университет"
Кафедра инфекционных болезней

Е.Л. Красавцев, В.М. Мицура

ТОКСОПЛАЗМОЗ

Пособие для врачей

Гомель 2009



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРТ	– антиретровирусная терапия
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВТ	– врожденный токсоплазмоз
ИЛ	– интерлейкин
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИФН	– интерферон
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнито-резонансная томография
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РСК	– реакция связывания комплемента
РЭС	– ретикуло-эндотелиальная система
СМЖ	– спинномозговая жидкость
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
ТМП/СМК	– триметоприм/сульфаметоксазол (бисептол)
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХТ	– хронический токсоплазмоз
ЦНС	– центральная нервная система
IgG	– Иммуноглобулины класса G
IgM	– Иммуноглобулины класса M
МНС	– главный комплекс гистосовместимости
Th1	– Т-хелперы 1-го типа

В настоящем пособии отражены вопросы этиологии, клиники, диагностики и лечения и профилактики одного из наиболее частых паразитарных заболеваний - токсоплазмоза. Отражены особенности клинического течения, диагностики и лечения токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Пособие предназначено для врачей различных специальностей - инфекционистов, терапевтов, акушеров-гинекологов, неврологов, офтальмологов, врачей других специальностей.



ВВЕДЕНИЕ

*Токсоплазмоз – паразитарная болезнь, вызываемая простейшими *Toxoplasma gondii*, с преимущественно латентным или хроническим течением, характеризующаяся лимфаденопатией, поражением нервной системы, мышц, миокарда и глаз.*

Заболеваемость токсоплазмозом к настоящему времени не имеет тенденции к снижению. Инфицированность населения различных стран составляет от 4 до 68%.

В последние годы в связи с экологическими катастрофами, социальным неблагополучием — засорение внешней среды, уменьшение растительного мира, миграция населения, использование зачастую непригодных для питья молока и воды, появление большого количества бродячих животных и другие факторы — эта проблема стала еще более актуальной.

Токсоплазмоз опасен для больных СПИДом, у которых развиваются оппортунистические инфекции. Эти пациенты неизменно погибают, несмотря на преходящий кратковременный эффект противопаразитарной терапии и постоянные попытки восстановления иммунитета.

Особенно большую угрозу токсоплазмоз представляет для беременных женщин, так как трансплацентарное инфицирование может привести к преждевременным родам, гибели плода, развития глухоты, слепоты, отставания психо-физического развития, церебральным параличам, микрофтальмией, гидроцефалией.

По данным Е.О. Агасиевой, 1993 г., инфицированность токсоплазмами женщин детородного возраста составляет 20-30%.

Актуальность проблемы токсоплазмоза сегодня обусловлена следующими основными факторами (В.В.Васильев, 2000)

1. Чрезвычайно широкой распространенностью инвазии (до 500 млн. человек в мире)
2. Тесной связью между формами проявления инфекционного процесса и состоянием иммунной системы человека с развитием при определенных условиях инвалидирующих и летальных форм болезни. Так, у 90 — 95% инвазированных лиц не наблюдается каких-либо значимых проявлений. В то же время токсоплазмоз является основной причиной поражений нервной системы у больных ВИЧ – инфекцией.
3. Ограниченностью имеющихся методов подтверждения связи наличия в организме человека токсоплазм с имеющимися клиническими проявлениями. Существуют более 20 методов исследования, но ни один из них не удовлетворяет полностью потребностей медицины.
4. Невозможностью добиться санации макроорганизма с помощью известных сегодня методов терапии (антибиотики, химиопрепараты). Эти средства не

действуют на цисты — основную форму существования токсоплазм в организме человека.

Токсоплазмоз относится к тем достаточно немногочисленным заболеваниям человека, возбудитель которых был открыт задолго до того, как была установлена его связь с патологией человека.

В 1908 г. во время экспедиции в Тунисе французские исследователи Николь и Монсо обнаружили у грызунов *Stenodactylus gondii*, а итальянец Спландор у кроликов новый микроорганизм, который в последствии получил родовое название *Toxoplasma* (от полукруглой формы бесполой стадии развития *toxop* — дуга, *plasma* — форма, фр.) и видовое — *gondii* — от названия грызунов.

В последующие годы токсоплазмы были выделены из различных органов и тканей многих видов животных и птиц. На сегодняшний день число видов макроорганизмов, которые участвуют в жизненном цикле токсоплазм, превышает четыре сотни.

В течение многих лет считалось, что токсоплазмы являются патогенными только для домашних и сельскохозяйственных животных, вызывая спонтанные аборт (в частности у овец). Однако в 1923 году чешский офтальмолог I. Yancu привел первое описание клинических проявлений врожденного токсоплазмоза у погибшего ребенка и выделил возбудитель из сетчатки глаза. Еще через 15 лет в США группа исследователей (A. Wolf, D. Cowen, D Page) доказала возможность трансплацентарной передачи инфекции и в 1939 году смогла прижизненно выделить токсоплазмы от больного ребенка.

Широкомасштабное изучение токсоплазмоза началось в 40-е годы XX века, когда Warren и Sabin (1942) предложили использовать реакцию связывания комплемента (РСК) для выявления антител к токсоплазмам, а Frenkel — внутрикожную пробу с токсоплазмином (1948). Внедрение этих методов позволило провести многочисленные клинико-эпидемиологические исследования различных аспектов проблемы токсоплазмоза.

В результате обширных исследований была установлена морфология возбудителя, выявлены его антигены, изучены жизненный цикл, окончательные и промежуточные хозяева, исследованы отдельные звенья патогенеза, описаны клинические формы заболевания, разработаны и внедрены методы лечения.

С развитием методов исследования микро- и макроорганизма, появлением и развитием пандемии ВИЧ-инфекции интерес к проблеме токсоплазмоза вновь стал возрастать.



ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель токсоплазмоза — *Toxoplasma gondii*, относится к подцарству простейших (*Protozoa*), типу *Sporozoa*.

Toxoplasma gondii является облигатным внутриклеточным паразитом, способным поражать ядерные клетки практически всех органов и тканей. В организме человека и животных возбудитель существует в трех основных формах: трофозоиты (эндозоиты, тахизоиты), цисты (брадизоиты) и ооцисты.

Трофозоиты имеют размеры 4—7 мкм в длину и 2—4 мкм в ширину, по форме напоминают полумесяц, хорошо окрашиваются по Романовскому. Они размножаются внутриклеточно во всех клетках млекопитающих, за исключением безъядерных (например, эритроциты) и обнаруживаются в тканях в острой стадии инфекции. Скопление трофозоитов внутри одной клетки называют *псевдооцистой*. На трофозоиты активно воздействуют различные химиопрепараты (хлоридин, сульфаниламиды, некоторые макролиды и др.); они нестойки вне клетки и во внешней среде, быстро погибают при высушивании, прогревании, под влиянием дезинфицирующих средств.

Цисты формируются в организме промежуточного хозяина, имеют собственную плотную оболочку. Размеры их до 100 мкм, внутри содержится 3000—5000 паразитов и более. Через плотную оболочку цист не проникают ни антитела, ни лекарственные препараты. Они очень устойчивы к различным воздействиям и в организме хозяина сохраняются десятки лет. Большая часть их локализуется в скелетных мышцах, миокарде, центральной нервной системе.

Ооцисты представляют собой образования овальной формы диаметром 10—12 мкм. Они формируются в слизистой оболочке тонкой кишки некоторых представителей семейства кошачьих и выделяются с испражнениями. Сроки появления ооцист в испражнениях зависят от характера инфицирования и составляют от 3 до 24 дней. Экскреции продолжаются от 7 до 20 дней, за сутки с испражнениями может выделиться до 10 млн. ооцист. Споруляция в выделенных фекалиях происходит через 2—3 дня (при температуре 24 градуса); она не реализуется при температуре ниже 4 градусов и выше 37 градусов. Ооцисты при благоприятных условиях сохраняются во внешней среде до 1 года и более. **Именно ооцисты играют основную роль в передаче инвазии.**



ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ТОКСОПЛАЗМ И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Жизненный цикл токсоплазм включает стадии мерогонии, гаметогонии и спорогонии.

Мерогония происходит в организме как промежуточных, так и дефинитивных (окончательных) хозяев.

Промежуточные хозяева могут заражаться как при проглатывании спорулированных ооцист, так и при поедании животных, инвазированных токсоплазмами (проглатывание брадизоитов). При заглатывании спорулированных ооцист в верхних отделах кишечника из них выходят спорозоиты, которые внедряются в эпителиальные клетки. Внутри них они растут, делятся посредством эндодиогении, образуя быстро размножающиеся тахизоиты. Наиболее часто скопления токсоплазм, включающие по 10—30 и более тахизоитов, образуются в клетках лимфатических узлов, печени и легких (макрофаги). Оболочкой вокруг

них является мембрана паразитофорной вакуоли. Такие скопления паразитов одной генерации ранее часто назывались псевдоцистами.

В результате накопления паразитов клетка разрушается и освободившиеся при этом тахизоиты внедряются в соседние клетки, а также гематогенно и лимфогенно разносятся по различным органам. В организме хозяина происходит быстрое накопление пролиферативных форм паразитов (тахизоитов).

По мере формирования иммунного ответа число токсоплазм, циркулирующих в крови, уменьшается. В дальнейшем они полностью исчезают из крови, проникая внутрь клеток, где тахизоиты трансформируются в медленно размножающиеся брадизоиты. Их скопления содержат до 10 тыс. паразитов и окружены плотной оболочкой. Эти внутриклеточные цисты (псевдоцисты) могут достигать в размере до 200 мкм. Они локализуются преимущественно в головном мозге и скелетных мышцах. Формирование цист начинается через 9 дней после заражения.

Брадизоиты в цистах могут сохранять жизнеспособность в течение десятилетий. Диффузия их антигенов обуславливает поддержание гуморального иммунитета и предотвращает повторное заражение. Однако иногда оболочки цист могут разрушаться. Высвобождающиеся при этом паразиты проникают в соседние интактные клетки или (при иммунодефицитных состояниях) гематогенно диссеминируют, вновь формируя тахизоиты.

В организм *окончательного хозяина* токсоплазмы попадают при поедании тканей промежуточного хозяина, содержащих цисты токсоплазм, или в результате случайного заглатывания ооцист из внешней среды. В кишечнике оболочка цисты разрушается и брадизоиты внедряются в клетки эпителия, где размножаются посредством мерогонии. В результате образуются мерозоиты величиной 5—8 x 1—2 мкм. В дальнейшем, при попадании в клетки организма они трансформируются в тахизоиты и брадизоиты.

Часть мерозоитов, внедряясь в энтероциты, дает начало мужским и женским половым клеткам (гамонтам), которые после их трансформации выходят из энтероцитов в просвет кишки. Мужские гамонты многократно делятся, образуя микрогаметы. Из женских гамонтов формируются макрогаметы. В результате слияния микро- и макрогаметы образуется незрелая ооциста, которая с фекалиями попадает во внешнюю среду.

Спорогония (созревание ооцист) продолжается от 2 дней до 3 недель и происходит во внешней среде при достаточной влажности и температуре от 4 до 37° С. В ооцисте формируются две спорозисты, в каждой из которых образуется по 4 спорозонта. Зрелые ооцисты высокоустойчивы к действию неблагоприятных факторов и могут сохранять жизнеспособность во внешней среде до 1, 5 лет.

Таким образом:

1. Если на каком-либо ограниченном пространстве в природе существуют только животные семейства кошачьих и токсоплазмы, то последние будут благополучно существовать за счет реализации цикла ооцисты — кошка — половая стадия развития токсоплазм — ооцисты — кошка. Никакие другие участники не являются необходимыми для сохранения токсоплазм как вида в природе.

2. Если животное не принадлежит к семейству кошачьих, то, заглатывая токсоплазмы в любой форме (ооцисты, тахизоиты, «псевдоцисты», цисты), оно не выделяет возбудителя в окружающую среду и, следовательно, является биологическим тупиком для токсоплазм и само не распространяет возбудителя во внешней среде.

3. Токсоплазмы в процессе своей эволюции выработали чрезвычайно изощренные механизмы выживания при попадании в условия, не способствующие распространению вида, но не противоречащие существованию отдельно взятых макроорганизмов. Это обуславливает, с одной стороны, наличие огромного числа видов, восприимчивых к заражению (в том числе — человек), а с другой стороны — ограниченность развития тяжелых поражений зараженного макроорганизма, приводящих к гибели последнего.

4. Особенности жизненного цикла токсоплазм (наличие тахизоитов и брадизоитов,

обладающих как общими, так и специфическими свойствами) и состояния макроорганизма как при первичном заражении, так и после формирования персистенции *T.gondii*, являются определяющими факторами в развитии проявлений инвазии.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Токсоплазмоз — зооантропоноз, распространенный повсеместно, но больше в странах с теплым и влажным климатом.

Основным источником инфекции является кошки. Кошки болеют 2—3 недели и за это время выделяют с фекалиями во внешнюю среду до 2 млрд. ооцист. Внутрикшечный процесс протекает у взрослой кошки бессимптомно, у котят — с интенсивной диареей. После этого у них вырабатывается стойкий иммунитет. Основными факторами передачи токсоплазмоза является сырое или недостаточно термически обработанное мясо животных и птиц, содержащее цисты и псевдоцисты токсоплазм. Человек абсолютно незаразен при любой форме токсоплазмоза, однако при наличии у женщины во время беременности инаппарантного, острого или подострого токсоплазмоза возможно внутриутробное инфицирование плода.

Заражение человека токсоплазмами может осуществляться несколькими путями. Доминирующее значение в заражении человека имеют прямой или опосредованный контакт с животными семейства кошачьих, а также употребление в пищу продуктов, загрязненных токсоплазмами, и не подвергающихся нормальной термической обработке.

Пероральный путь передачи (при употреблении в пищу недостаточно термически обработанных продуктов, загрязненных токсоплазмами на разных стадиях развития, а также при заглатывании ооцист) был впервые выдвинут в качестве гипотезы в 1954 году Weinman и Chandler, а в работах Jacobs (1960) нашел свое подтверждение. В последующие годы было установлено, что именно этот путь является наиболее частым в реализации заражения человека. Следует отметить, что ведущие факторы передачи (мясные продукты, зелень в сыром виде, кошки и т.д.) различны не только в разных регионах мира, но и в различных местностях одного региона. Так, в Италии до 7% случаев заражения связаны с контактом с почвой (в других странах южной Европы не более 5%), а в Швейцарии, которая находится рядом, 14% заражений являются результатом употребления непастеризованного молока и молочных продуктов.

Заражение при трансплантации органов и тканей от инфицированного донора неинфицированному реципиенту в последние годы встречается нередко, особенно в высокоразвитых странах. Но вероятность инфицирования токсоплазмозом при трансплантации не очень велика, так как паразитемия — очень короткий эпизод при первичном заражении с последующей фиксацией возбудителя в органах. Но в случае инфицирования реципиента токсоплазмозом следует учитывать, что трансплантация органов всегда связана с необходимостью проведения массивной цитостатической терапии, которая является фактором, препятствующим формированию адекватного иммунного ответа реципиента на тех возбудителей, которые присутствовали в трансплантанте.

Дети младшего возраста легко инфицируются при прямом или опосредованном контакте с кошками (играя в песочнице, при контакте со своей домашней кошкой). С возрастом увеличивается частота инфицирования при употреблении недостаточно термически обработанных продуктов, загрязненных токсоплазмами, в результате расширения питания, в процессе самостоятельного приготовления пищи. Женщины достаточно часто инфицируются при опробовании мясного фарша (в среднем 25% проб мяса

животного происхождения содержат брадизоиты токсоплазм).

В литературе имеется несколько описаний массового заражения людей в результате употребления некипяченой воды, содержащей токсоплазмы. Классический пример — вспышка токсоплазмоза в марте 1995 года на о. Ванкувер (Британская Колумбия, Канада), в результате которой заболело 94 человека. До сих пор нет ни одного описания заражения токсоплазмами хирургов при проведении каких-либо оперативных вмешательств, в том числе — у больных с генерализованными, септическими формами токсоплазмоза (ВИЧ-инфекция и т.д.).

Токсоплазмоз *не передается половым путем*. Несмотря на то, что токсоплазм обнаруживали в свое время во всех биологических жидкостях человека, включая семенную жидкость и вагинальный секрет, количество возбудителя настолько мало, что не может вызвать заражения. До сегодняшнего дня нет убедительных доказательств, что какой-либо человек заразился именно от своего полового партнера.

Токсоплазмами *нельзя* заразиться при использовании общего постельного белья, одежды, предметов личной гигиены, то есть контактно — бытовым путем.

● ***Вероятность трансплацентарной передачи токсоплазм***

Проведенные исследования показывают, что трансплацентарная передача инфекции возможна лишь при условии заражения во время данной беременности.

В основе развития врожденного токсоплазмоза лежат воспалительные изменения плаценты, срыв ее барьерной функции с последующим поражением тканей плода токсоплазмами в результате гематогенного заноса возбудителя из первичного очага в матку.

Тахизоиты токсоплазм в неиммунном организме беременной поражают миометрий, зачаток плаценты (аллантаоидальную мезенхиму) с развитием недостаточности плаценты, что может приводить как к внутриутробной гибели плода (при заражении на ранних сроках беременности), так и рождению ребенка с различными клиническими формами врожденного токсоплазмоза (при инфицировании в более поздние сроки беременности). Процесс альтерации может продолжаться до тех пор, пока в организме беременной не произойдет иммунная перестройка с формированием активных защитных механизмов, ограничивающих дальнейшее некротизирующее действие возбудителей.

Поскольку в купировании патологических процессов при остром токсоплазмозе основную роль играет синтез специфических антител, сроки поражающего действия токсоплазм на плод ограничиваются временем достижения пиковых концентраций специфических IgG к *T. gondii*, способных проникать через плаценту и осуществлять прямой лизис токсоплазм.

При хроническом токсоплазмозе генерализация инфекции отсутствует, токсоплазмы существуют в виде цист, фиксированных в тканях. Возбудители, попадающие во внеклеточное пространство, в присутствии комплемента лизируются специфическими антителами, поглощаются, уничтожаются и элиминируются макрофагами, активированными гамма-интерфероном, поэтому, даже при рецидивах хронических форм токсоплазмоза у беременных врожденный токсоплазмоз не развивается.

● ***Инфицированность токсоплазмами лиц детородного возраста***

Наиболее часто заражение токсоплазмами происходит при употреблении недостаточно термически обработанных мясных продуктов и тесном контакте с животными семейства кошачьих (домашние кошки). Эти пути инфицирования начинают реализовываться, начиная с детского возраста.

В одном из исследований, проведенных в Боливии, было установлено, что при показателе инфицирования токсоплазмами 58,1% в возрасте до 14 лет, факторами риска заражения являлись женский пол ребенка, возраст до 7 лет и контакт с кошками.

Вероятно, риск заражения во время беременности в Боливии, где большинство

молодых женщин уже имеют антитела, будет ниже, чем в восточной Англии, где прослойка женщин детородного возраста, инфицированных токсоплазмами до беременности, составляет всего 17%. По-видимому, врожденный токсоплазмоз еще реже наблюдается на Мадагаскаре, где инфицированность лиц молодого возраста (до 19 лет) составляет 87%.

В литературе широко представлены данные об инфицированности токсоплазмами потенциальных матерей в странах Европы: в Чехии инфицировано 21,6% беременных, в Бельгии — 50%, в Словении — 37%, в Польше — 58,9%, в Швейцарии — 46%, в Молдавии — 43,9%, в Испании — 13%.

Таким образом, инфицированность токсоплазмами беременных составляет в среднем около 25 – 40%. В это число входят все женщины, включая тех, кто первично заражается токсоплазмами во время данной беременности.

Нами изучалась распространенность выявления иммуноглобулинов класса IgG к антигенам токсоплазм у населения Гомельской области и беременных женщин в 2006 году. Было проведено 2165 исследований у жителей и у женщин с патологией беременности в Гомельской области. Антитела класса IgG выявлялись у 557 (25,7%) жителей Гомельской области. При обследовании 823 женщин с патологией беременности антитела класса IgG регистрировались у 228 (27,7%).

Пути заражения и частота инфицирования токсоплазмами во время беременности, показатели передачи инфекции

Исходя из того, что врожденный токсоплазмоз развивается только при условии заражения женщины во время данной беременности, представляет интерес частота этого явления.

Ежегодный прирост числа инфицированных токсоплазмами беременных в Англии составляет 0,2—0,4%. Значительно большие показатели установлены в Бангладеш — 1,1% и Швейцарии 1,2%. В тоже время в Норвегии выявили, что во время беременности заражается токсоплазмами 0,17% женщин. Результаты обследования более 16 тысяч беременных в Финляндии показали, что за время беременности первично инфицировалось 0,25%. Близкий показатель получен в Дании, где первичная инфицированность беременных составила 0,21%. Помимо возможности заражения беременной одним из определяющих факторов вероятности развития врожденного токсоплазмоза является показатель трансплацентарной передачи инфекции (ТПИ). Он отражает число случаев доказанной трансплацентарной передачи токсоплазм от матери плоду по отношению к числу женщин, инфицированных токсоплазмами во время данной беременности.

Риск развития врожденного токсоплазмоза возрастает при наличии в анамнезе предпосылок к заражению токсоплазмами во время беременности (употребление недостаточно термически обработанных мясных продуктов; овощей, зелени, не подвергающихся термической обработке, воды из потенциально контаминированных токсоплазмами источников, контакт с животными семейства кошачьих, питающихся сырым мясом).



ПАТОГЕНЕЗ

Зараженность населения планеты токсоплазмозом чрезвычайно высока, составляет около 25—30% популяции. Вместе с тем далеко не всегда внедрение токсоплазм в организм человека сопровождается развитием бурной картины болезни, равно, как и «поздние» проявления ранее, когда-либо состоявшегося заражения фиксируются не у всех полутора миллиардов зараженных токсоплазмами.

Вместе с тем, у определенной категории пациентов наблюдаются драматические проявления этого заболевания, приводящие не только к снижению качества жизни, но и к летальным исходам.

Как же происходит взаимодействие токсоплазм и иммунокомпетентного организма при ПЕРВИЧНОМ ЗАРАЖЕНИИ?

Инвазивная форма токсоплазм попадает в макроорганизм, как правило, перорально. Внедрение токсоплазм в эпителиальные клетки приводит к возникновению очагов некроза в результате внутриклеточного размножения возбудителей. Основными факторами защиты хозяина в этот момент становятся натуральные киллеры и тканевые макрофаги, которые с одной стороны осуществляют фагоцитоз токсоплазм, с другой – синтезируют значительные количества цитокинов, среди которых наибольшее значение имеют ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН-гамма.

Каскад реакций вызывает иммуноопосредованный цитолиз инфицированных клеток, причем часть токсоплазм не погибает, а попадает в межклеточное пространство, где-либо фагоцитируется, либо проникает в другие непораженные клетки. Фагоцитоз при остром токсоплазмозе носит частично завершенный характер (не все возбудители подвергаются лизису), что способствует уклонению токсоплазм от иммунного пресса и последующей персистенции.

Возбудитель часто проникает в мезентериальные лимфоузлы с развитием специфического мезаденита и дальнейшей гематогенной и лимфогенной диссеминацией по органам — мишеням (головной мозг, поперечно-полосатая мускулатура и т.д.) с развитием местных воспалительных процессов (миозит, лимфаденит, гепатолиенальный синдром, общая интоксикация).

С развитием клеточно-опосредованного специфического иммунного ответа, началом синтеза и нарастанием концентраций специфических антител давление иммунной системы усиливается с целью реализации физиологического механизма поддержания иммунного гомеостаза (уничтожение — элиминация)

Однако возможности реализации этого механизма становятся ограниченными. Токсоплазмы практически исчезают из внеклеточного пространства, что приводит к отсутствию точки приложения специфических антител. Одновременно возбудитель начинает формировать внутриклеточные цисты, что приводит к изменению спектра внеклеточно циркулирующих антигенов, что приводит к формированию новых антиген специфических клонов В- лимфоцитов с первоначальным синтезом низкоафинных IgM. Продукция значительных количеств этих антител против антигенов цистной стадии возбудителя сопровождается появлением второй волны IgM. Эта своеобразная «антигенная мимикрия» так же способствует выживанию возбудителя.

Одновременно возбудитель ограничивает возможности иммунной системы по реализации процесса распознавания «свой-чужой» путем снижения экспрессии молекул МНС-II и ИФН- гамма- зависимой презентации молекул МНС-I, что так же способствует его персистенции.

С течением времени за счет накопления достаточно больших количеств ИФН-гамма происходит активация микробицидной функции макрофагов с лизисом и элиминацией сохранившегося в них возбудителя. Токсоплазмы, исчезнув из внеклеточного пространства (через 6—7 недель после заражения), сосудистого русла и макрофагов, локализуется внутриклеточно в органах — мишенях, формируя цисты, имеющие минимальную иммуногенность. Достаточно высокие концентрации специфических IgG поддерживается за счет непрерывного поступления антигенов из цист (в результате гибели части возбудителя и экспрессии его антигенов, гибели инфицированных клеток и наличия клеток памяти). Эти антитела способны лизировать токсоплазмы, попадающие во внеклеточное пространство (в присутствии комплемента). Одновременно достаточно высокие уровни ИФН-гамма поддерживают микробицидную функцию макрофагов, которые так же распространению

токсоплазм в случае их выхода из цист.

В подавляющем большинстве случаев при условии нормального функционирования иммунной системы развивается клеточный иммунитет по Th1 — типу, который препятствует выраженному повреждающему действию токсоплазм, но, в силу ряда биологических особенностей возбудителя, не способен обеспечить санацию макроорганизма.

Т.о., особенности биологии токсоплазм определяют характер развития иммунного ответа, который, в конечном счете не обеспечивает стерильный иммунитет, но препятствует серьезным патологическим изменениям в органах. Широкие возможности возбудителя по ускользанию от давления иммунного пресса позволяют ему десятилетиями существовать в организме человека в условиях сложившегося относительного паритета.



КЛАССИФИКАЦИЯ ТОКСОПЛАЗМОЗА

Одной из первых классификаций токсоплазмоза человека стала предложенная J. Slim в 1957 году. Им выделена лимфогландулярная, экзантемная, энцефалитическая, глазная и миокардитическая формы болезни. Следует сказать, что данная классификация послужила основой для создания целого ряда более поздних классификаций. Например, по такому же принципу построена классификация Л.Н. Коровицкого (1962) и В.П. Шишко.

Длительное наблюдение за больными позволило А. Beregno (1974) разработать классификацию токсоплазмоза, основополагающим принципом которой явилась оценка характера течения инфекционного процесса. Им были выделены острые формы токсоплазмоза (генерализованная и лимфогландулярная), хронические — неврогенные (чисто неврогенные, нейроофтальмические, нейроэндокринные) и мышечные (с поражением скелетных мышц, миокарда, миометрия), а так же латентная форма инфекции.

Достаточно известной в нашей стране является классификация Е.А. Шевкуновой (1980), где выявлено 4 основных формы клинического течения заболевания: острый приобретенный токсоплазмоз, подострый приобретенный токсоплазмоз, хронический приобретенный токсоплазмоз и латентная инфекция. Внутри первых трех форм выделяются соответствующие варианты основных клинических проявлений болезни.

Общим недостатком этих классификаций является недооценка того факта, что токсоплазмоз — это полисистемное заболевание, развивающееся в динамике.

Развитие пандемии ВИЧ-инфекции послужило мощным импульсом к изучению состояния иммунной системы. В начале 90-х годов за рубежом широкое распространение получила классификация, основанная на этом принципе (toxoplasmosis in immunocompetent patients, toxoplasmosis in immunocompromised patients, ocular toxoplasmosis, congenital toxoplasmosis) Это вполне обосновано, так как именно состояние иммунной системы определяет характер инфекционного процесса.

Клинические проявления токсоплазмоза разнообразны и в большой степени, как было отмечено выше, зависят от состояния иммунной системы человека. В соответствии с «Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем», принятой ВОЗ в 1995 г., выделяют следующие нозологические формы: токсоплазмозная окулопатия (B.58.0), токсоплазмозный гепатит (B.58.3), токсоплазмозный менингоэнцефалит (B.58.2), легочный токсоплазмоз (B.58.3), токсоплазмоз с поражением других органов (B.58.3): токсоплазмозный миокардит и токсоплазмозный миозит; токсоплазмоз неуточненный (B.58.9), а также врожденный токсоплазмоз (P.37.1).

В настоящее время в России наиболее широкое распространение среди клиницистов получила классификация А.П. Казанцева, В.В. Васильева (2000), в основу которой положены 2 принципа: первый — оценка клинических проявлений заболевания, второй — учет фазы

взаимодействия возбудителя с макроорганизмом.

По способу заражения выделяют *врожденный и приобретенный* токсоплазмоз.

По длительности течения:

1. Острый токсоплазмоз:
 - острая латентная форма;
 - острая манифестная форма;
 - острая септическая форма.
2. Хронический токсоплазмоз:
 - хроническая латентная форма
 - хроническая манифестная форма.
3. По степени тяжести:
 - легкие формы;
 - среднетяжелые формы
 - тяжелые формы.



КЛИНИКА ОСТРОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА

Инкубационный период при внутрилабораторных заражениях высоковирулентными штаммами длится около 2 недель.

В большинстве случаев (60%) инфицирование не приводит к появлению симптомов, нарушающих работоспособность пациента и заставляющих его обращаться за медицинской помощью. Такая ситуация, характеризуется сероконверсией, наличием специфических IgM и их своеобразной динамикой, нарастанием и последующим медленным снижением со стабилизацией на различных уровнях IgG. При отсутствии ухудшения качества жизни это состояние расценивается как *латентная форма острого токсоплазмоза* у иммунокомпетентных лиц. Несколько реже (40%) реакция макроорганизма на инфицирование токсоплазмами может иметь достаточно четко очерченные клинические проявления.

В клинике острого манифестного токсоплазмоза выделяют три периода:

- начальный период;
- период разгара;
- период стихания клинических проявлений.

Начальный период острого манифестного токсоплазмоза у иммунокомпетентных пациентов продолжительностью около недели в большинстве случаев характеризуется постепенным началом. Ведущим признаком заболевания является лимфаденит с последующим присоединением умеренно выраженного синдрома интоксикации. Несколько реже заболевание начинается с повышения температуры тела выше 38,5 градусов, головных болей, озноба, а в 20% случаев — с клинических проявлений острого энтерита, гастроэнтерита.

К концу первой недели на первый план выступают признаки поражения органов ретикулоэндотелиальной системы (лимфатические узлы, печень, селезенка) и симптомы поражения опорно-двигательного аппарата. У 70% больных появляются умеренно выраженные постоянные боли в мышцах верхних и нижних конечностей, у 60% - летучие боли в суставах, несущих повышенную нагрузку: голеностопных, коленных, лучезапястных. Болевой синдром не сопровождается объективными признаками артрита, и изменениями острофазовых показателей.

Острый хореоретинит проявляется внезапным выпадением части поля зрения на одной стороне и развивается в течение первой недели болезни. Поражение органа зрения

сочетается с субфебрильной лихорадкой, болями в суставах конечностей, увеличением шейных и подмышечных лимфоузлов, признаками мезаденита, увеличением печени.

Период разгара (со второй недели болезни, продолжительностью 2—3 недели) характеризуется значительным уменьшением признаков интоксикации, исчезновением диарейного синдрома, а также прогрессированием признаков поражения органов РЭС (лимфаденит, мезаденит, гепатолиенальный синдром), присоединением поражения опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, реже — органа зрения. В ряде случаев развиваются лабораторные признаки мононуклеозоподобного синдрома.

С третьей-четвертой недели заболевание переходит в *период стихания клинических проявлений*, характеризующийся отсутствием признаков общей интоксикации, наличием персистирующей лимфаденопатии, мезаденита, гепатолиенального синдрома, исчезновением лабораторных признаков мононуклеозоподобного синдрома при сохранении у части больных относительного лимфоцитоза.

Только у 1% наблюдается незначительный лейкоцитоз, в остальных случаях — нормоцитоз или тенденция к незначительной лейкопении. Обращает на себя внимание относительный лимфоцитоз у 80% больных. В 13% обнаруживаются широкоплазменные лимфоциты.

Дольше всего у пациентов сохраняются признаки поражения органов ретикулоэндотелиальной системы. В тех случаях, когда у больных обнаруживалось увеличение печени и/или селезенки, оно сохраняется не менее 2 лет. Более 2 месяцев сохраняются признаки мезаденита. Более полутора месяцев сохраняются признаки воспаления периферических лимфатических узлов, которые в дальнейшем определяются увеличенными, эластичными, не спаянными с окружающими тканями в течение длительного времени, медленно становясь более мелкими и плотными.

С практической точки зрения продолжительность острого токсоплазмоза у иммунокомпетентных лиц целесообразно поставить в зависимость от сроков исчезновения антител класса IgM к токсоплазме. Хотя клинические проявления и исчезают достаточно быстро, наличие в крови специфических IgM является отражением не вполне завершенной иммунной перестройки. Только с наработкой высокоavidных противотоксоплазменных IgG и стабилизацией их концентрации можно говорить об окончании острого заболевания и трансформации его в какую-то другую форму.

Исходы острого токсоплазмоза у иммунокомпетентных лиц.

У иммунокомпетентных лиц первая встреча с токсоплазмами в подавляющем большинстве случаев заканчивается формированием нестерильного иммунитета при отсутствии социально значимых нарушений функций органов и систем. Дальнейшее течение инфекционного процесса в первую очередь определяется состоянием иммунной системы макроорганизма.

В 99% случаев в конечном счете результатами первичного инфицирования иммунокомпетентного человека токсоплазмами является развитие **хронического латентного токсоплазмоза**. Как правило, именно с этой стадией болезни и встречаются практические врачи.

Однако, в ряде случаев спустя какое-то время в результате действия неблагоприятных факторов, способных вызвать иммуносупрессию, у пациента может развиваться декомпенсация инфекционного процесса, клинико-лабораторный комплекс проявлений которого называется **хронический манифестный токсоплазмоз**.



ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТОКСОПЛАЗМОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Клиническая картина, развивающаяся в результате первичного заражения токсоплазмами неиммунного организма, не зависит от наличия беременности.

Острый манифестный токсоплазмоз у беременных характеризуется постепенным началом, при котором первым признаком заболевания является увеличение и умеренная болезненность периферических лимфатических узлов. Проявления лимфаденита в половине случаев наблюдается более чем в одной анатомической области в сочетании с повышением температуры тела до субфебрильных цифр, сохранявшимся в течение 3—5 дней. Наиболее постоянным признаком поражения лимфатического аппарата является мезаденит, обнаруженный у всех пациентов. В 100% случаев документировано увеличение печени (по данным УЗИ), в половине случаев сочетавшееся с увеличением селезенки.

Другими характерными чертами острого токсоплазмоза у беременных являются миалгии и артралгии, умеренно выраженные, непостоянные, не сопровождающиеся объективными признаками воспаления.

Таким образом, манифестная форма острого токсоплазмоза у беременных характеризуется достаточно полиморфными клиническими проявлениями. Чаще всего наблюдается постепенное начало заболевания с повышением температуры тела до субфебрильных цифр, раннее присоединение лимфаденитов, гепатолиенального синдрома, артралгий и миалгий, что требует проведения дифференциального диагноза с ОРЗ, вирусными гепатитами, заболеваниями, передающимися половым путем, инфекциями, вызванными вирусами группами герпеса.

Профилактика ВТ не может ограничиться проведением исключительно мероприятий медицинского характера. В значительной степени ее эффективность определяется организационными действиями, направленными на предупреждение заражения во время беременности путем повышения медицинских знаний неиммунных пациентов, составляющих группу риска.

Однако соблюдение мер предосторожности, направленных на предупреждение заражения во время беременности не исключает возможности случайного инфицирования, поэтому необходим серологический мониторинг за пациентами группы риска.

Если результаты исследований не позволяют исключить того, что заражение все-таки произошло, то следует стремиться к снижению показателя трансплацентарной передачи инфекции, а при состоявшемся поражении плода — снизить частоту тяжелых форм ВТ.

Мнение о необходимости искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям при заражении токсоплазмами в настоящее время не находит своего подтверждения. Прерывание беременности может осуществляться только по желанию женщины в том случае, когда доказан факт развития ВТ обнаружением токсоплазм, антигенов, антител IgM в амниотической жидкости или при наличии грубой патологии, выявленной УЗИ плода.



ВРОЖДЕННЫЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ

Практический опыт показывает, что более 90% всех вопросов, возникающих по проблеме токсоплазмоза, относится к возможности трансплацентарной передачи токсоплазм и риску развития врожденного токсоплазмоза (ВТ).

В результате многолетних исследований проблемы врожденного токсоплазмоза установлен ряд положений, имеющих повсеместное практическое применение:

- Трансплацентарная передача токсоплазм может реализоваться только в том случае, когда заражение происходит после наступления беременности. При повторных беременностях трансплацентарной передачи инфекции не наблюдается.

- Заражение более чем за 6 месяцев до беременности, как правило, не приводит к поражению плода. Заражение токсоплазмами менее чем за 6 месяцев до беременности в ряде случаев может привести к выкидышу. Риск поражения плода чрезвычайно мал.

- Риск инфицирования плода возрастает по мере увеличения срока беременности (повышение проницаемости плаценты). В то же время вероятность рождения ребенка с тяжелыми проявлениями врожденного острого токсоплазмоза при заражении женщины в более поздние сроки беременности снижается (развивается иммунная система плода). Показатели рождаемости детей с врожденным токсоплазмозом варьируют, но чаще составляют 1 случай на 2000—4000 родов.

- Профилактическое лечение, проводимое во время беременности, позволяет снизить риск развития врожденного токсоплазмоза на 50—60%.

В 1985 г. США израсходовали на лечение, воспитание, образование таких детей (около 3300 человек) более 221 млн. долларов. В 2000 г. эта сумма уже превысила 1 миллиард долларов. Показано, что введение в Финляндии национальной программы пролонгированного скрининга для определения вероятности рождения ребенка с врожденным токсоплазмозом позволило сэкономить до 2,1 млн. долларов ежегодно. Эти данные свидетельствуют, что проблема токсоплазмоза у беременных и, снижение риска вертикальной передачи инфекции, является общегосударственной.

В Республике Беларусь до сих пор отсутствует научно обоснованная схема мероприятий по профилактике врожденного токсоплазмоза (включая сроки, методики, порядок учета результатов и их оценка), проведение которых было бы строго регламентировано, а их результаты могли бы быть четко интерпретированы инфекционистами, акушерами-гинекологами, детскими невропатологами, офтальмологами и т.д.



КЛИНИКА ХРОНИЧЕСКОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА

Период обострения хронического токсоплазмоза характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Ведущими в клинической картине периода обострений хронического токсоплазмоза являются следующие синдромы:

- синдром лимфаденопатии;
- синдром поражения ЦНС;
- синдром поражения сердечно-сосудистой системы;
- синдром общей интоксикации;
- гепатолиенальный синдром;
- синдром нарушения функции вегетативного отдела нервной системы.

Из проявлений *лимфаденопатии* чаще всего регистрируются умеренное увеличение и болезненность 2—3 групп периферических лимфатических узлов, генерализованный лимфаденит, признаки мезаденита.

Из проявлений *синдрома общей интоксикации* наиболее стабильными являются жалобы пациентов на общую слабость различной степени выраженности, длительный субфебрилитет, снижение физической работоспособности и головная боль различной интенсивности, характера, продолжительности и локализации.

Проявления *синдрома поражения ЦНС* при хроническом токсоплазмозе весьма полиморфны, и могут быть разделены на три группы:

- симптомы органических изменений головного мозга;
- психоэмоциональные расстройства;
- симптомы нарушения сложных интегративных функций коры.

Изменения *сердечно-сосудистой системы*, выявленные почти у 80% пациентов, проявляются нарушениями ритма и проводимости, тенденцией к гипотонии.

Достаточно часто у больных хроническим токсоплазмозом в период обострения выявляются признаки поражения *желудочно-кишечного тракта*. Чаще всего отмечаются признаки дискинезии желчевыводящих путей по гипомоторному типу и спастического колита.

В тоже время у больных хроническим токсоплазмозом не обнаруживаются клинико-лабораторные признаки хронического гепатита: отсутствуют лабораторные признаки цитолиза, достоверно значимые различия в протеинограмме и белковом спектре крови.

Гепатолиенальный синдром является одним из наиболее частых проявлений хронического токсоплазмоза. Его наличие, особенно в сочетании с другими проявлениями заболевания, является важным дифференциально-диагностическим признаком.

В период обострения хронического токсоплазмоза основными проявлениями поражения *опорно-двигательного аппарата* являются миалгии, артралгии, и признаки миозитов. Характерной особенностью данного синдрома у больных хроническим токсоплазмозом можно считать наличие длительных, непостоянных, мигрирующих болевых ощущений в суставах, несущих повышенную нагрузку (голеностопных, коленных, лучезапястных, плечевых), а также боль в икроножных мышцах, мышцах бедер, плечевого пояса.

Поражение *вегетативного отдела нервной системы* — одно из важнейших звеньев механизмов формирования клинической картины хронического токсоплазмоза. Показано, что именно дисрегуляция вегетативной нервной системы лежит в основе таких проявлений хронического токсоплазмоза, как спастический колит, дискинезия желчевыводящих путей, вторичная гормональная недостаточность репродуктивной сферы.

Отдельного внимания заслуживает вопрос *патологии органа зрения* при хроническом токсоплазмозе. Являясь, по сути, одним из проявлений поражений ЦНС, глазная патология занимает особое место в силу ее социальной значимости. Особую важность данный аспект проблемы токсоплазмоза имеет в дифференциально-диагностическом плане с целью разграничения поражения глаз токсоплазмами от таковых другой этиологии. Наиболее часто хориоретинит обнаруживается у пациентов с повторными обострениями. Также часто у этих больных встречается сочетание аметропии с хориоретинитом.



ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ

Церебральный токсоплазмоз встречается сегодня все реже — с появлением АРТ в Европе заболеваемость им сократилась вчетверо (Abgrall, 2001), однако по-прежнему он остается самой важной оппортунистической инфекцией с поражением ЦНС у ВИЧ-инфицированных. Сегодня церебральный токсоплазмоз обычно диагностируется у больных, которые не знают о своей ВИЧ-инфекции или не получают регулярной медицинской помощи. Почти всегда он развивается в результате реактивации латентного токсоплазмоза.

Церебральный токсоплазмоз — угрожающее жизни заболевание, которое трудно лечить. В тяжелых случаях остаются стойкие неврологические нарушения с тяжелой инвалидизацией (гемипарезы). Нередко из-за остаточных дефектов пожизненно остается

сниженным порог судорожной готовности. Следует отметить, что из-за персистенции токсоплазмы в головном мозге рецидивы возможны даже через несколько лет.



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина зависит от локализации очагов. Заболевание может развиваться остро или подостро, с нарастанием симптоматики в течение нескольких дней. Главные симптомы — очаговые неврологические нарушения, включая парезы, нарушения речи и выпадение чувствительности. Нередко заболевание начинается с лихорадочного психосиндрома со спутанностью сознания. Нередко первым и поначалу единственным проявлением инфекции бывает эпилептический припадок. Характерный симптом, который должен навести на мысль о церебральном токсоплазмозе — головная боль на фоне лихорадки или субфебрильной температуры. Менингеальные симптомы встречаются реже. У больных с восстановлением иммунитета на фоне АРТ описаны атипичные проявления церебрального токсоплазмоза.

Церебральный токсоплазмоз крайне редко развивается при числе лимфоцитов CD4 более 100 мкл 1. У каждого больного с числом лимфоцитов CD4 ниже 100 мкл 1 появление очаговой неврологической симптоматики или эпилептических припадков служит показанием к безотлагательной КТ или МРТ головы (откладывать обследование даже на неделю не позволительно!). МРТ предпочтительнее, чем КТ, так как лучше выявляет очаги. Примерно с равной частотой выявляются единичный очаг, несколько очагов (2–5) и множество очагов. Примерно в 9 из 10 случаев вокруг очагов обнаруживается кольцевидное усиление контраста, которому нередко сопутствует отек. Иногда обнаруживаются кровоизлияния.

Церебральный токсоплазмоз — наиболее вероятный диагноз при любых очаговых изменениях в головном мозге, выявленных методами лучевой диагностики. В дифференциальной диагностике наибольшее значение имеет «атипичный» церебральный токсоплазмоз. Чем больше очагов, тем вероятнее диагноз токсоплазмоза. Однако методами лучевой диагностики отличить токсоплазмоз от бактериального абсцесса или лимфомы ЦНС не всегда просто. Дифференциальный диагноз включает также такие редкие заболевания как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, инфаркт, туберкулома и криптококкома головного мозга. Следует исключить и заболевания, не связанные со СПИДом — опухоли головного мозга и сосудистые заболевания.

При подозрении на токсоплазмоз, прежде чем прибегать к биопсии головного мозга, нужно назначить пробное лечение: если будет ответ на него, диагноз можно считать подтвержденным. В СМЖ обычно обнаруживается умеренный цитоз и немного повышенный уровень белка, однако если МРТ или КТ показали характерную картину (несколько очагов с усилением контраста) исследование СМЖ можно не проводить. Исследование СМЖ на токсоплазму с помощью ПЦР, по нашему опыту, себя не оправдывает, так как часто дает ложноотрицательные результаты. Обязательно нужно провести серологическое исследование на токсоплазмоз. IgG антитела обнаруживаются у 97% больных церебральным токсоплазмозом, поэтому при отрицательном результате следует повторить исследование в другой лаборатории, и если отрицательный результат подтвердится, диагноз токсоплазмоза становится маловероятным. Ряд специалистов используют высокие и нарастающие титры IgG как диагностические критерии, однако обоснованность такого подхода не доказана. IgM выявляются редко, поэтому исследование на эти антитела обычно бесполезно. Исследование крови с помощью ПЦР также имеет небольшое клиническое значение.



ДИАГНОСТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗА

В норме токсоплазмы можно обнаружить у 30% клинически здоровых людей. По этой же причине (учитывая многолетнюю персистенцию возбудителя) обнаружение IgG к токсоплазмам в **любых** концентрациях является лишь дополнительной констатацией факта перенесенной когда-либо инфекции.

Подавляющее большинство исследователей признают, что ни один отдельно взятый метод исследования не в состоянии полностью решить проблему диагностики токсоплазмоза.

Все лабораторные методики могут быть разделены на две группы:

- методы прямого определения наличия токсоплазм в органах и биологических жидкостях;
- серологические тесты, направленные на выявление специфических антител к возбудителю в биологических жидкостях макроорганизма.

● Методы прямого выявления токсоплазм

Паразитологические методы исторически наиболее старые и основаны на представлениях о патогенезе острого токсоплазмоза, где существует стадия гематогенной диссеминации возбудителя, который присутствует в органах и тканях в форме тахизоитов. В это время можно выделить возбудителя в чистом виде (на культуре клеток или при заражении восприимчивых животных), увидеть при прямой микроскопии окрашенного препарата нативного материала, либо обнаружить его генетический материал (полимеразная цепная реакция).

Материалом для исследования могут служить любые биологические жидкости (кровь, спинномозговая жидкость и т.д.), пробы органов и тканей (полученные при биопсии, например, лимфатического узла).

Однако паразитологические методы имеют ряд недостатков, существенно снижающих их ценность и, соответственно, ограничивающих применение на практике.

Во-первых, в биологических жидкостях в течение более-менее продолжительного срока токсоплазмы могут находиться только при *септических формах заболевания*. При остром латентном или манифестном токсоплазмозе это время ограничивается 2—3 неделями, после чего возбудитель фиксируется в органах и тканях. При латентном или манифестном хроническом токсоплазмозе паразиты (в целом виде) не попадают в биологические жидкости и, следовательно, вообще не обнаруживаются в них. Поэтому главным фактором, ограничивающим эффективность этих методов, является кратковременность пребывания токсоплазм в наиболее доступных для исследования жидкостях.

Во-вторых, если мы выявили возбудителя в тканях, еще не факт, что все проблемы со здоровьем связаны с токсоплазмами, поскольку инфицировано ими до 30% населения. Несколько большее значение имеет выявление трофозоитов, *располагающихся внеклеточно*, что указывает на имеющееся активное размножение возбудителя.

В последние годы достаточно широкое распространение получил метод **полимеразной цепной реакции** (ПЦР), суть которого состоит в обнаружении в исследуемом субстрате генетического материала (ДНК, РНК) инфекционных агентов. Его преимуществами являются высокая чувствительность и специфичность.

Недостатком ПЦР при диагностике токсоплазмоза является то, что положительный результат не отражает сроков заражения токсоплазмами, положительный результат ПЦР всего лишь констатирует зараженность индивидуума.

Методы прямого выявления токсоплазм находят свое применение в следующих ситуациях:

- врожденный токсоплазмоз в возрасте до 1 года;
- токсоплазмоз у больных с выраженным иммунодефицитом (СПИД);
- поражение глаза токсоплазмами (материал для исследования — стекловидное тело).

Практический вывод: заключение, что в данном препарате обнаружены токсоплазмы, не несет никакой положительной информации, за исключением той, что данный пациент был ими инфицирован. Также и отсутствие в препарате возбудителя не может служить основанием для исключения токсоплазмоза, поскольку в исследуемый материал он мог просто не попасть. Результаты исследования всегда должны соотноситься с клинической картиной заболевания.

● *Серологические методы исследования*

Наиболее распространенными являются серологические методы исследования, направленные на выявление антител к токсоплазмам в биологических жидкостях макроорганизма.

На сегодняшний день существует около 40 методик определения антител различных классов к токсоплазмам. В зависимости от давности заражения и характера иммунного ответа в ходе инфекционного процесса могут обнаруживаться различные количества антител различных классов. Определенная закономерность динамики антител обнаружена только при остром токсоплазмозе.

Специфические антитела иммуноглобулины класса М начинают выявляться доступными методами со второй недели после заражения, достигают максимума, в среднем, к концу первого месяца, затем снижаются и в 70% случаев исчезают в течение 3 месяцев. В других случаях наблюдается снижение антителогенеза с последующим повторным нарастанием концентрации, однако, не достигающей пиковой. После 30 недели в большинстве случаев наблюдается прогрессивное снижение концентрации IgM, которые перестают определяться в методике ИФА примерно к 40 неделе от начала заболевания.

Практически важным является факт отсутствия синтеза IgM в концентрациях превышающих порог чувствительности реакции спустя 12 месяцев после заражения.

Иммуноглобулины класса G начинают определяться с 1—2 недели и достигают максимума через 2—3 месяца. Позже их концентрация снижается и, в дальнейшем, носит волнообразный характер, не имеющий самостоятельного значения. Эти иммуноглобулины сохраняются десятилетиями как проявление феномена персистенции возбудителя. Важным является доказанный факт отсутствия повторного появления иммуноглобулинов класса М при обострении хронического токсоплазмоза (исключением являются случаи реактивации латентного токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией).

Особенности динамики специфических иммуноглобулинов различных классов позволяют сделать важные практические выводы:

- необходимо стремиться к проведению исследования в максимально раннем сроке от начала заболевания;
- следует определять *одновременно* специфические антитела классов М и G;
- только *количественное определение антител* позволяет оценивать их динамику во времени.

Крайне важным являются еще два факта:

- во-первых, появляясь через некоторое время после заражения, иммуноглобулины класса G в дальнейшем сохраняются пожизненно;
- во-вторых, течение хронического токсоплазмоза не имеет четкой связи с изменением концентрации антител.

Таким образом:

1. Обнаружение антител к токсоплазмам отражает, главным образом, только факт заражения (при отсутствии иммуноглобулинов класса М — как минимум за три месяца до обследования).
2. Количество антител класса G не отражает «остроту» заболевания и не может служить основанием для назначения лечения.
3. Никакая терапия не в силах полностью избавить человека от антител, поэтому их концентрация не может служить критерием эффективности терапии.
4. Если мы хотим установить связь внезапно развившегося заболевания с токсоплазмозом, исследования на антитела должны проводиться как можно раньше, потому что через 3—6 месяцев исчезнут антитела класса М, а антитела класса G определяются у каждого третьего человека.
5. С точки зрения обследования предпочтительным являются исследования методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем.

● *Токсоплазм как средство диагностики*

В 1948 году J. Frenkel предложил для диагностики токсоплазмоза использовать оценку реакции на внутрикожное введение токсоплазм (комплекс структур клеточной стенки токсоплазм, в основном, SAG 1). Принцип реакции и ее учет аналогичны туберкулиновой пробе. Доказано, что проба высокоспецифична, она не бывает положительной при других заболеваниях.

Суть метода состоит в развитии местной воспалительной реакции после внутрикожного введения набора антигенов токсоплазм у тех людей, у которых в организме есть клон специфических лимфоцитов (то есть, инфицированных). В настоящее время проба используется:

1. Для окончательного решения вопроса о наличии заражения (окончательные результаты пробы и отсутствия антител надежно исключают токсоплазмоз).
2. Для определения показаний к проведению иммунокоррекции больным манифестной формой токсоплазмоза.
3. Для определения «стартовой дозы» при проведении иммунокоррекции.

Таким образом, спектр исследований, применяемых в диагностике токсоплазмоза, достаточно широк. Следует отметить, что наличие большого количества методик отражает с одной стороны, интерес к проблеме, а с другой — показывает, что *ни одна из методик, взятая в отдельности, без учета конкретной ситуации, не способна дать исчерпывающие данные для принятия решения по лечению пациент.*

● *Показания к обследованию*

1. Беременность — в максимально раннем сроке определить специфические антитела классов М и G количественным методом.
2. Длительное (более 3 недель) повышение температуры до субфебрильных цифр неустановленного происхождения — сначала следует исключить другие возможные причины (очаги хронической инфекции, туберкулез, онкологическая патология, коллагенозы, тиреотоксикоз, туберкулез и т. д.).
3. Увеличение периферических лимфоузлов (шейных, затылочных, подмышечных, локтевых), если оно не может быть объяснено другими причинами (см. п. 2).
4. Медленно прогрессирующая нейроинфекция в сочетании с лимфаденитом, увеличением печени, селезенки, присоединением поражения органа зрения и/или миокардита с третьей недели заболевания — антитела в крови и ликворе, прямая микроскопия ликвора, ПЦР (ликвор и кровь).
5. Невынашивание беременности, бесплодие.
6. Подозрение на врожденный токсоплазмоз (плод — антитела, ПЦР, прямая

микроскопия околоплодной жидкости, дети до 1 года — антитела, ПЦР в сыворотке крови, спинномозговой жидкости).

7. Поражение глаза (хориоретинит) в сочетании с субфебрилитетом, увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, болями в мышцах, суставах — исключить туберкулез, определить антитела к токсоплазмам.

● **Критерии постановки диагноза**

Критерии постановки диагноза «острый токсоплазмоз» при отсутствии выраженного иммунодефицита.

1. Наличие в сыворотке крови специфических антител к *T. gondii* класса Ig M (количественное определение).
2. Положительный результат ПЦР (субстраты — кровь, ликвор, суспензия органов и тканей).
3. Обнаружение трофозоитов токсоплазм в биопсийном материале и/или биологических жидкостях.

Форма заболевания определяется характером клинических проявлений. Обнаружение цист токсоплазм в биоптате отражает **только наличие инфицированности** с неизвестным сроком давности. Необходимо сочетание критериев 1—3 или наличие только критерия 1 при повторном исследовании через 7 суток (возможность ложноположительного результата).

Критерии постановки диагноза «острый токсоплазмоз» при наличии выраженного иммунодефицита (ВИЧ-инфекция и т.д.).

1. Наличие в сыворотке крови специфических антител к токсоплазмам класса M (количественное определение).
2. Положительный результат ПЦР (субстраты — кровь, ликвор, суспензия органов и тканей).
3. Обнаружение трофозоитов токсоплазм в биопсийном материале и/или биологических жидкостях.
4. Обнаружение при КТ или МРТ абсцессов головного мозга при неэффективности стандартной терапии в течение 2 недель и положительном эффекте тест-терапии антипротозойными препаратами.
5. Острое начало и бурное прогрессирование болезни (менингит, менингоэнцефалит, абсцессы мозга, пневмония, гепатит, макуло-папулезная, пятнистая экзантема, тифоподобное течение заболевания).

Критерии являются достаточными только при наличии клинической картины тяжелого инфекционного заболевания, протекающего по типу нейроинфекции, сепсиса в сочетании с полилимфаденитом, гепатолиенальным синдромом. Дополнительные критерии — присоединение миокардита, поражения органа зрения на 2—3 неделе заболевания.

Критерии постановки диагноза «хронический токсоплазмоз, манифестная форма, период обострения».

1. Клиническая картина заболевания, характеризующаяся сочетанием лимфаденита различной локализации, длительного субфебрилитета, гепатолиенального синдрома, признаков поражения опорно-двигательного аппарата, ЦНС, желудочно-кишечного тракта, нарушений внутрисердечной проводимости и ритма, поражения органа зрения (хориоретинит, увеит), признаков повышения внутричерепного давления, реже — бесплодие, невынашивание беременности.
2. Исключение других состояний (ревматизм, хронические формы других инфекционных заболеваний, очаговая инфекция) путем лабораторных исследований или их лечения, а так же радикальной санации возможных очагов хронической инфекции (особенно, тонзилло- и одонтогенных).

Критерии постановки диагноза *«Хронический токсоплазмоз, манифестная форма, период ремиссии»*

1. Наличие в анамнезе клинических проявлений периода обострения.
2. Отсутствие при обследовании объективной клинической картины периода обострения заболевания.

Критерии постановки диагноза *«Хронический латентный токсоплазмоз»*.

1. Отсутствие в анамнезе и в момент обследования клинических проявлений острого токсоплазмоза или периода обострения хронического (см. выше).

Критерии постановки диагноза *«хронический токсоплазмоз, септическая форма»* (выраженный иммунодефицит — у больных ВИЧ-инфекцией и т.п.).

1. Прослеживается цепочка событий: инфицированность токсоплазмами – воздействие иммуносупрессирующего фактора (факторов) — развитие заболевания.
2. Постепенное начало болезни, по типу вялотекущего менингоэнцефалита, с присоединением миокардита, поражения органа зрения (хориоретинит, неврит зрительных нервов) с конца второй недели заболевания; возможны пневмония, гепатит (сепсис). Одновременно — полилимфаденит, мезаденит, гепатолиенальный синдром, миалгии, артралгии.
3. Положительный результат ПЦР (субстраты — кровь, ликвор, суспензии органов и тканей.).
4. Обнаружение трофозоитов токсоплазм в биопсийном материале и / или биологических жидкостях.
5. Обнаружение при КТ или МРТ абсцессов головного мозга при неэффективности стандартной терапии в течение 2 недель и положительном эффекте пробной терапии антипротозойными препаратами.

Данные критерии не исчерпывают всего многообразия клинических проявлений приобретенного токсоплазмоза, особенно его сочетание с другими заболеваниями (инфекционными и неинфекционными).



ЛЕЧЕНИЕ ТОКСОПЛАЗМОЗА ЧЕЛОВЕКА

● *Обоснование показаний к проведению лечения*

После первичного заражения генерализация токсоплазменной инфекции (лимфо- и гематогенная) наблюдается в течение первых 3—6 недель с последующей фиксацией возбудителя в органах-мишенях, его фактическим исчезновением из внеклеточного пространства и формированием цист.

Именно это время (до 1,5 месяцев после заражения) является критическим для проведения антипротозойной терапии. Именно в это время возможно создание во внеклеточном пространстве таких концентраций «токсоплазмидных» препаратов, которые позволяют уничтожить возбудителя.

Однако, в 60% случаев острый токсоплазмоз протекает в латентной форме (без клинических проявлений, ухудшающих качество жизни пациента), что обуславливает редкость выявления этой формы болезни и, соответственно, не менее редкое назначение антипротозойной терапии.

Даже, если острый токсоплазмоз диагностируется своевременно (что чаще бывает у беременных), часть токсоплазм к моменту начала терапии уже формирует цисты (со второй

недели после заражения), которые *чрезвычайно устойчивы* к внешним воздействиям (в том числе к антипротозойным средствам).

Исключением являются иммунодефицитные состояния, при которых токсоплазмы, впервые попав в организм человека, фактически не образуют цист, перманентно размножаются в органах с хорошим кровоснабжением (легкие, мозг, почки и т.д.). Это сопровождается неконтролируемым цитолизом инфицированных клеток с развитием, в конечном счете, паразитарного сепсиса.

Только эта ситуация (острый токсоплазмоз у иммунокомпромитированных пациентов) требует более-менее массивной, пролонгированной антипротозойной терапии. Потребность в непрерывном поддержании «токсоплазмцидных» концентраций препаратов диктуется в этих случаях неспособностью макроорганизма формировать «правильные» взаимоотношения с токсоплазмами.

Данные зарубежных исследователей подтверждают, что в основе обострения токсического токсоплазмоза лежит не активация (размножение возбудителя), а неадекватный иммунный ответ.

Лечение токсоплазмоза не должно сводиться к назначению антипротозойных препаратов, более того — в большинстве случаев можно обойтись без назначения этиотропной терапии, воздействуя исключительно на механизмы формирования иммунного ответа.



ОБЩИЕ ПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

- Все формы острого токсоплазмоза — с целью:
 1. профилактики формирования манифестной формы хронического токсоплазмоза (у иммунокомпетентных пациентов);
 2. профилактики паразитарного сепсиса (у лиц со СПИДом);
 3. профилактики развития врожденного токсоплазмоза (у беременных).
- Хронический токсоплазмоз в период обострения.
- Хронический токсоплазмоз в период ремиссии — при наличии хориоретинита (противорецидивное лечение), невынашивания беременности, бесплодия.



ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА

• *Острый токсоплазмоз у иммунокомпетентных лиц при отсутствии беременности.*

В качестве этиотропной терапии могут назначаться:

- Фансидар (комплекс пириметамина с сульфадоксином) по 1 таблетке 2 раза в день 5 дней с последующим перерывом в 5—7 дней, во время которого принимают фолиат кальция 10 мг в сутки внутрь, затем курс фансидара проводят второй раз.
- Доксициклин 0,1 по 1 капсуле 2 раза в день в течение 10 дней.
- Делалил 0,25 по 1 таблетке 3 раза в день в сочетании с трихополом (метронидазол) 0,2 по 1 таблетке 3 раза в день в течение 7—10 дней.

• *Острый токсоплазмоз у лиц с иммунодефицитом в отсутствие беременности.*

Назначают одновременно не менее двух препаратов антипротозойного действия.

Могут назначаться:

- фансидар в первые 2 дня по 2—4 таблетки в 2 приема (затем по 1 таблетке 3 раза в день);
- параллельно: тетрациклин 1,2 г/сутки внутрь до 10 дня апирекции (или температуры тела ниже 38,5);
- преднизолон 20—40 мг/сут внутрь 12–15 дней;
- фолинат кальция 10 мг/сут внутрь;
- дегидратационная и инфузионно-дезинтоксикационная терапия

Каждые десять дней производится смена одного или двух препаратов (можно назначать делагил 250 мг 3 раза в день, клиндамицин 450 мг 3 раза в день, спирамицин («Дорамицин») 1г 3 раза в день, трихопол 0,25г 4 раза в день, доксициклин 0,1г 2 раза в день, все препараты — внутрь. Через 6 месяцев рекомендуется курс иммунотерапии токсоплазмином.

При ВИЧ-инфекции назначаются те же препараты, дополнительно назначают фолинат кальция до 50 мг/сут, лечение проводится 3—6 недель. В дальнейшем рекомендуется пожизненная профилактика рецидивов: хлоридин 50 мг 1 раз в сутки в сочетании с сульфадимезином (2 г один раз в сутки) и фолинатом кальция (10 мг один раз в сутки). Все препараты принимаются внутрь. Частота рецидивов — около 5%.

● Острый токсоплазмоз у беременных.

Лечение токсоплазмоза у беременных преследует две цели:

- лечение острого токсоплазмоза у матери;
- профилактика врожденного токсоплазмоза.

Лечение проводится после 16 недели беременности препаратом Спирамицин («Дорамицин», World Medicine, (Великобритания) или «Ровамицин») перорально в следующих дозировках.

- разовая доза 1,5 млн. ЕД, 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 6 недель (суточная доза 3 млн. ЕД, курсовая доза — 126 млн. ЕД).
- разовая доза 3 млн. ЕД, 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 4 недель (суточная доза 6 млн. ЕД, курсовая доза — 168 млн. ЕД).
- разовая доза 3 млн. ЕД, 3 раза в сутки с интервалом в 8 часов в течение 10 дней (суточная доза — 9 млн. ЕД, курсовая доза — 90 млн. ЕД).

Применение комплекса пириметамин + сульфадоксин (фансидар) не имеет особых преимуществ (назначается после 20 недели, переносится плохо).



ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА

Больные латентным хроническим токсоплазмозом (ХТ) *не нуждаются в проведении специфического антипротозойного лечения.* Проводится традиционная терапия сопутствующих заболеваний, мероприятия диспансерного наблюдения.

Лечение *в периоде обострения* хронического токсоплазмоза должно быть комплексным. Длительная антипротозойная терапия патогенетически не обоснована (вне клетки возбудитель сам по себе мало устойчив, паразитемия отсутствует, в цисты химиопрепараты и антибиотики практически не проникают).

Лечение сопутствующих заболеваний, санация очагов хронической инфекции, которые могут оказывать неблагоприятное влияние на состояние иммунной системы, желательно проводить до назначения антипротозойных препаратов. Затем проводят курс

лечения (до 7 дней) каким-либо из этиотропных препаратов, приведенных выше, в сочетании с неспецифической десенсибилизирующей терапией. Назначают витамины, общеукрепляющие средства, стимуляторы лейкопоэза (при лейкопении), при артралгиях и миозитах — физиотерапия. В дальнейшем осуществляют иммунотерапию токсоплазмином. *Однократный курс комплексной терапии эффективен в 90% случаев.*

Лечение ХТ вне обострения проводится только при наличии хориоретинита (не ранее 4— 6 месяцев после купирования обострения на глазном дне) по тем же принципам. Наилучший эффект (стабильное отсутствие рецидивов хориоретинита в течение 10 лет и более) достигается при проведении двух курсов терапии с интервалом в 12 месяцев.

Лечение хориоретинита токсоплазменной этиологии проводится в офтальмологическом стационаре, так как необходимо парабульбарное введение глюкокортикоидов и ежедневная оценка офтальмоскопической динамики. Наряду с обычными мероприятиями назначается этиотропная терапия: спирамицин («Дорамидин») по 3 млн. ЕД 3 раза в сутки на 3—4 недели или пириметамин + сульфадоксин по 1 таблетке 1—2 раза в день на 10 — 12 дней.

В разделе патогенеза было показано, что основную роль в предотвращении реактивации ХТ играет гамма-ИФН, усиливающий микробицидную функцию макрофагов. Поэтому назначение препаратов альфа-ИФН (или его индукторов) приводит не к «усилению иммунитета», а к усилению цитолиза инфицированных клеток, не сопровождающегося уничтожением собственно возбудителя. Теоретически можно предполагать возможный положительный эффект от сочетания гамма-ИФН и альфа-ИФН, но таких исследований пока не проводилось. Кроме того, эти препараты неспецифичны и неизвестно, к чему приведет такое воздействие на всех уровнях иммунной системы.



ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

(по материалам www.HIVMedicine.com)

Препарат	Доза	Частота приема	Путь введения	Продолжительность лечения
<i>Лечение</i>				
Пириметамин	200 мг	однократно (насыщающая доза)	внутри	однократно
<i>затем</i>				
Пириметамин	25 мг или 50 мг	3 раза в сутки 2 раза в сутки	внутри внутри	6-8 недель
+				
Фолонат кальция	15 мг	1 раз в сутки	внутри	6-8 недель
+				
Сульфадиазин*	1 г	4 раза в сутки	внутри	6-8 недель

* Сульфадиазин в этой схеме можно заменить на:

- Клиндамицин, 600 мг в/в или внутрь 4 раза в сутки в течение 6 недель, *или*
- Азитромицин, 1200 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 6 недель, *или*
- Кларитромицин, 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 6 недель, *или*
- Атоваквон, 1500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 6 недель.

Лечение при проведении вторичной профилактики продолжают до тех пор, пока число лимфоцитов CD4 не будет оставаться на уровне > 200 кл/мкл в течение 3 месяцев.



ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА

Лечить церебральный токсоплазмоз не просто. Обычно применяемые комбинации препаратов, как правило, эффективны (убедительных данных об устойчивости к ним нет), однако, по крайней мере, у половины больных лечение приходится менять — по большей части из-за аллергии на препараты. Сульфадиазин и клиндамицин в комбинации с пириметамином примерно равны по активности. Однако в крупном европейском исследовании сульфадиазин оказался немного эффективнее. Лечение пириметамином рекомендуется в первые дни начинать с насыщающей дозы, однако сравнительных данных, которые бы обосновали такую рекомендацию, нет. Из-за миелотоксичности сульфаниламидов и пириметамина, который подавляет переход фолиевой кислоты в фолиат, с самого начала лечения необходимо назначить фолиат кальция (к сожалению, препарат стоит дорого). Фолиевая кислота стоит дешево, но не эффективна, так как в присутствии пириметамина не может перейти в фолиат. Пероральную антимикробную терапию мы рекомендуем начинать с сульфадиазина и пириметамина. При аллергии к сульфаниламидам вместо сульфадиазина следует назначить клиндамицин внутрь или в/в.

Больным с нарушениями сознания клиндамицин назначают в/в (хотя бы потому, что они не могут принимать его внутрь). Однако из-за высокой частоты аллергии к сульфадиазину многие специалисты вообще возражают против его применения. С другой стороны, при лечении клиндамицином тоже возможны проблемы — псевдомембранозный колит (его нужно исключать в случае упорной диареи). При аллергии или непереносимости сульфаниламидов и клиндамицина можно использовать атоваквон с пириметамином. Хорошие результаты также описаны при в/в введении ТМП/СМК (бисептол) в тех же дозах, что и для лечения пневмоцистной пневмонии. Альтернативой может быть так же комбинация азитромицина с пириметамином, однако данных о ее эффективности очень мало. Лечение продолжают 4–6 недель, при использовании менее активных резервных схем терапии — и дольше. Часто состояние улучшается уже в первые дни лечения. Даже в этих случаях контрольную МРТ следует проводить не раньше, чем через 2 недели. Значительная регрессия очагов зачастую становится заметной лишь через 4 недели. При повышении внутричерепного давления или выраженном отеке назначают глюкокортикоиды (дексаметазон 8 мг каждые 6–8 ч). В связи с риском аспергиллеза глюкокортикоиды следует назначать лишь на короткий срок. Какие бы препараты не использовались, в первое время не реже 3 раз в неделю нужно проводить анализ крови, определять уровень глюкозы, активность аминотрансфераз и показатели функции почек. На поддерживающую терапию низкими дозами препаратов нужно переходить только тогда, когда очаги уменьшатся в размерах на 75% или более.

Больные с церебральным токсоплазмозом, у которых число лимфоцитов CD4 остается

низким, нуждаются в пожизненной поддерживающей терапии, так как без нее почти всегда возникают рецидивы. Обычно назначают половинную дозу препарата от применявшейся для лечения. Клиндамицин не проникает через нормальный гематоэнцефалический барьер, поэтому менее желателен.

ТМП/СМК для вторичной профилактики менее активен, но используется благодаря удобству применения. Дозы ТМП/СМК должны быть выше, чем при пневмоцистной пневмонии. При восстановлении иммунитета (если число лимфоцитов CD4 превышает 200 мкл 1 более 6 мес) вторичную профилактику можно отменить. По возможности перед этим следует провести контрольную МРТ. Если есть усиление контраста, существует риск рецидива инфекции даже спустя годы.



КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Типичная ошибка — ориентация на серологические данные после проведения лечения. При этом если концентрация антител снижается, то делается вывод о необходимости продолжать лечение. Однако, исчезновение антител к токсоплазмам после того, как они однажды уже появились, можно обнаружить только у больных с развитием СПИДа. При его отсутствии антитела класса G постоянно ресинтезируются в условиях продолжающейся персистенции возбудителя. Достичь полной санации практически невозможно.

Повторяющиеся курсы антибиотико- и химиотерапии ничего хорошего не приносят, более того — вредят, так как сами препараты при длительном применении вызывают иммунный дисбаланс различной степени выраженности.

Главный критерий эффективности лечения — ликвидация клинических проявлений, ухудшающих качество жизни пациента.

При лечении *острого токсоплазмоза* одним из показателей эффективности является купирование лимфаденита, однако лимфатические узлы могут оставаться увеличенными в течение нескольких месяцев и даже лет.

При хроническом токсоплазмозе положительная динамика появляется не ранее, чем через месяц после проведения полного курса лечения. Если терапия проведена правильно, то купирование проявлений болезни происходит в течение 6 месяцев. При хориоретинитах положительный эффект считается достигнутым при отсутствии обострений в течение 5 лет.

В настоящее время для антенатальной профилактики врожденного токсоплазмоза рекомендуется применять пириметамин (синонимы- тиндури́н, дараприм) в комбинации с сульфаниламидными препаратами короткого действия или с клиндамицином, либо антибиотик группы макролидов - спирамицин («**Дорамицин**»). Применение других препаратов является альтернативным и не имеет существенных преимуществ.



ПРОФИЛАКТИКА

Лица, у которых нет IgG-антител к токсоплазме, в целях первичной профилактики не должны употреблять сырое и полусырое мясо (говядину, баранину, свинину, дичь). Чистку кошачьего лотка нужно проводить только в перчатках. Всем ВИЧ-инфицированным, у которых есть IgG к токсоплазме, а число лимфоцитов CD4 менее 100 мкл 1, показана

первичная медикаментозная профилактика. Препарат выбора — ТМП/СМК. При повышении числа лимфоцитов CD4, если оно в течение трех или более месяцев будет превышать 200 в мкл, профилактику можно отменить.



ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Стандартная схема ТМП/СМК 1 табл. 80/400 мг 1 раз в сутки.

Резервная схема 1. Дапсон 2 табл. по 50 мг 1 раз в сутки.

Резервная схема 2. Дапсон + пириметамин. Дапсон 1 табл. 50 мг 1 раз в сут **плюс** пириметамин 2 табл. по 25 мг 1 раз в неделю **плюс** фолинат кальция 2 табл. по 15 мг 1 раз в неделю









ЛИТЕРАТУРА:

1. Барычева, Л.Ю. Клинические и иммунологические особенности врожденного токсоплазмоза /Л.Ю. Барычева // Российский вестник перинатологии. -2004. -№2. - С.55-59.
2. Бронштейн, А.М. Паразитарные болезни человека: протозоозы и гельминтозы: Учеб. пособие. / А.М. Бронштейн, А.К. Токмалаев. – М.: Изд-во РУДН, 2002. – 207 с.: ил.
3. Васильев, В.В. Токсоплазмоз: современные научно-практические подходы / В.В. Васильев. – Вестник инфектологии и паразитологии. Режим доступа: <http://www.infectology.ru/mnenie/index.aspx> Дата доступа 28-12-2008.
4. Землянский, О.А. О сероэпидемиологии токсоплазмоза у беременных женщин и новорожденных /О.А. Землянский // Медицинская паразитология.–2004.–№3. - С.40-42.
5. Казанцев, А.П. Токсоплазмоз. – Л.: Медицина, 1985. – 168 с.
6. Лечение ВИЧ-инфекции /Под редакцией К. Хоффмана, Ю.К. Рокстро, Б.С. Кампса.–2005. Режим доступа: www.HIVMedicine.com
7. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). Руководство для врачей. Редакторы: В.П. Сергиев, Ю.В. Лобзин, С.С.Козлов. – СПб: Фолиант, 2006. – 586с.
8. Распространение токсоплазмоза и методы его лабораторной диагностики / Т.П. Пашанина [и др.] // Мед. паразитология и паразитарные болезни. –2005. – №1. – С.51-54.
9. Руководство и атлас по паразитарным болезням человека под ред. С.С. Козлова и Ю.В. Лобзина – СПб.: «ТЕССА», 2005 (на CD-ROM).

Дорамицин

Способ применения и дозы

Нозология	Дозировка	Кратность введения	Длительность курса
Инфекции верхних дыхательных путей (средний отит, синусит, тонзиллит)	 1таб	2-3 раза в сутки	7-10 дней
Инфекции нижних дыхательных путей (внебольничная пневмония, обострение хр. бронхита)	 1таб	2-3 раза в сутки	7-10 дней
Инфекции передающиеся половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, негонококковый уретрит)	 1таб	2 раза в сутки	10-12 дней
Токсоплазмоз, в том числе у беременных	 1таб	3 раза в сутки	4 недели
Стоматологическая инфекция	 1таб	2-3 раза в сутки	5-7 дней
Инфекции кожи и мягких тканей	 1таб	3 раза в сутки	7-10 дней