

УДК 616.993.192.1- 576.8

ТОКСОПЛАЗМОЗ: ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ

В.П. Андреев

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Токсоплазмоз – распространенная паразитарная болезнь человека, характеризующаяся признаками хронической интоксикации, поражением нервной, сердечно-сосудистой и ретикулоэндотелиальной систем. Этой болезнью подвержены дети до пяти лет, а также лица с дефектами иммунитета. Токсоплазмоз представляет опасность для беременных женщин т.к. возможна передача возбудителя через плаценту плоду с последующим поражением его органов и систем.

Ключевые слова: токсоплазмоз, токсоплазма (*Toxoplasma gondii*).

Toxoplasmosis is a widespread parasitic disease of man that is characterized by signs of chronic intoxication and lesions of the nervous, cardiovascular and reticuloendothelial systems. People, who are the most likely to develop toxoplasmosis include children under 5 years and persons with weakened cell or humoral immunity. Toxoplasmosis presents a danger to pregnant women, who catch infection during their pregnancy because transplacental transmission of the parasite to the fetus may occur.

Key words: toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*

Этиология

Возбудитель токсоплазмоза – облигатный внутриклеточный паразит *Toxoplasma gondii*. Наименование рода *Toxoplasma* (греч. toxon – дуга, + plasma – оформленное) определяется формой паразита в виде полумесяца, или дольки апельсина на стадии быстрого размножения в клетках промежуточного хозяина. Токсоплазма – представитель типа Споровики, класса Кокцидиеобразные, отряда Кокцидии.

Возбудитель токсоплазмоза открыт в 1908 году Ш. Николлем и Л. Мансо, обнаружившими его в Тунисе у грызунов вида гондии. В 1923 году чешский исследователь Я. Янку обнаружил токсоплазмы в глазу умершего ребенка, доказав тем самым восприимчивость людей к заражению этим паразитом. Первый случай врожденного токсоплазмоза человека описали Вольф и Пейджи в 1939 году.

Токсоплазмы существуют в трех основных формах: ооцист, тахизоитов и брадизоитов. Ооцисты являются продуктами половой стадии развития паразита и формой длительного (до пяти лет) сохранения паразита во внешней среде. Они образуются в эпителии кишечника животных семейства кошачьих и с испражнениями выводятся из организма. Тахизоиты (греч. tachys – быстрый) – токсоплазмы, быстро размножающиеся бесполом путем в клетках промежуточного хозяина. В русскоязычной литературе эту форму паразита часто называют эндозоидами. Ритм бесполого размножения паразитов при первом заражении и остром течении токсоплазмоза может быть быстрым (3-5 часов). Быстро размножающиеся токсоплазмы-тахизоиты имеют форму полумесяца с закругленным задним концом и размеры 2-4x4-7 мкм. При появлении антител в крови ритм размножения та-

хизоитов замедляется до 10-15 и более часов. Медленный темп размножения паразита приводит к образованию токсоплазм-брадизоитов (греч. bradis – медленный).

Брадизоиты имеют удлинненную форму, ядра значительно смещены к заднему концу тела. Оболочка их клеток содержит особые белки, позволяющие им внедряться в эпителиальные клетки кишечника кошки. Скопление брадизоитов образует цисту с плотной оболочкой, состоящую из иммунокомпетентных клеток организма хозяина. Размер цист достигает 50-200 мкм, а количество брадизоитов в них – 5-10 тысяч и более. Цисты с брадизоитами сохраняются неопределенно долго в головном мозге, сетчатке глаза или мышцах, где иммунный барьер слабее. Здесь они либо подвергаются обызвествлению, либо разрушаются с выходом токсоплазм и проникновением их в здоровые клетки, что влечет за собой рецидив заболевания. Этому способствует наличие иммунодефицитных состояний у людей.

Жизненный цикл токсоплазмы характерен для споровиков. В нем чередуются стадии множественного деления (шизогонии), гаметогонии и спорогонии. Половой путь размножения (гаметогония) происходит только в организме животных семейства кошачьих. Поэтому в синантропном очаге кошка является потенциальным источником и главным распространителем инфекции. Заражение кошки происходит при поедании больных грызунов (зараженные мыши и крысы менее осторожны), зараженных птиц или инвазированного мяса домашних животных. Следует отметить, что самки кошек заражаются токсоплазмозом значительно чаще по сравнению с самцами. Это связано с тем, что они активно участвуют в добычании мы-

шевидных грызунов, которые служат резервуаром возбудителя в природе. В пищеварительном тракте кошки под действием протеолитических ферментов желудка и тонкого кишечника стенки тканевых цист разрушаются с высвобождением токсоплазм. Паразиты проникают в эпителиальные клетки кишечника, где они размножаются путем множественного деления с образованием мерозоитов. Часть мерозоитов преобразуется в мужские и женские половые клетки. В результате слияния гамет образуются зиготы (ооцисты), заключенные в плотную оболочку. Следует отметить, что некоторая часть токсоплазм проникает вглубь кишечной стенки и начинает развиваться и распространяться гематогенно и лимфогенно по всему организму кошки. Весь цикл репродукции токсоплазм занимает 1-3 недели.

Из организма кошек ооцисты выделяются с фекалиями в окружающую среду, попадают в почву, воду, на растения, на предметы обихода, руки. При благоприятных условиях в ооцисте через 1-5 дней происходит спорогония, т.е. деление зиготы под оболочкой. В результате образуются две спороцисты, а затем в каждой спороцисте – четыре спорозоиота (всего восемь спорозоитов). Ооцисты хорошо сохраняются в почве в течение нескольких лет.

Промежуточные хозяева (грызуны, зерноядные птицы, травоядные млекопитающие) берут пищу с поверхности почвы, которая может быть загрязнена фекалиями зараженных кошек, содержащими ооцисты. Ооцисты вместе с пищей попадают в кишечник промежуточного хозяина, где из них высвобождаются спорозоиты. Они проходят через кишечную стенку и активно поглощаются макрофагами. Фагоцитоз носит незавершенный характер (не происходит гибели паразита). Возбудитель диссеминирует по лимфатическим сосудам с макрофагами. В цитоплазме макрофагов начинается бесполое размножение путем деления паразита надвое, в результате чего образуется две, четыре, восемь и более дочерних особей. На поздних этапах размножения макрофаги погибают и высвободившиеся паразиты инвазируют в клетки печени, селезенки, лимфатических узлов, нервной системы, глаз, скелетных мышц, миокарда, в которых также происходит бесполое размножение.

Способностью проникать в клетку обладают только бесполое стадии развития токсоплазмы (спорозоиты, тахи- и брадизоиты). Все эти формы паразита наряду с характерными органеллами содержат уникальный комплекс структур: микронемы, роптрии и плотные гранулы. Эти структуры имеют прямое отношение к процессу внедрения паразита в клетку и предотвращения от переваривания лизосомами клетки-хозяина. Проникновение

зоита в клетку хозяина происходит «щадящим путем» по типу фагоцитоза – без разрыва клеточной мембраны, благодаря чему зараженная клетка продолжает нормально функционировать. Проникновение паразита начинается с впячивания плазматической мембраны клетки-хозяина и образования паразитофорной (паразитонесущей) вакуоли. При этом паразит изменяет структуру мембраны паразитарной вакуоли (резкое сокращение интегральных белков, избирательное удаление некоторых белков, встраивание новых белков и липидов). В связи с этим лизосомы клетки-хозяина теряют способность сливаться с паразитофорными вакуолями и переваривать их содержимое, т.е. находясь внутри паразита.

Иммунитет

Абсолютное большинство людей резистентно к токсоплазмозу, так как организм человека с полноценным иммунитетом легко справляется с токсоплазмами. Токсоплазмы вызывают интенсивный клеточно-опосредованный иммунный ответ. Важная роль в этом процессе принадлежит дендритным клеткам, от регулирующей функции которых во многом зависит исход инвазии, вызванной *Toxoplasma gondii*. Дендритные клетки вырабатывают интерлейкин 12 (ИЛ-12), который оказывает негативное влияние на рост паразитов на стадии тахизоитов и направляет дифференцировку CD4⁺ Т-лимфоцитов в направлении Th1 клеток. Наиболее важным цитокином, регулирующим рост токсоплазмы у человека является интерферон-γ. Вскоре после заражения организм начинает вырабатывать антитела класса IgM (ранние антитела), которые циркулируют в организме не более одного года. Вслед за IgM в крови появляются IgG, которые сохраняются всю жизнь. Определение количества антител в крови позволяет судить о сроке заражения.

У лиц с нормальной иммунной системой токсоплазмоз протекает латентно или проявляется в виде разнообразных неспецифических симптомов. Может быть недомогание, субфебрилитет, фарингит, миалгии, увеличение периферических лимфоузлов и др. У пациентов с иммунодефицитными состояниями токсоплазмоз может приводить к некротизирующему энцефалиту, эндокардиту, пневмонии. Есть данные, что у 40% больных со СПИДом развивается токсоплазмозный энцефалит.

Особенностью врожденного токсоплазмоза является развитие генерализованной (48%), менингоэнцефалической (23%) и энцефалической (30%) форм заболевания с высокой смертностью (44%) и инвалидизацией детей (73%), затяжным течением процесса с исходом в вялотекущий хронический энцефалит (40%), формированием хронического гепатита (51%). Наиболее тяжелые поражения

наблюдаются при инфицировании матери в 1-м триместре беременности. При заражении беременной женщины в более поздние сроки токсоплазмоз у детей может проявляться через месяцы или годы. Нарастающая гидроцефалия (водянка головного мозга) может обнаружиться к концу 1-го года жизни, имбецильность (средняя степень слабоумия) может стать очевидной к 10-12 годам.

Поражение глаз часто развивается при врожденной форме токсоплазмоза и значительно реже – приобретенной. Признаками вовлечения органа зрения в патологический процесс являются снижение остроты зрения, нередко на один глаз, воспаление сетчатки и сосудистой оболочки глаза.

Классификация токсоплазмоза

I. По способу инфицирования:

1. Приобретенный токсоплазмоз.
2. Врожденный токсоплазмоз.

II. По клиническим проявлениям:

1. Первично-латентная форма.
2. Острый токсоплазмоз.
3. Первично-хроническая форма (выраженная и стертая).
4. Вторично-хроническая форма (выраженная и стертая).
5. Вторично-латентная форма (с резидуальными явлениями или без них).

Эпидемиология

Токсоплазмозная инвазия у людей встречается повсеместно, на всех континентах и во всех климатогеографических зонах. Распространенность токсоплазмоза выше на территориях с жарким и влажным климатом, а также среди сельского населения. Согласно данным иммунологических исследований в мире токсоплазмами инфицировано более 500 млн. человек. В средней полосе России инфицированность составляет в среднем 15-25%, в том числе в Москве – 25%. Число случаев врожденного токсоплазмоза колеблется от 1 на 1000 до 1 на 10000 новорожденных. Кроме человека, токсоплазма поражает более 300 видов животных и 60 видов птиц.

Существуют природные и синантропные очаги приобретенного токсоплазмоза. В природных очагах циркуляция возбудителя происходит в основном по цепи жертва – хищник, в которой окончательным хозяином являются представители семейства кошачьих, а промежуточным – многочисленные млекопитающие животные и птицы. В природных очагах люди заражаются редко. В синантропных очагах возбудитель токсоплазмоза циркулирует при участии кошек как окончательных хозяев, у которых происходит половое размножение паразита. Среди промежуточных хозяев наиболее пораженными оказываются свиньи, овцы, кролики,

куры, мыши, а из диких птиц – воробьи. Домашние млекопитающие и синантропные птицы инвазированы токсоплазмами значительно чаще, чем дикие. Человек для токсоплазмы является промежуточным хозяином; в его клетках токсоплазма размножается бесполом путем.

Основными источниками токсоплазмозной инфекции у человека являются домашние животные. Из домашних плотоядных ведущее значение имеет кошка-распространитель ооцист токсоплазм во внешней среде. Важную эпидемиологическую роль в заражении людей токсоплазмозом играют с/х животные, в мясе которых могут содержаться цисты токсоплазм, а также выделения при родах больных животных. В Центральном районе Российской Федерации исследование на токсоплазмоз сельскохозяйственных животных выявило антитела к *Toxoplasma gondii* у 31% свиней, 21,5% голов крупного рогатого скота, 23% овец, 26% кур; у 40% собак, 80% взрослых бродячих и 39% домашних кошек.

Заражение человека происходит алиментарным путем при проникновении ооцист или тканевых цист (при употреблении сырых или полусырых мясных продуктов, но чаще с невымытыми овощами и фруктами), реже через кожу (при разделке туш, работах с лабораторным материалом) и трансплацентарно у беременных (в среднем 1:2700 нормальных родов). Женщины обычно заражены несколько чаще, чем мужчины, вследствие привычки многих из них дегустировать сырой мясной фарш.

Клиника

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 токсоплазмозом и выявляется, как правило, при серологическом обследовании. Эти лица не нуждаются в каких-либо терапевтических мероприятиях. В зависимости от выраженности снижения иммунитета у 1-3% инфицированных людей возможно развитие первичнохронического токсоплазмоза и очень редко (0,002%) острой формы токсоплазмоза. Первично-латентный токсоплазмоз может трансформироваться в эти клинические формы под влиянием ряда факторов, таких как перенесенные острые инфекционные заболевания, ВИЧ-инфекция, длительный прием глюкокортикостероидов или цитостатических препаратов, хронический психоэмоциональный стресс, беременность.

Острый токсоплазмоз, развившийся в результате первичного инфицирования, начинается остро и протекает с выраженной интоксикацией, высокой лихорадкой и поражением ЦНС по типу менин-

гита (менингоэнцефалита). Отмечаются сильная головная боль, рвота, менингеальный синдром, судороги, моноплегии, гемиплегии, неврит зрительных нервов. Часто беспокоят чувство ломоты, мышечные и суставные боли. В начале болезни серологические реакции и внутрикожная аллергическая проба с токсоплазмозом отрицательные. Больные заторможены, нарушается сон, возможны галлюцинации. Может наблюдаться генерализованная лимфоаденопатия. У части больных на 4-7-й день болезни появляется макулезная сыпь по всему телу. На 4-5-й неделе болезни возможно развитие миокардита. Заболевание протекает тяжело и может закончиться летальным исходом.

Клинические проявления первично- и вторично-хронического токсоплазмоза сходны. Заболевание начинается постепенно. Больные жалуются на общую слабость, аденамию, плохой аппетит, нарушение сна, снижение памяти и интереса к окружающему. Наиболее характерным признаком хронического токсоплазмоза является длительный субфебрилитет, не поддающийся обычным средствам терапии. Увеличение лимфоузлов (шейных, затылочных, подмышечных, паховых) – второй по частоте признак хронического токсоплазмоза. Поражение ЦНС протекает чаще всего в виде базального арахноидита, развиваются церебральная гипертензия, дизэнцефальный синдром, вегетососудистые нарушения, возможны эпилептиформные припадки.

Больные жалуются на боли в мышцах: икрожных, бедренных, поясничных. Беспокоят боли в области сердца, сердцебиение. У 90% больных выявляются изменения на ЭКГ, характерные для миокардиодистрофии, возможно развитие миокардита. Довольно частым симптомом является гепатомегалия. Характерно поражение глаз в виде хориоретинитов, увеитов. Хронический токсоплазмоз протекает волнообразно. Периоды обострения сменяются кратковременными ремиссиями, во время которых клинические проявления болезни стихают, а работоспособность больных улучшается.

Врожденный токсоплазмоз встречается достаточно редко и протекает в виде острой, латентной и хронической форм. При инфицировании в первом триместре беременности острый врожденный токсоплазмоз развивается в 15-20% и протекает тяжело, с генерализацией инфекции, проявлениями энцефалита, интерстициальной пневмонии, экзантемой, желтухой. Энцефалит, хориоретинит, экзантема и кальцификаты в веществе головного мозга – характерный симптомокомплекс врожденного токсоплазмоза. Заболевание может быстро прогрессировать и закончиться летальным исходом в первые недели жизни. В ряде случаев острота про-

цесса стихает и развивается вторично-хронический токсоплазмоз, протекающий с общеинфекционными симптомами и поражением ЦНС: отставание умственного развития, гидро- и микроцефалия, эпилептиформные припадки, парезы, параличи, хориоретинит.

При инфицировании женщины в третьем триместре беременности чаще всего формируются латентный или первичнохронический токсоплазмоз, не угрожающие жизни ребенка и не вызывающие задержку нервно-психического развития у детей.

Лабораторная диагностика

Выявление возбудителя проводят микроскопией полученных образцов, а также путем выделения токсоплазм из биоптатов и биологических жидкостей с последующим культивированием на 10-11-й суточных куриных эмбрионах или клетках HeLa. Наибольшую ценность имеет выделение токсоплазм, полученных от животных, зараженных клиническим материалом. Белым мышам парентерально вводят кровь лиц, подозрительных на наличие токсоплазм, что помогает выявить острую форму болезни микроскопией образцов тканей зараженных животных. В лечебных учреждениях наиболее доступны серологические тесты на выявление возбудителя.

Для прижизненной диагностики токсоплазмоза применяют серологические методы исследования, позволяющие обнаружить наличие специфических антител в сыворотке крови обследуемых: реакцию связывания комплемента (РСК), реакцию прямой иммунофлюоресценции (РНИФ), реакцию непрямой агглюцинации (РА), реакцию иммуноферментного анализа (ИФА). Иммуноферментный анализ популярен как метод серодиагностики токсоплазмоза во многих странах. Он привлекателен высокой чувствительностью (93-100%) и специфичностью, доступностью, автоматизацией процесса исследования. Большие возможности для индикации паразита имеет разработанная тест-система для выявления ДНК *Toxoplasma gondii* методом ПЦР с праймерами, специфичными для фрагмента ДНК данного возбудителя.

Лечение

Проводится в условиях специализированного стационара. В лечении острых форм токсоплазмоза используется сочетание 2-х или 3-х антипротозойных препаратов. Взрослым назначают хлоридин (син.: тиндуриин, пириметамин, дараприм) в первые два дня в суточной дозе 100 мг в два приема, затем по 75 мг в сутки + фансидар 2 г в сутки + тетрациклин 1,2 г в сутки до 10-го дня апиреksии. Хороший эффект достигается при назначении бисептола-480 по 2 табл. 2 раза в день в течение 10 дней и трихопола по 0,25 3 раза в день.

При хроническом токсоплазмозе назначение этиотропных препаратов целесообразно только в начальной стадии обострения болезни. Курс лечения состоит из 3 циклов продолжительностью 5 дней каждый, перерыв между циклами 7-10 дней. После завершения курса этиотропного лечения больным хроническим токсоплазмозом назначается иммунотерапия токсоплазмином, который содержит комплекс всех антигенов токсоплазмы.

Профилактическое лечение беременных проводится только после 20-й недели беременности ровамицином по 1,5 млн.ед 2-3 раза в день в течение 4-х недель, прекращается за 18-20 дней до родов.

Профилактика

Основным источником токсоплазм в индустриально развитых странах являются мясные продукты, подвергшиеся недостаточной термической обработке или употреблению их в сыром виде. Так, 25% баранины, 25% свинины и 1% говядины контаминированы цистами токсоплазм. Исследования, проводившиеся в Норвегии, Италии и Франции, показали, что употребление в пищу сырого и недостаточно термически обработанного мяса, невымытых овощей и фруктов, использование невымытых после резки сырого мяса ножей и разделочных досок, несоблюдение правил личной гигиены и уборки уличных «кошачьих туалетов» являются факторами риска инфицирования токсоплазмами. Для профилактики всех форм токсоплазмоза важно соблюдать правила личной гигиены и правила содержания кошек. В связи с этим следует не выпускать домашних кошек на улицу, кормить кошек только готовым кормом, не давать им обрезков сырого мяса; не реже одного раза в день очищать и дезинфицировать «кошачий туалет». Беременным женщинам избегать контакта с объектами внешней среды, которые могут быть контаминированы фекалиями кошек. Не пробовать мясо в процессе приготовления; готовить мясо таким образом, чтобы его внутренние слои подвергались термической обработке не ниже 60°C. Наибольший риск инфицирования детей представляет садовая земля или песочницы, которые могут быть длительно контаминированы кошачьими экскрементами. Осо-

бенно тщательно меры предосторожности следует соблюдать беременным женщинам, пациентам с иммунодефицитным состоянием и медицинскому персоналу, контактирующему с контаминированным материалом.

Литература

- 1 Барышников Е.Н. Медицинская паразитология: учеб. пособие для студентов высш. мед. учеб. заведений/М.: Изд-во ВЛАДОС-ПРЕСС, 2005. – 144 с.
- 2 Барычева Л.Ю., Орехов К.В. Клинико-иммунологические особенности врожденного токсоплазмоза у детей первого года жизни. Иммунология. 2004. 25. №6. С. 358-361.
- 3 Бейер Т.В. Клетка в клетке, или «Бомба» замедленного действия.// Природа. 2000. №7. С. 13-19.
- 4 Бейер Т.В., Свежова Н.В. Принцип троянского коня, или «Как протозойный патоген проникает в живую клетку»// Природа. №5, 2004г. С.1-10.
- 5 Богуцкий, М.И. Некоторые итоги изучения токсоплазмоза в Гродненской области / М.И. Богуцкий, А.Н. Васильева, А.В. Савчиц // Экология и профилактическая медицина: матер. научно-практ. конф. – Гродно, 1992. – С. 89-91.
- 6 Богуцкий, М.И. Клинико-иммунологическая характеристика хронического токсоплазмоза / М.И. Богуцкий [и др.] // Актуальные проблемы медицинской и ветеринарной паразитологии: матер. межд. научной конф. – Витебск, 1993. – С. 81-82.
- 7 Васильева, А.Н. Возможности диагностики и лечения хронического приобретенного токсоплазмоза / А.Н. Васильева, М.И. Богуцкий // Современное состояние проблемы токсоплазмоза: матер. III Всесоюзного симпозиума. – Новосибирск, 1988. – С. 11-12.
- 8 Гончаров Д.Б., Грачева Л.И. Современные методы диагностики токсоплазмоза. Проблемы современной паразитологии: Международная конференция и 2 Съезд Паразитологического общества при РАН, Петрозаводск, 6-12 окт.2003: Материалы. [Т.1]. СПб, 2003. С.132-133.
- 9 Заяц Р.Г., Рачковская И.В., Карпов И.А. Основы общей медицинской паразитологии/ Учеб. пособие. Мн.: МГМИ, 1999. – 183с.
- 10 Казанцев, А.П. Токсоплазмоз / А.П. Казанцев. – Л., 1985. – 168 с.
- 11 Соколова И.Р., Николаева Т.Н. и др. Возможности современных методов лабораторной диагностики токсоплазмоза. Новости «Вектор-Бест». 2004. № 2. С. 6-7. Рус.
- 12 Хаусман К. Протозология: Пер. с нем. – М.: Мир,1988.– 336 с.
- 13 Ятусевич А.И., Рачковская И.В., Каплич В.М. Ветеринарная и медицинская паразитология/ Под. ред. А.И. Ятусевича. – М.: Медицинская литература, 2001. –320с.
- 14 Токсоплазмоз: диагностика, профилактика, лечение. Ветеринар. 2005. № 3. С. 14-16. Рус.

Поступила 14.06.07