

ТОКСОПЛАЗМОЗ: СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Т.И. Долгих

ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Омск

Резюме. Даны современные представления о врожденном и приобретенном токсоплазмозе и определены показания к обследованию пациентов. Освещены методы лабораторной диагностики токсоплазмоза, направленные на выявление ДНК, антигенов токсоплазм, антител IgM, IgA и IgG с определением avidности и подтверждением в иммуноблоте (Line-blot), отражены особенности исследования ликвора при поражении мозга у ВИЧ-инфицированных лиц и при врожденной форме токсоплазмоза.

Ключевые слова: токсоплазмоз, врожденный токсоплазмоз, лабораторная диагностика, ВИЧ-инфекция, СПИД, церебральный токсоплазмоз.

TOXOPLASMOSIS: MODERN STRATEGIES OF LABORATORY DIAGNOSTICS

Dolgikh T.I.

Abstract. Modern conceptions concerning congenital and acquired toxoplasmosis and some indications for patients' examination are discussed in the paper. Methods of toxoplasmosis laboratory diagnostics focused on DNA, toxoplasms' antigens, IgM, IgA, IgG antibodies identification with avidity determination and Line-blot evidence have been elucidated. Liquor analysis specificity in cerebral damage in HIV patients and acquired toxoplasmosis has been reproduced. (*Infekciâ i immunitet*, 2011, vol. 1, N 1, p. 43–50)

Key words: toxoplasmosis, acquired toxoplasmosis, laboratory diagnostics, HIV-infection, AIDS, cerebral toxoplasmosis.

Токсоплазмоз — протозооноз, характеризующийся разнообразием вариантов течения и полиморфизмом клинических проявлений, который рассматривается в настоящее время прежде всего как оппортунистическая инфекция и представляет собой актуальную медико-социальную проблему [3, 5, 14, 17, 20, 27, 28, 40, 42, 50]. Особое значение он приобретает в связи с ростом вторичных иммунодефицитов, являясь одной из причин смерти больных СПИДом [13, 14, 27, 29, 47]. Наряду с этим, ему отводится важная роль в формировании акушерской и детской патологии [4, 6, 7, 22, 24, 33, 44]. Вместе с тем, следует отметить снижение интереса к данному паразитозу со стороны врачей общей практики, терапевтов, неврологов и офтальмологов, что

связано с недостаточным уровнем знаний по данной проблеме и отсутствием технического регламента в Российской Федерации в части диагностики инфекционных заболеваний, в том числе и токсоплазмоза.

В организме с хорошей иммунорезистентностью токсоплазмоз редко дает типичные манифестные формы: в 95–99% это заболевание протекает бессимптомно и остается недиагностированным ввиду отсутствия патогномоничных признаков [6, 7, 17]. Скрининг населения, основанный на определении специфических антител классов IgM и IgG, не позволяет полноценно реализовать имеющийся лабораторный потенциал в формате определения фазы инфекционного процесса, стандартизировать подходы к диагностике

поступила в редакцию 26.10.2010
принята к печати 19.11.2010

Адрес для переписки:

Долгих Татьяна Ивановна,
д.м.н., профессор, руководитель
Центральной научно-исследовательской
лаборатории Омской государственной
медицинской академии

644070, г. Омск-70, а/я 8487.
Тел.: (3812) 37-03-43.
Факс: (3812) 36-17-90.
E-mail: dolgih-ti@mail.ru

© Долгих Т.И., 2011

и мониторингу детей и взрослых из различных групп риска развития данной патологии [9, 10, 11, 34].

Возбудитель — кокцидия *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) — облигатный внутриклеточный паразит, впервые описанный в 1909 году Nicolle и Мансеаух, относится к типу простейших, имеет сложный цикл развития, который был расшифрован лишь в 1970 году, и встречается повсеместно [6, 17, 27]. В организме человека (промежуточный хозяин) токсоплазмы развиваются только бесполом путем, проходя ряд стадий развития, среди которых следует выделить две основные стадии:

1. эндоzoит (трофозоит) — бурно размножающаяся внутриклеточная форма, вызывающая воспаление клетки и воспалительную реакцию; наличие трофозоитов характерно для острой стадии инфекционного процесса; на фоне развития иммунитета большинство трофозоитов погибают, а сохранившиеся в различных органах дают начало цистам;
2. тканевые цисты (персистирующая стадия) — имеют шарообразную форму, окружены плотной оболочкой и приспособлены к длительному существованию в организме хозяина; они локализуются в головном мозге, сетчатке глаза, в мышечных органах, и их наличие характерно для хронической стадии процесса; находящиеся внутри цисты паразиты (цистозоиты) медленно разрушаются, вызывая рост цист; в результате разрыва цист происходит повреждение клеток с образованием микронекрозов, формированием гиперчувствительности замедленного типа и реакции антиген-антитело, что клинически приводит к рецидиву поражений в мозге, глазах, сердце и других органах; тканевые цисты характерны для хронической фазы токсоплазмоза.

Длительность инкубационного периода зависит от вирулентности токсоплазм, массивности инфицирования и состояния преморбидного фона (наличие врожденного или приобретенного иммунодефицита и степень его выраженности). Важным фактором, определяющим развитие про- и противовоспалительных реакций при данном паразитозе, является генетический тип возбудителя [8, 43]: установлено, что развитие воспалительных реакций более характерно при заражении *T. gondii* II типа, а при персистенции штаммов I и III типа может происходить подавление воспалительных реакций. При изучении персистенции токсоплазм Д.Б. Гончаров с соавт. (2009) показал, что от ВИЧ-инфицированных

пациентов с большей вероятностью выделяются *T. gondii* II типа [8].

Распространенность токсоплазмоза в России в возрасте от 20 до 40 лет составляет по различным данным от 8–10 до 23% [11, 16, 25]. Жители сельской местности инфицируются гораздо чаще, чем городское население. В Омской области пораженность токсоплазмами составляет 10–14% среди городского населения и 32–45% среди сельского населения и нарастает с возрастом [11]. До настоящего времени нет данных о соотношении инфицированных и заболевших как среди взрослых, так и среди детей.

Многочисленные публикации свидетельствуют об опасности токсоплазмоза для беременных женщин [16, 22, 23, 36, 52]. Он вызывает прерывание беременности в ранние сроки, мертворождение, рождение детей с аномалиями развития и поражением ЦНС и других органов. Примерно 5–7% женщин впервые инфицируются в период беременности. При инфицировании женщин в течение всего периода беременности в среднем рождается 61% здоровых детей и 39% детей с врожденным токсоплазмозом. При первичной инфекции в период беременности в результате присутствия возбудителя в материнской крови (продолжительное время и в достаточно высокой концентрации) возбудитель проникает через фетоплацентарный барьер, особенно в случае его нарушения. Передача возбудителя плоду при остром токсоплазмозе осуществляется в 40–50% случаев, при заражении плода в первом триместре тяжелая форма встречается в 40%, при заражении во втором или третьем триместре — в 17,0–23,0% и в 2,7–5,5% случаев соответственно. Латентная форма заболевания, наоборот, чаще отмечается при заражении плода в третьем триместре — в 68,5–70,0% случаев; при заражении в первом триместре — только в 10%.

Существует единое мнение об угрожаемом влиянии на беременность острой формы токсоплазмоза [3, 6, 7, 22, 44, 45]. При часто встречающемся у беременных инapparантном течении инфекции поражение плода происходит с такой же частотой, как и при манифестном токсоплазмозе. До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о возможности поражения плода при хроническом токсоплазмозе. Вместе с тем, учитывая способность *T. gondii* к персистенции [8, 53], возрастающую частоту иммунодефицитных состояний нельзя исключить, что при беременности, развивающейся у женщин на фоне имеющегося вторичного иммунодефицита, гормональных нарушений и фетоплацентарной недостаточности, а также в случае

течения активной герпетической или цитомегаловирусной инфекции, возможно обострение хронического токсоплазмоза с формированием патологии плода. Высокий риск вертикального пути передачи *T. gondii* при реактивации существует у женщин с ВИЧ-инфекцией [38, 41].

Врожденный токсоплазмоз до настоящего времени представляет собой скрытую проблему, связанную со сложностью прижизненной диагностики [10, 22, 31, 34, 44] и наличием клинико-иммунологических особенностей [3, 4, 5, 23, 24, 45]. Он опасен своими поздними проявлениями: симптомы хориоретинита [42] или неврологические признаки [44] регистрируются в 80–90% случаев. Из числа врожденных форм клинически выраженный токсоплазмоз отмечен у 13% и субклинический — у 26%. Нередко он проявляет себя на первом году жизни ребенка [24, 31, 33].

При приобретенном токсоплазмозе большинство случаев первичного заражения приходится на детский и юношеский возраст с развитием различных клинических форм [12, 30, 33]. У детей регистрируются более частые заболевания острыми формами приобретенного токсоплазмоза, что объясняется недостаточной иммунологической зрелостью организма. Он проявляется обычно общинфекционным синдромом (субфебрилитет, слабость), возможно развитие миокардита и гепатита. Установлена важная роль токсоплазм и с лимфаденопатией: с паразитозом был связан каждый четвертый случай данного синдрома в Омской области [12]. Приобретенный токсоплазмоз у взрослых чаще протекает бессимптомно, что не позволяет своевременно установить заражение, оценить риск развития патологии и провести адекватные лечебные мероприятия [19, 21, 33, 44, 48], при этом установлены особенности течения вирусных гепатитов у лиц, пораженных *T. gondii* [25]. Латентное или хроническое течение инвазии опасно своим мутагенным действием на инфицированный организм и способностью к запуску аутоиммунного процесса. Хронический токсоплазмоз может быть продолжением острой фазы или развиваться как первично-хронический со стадиями обострения и ремиссии. Литературные данные последних лет однозначно свидетельствуют о поражении глаз и мозга в случае реактивации токсоплазмоза [7, 13, 25, 29].

У больных с тяжелым иммунодефицитом, прежде всего у больных СПИДом [27, 39], токсоплазмоз вследствие диссеминации *T. gondii* на фоне иммуносупрессии [40, 53] может давать тяжелое течение по типу «токсоплазменного сепсиса» или энцефалита [9, 13, 26, 35].

У больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации данный паразитоз занимает третье ранговое место среди оппортунистических заболеваний (после туберкулеза и цитомегаловирусной инфекции) [9, 27, 32]. Развитие церебрального токсоплазмоза представляет серьезную угрозу для жизни [14, 25, 47, 49], в том числе на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии [29], и может явиться причиной смерти больных СПИДом [32]. Именно эта форма паразитоза в плане прижизненной диагностики на фоне прогрессирующего иммунодефицита сложна и требует оптимизации [9].

Диагноз токсоплазмоза ставится на основании клинических данных и результатов функциональных исследований при решающем значении лабораторных данных, преимущественно основанной на оценке специфического иммунитета.

Стратегия лабораторной диагностики паразитоза базируется на результатах:

- скрининга (с целью выявления лиц, серопозитивных по отношению к *T. gondii*);
- диагностических исследований, направленных на верификацию диагноза и дифференциальную диагностику между инapparантным токсоплазмозом и носительством (в группах высокого риска).

Показаниями для обследования на токсоплазмоз являются:

1. Подозрение на *врожденный токсоплазмоз* (затяжная желтуха новорожденных, гепатоспленомегалия новорожденных, пороки развития, поражение ЦНС, судороги, гидро- и микроцефалия, микрофтальм, хориоретинит, кальцификаты в головном мозге, олигофрения в сочетании с симптомами поражения глаз, прогрессирующая гидроцефалия, эпилептиформный синдром; сепсис новорожденного, не поддающийся антибактериальной терапии; наличие у матери активно протекающей токсоплазменной инвазии во время беременности, в том числе реактивации).
2. Подозрение на *приобретенный токсоплазмоз* (лимфадениты, особенно шейный и затылочный; длительный субфебрилитет; энцефалит; гепатит и миокардит неясного генеза; хориоретинит, увеит, прогрессирующая близорукость; лихорадка неясного генеза).
3. Акушерско-гинекологическая патология и наличие отягощенного акушерского анамнеза при текущей беременности и перед ее планированием (бесплодие, синдром потери плода, преждевременные роды, мертворождение, патология

плода, многоводие, угроза прерывания беременности).

4. Наличие вторичных иммунодефицитов.
5. Наличие ВИЧ-инфекции.
6. Беременные женщины (скрининг).

Лабораторная диагностика токсоплазмоза включает комплекс лабораторных тестов [2, 4, 6, 7, 10, 28, 34, 36, 37, 43]:

— *прямых*, направленных на выявление возбудителя, его антигенов или ДНК (*паразитологический метод, реакция иммунофлюоресценции — РИФ, полимеразная цепная реакция — ПЦР*),

— *непрямых (серологических)*, направленных на выявление специфических антител классов IgM, IgA, IgG в иммуноферментном анализе (*ИФА*) и антител к отдельным белкам паразита в иммуноблоте (*Line-blot*) — с целью подтверждения специфичности и установления фазы инфекционного процесса.

Провести идентификацию токсоплазм непосредственно в тканях или жидкостях пациента (крови, ликвора и биоптатов лимфатических узлов), либо опосредованно после введения их мышам или кошкам (биопроба с получением результата через 6 недель после заражения), либо на тканевых культурах позволяет *паразитологический метод*.

Антигены *T. gondii* в исследуемом материале: крови, спинномозговой жидкости, биоптате, патологоанатомическом материале выявляют при наличии специфического свечения в *реакции иммунофлюоресценции*. Чаше обнаруживаются эндоzoиты, имеющие форму полумесяца с закругленным задним концом и размер 2–4 мкм x 4 мкм, что указывает на острую стадию токсоплазменного процесса. В головном мозге, сетчатке глаза, в мышечных органах можно обнаружить цисты, имеющие шарообразную или удлинённую форму, плотную оболочку и наполненные цистозoитами; при отсутствии воспалительной реакции это характерно для хронической стадии заболевания. Обнаружение антигенемии может наблюдаться в острой фазе токсоплазмоза, причем даже с первых дней инфекции; что подтверждает ценность этих исследований для ранней диагностики, либо при развитии сепсиса паразитарной этиологии.

ПЦР позволяет обнаружить генетический материал токсоплазм в крови, ликворе и биоптатах и имеет высокое диагностическое значение при остром и врожденном токсоплазмозе, а также при мониторинге у больных СПИДом, при этом детекция ДНК *T. gondii* в крови и (или) в ликворе однозначно указывает на развитие паразитоза. Диагностическая ценность ПЦР повышается при сочетании с серологическими методами.

ИФА широко используется при перинатальном скрининге и для верификации диагноза, позволяет выявлять в сыворотке (плазме) и в спинномозговой жидкости специфические антитела (чаще всего определяют антитела классов *IgM* и *IgG* к *T. gondii*). Параллельное присутствие *IgM* и *IgG* однозначно свидетельствует в пользу острой инфекции. Для исключения ложноположительного результата по *IgM* за счет перекрестной реакции (чаще бывает у беременных женщин), а также при отсутствии *IgM* на фоне положительного результата по *IgG*-ответу целесообразно использовать дополнительные тесты (*выявление IgA и низкоавидных IgG*) [10, 45, 48, 52].

Возможны серонегативные случаи у новорожденных и детей раннего возраста, а также у лиц с выраженным иммунодефицитом (в том числе у ВИЧ-инфицированных), что обосновывает использование прямых методов лабораторной диагностики. У иммунодефицитных больных повышение уровня *IgG*-антител и выявление специфических *IgM* наблюдается редко. У пациентов с иммунодефицитами, в том числе у новорожденных и детей раннего возраста, у которых варьирует антителообразование и часто не обнаруживаются *IgM*, порой единственным доказательством токсоплазмоза может стать определение эндоzoитов, ДНК или антигенных компонентов в ткани мозга или спинномозговой жидкости при использовании РИФ или ПЦР.

Включение в алгоритм обследования пациентов теста на наличие токсо-IgA позволяет установить подострое течение и реактивацию (*при мониторинге*). Он может эффективно использоваться для *ранней диагностики как врожденного, так и приобретенного токсоплазмоза*. Отрицательный результат исследования на наличие специфических *IgA* в динамике обычно указывает на завершение активного процесса и эффективную терапию. Вместе с тем, как показал наш опыт, в ряде случаев возможно его длительное выявление, что имеет место у лиц с выраженным иммунодефицитом, а также при глазной форме токсоплазмоза и, как правило, при микст-инфекции (в сочетании с активно протекающей цитомегаловирусной инфекцией). Для подтверждения специфичности целесообразно тестирование сыворотки крови на наличие антител к отдельным антигенам паразита в иммуноблоте [9, 37].

При первичной постановке диагноза (особенно у беременных женщин) *выявление низкоавидных IgG-антител* в сыворотке крови с расчетом *индекса авидности (ИА)* позволяет установить *первичную инфекцию* (предположить срок инфицирования). Постановка дан-

ного теста вполне оправдана в тех случаях, когда не выявляются специфические IgM. Его повторное определение при мониторинге токсоплазмоза, а также для оценки эффективности лечения нецелесообразно, поскольку при применении противопаразитарных препаратов и в результате активации иммунной системы происходит образование низкоавидных антител, приводит к снижению ИА.

Особую проблему представляет лабораторная диагностика состояний, сопровождающихся поражением ЦНС (менингоэнцефалит, энцефалит, прогрессирующая гидроцефалия, кисты мозга), особенно у детей первого года жизни и у ВИЧ-инфицированных лиц. В таком случае приоритетным является исследование ликвора на наличие ДНК (либо антигенов) *T. gondii* с его параллельным тестированием на наличие специфических IgA и (или) IgG. Проведенными исследованиями [9, 10] показана эффективность выявления антипаразитарных антител IgA для мониторинга реактивации инвазии, в том числе для диагностики врожденного токсоплазмоза и при церебральной форме, особенно у больных ВИЧ-инфекцией с низким уровнем IgG в сыворотке крови.

Дополнительную информацию о специфическом прогрессирующем поражении мозга (в том числе и при врожденной патологии) можно получить при параллельном тестировании сыворотки крови и спинномозговой жидкости на наличие IgG с расчетом индекса LSQ и CSQ (соотношение антител в ликворе и сыворотке крови с учетом содержания альбумина $> 1,5$). Ввиду продукции антител в ЦНС при различных патологических состояниях (при множественной миеломе или при рассеянном склерозе) для уточнения интратекальной продукции специфических IgG пользуются диаграммой Рейбера (1991 г.) с определением индекса CSQ, и при расчете учитывается концентрация альбумина, который нарабатывается только в печени, но не интратекально. При церебральном токсоплазмозе этот коэффициент будет возрастать, что имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Наличие токсо-IgG и (или) IgA при отрицательном результате исследования ликвора в ПЦР может свидетельствовать о наличии очага вдали от ликворонесущих путей.

Наряду с использованием лабораторных методов, направленных на подтверждение (исключение) паразитоза с установлением фазы инфекционного процесса, рекомендуется применение методов, направленных на оценку состояния иммунной системы, поскольку развитие токсоплазмоза происходит на фоне иммуносупрессии с включением компенса-

торных механизмов защиты и определяется состоянием Т-клеточного звена [13, 15, 28, 39, 40, 51]. М.Г. Авдеевой и А.А. Кончаковой предложено использование цитохимических методов для установления активности клеток лимфоцитарно-макрофагальной системы у больных хроническим приобретенным [1, 2]. Реакции гуморального иммунитета играют соподчиненную роль: при этом эффективность защитных реакций макроорганизма зависит в значительной степени от характера паразитирования возбудителя и состояния различных звеньев иммунной системы [17, 19, 34, 40, 46]. Одним из перспективных подходов к терапии токсоплазмоза может явиться изучение синтеза цитокинов, отражающее текущее состояние иммунной системы и развитие защитных реакций [18, 46]. Согласно современным представлениям формирование хронических форм и иммунопатогенез реактивации хронического токсоплазмоза зависит от поляризации Th1- и Th2-типов иммунного ответа в сторону Th2 (за счет снижения уровня IFN γ) с последующей активацией синтеза значительных количеств IL-4 и сопряженной с этим поликлональной активацией В-лимфоцитов с гиперпродукцией неспецифических антител, которые в присутствии комплемента элиминируют межклеточное пространство от паразита, но не способны лизировать инвазированные *T. gondii* клетки [19, 39, 46]. В этой связи изучение цитокиновой системы как одной из регуляторных систем, поддерживающей гомеостаз организма, у лиц, инфицированных *T. gondii*, имеет особый практический интерес, позволяющий оптимизировать лечение больных с различными формами токсоплазмоза.

Проведенные нами исследования показали, что у детей первого года жизни с прогрессирующей гидроцефалией, развившейся вследствие перенесенной внутриутробной инфекции, отмечается наличие воспалительного процесса, сопровождающегося высоким содержанием хемокина IL-8 в ликворе, что позволяет дифференцировать текущую инфекцию от гипоксического поражения мозга и обосновывает изменение тактики лечения пациентов.

Получены новые знания о состоянии цитокиновой системы при ВИЧ-инфекции [9, 51]. Так, при обследовании больных СПИДом с церебральным токсоплазмозом установлено наличие закономерностей при изучении уровня интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови: повышенный уровень IL-6 отмечен у 100% пациентов и прямо коррелировал с количеством лейкоцитов, а у ВИЧ-инфицированных с осложнениями иной этиологии установлена

обратная корреляционная связь между повышенным уровнем IL-6 и количеством лейкоцитов [9].

Таким образом, важная роль *T. gondii* в формировании врожденной и приобретенной патологии, полиморфизм клинических проявлений, преобладание инаппарантных форм болезни, трудности в установлении фазы инфекционного процесса и оценке рисков развития заболевания, особенно у беременных и у больных ВИЧ-инфекцией, определяют приоритетность лабораторных исследований при верификации диагноза и мониторинге, показывают ценность иммунологических методов с оценкой состояния не только специфического иммунитета и Т-клеточного звена, но и цитокиновой системы, а также обосновывают необходимость совершенствования методологии лабораторной диагностики и разработки системы диагностики и профилактики токсоплазмоза [9].

Список литературы

1. Авдеева М.Г. Клиническое значение иммуноцитохимических показателей больных токсоплазмозом // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2008. — № 2. — С. 52–54.
2. Авдеева М.Г., Кончакова А. А. Цитохимическая активность клеток лимфоцитарно-макрофагальной системы у больных хроническим приобретенным токсоплазмозом // Клин. лаб. диагностика. — 2008. — № 7. — С. 32–34.
3. Андреева Е.И. Врожденный токсоплазмоз // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2006. — № 1. — С. 49–52.
4. Барычева Л.Ю., Орехов К.В. Клинико-иммунологические особенности врожденного токсоплазмоза у детей первого года жизни // Иммунология. — 2004. — № 6. — С. 358–361.
5. Барычева Л.Ю. Клинические и иммунологические особенности врожденного токсоплазмоза // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 2. — С. 55–59.
6. Грачева Л.И. Проблема токсоплазмоза // Педиатрия. — 1999. — № 4. — С. 83–86.
7. Гончаров Д.Б. Токсоплазмоз: роль в инфекционной патологии человека и методы диагностики // Мед. паразитология и паразитар. болезни. — 2005. — № 4. — С. 52–58.
8. Гончаров Д.Б. Значение персистенции *Toxoplasma gondii* в клинической патологии человека // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2006. — № 4. — С. 92–97.
9. Губарева Е.В., Тишкевич О.А. Гончаров Д.Б., Кобец Н.В., Долгих Т.И., Магда Н.А., Перегудова А.Б., Пархоменко Ю.Г. Разработка подходов к созданию системы диагностики и профилактики токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 4. — С. 60–65.
10. Долгих Т.И. Лабораторная диагностика — основа информационного обеспечения диагностического процесса при оппортунистических инфекциях // Клин. лаб. диагностика. — 2008. — № 1. — С. 49–51.
11. Долгих Т.И., Запарий Н.С., Кадцына Т.В., Калинин А.В. Эпидемиологический и клинико-иммунологический мониторинг токсоплазмоза в Омской области // Мед. паразитология и паразитар. болезни. — 2008. — № 1. — С. 19–22.
12. Долгих Т.И., Магда Н.А., Смаковский А.Ю., Носкова Ф.В. Значение *Toxoplasma gondii* в развитии лимфаденопатий у детей // Дет. инфекции. — 2010. — Т. 9, № 2. — С. 64–65.
13. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Канорский А.И., Тишкевич О.А. Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2001. — № 1. — С. 28–31.
14. Ермак Т.Н., Аляева М.Д., Шахгильдян В.И., Груздев Б.М. Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2004. — № 4. — С. 27–29.
15. Железникова Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегия обеих сторон // Мед. иммунология. — 2006. — Т. 8, № 5–6. — С. 597–614.
16. Землянский О.А. О сероэпидемиологии токсоплазмоза у беременных женщин и новорожденных // Мед. паразитология и паразитар. болезни. — 2004. — № 3. — С. 40–42.
17. Казанцев А.П. Токсоплазмоз. — Л.: Медицина, 1985. — 168 с.
18. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб: Издательство «Фолиант», 2008. — 552 с.
19. Лобзин Ю.В., Калинина Н.А., Васильев В.В., Сысоев К.А. Иммуномодуляция токсоплазмином в лечении хронического токсоплазмоза // Мед. иммунология. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 299–304.
20. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Васильев В.В. Клинико-морфологические особенности латентных форм хронических гепатитов В и С у лиц, инфицированных *Toxoplasma gondii* // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2003. — № 2. — С. 22–26.
21. Лобзин Ю.В., Васильев В.В. Приобретенный токсоплазмоз: критерии диагностики и принципы лечения // Рос. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 43–45.
22. Лобзин Ю.В., Васильев В.В. Токсоплазмоз у беременных: клинические проявления, терапия и медикаментозная профилактика врожденного токсоплазмоза // Рос. мед. журн. — 2001. — № 5. — С. 40–41.

23. Матвиенко Н.А. Профилактика врожденного токсоплазмоза // *Акушерство и гинекология*. — 2007. — № 1. — С. 50–53.
24. Орехов К.В., Барычева Л.Ю. Особенности врожденного токсоплазмоза у детей первого года жизни // *Сибирский мед. журн.* — 2004. — № 1. — С. 63–65.
25. Пашанина Т.П., Напалкова Г.М., Корсакова И.И., Мананков В.В. Распространение токсоплазмоза и методы его лабораторной диагностики // *Мед. паразитология и паразитар. болезни*. — 2005. — № 1. — С. 51–54.
26. Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И., Гончаров Д.Б., Ермак Т.Н., Тишкевич И.М., Шипулина О.Ю., Горлова Н.В., Груздев Б.М. Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией // *Терапевтический архив*. — 2007. — Т. 79, № 11. — С. 36–39.
27. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. — М., ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 488 с.
28. Прозоровский С.В., Тартаковский И.С. Возбудители оппортунистических инфекций — роль в инфекционной патологии человека и методы лабораторной диагностики // *Клин. лаб. диагностика*. — 1998. — № 2. — С. 24, 33–35.
29. Рахманова А.Г., Сизова Н.В., Романова Е.И., Москвина Е.А., Степанова Е.В., Каргальцева И.В., Евсеева И.Д. Токсоплазменный менингоэнцефалит при ВИЧ-инфекции на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии // *Эпидемиология и инфекц. болезни*. — 2002. — № 6. — С. 49–50.
30. Самодова О.В., Вальков А.Ю., Титова Л.В. Клиника токсоплазмоза у детей // *Эпидемиол. и инфекц. болезни*. — 2002. — № 4. — С. 46–47.
31. Тодоров С.С. Патоморфологическая характеристика врожденного токсоплазмоза у детей первого года жизни // *Мед. паразитология и паразитар. болезни*. — 2007. — № 2. — С. 29–32.
32. Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Пархоменко Ю.Г. Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве // *Эпидемиология и инфекц. болезни*. — 2004. — № 4. — С. 42–46.
33. Ушакова Г.М., Иванова В.В., Аксенов О.А. Новые патогенетические закономерности в динамике токсоплазменной инфекции у детей // *Детские инфекции*. — 2005. — № 4. — С. 7–10.
34. Чебуркин А.В., Мороз Б.В. Оценка серологических тестов на токсоплазмоз у детей и их матерей // *Педиатрия*. — 2000. — № 6. — С. 46–49.
35. Alfonso Y., Fraga J., Fonseca C., Jiménez N., Pinillos T., Dorta-Contreras A.J., Cox R., Capó V., Pomier O., Bandera F., Ginorio D. Molecular diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in cerebrospinal fluid from AIDS patients // *Cerebrospinal Fluid Res.* — 2009. — Vol. 6, N 6. — P. 2.
36. Bessières M.H., Berrebi A., Cassaing S., Fillaux J., Cambus J.P., Berry A., Assouline C., Ayoubi J.M., Magnaval J.F. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. — 2009. — Vol. 104, N 2. — P. 389–392.
37. Carvalho F.R., Silva D.A., Cunha-Júnior J.P., Souza M.A., Oliveira T.C., Béla S.R., Faria G.G., Lopes C.S., Mineo J.R. Reverse enzyme-linked immunosorbent assay using monoclonal antibodies against SAG1-related sequence, SAG2A, and p97 antigens from *Toxoplasma gondii* to detect specific immunoglobulin G (IgG), IgM, and IgA antibodies in human sera // *Clin. Vaccine Immunol.* — 2008. — Vol. 15, N 8. — P. 1265–1271.
38. Cruz M.L., Cardoso C.A., Saavedra M.C., Santos E.D., Melino T. Congenital toxoplasmosis infection in an infant born to an HIV-1-infected mother // *Braz. J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 11, N 6. — P. 610–611.
39. Denkers E.Y., Gazzinelli R.T. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1998. — Vol. 11, N 4. — P. 569–588.
40. Djurkovic-Djakovic O. Toksooplazmoza i imunosupresija. // *Srp. Arh. Celok. Lek.* — 1998. — Vol. 126, N 5–6. — P. 197–203.
41. Fernandes R.C., Vasconcellos V.P., Araújo L.C., Medina-Acosta E. Vertical transmission of HIV and toxoplasma by reactivation in a chronically infected woman. // *Braz. J. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 13, N 1. — P. 70–71.
42. Freeman K., Tan H.K., Prusa A., Petersen E., Buffolano W., Malm G., Cortina-Borja M., Gilbert R. Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 121, N 5. — P. 1215–1222.
43. Genot S., Franck J., Forel J.M., Rebaudet S., Ajzenberg D., de Paula A.M., Dardé M.L., Stein A., Ranque S. Severe *Toxoplasma gondii* I/III recombinant-genotype encephalitis in a human immunodeficiency virus patient // *J. Clin. Microbiol.* — 2007. — Vol. 45, N 9. — P. 3138–3140.
44. Gilbert R., Tan H.K., Cliffe S., Guy E., Stanford M. Symptomatic toxoplasma infection due to congenital and postnatally acquired infection // *Arch. Dis. Child.* — 2006. — Vol. 91, N 6. — P. 495–498.
45. Hedman K., Lappalainen M., Seppala I., Makela O. Recent primary toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG // *J. Inf. Dis.* — 1989. — Vol. 159. — P. 736–740.
46. Hunter C.A., Subauste C.S., Remington J.S. The role of cytokines in toxoplasmosis // *Biotherapy*. — 1994. — Vol. 7, N 3–4. — P. 237–247.

47. Ho Y.C., Sun H.Y., Chen M.Y., Hsieh S.M., Sheng W.H., Chang S.C. Clinical presentation and outcome of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* — 2008. — Vol. 41, N 5. — P. 386–392.
48. Leite M., Siciliano S., Rocha L.S., Justa M.T., César K.R., Granato C.F. Correlation between specific IgM levels and percentage IgG-class antibody avidity to *Toxoplasma gondii* // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* — 2008. — Vol. 50, N 4. — P. 237–242.
49. Luft B.L., Remington J.S. Toxoplasmic encephalitis in AIDS // *Clin. Infect. Dis.* — 1992. — N 15. — P. 211–222.
50. Nissapatorn V. Lessons learned about opportunistic infections in southeast Asia // *Southeast. Asian J. Trop. Med. Public Health.* — 2008. — Vol. 39, N 4. — P. 625–641.
51. Prigione I., Facchetti P., Ghiotto F., Tasso P., Pistoia V. *Toxoplasma gondii*-specific CD4⁺ T cell clones from healthy, latently infected humans display a Th0 profile of cytokine secretion // *Eur. J. Immunol.* — 1995. — Vol. 25, N 5. — P. 1298–1305.
52. Reis M.M., Tessaro M.M., D'Azevedo P.A. Toxoplasma-IgM and IgG-avidity in single samples from areas with a high infection rate can determine the risk of mother-to-child transmission // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* — 2006. — Vol. 48, N 2. — P. 93–98.
53. Williams S.L., Burton E.C. Disseminated toxoplasmosis in a patient with undiagnosed AIDS // *Proc. (Bayl Univ Med Cent).* — 2009. — Vol. 22, N 1. — P. 20–22.