


Токсоплазмоз

 Т.В. Кузнецова*, Н.Г. Ленская*, Д.Б. Утешев**

* Городская клиническая больница № 79 г. Москвы

** Кафедра госпитальной терапии Московского факультета РГМУ

Токсоплазмоз (ТП) — широко распространенное паразитарное заболевание, характеризующееся преимущественно латентным или хроническим течением, поражением нервной системы, ретикулоэндотелиальной системы, мышц, миокарда и глаз.

Распространенность ТП в мире очень высока. Россия занимает среднее положение среди стран Европы по этому показателю — инфицировано до 30% населения.

Этиология и эпидемиология

Возбудитель токсоплазмоза — *Toxoplasma gondii* — относится к простейшим (тип Protozoa). *T. gondii* обычно образует споры; реснички, жгутики или псевдоподии отсутствуют; располагается возбудитель внутриклеточно.

Токсоплазмоз относится к зоонозам с природной очаговостью. Окончательным хозяином являются домашние **кошки** и дикие представители семейства кошачьих — в их организме происходит половой цикл развития возбудителя, приводящий к образованию ооцист. Ооцисты выделяются с фекалиями во внешнюю среду, где длительно сохраняются и могут приводить к инфицированию человека и многих видов животных (свыше 200), которые служат промежуточными хозяевами. Контакт с промежуточными хозяевами (собаками, сельскохозяйственными животными) к инфицированию людей не приводит. Больной человек не выделяет возбудителя во внешнюю среду и никакой опасности для окружающих не представляет.

У человека возможны три **пути передачи инфекции**: пероральный (заглатывание ооцист или цист), трансплацентарный, а также при переливании крови и пересадке органов.

Пероральное инфицирование происходит при употреблении недостаточно термически

обработанного мяса, содержащего цисты. Баранина и свинина часто содержат цисты токсоплазм (в 10–25% случаев), реже они могут обнаруживаться в говядине и в мясе других животных. Заражение может наступить и при проглатывании ооцист (контакт с кошачьими испражнениями, землей, песком и др.). Около 1% домашних кошек с испражнениями выделяют ооцисты, однако только на протяжении 2–3 нед за время жизни, так как после первичного инфицирования у животных развивается иммунитет, предохраняющий их от повторного заражения.

Трансплацентарное заражение плода может происходить при инфицировании матери во время беременности. Число случаев врожденного ТП колеблется от 1 : 1000 до 1 : 10000 живых новорожденных. При заражении матери в I триместре беременности врожденный ТП наблюдается в 15–20% случаев и протекает тяжело. При инфицировании в III триместре инфицированными оказываются 65% новорожденных, но у некоторых инфекция может протекать без выраженных клинических проявлений. Если женщина инфицирована до беременности (за 6 мес и более), то внутриутробного поражения плода не наступает, а если заражение произошло незадолго до наступления беременности, риск инфицирования плода очень мал.

Инфицированность доноров токсоплазмами такая же, как клинически здоровых лиц, однако достоверных случаев передачи ТП реципиентам не наблюдалось. Такая возможность становится реальной при переливании крови лицам с резко ослабленным иммунитетом (больные СПИД, лейкозами и др.), а также при пересадке органов. В этих случаях доноры не должны быть инфицированными.

При хроническом ТП во внутренних органах могут образовываться истинные цисты. Они либо подвергаются обызвествлению, либо разрушаются с выходом токсоплазм и проникновением в здоровые клетки, что влечет за собой рецидив заболевания.

Классификация и клиническая картина

Выделяют врожденный и приобретенный ТП. По классификации А.П. Казанцева (1985 г.) ТП подразделяют на латентный (первичный и вторичный), первично-хронический и вторично-хронический (клинически выраженный или стертый), а также острый. При всех хронических формах выделяют периоды обострения и ремиссии, а при вторичных формах отмечают наличие резидуальных явлений перенесенной манифестной формы заболевания.

Инкубационный период длится от 5 до 23 дней, в среднем 12–14 дней.

Первичное инфицирование *T. gondii* приводит в 95–99% случаев к выработке специфических антител и формированию нестерильного иммунитета без каких-либо клинических проявлений заболевания. Такое состояние называется **первично-латентным ТП** и, как правило, выявляется лишь при серологическом обследовании. В зависимости от выраженности иммуносупрессии возможно также развитие **первично-хронического** (1–5% инфицированных) или, при более значительных нарушениях в иммунной системе, **острого ТП** (до 0,01% инфицированных). Первично-латентный ТП может трансформироваться в первично-хронический или острый ТП под влиянием факторов, способных вызвать иммуносупрессию (перенесенные тяжелые заболевания, длительное лечение цитостатиками, глюкокортикостероидами, лучевая терапия, ВИЧ-инфекция, хронический психоэмоциональный стресс).

При развитии **острого ТП** в результате первичного инфицирования заболевание начинается бурно, чаще всего протекает по типу менингита (менингоэнцефалита, энцефали-

та), с развитием неврита зрительных нервов, парезов, гемиплегий, через 4–5 нед – миокардита. В ряде случаев наблюдается тифоподобная форма острого ТП с характерной экзантемой, появляющейся на 4–7-й день (обильная, макулезная, от розового до темно-красного цвета), но без поражения **центральной нервной системы (ЦНС)**, хотя чаще выявляется сочетание симптомов (смешанная форма). Острый ТП протекает тяжело и может заканчиваться летально. В случае выздоровления остаются резидуальные явления различной выраженности (атрофия зрительных нервов, диэнцефальные расстройства, эпилептиформные приступы, внутричерепная гипертензия, вялотекущий арахноидит, очаги хориоретинита со снижением зрения). При своевременной диагностике и адекватном лечении возможно полное клиническое выздоровление с формированием **вторично-латентной формы ТП**.

При реактивации латентной инфекции или на фоне клинически выраженного хронического ТП острый ТП начинается постепенно и характеризуется поражением ЦНС по типу менингоэнцефалита, который медленно прогрессирует с постепенным вовлечением в патологический процесс черепно-мозговых нервов (чаще зрительных) и миокарда. Позднее при компьютерной томографии могут выявляться кисты в веществе головного мозга. Одновременно на фоне доминирующей картины нейроинфекции выявляются другие признаки ТП – полилимфаденит, гепатолиенальный синдром, артралгии и миалгии.

Более частым и менее благоприятным исходом острого ТП является формирование **вторично-хронического ТП**, протекающего сходно с первично-хроническим. Вторично-хронический ТП отличается практически ежегодными обострениями, редкими и непродолжительными ремиссиями, наличием резидуальных явлений и низкой эффективностью противoinфекционной терапии.

Первично-хронический ТП характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений. Заболевание начинается постепенно, наиболее часто отмечаются

признаки общей интоксикации, поражения ЦНС, сердечно-сосудистой системы, лимфаденопатия, увеличение печени и/или селезенки, нарушение функции вегетативной нервной системы, поражение опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта. Больные жалуются на общую слабость, головную боль, адинамию, ухудшение аппетита, нарушение сна, иногда похудание. Беспокоят также сердцебиение, тупые боли в области сердца, нарушения сердечного ритма, боли в мышцах и суставах. При обследовании обнаруживаются миозиты (особенно часто мышц голени), иногда с развитием кальцинатов в мышцах. Часто наблюдаются психоэмоциональная лабильность, снижение памяти, умственной работоспособности, неврозоподобные нарушения (фобии, аффективные расстройства, астенический синдром). У 90% больных отмечается повышение температуры тела до субфебрильных цифр, у 85% — генерализованная лимфаденопатия. Размеры печени увеличиваются у 65% больных, однако ТП не приводит к развитию хронического гепатита или цирроза печени. У половины больных выявляются симптомы поражения желчевыводящих путей. Селезенка бывает увеличена реже. Поражение вегетативного и периферического отделов нервной системы проявляется акроцианозом, “мраморностью” кожи, гипергидрозом, плекситами, изменениями показателей ортостатической и клиностатической проб. Нередко возникает хориоретинит. При длительном течении хронического ТП у женщин может развиваться гормональная недостаточность с формированием привычного невынашивания беременности, вторичного бесплодия.

Хронический ТП протекает волнообразно. Периоды обострения сменяются короткими ремиссиями, во время которых клинические проявления болезни стихают, а работоспособность несколько улучшается.

При **латентных формах** клинических симптомов ТП выявить не удастся. Их диагностируют лишь с помощью серологических реакций или внутрикожной пробы с

токсоплазмином. Различают вторично-латентную (у лиц, перенесших манифестные формы ТП) и первично-латентную форму ТП. При вторично-латентных формах легко наступает обострение (при интеркуррентных заболеваниях, беременности, приеме иммуносупрессантов, при ВИЧ-инфекции). При первично-латентной форме обострений в обычных условиях почти не бывает, хотя резкое снижение защиты организма также может привести к переходу болезни в клинически выраженные и даже генерализованные формы.

Врожденный ТП, как и приобретенный, может протекать в виде острого заболевания или с самого начала принимать хроническое или латентное течение.

Острая форма врожденного ТП протекает как тяжелое генерализованное заболевание с нередкими симптомами энцефалита. Характерны выраженная интоксикация, высокая лихорадка, экзантема, поражения внутренних органов и нервной системы, а также глаз. Часто поражается печень, что сопровождается увеличением ее размеров и желтухой. Увеличиваются селезенка и периферические лимфатические узлы. При развитии энцефалита отмечаются летаргия, приступы клонических и тонических судорог, парезы и параличи конечностей, поражения черепных нервов. Заболевание может прогрессировать и закончиться смертью ребенка в первые недели жизни.

В ряде случаев острота процесса стихает, и заболевание переходит во вторично-хроническую форму. У больных отмечаются периодически обостряющиеся общеинфекционные симптомы, признаки поражения ЦНС и органа зрения (отставание умственного развития, парезы, параличи, эпилептиформные припадки, хориоретинит).

Иногда наблюдается латентное течение врожденного ТП с периодическими обострениями в виде хориоретинита и других проявлений.

После стихания инфекционного процесса при врожденном ТП могут сохраняться необратимые изменения (микроцефалия, кальцинаты, отставание в умственном раз-

витии), которые следует трактовать как резидуальный ТП.

У больных с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания) развиваются генерализованные формы ТП с диффузным энцефалитом или менингоэнцефалитом, которые в отсутствие этиотропного лечения быстро приводят к летальному исходу.

Диагностика

Критерии для установления диагноза острого ТП у взрослых (в отсутствие СПИД):

- клиническая картина нейроинфекции, сопровождающейся полилимфаденитом (особенно мезаденитом), гепатолитенальным синдромом, артралгиями, миалгиями, поражением зрительных нервов, миокардитом;
- сероконверсия в период заболевания или обнаружение иммуноглобулинов (Ig) класса М к токсоплазмам в биологических жидкостях (особенно в ликворе), обнаружение в ликворе (сыворотке крови) трофозоитов токсоплазм, либо выявление в биологических жидкостях или биопсийном материале антигенов токсоплазм методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при наличии клинической картины болезни.

Критерии для установления диагноза врожденного ТП у ребенка:

- клиническая картина нейроинфекции, паразитарного сепсиса, сопровождающихся характерной экзантемой в сочетании с признаками гидроцефалии, хориоретинитом, кальцинатами в веществе головного мозга;
- обнаружение противотоксоплазменных IgM в биологических жидкостях, трофозоитов токсоплазм в крови и ликворе, либо выявление в биологических жидкостях (включая амниотическую) или биопсийном материале антигенов токсоплазм методом ПЦР при наличии клинической картины болезни.

При диагностике **хронических форм ТП** следует основываться в первую очередь на

клинической картине болезни, так как динамика титров антител отражает только степень проницаемости цист для продуктов метаболизма токсоплазм в конкретный момент времени, а не активность инфекционного процесса. Диагноз латентного ТП устанавливается при отсутствии клинических проявлений заболевания и наличии инфицированности токсоплазмами (обнаружение IgG к токсоплазмам или данные внутрикожной пробы с токсоплазмином). Диагноз обострения хронического ТП может быть установлен только после исключения всех других причин, которые могли бы привести к ухудшению состояния пациента.

Из клинических признаков диагностическое значение имеют длительный субфебрилитет, лимфаденопатия, увеличение печени, поражение глаз, ЦНС. Отрицательные серологические реакции и внутрикожная проба с токсоплазмином (при отсутствии СПИД) являются надежным свидетельством отсутствия хронических форм ТП. Следует отметить, что обнаружение IgM к токсоплазме без клинических проявлений заболевания свидетельствует только о первичном инфицировании в пределах предыдущих 13 мес.

Дифференциальную диагностику острых форм ТП следует проводить с менингоэнцефалитами другой этиологии. Имеет значение полиморфизм ТП, тяжесть и прогрессирующее течение, резистентность к обычной терапии. Хронический ТП следует дифференцировать с начальными проявлениями ВИЧ-инфекции, системными заболеваниями соединительной ткани, реже — с заболеваниями крови, туберкулезом, хроническим холецистохолангитом.

Лечение

После первичного заражения генерализация токсоплазменной инфекции наблюдается в течение первых 3–6 нед. В последующем возбудитель фиксируется в органах-мишенях, формирует цисты и фактически исчезает из внеклеточного пространства. Именно это время (до 1,5 мес по-

сле заражения) является критическим для проведения антипротозойной терапии. Кроме того, в 60% случаев **острый ТП** протекает в латентной форме, что обуславливает редкость своевременной диагностики и назначения адекватной антипротозойной терапии. Даже если острый ТП диагностируется своевременно, часть токсоплазм к моменту начала терапии уже формирует цисты, которые устойчивы к внешним воздействиям. Терапия острого ТП у беременных направлена собственно на излечение острого ТП у матери и профилактику врожденного ТП, она проводится после 16 нед беременности спирамицином.

Лечение **хронического ТП** не должно сводиться к назначению антипротозойных препаратов, а в большинстве случаев можно обойтись без этиотропной терапии, воздействуя на механизмы иммунного ответа. Больные хроническим латентным ТП не нуждаются в антипротозойном лечении: проводится терапия сопутствующих заболеваний, диспансерное наблюдение. Лечение в периоде обострения хронического ТП должно быть комплексным, длительная антипротозойная терапия патогенетически не обоснована. Лечение хронического ТП вне обострения проводится только при наличии хориоретинита.

Лечение сопутствующих заболеваний и санацию очагов хронической инфекции желательно проводить до назначения антипротозойных препаратов. Затем проводят курс лечения (до 7 дней) этиотропным препаратом в сочетании с неспецифической десенсибилизирующей терапией. Назначают витамины, общеукрепляющие средства, стимуляторы лейкопоза (при лейкопении), при артралгиях и миозитах — физиотерапию. В дальнейшем осуществляют иммунотерапию токсоплазмином (проводится врачом-инфекционистом, владеющим данной методикой).

Главный критерий эффективности лечения — ликвидация клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациента. При лечении острого ТП одним из показателей эффективности является купирова-

ние лимфаденита, однако лимфатические узлы могут оставаться увеличенными в течение нескольких месяцев и даже лет. При хроническом ТП положительная динамика появляется не ранее, чем через 1 мес после проведения комплексного лечения.

Собственное наблюдение

Больной Д., 26 лет, при поступлении в клинику предъявлял **жалобы** на общую слабость, головокружение, двоение в глазах при взгляде в сторону, шаткость при ходьбе.

Анамнез. Примерно за 3 нед до госпитализации появилась общая слабость, снижение работоспособности, слабость в ногах. Позже присоединилось головокружение, двоение в глазах, в связи с чем был госпитализирован в неврологическое отделение ГКБ № 79. В течение последних 6 мес контакта с инфекционными больными не имел, за пределы Москвы и Московской области не выезжал. В течение последних 6 мес отмечает тяжелый психоэмоциональный стресс. Незадолго до начала болезни употреблял в пищу шашлык из мяса. Курение, злоупотребление алкоголем, прием наркотиков отрицает.

При осмотре: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Эмоционально лабилен, астенизирован. Кожные покровы бледные, сухие. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 16 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 104 в 1 мин. Артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень увеличена на 2 см. В дальнейшем появились отеки голеней и боли в мышцах. **Неврологический статус:** менингеальных знаков нет. Глазные щели S = D, зрачки S = D, реакции на свет сохранены. Крупноразмашистый нистагм вправо, влево, вверх, вниз с ротаторным компонентом. Диплопия при взгляде вправо, вперед, влево, со сдвигом по горизонтали и влево. Объем движений глазных яблок полный.

Лицо без четкой асимметрии, язык по средней линии. Плоточные рефлексы живые, S = D. Мышечный тонус не изменен, сухожильные рефлексы S = D. Неустойчивость в позе Ромберга.

Данные лабораторных методов обследования. Общий анализ крови: гемоглобин – 139 г/л, эритроциты – $3,54 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $36,8 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 20%, сегментоядерные – 73%, лимфоциты – 7%, токсическая зернистость нейтрофилов, СОЭ – 25 мм/ч. В динамике наблюдалась анемия, снижение уровня лейкоцитов до $10,6 \times 10^9$ /л, увеличение СОЭ до 43 мм/ч. Анализ мочи без патологии. Биохимический анализ крови: общий белок – 67 г/л, мочевины – 4,5 ммоль/л, креатинин – 95,0 мкмоль/л, холестерин – 3,4 мкмоль/л, билирубин общий – 90,0 мкмоль/л, билирубин прямой – 20,0 мкмоль/л, АсАТ – 153 Ед/л, АлАТ – 30 Ед/л. Маркеры вирусных гепатитов не обнаружены.

Данные инструментальных методов обследования. ЭКГ: синусовая тахикардия, вертикальное положение электрической оси сердца. Рентгенография органов грудной клетки – без особенностей. При магнитно-резонансной томографии головного мозга данных за объемный процесс головного мозга не выявлено, имелись признаки умеренно выраженной сообщающейся гидроцефалии на фоне энцефалопатии. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: гепатомегалия (левая доля увеличена на 3 см, правая доля – на 6 см), диффузные изменения паренхимы печени. Эзофагогастродуоденоскопия: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, смешанный гастрит. Ультразвуковое исследование щитовидной железы – без патологии. Компьютерная томография органов брюшной полости – признаки гепатомегалии, кисты правой почки. Офтальмологом патологии не выявлено.

Таким образом, у пациента отмечались признаки общей интоксикации, поражение ЦНС по типу менингоэнцефалита с вовлечением в процесс зрительных нервов, гепатомегалия, миалгии. С учетом клинической картины, а также высоких уровней билиру-

бина и аминотрансфераз, увеличения СОЭ, лейкоцитоза, гепатомегалии проводилась **дифференциальная диагностика** с хроническим гепатитом, болезнью Вильсона–Коновалова, хроническим миелолейкозом. Была проведена стерильная пункция: в миелограмме обнаружен миелоцитарный сдвиг, гиперсегментация ядер мегалобластов. Уровень церулоплазмينا в сыворотке составил 33 мг/дл (норма 20–60 мг/дл), экскреция меди с мочой – 0,24 мкмоль/сут (норма 0,24–0,47 мкмоль/сут).

При обследовании на урогенитальные и оппортунистические инфекции были выявлены высокие уровни антител к *T. gondii*: IgG – 129,8 МЕ/мл (в норме <9,0 МЕ/мл), IgM – 0,44 МЕ/мл (в норме <0,9 МЕ/мл). Пациент был направлен в Московский городской центр по токсоплазмозу, где было проведено повторное иммунологическое обследование. Титр антител к *T. gondii* методом непрямой иммунофлюоресценции составил 1 : 80, уровень антител к *T. gondii* методом иммуноферментного анализа: IgG – 86,14 МЕ/мл (при норме до 40,0 МЕ/мл), IgA – 0,056 МЕ/мл (при норме до 0,6 МЕ/мл). Полученные результаты дали основание диагностировать токсоплазмоз, причем высокий уровень IgG свидетельствует о хроническом течении заболевания (первично-хронический ТП).

Данный клинический случай иллюстрирует разнообразие клинической картины токсоплазмоза и трудности диагностики заболевания. Своевременная диагностика токсоплазмоза позволит на ранних этапах назначить рациональную этиотропную терапию и избежать тяжелых осложнений.

Рекомендуемая литература

- Васильев В.В. Токсоплазмоз: современные научно-практические подходы // Вестник инфектологии и паразитологии. 2001. www.infectology.spb.ru
- Руководство по инфекционным болезням с атласом инфекционной патологии / Под ред. Лобзина Ю.В., Козлова С.С., Ускова А.Н. СПб., 2000.