

© КАПТИЛЬНЫЙ В.А., РЕЙШТАТ Д.Ю., 2020

Капильный В.А., Рейштан Д.Ю.**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТОКСОПЛАЗМОЗЕ**ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, РоссияДля корреспонденции: Капильный Виталий Александрович, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии № 1
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва; e-mail: imgmu@mail.ru

Токсоплазмоз — инфекционное заболевание, возбудителем его является Toxoplasma gondii — простейшее, внутриклеточный паразит, которым инфицировано до трети населения Земли. Инфекцией в основном заражаются при употреблении пищи или воды, загрязнённой ооцистами, выделенными с фекалиями кошек, или при употреблении недоваренного или сырого мяса, содержащего цисты.

Первичная инфекция обычно протекает субклинически, но у некоторых больных может присутствовать шейная лимфаденопатия или заболевание глаз по типу хориоретинита. Инфекция, приобретённая во время беременности, может привести к серьёзному повреждению плода. У иммунокомпрометированных пациентов реактивация латентного заболевания может вызвать угрожающий жизни энцефалит.

Диагноз токсоплазмоза может быть установлен путём непосредственного обнаружения паразита или с помощью серологических методов.

Наиболее часто используемым и, вероятно, наиболее эффективным терапевтическим методом лечения является сочетание пириметамина с сульфадиазином и фолиевой кислотой.

Обзор содержит информацию по ведению пациентов с острой токсоплазменной инфекцией, а также беременных, инфицированных во время беременности. Обсуждаются вопросы фетального токсоплазмоза и токсоплазмоза новорождённых; вопросы глазных заболеваний, ассоциированных с токсоплазмозом, и течение токсоплазмоза у иммунокомпрометированных лиц. Рассматриваются противоречия относительно эффективности первичной и вторичной профилактики у беременных.

Ключевые слова: токсоплазмоз; жизненный цикл *Toxoplasma gondii*; диагностика *T. gondii*; лечение токсоплазмоза.

Для цитирования: Капильный В.А., Рейштан Д.Ю. Современные представления о токсоплазмозе // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2020. Т. 7. № 4. С. 176–190. doi: [10.17816/2313-8726-2020-7-4-176-190](http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-4-176-190)

Kaptilnyy V.A., Reyshtat D. Yu.**MODERN IDEAS ABOUT TOXOPLASMOSIS**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Toxoplasmosis is an infectious disease caused by Toxoplasma gondii, a protozoan, intracellular parasite that infects up to a third of the World's population. Infection occurs when food or water is consumed with oocysts secreted from cat feces, or by eating undercooked or raw meat containing cysts.

Primary infection is usually subclinical, but some patients may have lymphadenopathy or eye disease such as chorioretinitis. An infection acquired during pregnancy can cause serious damage to the fetus. In immunocompromised patients, reactivation of latent disease can cause life-threatening encephalitis.

The diagnosis of toxoplasmosis can be established by direct detection of the parasite or using serological methods.

The most commonly used and probably most effective therapeutic treatment is a combination of pyrimethamine with sulfadiazine and folic acid.

The review contains information on the management of patients with acute Toxoplasma infection, as well as pregnant women infected during pregnancy. The issues of fetal toxoplasmosis and neonatal toxoplasmosis, eye diseases associated with toxoplasmosis, and the course of toxoplasmosis in immunocompromised individuals are discussed. Contradictions concerning the effectiveness of primary and secondary prevention in pregnant women are considered.

Keywords: toxoplasmosis; *Toxoplasma gondii* life cycle; *T. gondii* diagnosis; toxoplasmosis treatment.

For citation: Kaptilnyy VA, Reyshtat DYu. Modern ideas about toxoplasmosis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020;7(4):176-190. (In Russ). doi: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-4-176-190>

For correspondence: Vitaliy A. Kaptilnyy, MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: imgmu@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 31.10.2020

Accepted 18.11.2020

Введение

Toxoplasma gondii — облигатный внутриклеточный паразит, относящийся к простейшим, типу *Apicomplexa*. Он может принимать несколько различных форм: ооциста, тахизоит и киста. Геном *T. gondii* гаплоидный,

за исключением случаев полового деления у кошек, и содержит около 8×10^7 пар оснований [1].

Представители семейства кошачьих являются окончательными хозяевами *T. gondii*. Репликация паразита происходит в кишечнике кошки, в результате чего обра-

Обзоры литературы

зуются ооцисты (рис. 1) [2]. Во время острой инфекции несколько миллионов ооцист (размером 10×12 мкм) сбрасываются в фекалии кошек в течение 7–21 дн. После спорообразования, которое происходит между 1 и 21 днями [2], яйцеклетки, содержащие спорозоиты, являются инфекционными при попадании в организм млекопитающих (включая человека) и приводят к образованию тахизоита.

Тахизоиты (размером $2-4 \times 4-8$ мкм) имеют крестообразную или овальную форму и представляют собой быстро размножающиеся стадии паразита (см. рис. 1). Они активно проникают во все нуклеированные клетки и образуют цитоплазматическую вакуоль [2]. После повторной репликации клетки хозяина разрушаются, и тахизоиты распространяются по кровотоку и заражают многие ткани, в том числе ЦНС, глаза, скелетную и сердечную мышцы, а также плаценту. Репликация приводит к гибели клеток и быстрому вторжению в со-

седние клетки. Форма тахизоит вызывает сильную воспалительную реакцию и разрушение тканей, приводя к клиническим проявлениям заболевания. Тахизоиты трансформируются в брадизоиты под давлением иммунного ответа с образованием кист.

Брадизоиты сохраняются внутри цист на протяжении всей жизни хозяина (см. рис. 1). Они морфологически идентичны тахизоитам, но медленно размножаются, экспрессируют специфические для этой стадии молекулы и функционально различны. Тканевые кисты содержат сотни и тысячи брадизоитов и формируются внутри клеток-хозяев в головном мозге, скелетных мышцах и сердечной мышце. Брадизоиты могут высвободиться из кист, трансформироваться обратно в тахизоиты и вызывать рецидив инфекции у иммунокомпрометированных пациентов. Цисты — это инфекционные стадии для промежуточных и окончательных хозяев.

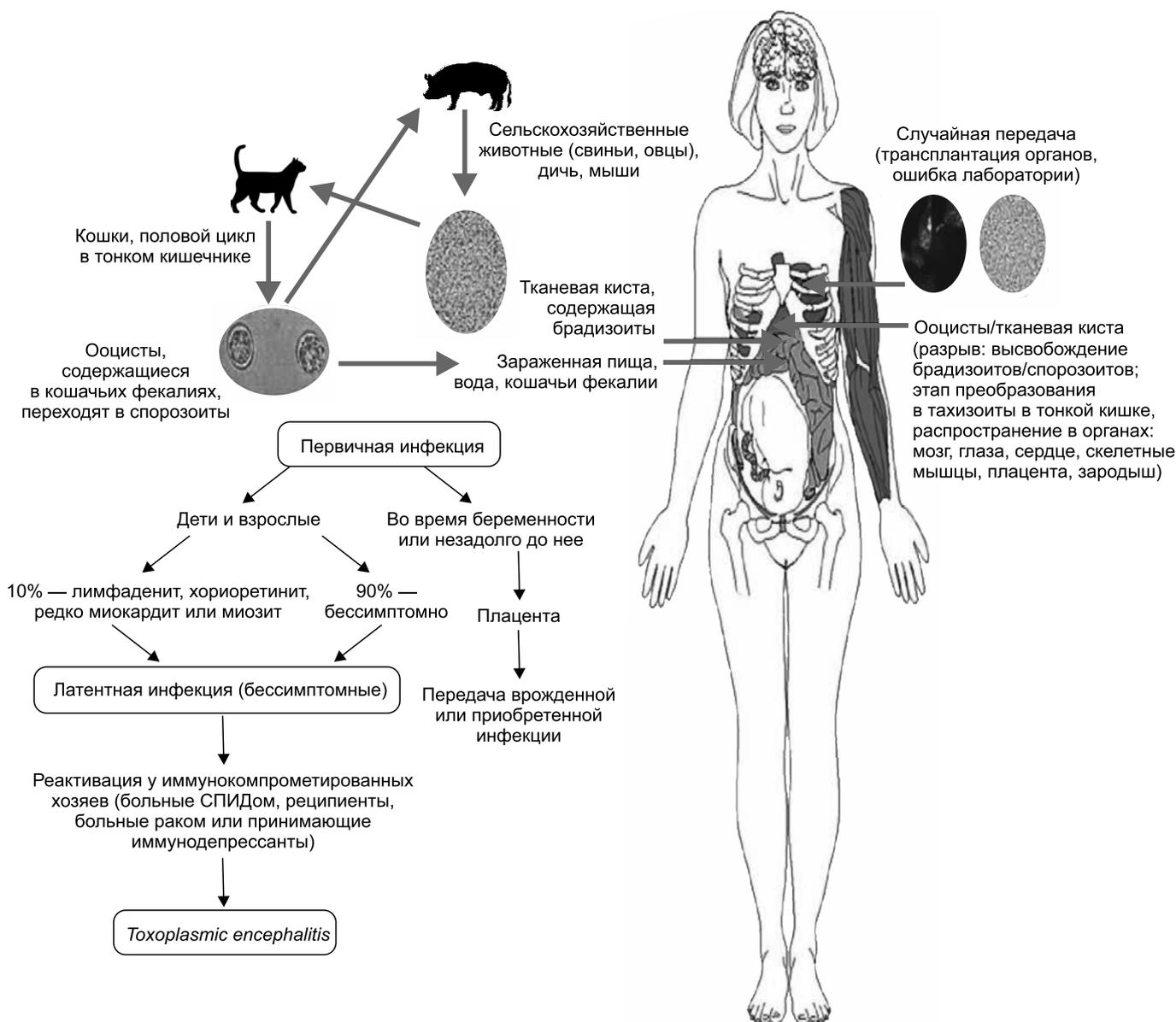


Рис. 1. Жизненный цикл *T. gondii* и клинические проявления токсоплазмоза.

Штаммы *T. gondii*

T. gondii состоит из 3 клональных линий, обозначенных как типы I, II и III, которые различаются по вирулентности и эпидемиологической картине [3]. Большинство штаммов, выделенных от больных СПИДом, относятся к типу II. Штаммы I и II типа зарегистрированы у пациентов с врождёнными заболеваниями, в то время как штаммы, выделенные от животных, в основном имеют генотип III [4]. Штамм-специфические пептиды [4] могли бы позволить типировать штаммы *T. gondii* из сыворотки пациента.

Половая рекомбинация между двумя различными и конкурирующими клональными линиями паразита привела к естественной эволюции вирулентности *T. gondii*. Приобретение паразитом способности к прямой оральной передаче, по-видимому, является недавним эволюционным изменением, которое привело к широкому распространению токсоплазмы. Генерация специфических генодефицитных штаммов *T. gondii* и секвенирование генома токсоплазмы обеспечат дальнейшее понимание факторов вирулентности паразита и специфических иммунных реакций хозяина.

Эпидемиология

Люди заражаются *T. gondii* путём приёма или обработки недоваренного или сырого мяса (в основном свинины и баранины), содержащего цисты, или воды и пищи, содержащей ооцисты, выделенные из фекалий инфицированных кошек (см. рис. 1). Большинство людей инфицируются случайно, поэтому точный путь передачи установить практически не удаётся. Различия в серопревалентности *T. gondii*, по-видимому, коррелируют с пищевыми и гигиеническими привычками населения. Этот вывод подкрепляет утверждение о том, что пероральный путь является главным источником инфекции [5]. Присутствие серотипа *T. gondii* в свинине на рынке в США снижено в течение последних 20 лет, известно, что оно составляет всего лишь 0,58% [6], однако свинина из изолированных мелких свиноферм по-прежнему продаётся для потребления человеком, и распространённость паразита в мясе этих животных может достигать 93% [6]. Эпидемии токсоплазмоза у людей и овец, вызванные взаимодействием с инфицированными кошками, указывают на важную роль выделения ооцист кошками в распространении инфекции в природе и у человека. Несколько вспышек токсоплазмоза у людей были эпидемиологически связаны с употреблением нефilterованной воды [6]. Передача инфекции во время грудного вскармливания или прямая передача от человека к человеку, за исключением передачи от матери плоду (см. ниже), не регистрировались.

Трансплантация органов

Передача *T. gondii* путём трансплантации органов от серопозитивного донора серонегативному реципиенту (донор [D]⁺/реципиент [R]⁻) является важной потенциальной причиной заболевания у пациентов с транс-

плантацией сердца, комплекса сердце–лёгкие, почек, печени и печени с поджелудочной железой [7]. Реактивация латентной инфекции у реципиента (D⁻/R⁺ или D⁺/R⁺) — наиболее обычный механизм возникновения токсоплазмоза в костном мозге, гемопоэтических стволовых клетках и у пациентов с пересаженной печенью, а также у людей со СПИДом. Иногда *T. gondii* может передаваться через кровь или лейкоциты от иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных доноров [11]. Инфекции у сотрудников лаборатории возникали при контакте с заражёнными иглами и стеклянной посудой, а также с заражёнными животными [8].

Врождённая передача

После приобретения матерью *T. gondii* впервые во время беременности паразит попадает в кровотоки плода путём инфицирования плаценты. Распространённость врождённого токсоплазмоза при рождении колеблется в пределах 1–10 случаев на 10 тыс. живорождений. Материнская инфекция, приобретённая до беременности, представляет незначительный или нулевой риск для плода, за исключением женщин, которые заражаются за несколько месяцев (самое большее, 3) до зачатия [9]. Частота врождённой передачи значительно изменяется в зависимости от срока беременности, на котором мать заразилась (рис. 2).

Инфекция, приобретённая примерно в момент зачатия и в течение первых 2 недель беременности у женщин, принимающих спирамицин, не приводит к вертикальной передаче, в то время как частота передачи при заражении в последнем триместре составляет более 60% [10]. Частота передачи и тяжесть заболевания находятся в обратной зависимости. Ранняя материнская инфекция (I и II триместры) может привести к тяжёлому врождённому токсоплазмозу, к смерти плода в утробе и самопроизвольному аборту (табл. 1, рис. 3).

Риск врождённой инфекции, %

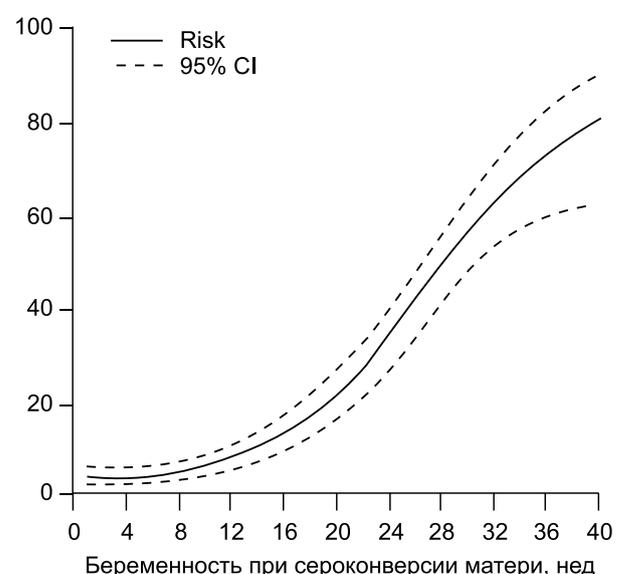


Рис. 2. Зависимость риска врождённой инфекции от длительности гестации при инфицировании матери [16].

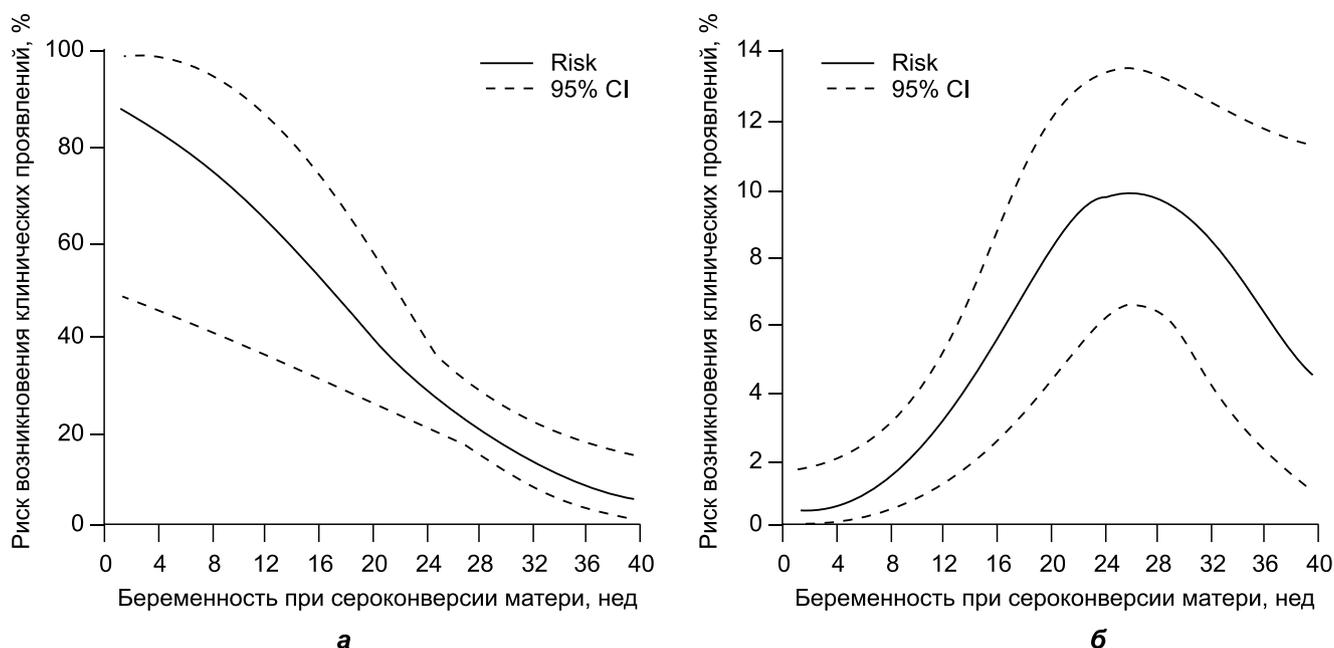


Рис. 3. Риск развития клинических признаков (не обязательно симптоматических) до достижения возраста 3 лет в зависимости от гестационного возраста [16]:

а — при врождённой инфекции; б — при неизвестном инфекционном статусе плода.

Напротив, поздняя материнская инфекция (III триместр) обычно приводит к нормальному появлению новорождённых. Общая частота субклинической инфекции у новорождённых с врождённым токсоплазмозом достигает 85% [10]. Инфекция вначале остаётся незамеченной, но если её не лечить, у детей может позже развиться хориоретинит или произойти задержка роста во 2-м или 3-м десятилетии жизни.

Лечение матери во время беременности является попыткой снизить частоту и тяжесть внутриутробного инфицирования плода. Выявлено, что спирамицин уменьшает вертикальную передачу инфекции почти на 60%. Вертикальная передача *T. gondii* в условиях хронической инфекции регистрируется только у иммунокомпрометированных женщин — то есть у больных СПИДом или получающих иммуносупрессивные препараты, включая кортикостероиды. Однако скорость вертикальной передачи в этой установке, по-видимому, довольно низкая [11].

Серопревалентность

У человека серопревалентность к инфекции *T. gondii* повышается с возрастом, не сильно различается между полами и снижается в холодных регионах, жарких и засушливых районах или на больших высотах. В целом, заболеваемость инфекцией варьирует в зависимости от группы населения и географического положения — например, серопозитивность может достигать 75% к четвёртому десятилетию жизни в Сальвадоре против общей серопревалентности 22,5% в США. Распространённость антител к *T. gondii* в различных странах в течение последних нескольких десятилетий неуклонно снижается [12].

Патогенез

Наличие прививки, вирулентность данного штамма инфекционного агента, генетическая предрасположенность, пол и иммунологический статус, по-видимому,

Таблица 1

Исход у младенцев, рождённых женщинами, которые заразились инфекцией *T. gondii* во время беременности*

Проявление заболевания	Приобретённая инфекция, результат в потомстве		
	I триместр беременности	II триместр беременности	III триместр беременности
Врождённый токсоплазмоз	9,0%	27,0%	59,0%
Субклинический токсоплазмоз	22,2%	74,4%	89,8%
Клинически очевидный токсоплазмоз	77,8%	15,6%	10,2%
Перинатальная смерть или мёртворождение	5,0%	2,0%	0%

Примечание. *Врожденный токсоплазмоз: проспективное исследование потомства 542 женщин, которые заболели токсоплазмозом во время беременности.

вливают на течение инфекции у людей и животных — моделей токсоплазмоза. После проглатывания он активно вторгается в эпителиальные клетки кишечника или фагоцитируется ими. Внутриклеточно *T. gondii* индуцирует образование паразитофорной вакуоли, которая содержит секретируемые белки паразита и поражает белки хозяина, которые обычно способствуют созреванию фагосомы, тем самым предотвращая слияние лизосом. Есть данные о молекулярной характеристике и функции нескольких белков из различных органелл паразита, включая микроемы и плотные гранулы [13]. Эти молекулы и иммунодоминантный поверхностный антиген тахизоита SAG1 являются одними из наиболее перспективных вакцин.

Инфекция *T. gondii* приводит к сильному и стойкому ответу Т-хелперов-1 (Th1), характеризующемуся продукцией провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-12, интерферон- γ и фактор некроза опухоли α . Совместное действие этих цитокинов и других иммунологических механизмов защищает хозяина от быстрого размножения тахизоитов и последующих патологических изменений. После инвазии в энтероциты *T. gondii* формируется комплекс антиген-антитело к собственной пластинке кишечника и местный иммунный ответ, с образованием Th1 [14].

Дендритные клетки, с их способностью продуцировать интерлейкин-12, являются основными активаторами Th1-редуцированного иммунного ответа после заражения мышей *T. gondii* [15]. Гранулоциты также могут способствовать ранней продукции интерлейкина-12 [15]. Активированный макрофаг ингибирует или убивает внутриклеточные *T. gondii*. Однако паразит может частично противостоять этим действиям даже на ранних стадиях инфекции. *T. gondii* может использовать комплексы антиген-антитело, называемые «троянскими конями», путём снижения регуляции молекул поверхностных клеток и запуска апоптоза. Сенсибилизированные CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты цитотоксичны для Т-клеток [16]. Провоспалительные (например, интерферон- γ и фактор некроза опухоли α) [16] и даун-регуляторные цитокины (например, интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста β) участвуют в уравнивании этого ответа. Доля γ - и δ -Т-клеток увеличивается во время острой инфекции. Через 2 недели после инфекции можно обнаружить антитела IgG, IgM, IgA и IgE. Продукция антител IgA на слизистых оболочках защищает хозяина от реинфекции [17]. Повторная инфекция может произойти, но, по-видимому, не приводит к заболеванию или врожденной передаче паразита.

Патология у иммунокомпетентных людей

Гистопатологические изменения при токсоплазменном лимфадените у иммунокомпетентных лиц часто носят отчётливый, а иногда диагностический характер [18] и состоят из реактивной фолликулярной гиперплазии, нерегулярных скоплений эпителиоидных гистио-

цитов, вторгающихся на окраины герминальных центров и разрывающих их, а также очагового растяжения синусов моноцитоидными клетками. Гигантские клетки Лангханса, гранулёмы, микроабсцессы, очаги некроза и паразиты (или их ДНК) [18] обычно не видны и не обнаруживаются. Глазная инфекция у иммунокомпетентных больных вызывает острый хориоретинит, характеризующийся выраженным воспалением и некрозом [19]. Гранулематозное воспаление хориоидеи вторично по отношению к некротизирующему ретиниту. Может произойти экссудация в стекловидное тело или вторжение в стекловидное тело распускающейся массой капилляров. Тахизоиты и кисты можно увидеть в сетчатке, хотя и редко. Патогенез рецидивирующего хориоретинита носит противоречивый характер. Разрыв кист может высвобождать жизнеспособные организмы, которые индуцируют некроз и воспаление, хориоретинит также может быть обусловлен реакцией гиперчувствительности, вызванной неизвестными причинами [19]. Биопсийно доказанный токсоплазменный миокардит и полимиозит в условиях острого токсоплазмоза зарегистрированы у иммунокомпетентных лиц и у пациентов, которые принимают кортикостероиды [19].

Повреждение ЦНС *T. gondii* характеризуется множеством очагов увеличивающегося некроза и узелков микроглии [20]. У детей характерными признаками токсоплазмоза являются водопроводный и перивентрикулярный васкулиты и некрозы [20]. Некротические участки могут обызвествляться и приводить к поразительным рентгенологическим находкам. Гидроцефалия может быть следствием непроходимости силвиева водопровода или отверстия Монро. Тахизоиты и кисты видны внутри и рядом с очагами некроза вблизи или в глиальных узлах, периваскулярных областях и мозговой ткани, не вовлечённых в воспалительные изменения. Наличие многих абсцессов головного мозга является наиболее характерной чертой токсоплазменного энцефалита у тяжелобольных с иммунодефицитом, и особенно характерно для больных СПИДом [20]. Выявление тахизоитов — патогномичный признак активной инфекции. При аутопсии у больных СПИДом с токсоплазменным энцефалитом отмечается почти повсеместное вовлечение полушарий головного мозга, а также поражение базальных ганглиев [21]. При врожденном токсоплазмозе некроз головного мозга наиболее интенсивен в коре и базальных ганглиях, а иногда и в перивентрикулярных областях. Лёгочный токсоплазмоз у больного с иммунодефицитом может возникать в виде интерстициального пневмонита, некротической пневмонии и плеврального выпота [22].

С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК *T. gondii* может быть обнаружена в амниотической, спинномозговой, бронхоальвеолярной, глазной, плевральной или асцитной жидкостях, а также в периферической крови или моче [23].

Клиническая картина

Клинически инфекция с *T. gondii* может пройти незамеченной или вызвать признаки и симптомы, тяжесть которых варьирует в зависимости от иммунного статуса пациента и клинической ситуации.

Иммунокомпетентные взрослые и дети

Первичная инфекция *T. gondii* у детей и взрослых (в том числе у беременных женщин) протекает бессимптомно у большинства больных. Примерно в 10% случаев она вызывает самоограниченное и неспецифическое заболевание, которое редко нуждается в лечении. Наиболее типичным клиническим проявлением является изолированная шейная или затылочная лимфаденопатия. Лимфатические узлы плотные, не гноятся, обычно дискретны и остаются увеличенными не менее 4–6 недель. Описана форма заболевания, характеризующаяся хронической лимфаденопатией с увеличением лимфатических узлов, колеблющимся в течение нескольких месяцев. Очень редко миокардит, полимиозит, пневмонит, гепатит или энцефалит могут возникнуть у здоровых людей. Острая токсоплазменная инфекция во время беременности протекает бессимптомно у большинства женщин.

Глазной токсоплазмоз

Токсоплазменный хориоретинит может наблюдаться в условиях врождённого или постнатально приобретённого заболевания в результате острой инфекции или реактивации. Хориоретиниты у лиц с острым приобретённым токсоплазмозом могут возникать спорадически или во время острой вспышки заболевания [23]. Типичные проявления токсоплазменного хориоретинита включают выраженные белые очаговые поражения с наложением и интенсивной воспалительной реакцией стекловидного тела. Классический вид «фара в тумане» обусловлен наличием активных поражений сетчатки с выраженной воспалительной реакцией. Рецидивирующие очаги поражения обычно фиксируются на границах хориоретинальных рубцов, которые, как правило, встречаются в виде скоплений. Хориоретинит у взрослых традиционно считается поздним проявлением и реактивацией врождённого заболевания, тем не менее это было обнаружено в связи с возрастающей частотой острой инфекции. Установить, была ли исходная инфекция врождённой или приобретённой у пациентов, имеющих рецидивы хориоретинита, трудно.

Иммунокомпрометированные пациенты со СПИДом или без него

В отличие от благоприятного течения токсоплазмоза почти у всех иммунокомпетентных лиц, заболевание может представлять угрозу для жизни у иммунокомпрометированных пациентов. У этих больных токсоплазмоз почти всегда возникает в результате реактивации хронической инфекции [24].

ЦНС — наиболее типичное место, подверженное воздействию инфекции. Клиническая картина токсо-

плазменного энцефалита варьирует от подострого постепенного процесса, развивающегося в течение нескольких недель, до острого спутанного состояния, с очаговым неврологическим дефицитом или без него, развивающегося в течение нескольких дней. Клинические проявления включают в себя изменения психического статуса, судороги, фокальный моторный дефицит, нарушения черепных нервов, сенсорные аномалии, мозжечковые признаки, нарушения движения и нейропсихиатрические расстройства. Менингеальные признаки встречаются редко. Выраженность конституциональных симптомов и признаков, таких как лихорадка и недомогание, может варьировать. К наиболее типичным очаговым неврологическим проявлениям относятся гемипарез и речевые нарушения [25]. Дифференциальный диагноз поражения токсоплазматическим энцефалитом включает лимфому ЦНС, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, цитомегаловирусный венитрит и энцефалит, очаговые поражения, вызванные другими организмами, включая *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Mycobacterium tuberculosis* и *Nocardia* spp., или бактериальный абсцесс головного мозга. Токсоплазмоз у иммунокомпрометированных пациентов может также проявляться в виде хориоретинита, пневмонита или полиорганного поражения, сопровождающегося острой дыхательной недостаточностью и гемодинамическими нарушениями, сходными с септическим шоком. Токсоплазменная пневмония, по-видимому, чаще встречается у реципиентов трансплантатов костного мозга и у больных СПИДом.

Врождённый токсоплазмоз

Плоды с врождённым токсоплазмозом обычно на пренатальном ультразвуковом исследовании выглядят нормально. При наличии УЗИ, указывающего на врождённое заболевание, выделяют внутричерепные кальцификаты, дилатацию желудочков, увеличение печени, асцит и увеличение толщины плаценты [26]. Неонатальные клинические проявления врождённого токсоплазмоза широко варьируют и включают гидроцефалию, микроцефалию, внутричерепные кальцификаты, хориоретинит, косоглазие, слепоту, эпилепсию, психомоторную или умственную отсталость, петехии вследствие тромбоцитопении и анемию [27]. Классическая триада из хориоретинита, гидроцефалии и обызвествления головного мозга встречается довольно редко. Ни один из признаков, описанных у новорождённых с врождённым заболеванием, не является патогномичным для токсоплазмоза и может быть «имитирован» врождённой инфекцией, вызванной другими патогенами, включая цитомегаловирус, вирус простого герпеса, краснуху и сифилис.

Диагноз

Инфекция *T. gondii* может быть диагностирована косвенными серологическими методами или ПЦР, ги-

бридизацией, изоляцией и гистологией. В то время как непрямые серологические методы широко используются у иммунокомпетентных пациентов, окончательная диагностика у иммунокомпрометированных лиц в основном осуществляется путём прямого выявления паразита (табл. 2). Прямое выделение патогенного организма (мышинная прививка, клеточная культура или ПЦР для ДНК *T. gondii*) из спинномозговой жидкости, крови и мочи [28] и офтальмологическое обследование, радиологические исследования и анализ спинномозговой жидкости — эти методы помогают поставить диагноз при врождённом заболевании.

Косвенное обнаружение

Выявление антител IgG к *T. gondii* необходимо у беременных женщин и пациентов с ослабленным иммунитетом. Во-первых, отсутствие антител IgG до или в начале беременности позволяет идентифицировать женщин с риском приобретения инфекции. Во-вторых, наличие антител IgG позволяет идентифицировать иммунокомпрометированных пациентов — то есть реципиентов трансплантата костного мозга или людей со СПИДом — в группе риска по реактивации латентной инфекции. Тест с красителем Сабина–Фельдмана, иммунофлуоресцентный тест на антитела, иммуноферментный анализ (ИФА) [29], тест на высокочувствительные IgG [29] и тест на агглютинацию и дифференциальную агглютинацию могут быть использованы для обнаружения антител IgG. Они появляются в течение 1–2 недель после заражения и сохраняются в течение всей жизни человека.

Тесты на высокочувствительные (функциональное сродство) антитела IgG стали стандартом для различения между недавно приобретённой инфекцией и теми, которые были получены гораздо раньше. Наличие антител с высокой чувствительностью, по существу, исключает инфекцию, приобретённую в последние 3–4 месяца [30]. Тест дифференциальной агглютинации (AC/HS) также доказал свою полезность в дифференцировании между вероятной острой или хронической инфекцией у беременных женщин, в сочетании с группой других анализов [23]. «Двойной сэндвич» IgM ELISA и IgM ISAGA можно использовать для обнаружения антител к IgM, которые возникают в течение первой недели инфекции, уровень их быстро увеличивается, а затем снижается, и они исчезают с очень переменной скоростью [31]. Ложноположительные результаты и персистенция положительных титров даже через годы после первичной инфекции затрудняют правильную интерпретацию результатов, полученных в тестах на антитела IgM. Наибольшая значимость тестирования на IgM заключается в том, что отрицательный результат теста по существу исключает недавно приобретённую инфекцию. Однако результаты коммерческих наборов, используемых для выявления антител к IgM в некоторых лабораториях, иногда ненадёжны, и число ложноположительных результатов достигает 60% [31].

Результаты сочетаний серологических тестов в оценке стадии инфекции были показаны различными исследователями.

Будущие направления работы в области инфекции *T. gondii* и токсоплазмоза

Клиническое ведение

Диагноз

- Тестирование на степень сродства антител к антигенам с использованием рекомбинантных антигенов
- Амниоцентез и методы ПЦР
- Врождённые заболевания у новорождённых с отрицательными IgM и IgA.

Лечение, профилактика, скрининг

- Клинические испытания. Сравнение различных схем и стратегий применения препарата в различных клинических условиях, например, глазные заболевания и врождённый токсоплазмоз или профилактика множественных рецидивирующих эпизодов хориоретинита
- Профилактика и лечение заболеваний у реципиентов трансплантата костного мозга
- Эффективность профилактических стратегий при беременности
- Экономическая эффективность обычных серологических скрининговых программ во время беременности для профилактики врождённых заболеваний
- Восприимчивость хозяина к инфекции, например, типа HLA.

Фундаментальное исследование

*Штаммы *T. gondii**

- Филогенез
- Последовательность
- Мутанты.

Источник инфекции

- Относительная важность различных источников передачи, например, мясо в сравнении с кошками и с водой
- Генотипирование штаммов в образцах сыворотки крови с пептидным взаимодействием *T. gondii* с иммунными клетками, например, антигенпрезентирующими клетками
- Дендритная клетка
- Иммунная активация против отсутствия ответа
- Иммунный ответ в определённых органах, например, в глазу и в мозге
- Модели глазных болезней
- Вакцинация
- Белковая пища
- Стратегии (ДНК, адъюванты, слизистая оболочка).

IgM ISAGA — высокочувствительный и специфичный метод, часто используется для диагностики врождённой инфекции у новорождённых. Тесты на выявление антител IgA более чувствительные, чем тесты на выявление антител IgM у плода и новорождённого ребёнка [32]. Обнаруживаемые антитела IgG в сыворотке

Таблица 2

Диагностика и проявления врождённого токсоплазмоза

Диагностические методы	Класс антител	Скрининг	Беременные	Новорождённые	Глазная болезнь	Иммунокомпрометированные пациенты
Косвенное обнаружение – серология	IgG	+	+ (выявление женщин, подвергавшихся риску и находящихся под защитой)	+ (материнские АТ могут сохраняться до 12-месячного возраста; дифференцировка материнского и фетального IgG по <i>western blot</i> или <i>ELIFA</i>)	+ (низкие титры обычно наблюдаются у пациентов с реактивацией врождённого заболевания; продукция внутриглазных АТ [соотношение титров глазных и кровяных АТ])	+ (выявление пациентов с риском реактивации; т. е. больных СПИДом, больных с трансплантацией костного мозга)
	IgG высокой степени сродства к антигену	-	+ (высокая степень сродства приводит к исключению инфекции в последние 3-4 мес; низкий уровень АТ может сохраняться)	-	+ (высокая степень сродства приводит к исключению инфекции в последние 3-4 мес; низкий уровень АТ может сохраняться)	-
	IgM*	- †	+ (АТ IgM могут сохраняться в течение длительного времени, отрицательный результат теста на IgM исключает инфекцию у беременных женщин в течение первых двух триместров)	+ (ISAGA более чувствительный, чем EIA; дифференцирование материнского и фетального IgG)	+ (высокие титры обычно у пациентов с острым приобретённым заболеванием, отрицательные результаты у пациентов с реактивацией врождённого заболевания)	+ (результат теста на IgM незначительной ценности; может присутствовать или не присутствовать при активном или скрытом заболевании)
	IgA	-	+ (АТ IgA могут сохраняться в течение длительного времени)	+ (повышенное значение по сравнению с результатами тестов на IgM)	-	-
	Иммуноглобулин Е	-	+ (высокая специфичность, низкая чувствительность)	-	-	-
Прямое обнаружение	ПЦР	-	+ (амниотическая жидкость)	+ (кровь, моча)	+ (особенно полезно у пациентов с атипичными поражениями сетчатки или субоптимальным ответом на терапию [стекловидная или водная жидкость, предпочтительно стекловидная жидкость])	+ (спинномозговая жидкость, бронхоальвеолярный секрет, глазная жидкость, асцитная жидкость, плевроральная жидкость, перитонеальная жидкость, аспират костного мозга, периферическая кровь и/или ткани)
	Гистология (иммуногистохимия)† культура клеток или инокуляция (мыши)	-	+ (плацента и ткани плода в случае потери плода)	-	-	+ (любые поражённые ткани)
Комментарии, цели	Определение серологической заболеваемости/эпидемиологические исследования	Определение серологической заболеваемости/эпидемиологические исследования	Комбинированное выявление АТ IgG и IgM для скрининга в ранние сроки беременности	Повышенная чувствительность комбинированного выявления АТ IgA и IgM	Серологическое различие между врождённой и недавно приобретённой инфекцией	Прямое обнаружение более чувствительно, чем косвенное обнаружение

Примечание. АТ — антитела; «+» — диагностика необходима; «-» — диагностика не рекомендована; * — ELIFA — иммуноферментный анализ, связанный с ферментами; † — значение коммерчески доступных тестов значительно варьируется; ‡ — обнаружение IgM может быть использовано для неонатального скрининга с *T. gondii*-специфическими антителами.

крови новорождённых могут быть их собственными антителами или антителами матери. Диагностика на антитела IgM и IgA позволяет выявить до 75% инфицированных младенцев [26, 32]. У детей с подозрением на врождённый токсоплазмоз и положительными результатами теста на IgG, но отрицательными результатами IgM- и IgA-тестов, использование вестерн-блоттинга IgG/IgM пар мать-ребёнок может оказаться полезным. Уровень переданных от матери антител IgG обычно снижается, и в течение 6–12 мес они исчезают.

У взрослых людей результат теста на антитела IgA может оставаться положительным в течение года или дольше, и поэтому они не имеют существенного значения для диагностики недавней инфекции. Тесты на выявление антител к IgE следует применять только в сочетании с другими серологическими методами [33]. Продукция антител в глазу была успешно использована для диагноза окулярного токсоплазмоза [33].

Прямое обнаружение

ПЦР-амплификация 35-кратно повторяющегося гена *Bl* для выявления ДНК *T. gondii* в жидкостях и тканях организма успешно использовалась для диагностики врождённого, глазного, мозгового и диссеминированного токсоплазмоза. ПЦР в реальном времени, то есть 300-кратное повторение AF146527, вероятно, будет более широко использоваться в будущем.

На чувствительность результатов ПЦР может влиять качество обработки проб, условий доставки и хранения, специфичность метода, используемого для амплификации и обнаружения продуктов ПЦР, а также предыдущее использование анти-Т-специфических препаратов. При отсутствии контаминации специфичность и положительная прогностическая ценность результатов ПЦР приближаются к 100%. В первоначальном исследовании [10] чувствительность ПЦР амниотической жидкости была близка к 100%, однако более поздние исследования показали, что расчётная чувствительность составляет 64%, отрицательная прогностическая ценность 87,8%, а специфичность и положительная прогностическая ценность — 100%. Чувствительность сильно варьировала в зависимости от гестационного возраста и была значительно выше для материнских инфекций, возникших между 17 и 21-й неделями беременности. Отсутствие однородности в методах, используемых для оценки и отбора пациентов, является наиболее вероятным объяснением отмеченных различий. Метод с использованием ПЦР околоплодных вод, выполненный до 18-й недели, вероятно, менее надёжен, чем тесты, проведённые после этого времени, а также недостаточно изучен.

Метод ПЦР произвёл революцию в пренатальной диагностике врождённого токсоплазмоза, позволив проводить раннюю диагностику и избежать использования более инвазивных процедур у плода [10, 23]. Периферическая кровь, спинномозговая жидкость и моча должны рассматриваться для проведения ПЦР-

исследования у любого новорождённого, у которого подозревают врождённое заболевание. ПЦР-исследование стекловидной или водной жидкости полезны для установления диагноза у пациентов с атипичными поражениями сетчатки, имеющими отрицательный ответ на соответствующее лечение, а также сниженный иммунитет [34]. Для пациентов с пониженным иммунитетом и подозрением на токсоплазмоз метод ПЦР становится важной диагностической помощью [24]. Положительный результат ПЦР-исследования ткани головного мозга может не обнаружить различий между пациентом с токсоплазменным энцефалитом и пациентом с различной патологией головного мозга, но хронически инфицированным (дремлющей инфекцией) *T. gondii*.

Выделение *T. gondii* из крови или жидкостей организма показывает, что инфекция является острой. Попытки изолировать паразита могут предприниматься путём инокуляции мышей или клеточных культур практически любой человеческой ткани или жидкости организма [23].

Демонстрация тахизоитов в тканевых срезах или мазках жидкостей, например, бронхоальвеолярного секрета или спинномозговой жидкости показывает, что *T. gondii* вызывает патологические изменения, наблюдаемые в этой системе или повсеместно. Тахизоиты могут регистрироваться при первичной острой инфекции или при реактивации ранее приобретённой латентной инфекции.

Для того чтобы показать наличие паразита в ЦНС больных СПИДом, был успешно использован иммунопероксидазный метод.

Контроль и лечение

Инфекция в иммунокомпетентном хозяине

Иммунокомпетентных взрослых и детей с токсоплазменным лимфаденитом обычно не лечат, если симптомы не являются тяжёлыми или стойкими. Характерные гистологические критерии и результаты группы серологических тестов, соответствующие недавно приобретённой инфекции, являются диагностическими для токсоплазменного лимфаденита у детей старшего возраста и у взрослых. При необходимости лечение обычно проводят в течение 2–4 недель с последующей переоценкой состояния пациента. Наиболее типичная комбинация препаратов – это сочетание пириметамин, сульфадиазина и фолиевой кислоты в течение 4–6 нед (табл. 3). Инфекции, приобретённые в результате лабораторной ошибки или переливания продуктов крови, потенциально являются наиболее тяжёлыми и подлежат тщательному лечению.

Инфекция матери и плода

Лечение материнской и фетальной инфекций значительно варьирует между различными странами и центрами в пределах одной и той же страны [17]. Анализ антитела у беременной женщины должен быть получен до или в начале беременности. Каждая пятая беремен-

Таблица 3

Рекомендации по лечению инфекции *T. gondii*

Инфекция	Лекарство	Дозировка	Продолжительность
Острая бессимптомная приобретённая инфекция	Лечение не рекомендуется*	–	–
Острый токсоплазмоз у беременных женщин†	Спирамицин	3 г в день: по 1 г до еды 3 раза в день	До рождения‡ или до тех пор, пока не будет описана инфекция у плода
Документированная внутриутробная инфекция (после 12 или 18 недель беременности)§	Пириметамин	Нагрузочная доза: 100 мг в день по 50 мг в течение 2 дней, затем 50 мг 1 раз в день	До рождения
	Плюс сульфадиазин	Нагрузочная доза: 75 мг/кг один раз в день в двух разделённых дозах (макс. 4 г один раз в день) в течение 2 дней, затем 100 мг/кг один раз в день: по 50 мг 2 раза (макс. 4 г в день)	
Врождённая токсоплазменная инфекция у ребёнка¶	Плюс лейковорин (фолиевая кислота)	5–20 мг один раз в день	Во время и в течение 1 недели после лечения пириметамином
	Пириметамин	Нагрузочная доза 2 мг/кг 1 раз в день в течение 2 дней, затем 1 мг/кг один раз в день в течение 2–6 мес, затем эта доза каждый понедельник, среду и пятницу	1 год
Токсоплазменный хориоретинит у взрослых	Плюс сульфадиазин	100 мг/кг в двух разделённых дозах	1 год
	Плюс лейковорин	10 мг три раза в неделю	Во время и в течение 1 недели после лечения пириметамином
	Кортикостероиды¶ (преднизолон)	1 мг/кг ежедневно в 2 разделённых дозах	До разрешения заболевания
	Пириметамин	Нагрузочная доза: 200 мг один раз в день, затем 50–75 мг один раз в день	Обычно через 1–2 недели после исчезновения симптомов
	Плюс сульфадиазин	Внутрь 1–1,5 г один раз в день	Обычно через 1–2 недели после исчезновения симптомов
	Плюс лейковорин	5–20 мг три раза в неделю	Во время и в течение 1 недели после лечения пириметамином
	Кортикостероиды¶	1 мг/кг один раз в день в двух разделённых дозах	До исчезновения признаков и симптомов заболевания
Острый/первичный токсоплазм. энцефалит у ВИЧ-инфицированных	Стандартные режимы Пириметамин	Нагрузочная доза 200 мг. после этого 50–75 мг в день	До 4–6 нед после исчезновения симптомов
	Лейковорин	Внутрь, внутривенно или внутримышечно 10–20 мг один раз в день (до 50 мг в день)	Во время и в течение 1 недели после лечения пириметамином
	Плюс сульфадиазин	Внутрь 1–1,5 г один раз в день	**
	Или клиндамицин	Внутрь или внутривенно 600 мг один раз в день (внутривенно 1200 мг один раз в 6 ч)	**
	Возможные альтернативные режимы Триметоприм	Внутрь или внутривенно по 5 мг (триметоприм сульфаметоксазол)/кг один раз в 12 ч (были использованы суточные дозы до 15–20 мг/кг триметоприма)	**

тест имеет общую чувствительность 64–98,8% [10]. В случае отрицательного результата ПЦР беременные женщины должны получать профилактику спирамицином до 17-й недели беременности и ежемесячно проходить ультразвуковое исследование в течение всей беременности [37].

Спирамицин применяют на протяжении всей беременности в США и Франции. В Австрии и Германии профилактика спирамицином сопровождается 4-недельным курсом пириметамина плюс сульфадиазина на 17-й неделе беременности. Этот подход, по видимому, снижает частоту клинических признаков у плода. В случае положительного результата ПЦР или очень высокой вероятности инфицирования плода (то есть заражение инфекцией матери в конце II или III триместра) лечение состоит из пириметамина/сульфадиазина. В некоторых странах этот режим чередуют со спирамицином. Пренатальное лечение пириметином/сульфадиазином женщин с подозреваемой или диагностированной внутриутробной инфекцией уменьшает последствия заболевания у новорождённого.

Лечение токсоплазмоза следует продолжать на протяжении всей беременности (см. табл. 3). Фолиевая кислота добавляется в схемы лечения для уменьшения подавления кроветворения в костном мозге. Тщательный контроль за гепатотоксичностью обязателен. УЗИ следует проводить не реже раза в месяц за триместр при условии, если при первичном обследовании не выявлено никаких отклонений. Наличие гидроцефалии используется в качестве показателя к прерыванию беременности.

В большинстве стран лечение плода сопровождается лечением новорождённого на протяжении всего первого года жизни [27]. Однако продолжительность протоколов лечения сильно варьирует между медцентрами в европейских странах.

Хориоретинит

Решение о лечении активного токсоплазменного хориоретинита должно приниматься на основании результатов обследования, проведённого офтальмологом, знакомым с данным заболеванием. Низкие титры антител IgG обычно наблюдаются у пациентов с активным хориоретинитом из-за реактивации врождённой *T. gondii* инфекции. Антитела IgM, как правило, не выявляются. Пациенты с хориоретинитом вследствие постнатально приобретённого заболевания обычно имеют серологические данные, соответствующие инфекции, приобретённой в недавнем прошлом [34]. Большинство офтальмологов рекомендуют лечение, если наблюдаются тяжёлые воспалительные реакции, близость поражения сетчатки к центральной ямке или оптическому диску или и то, и другое [38].

Девять препаратов (или коммерчески доступных комбинаций) были использованы в 24 различных схемах в качестве лечения типичных случаев рецидивирующего токсоплазменного хориоретинита [38]. Ком-

бинация пириметамина, сульфадиазина и преднизона наиболее часто применяется для лечения (см. табл. 3). Клиндамицин или триметоприм/сульфаметоксазол в течение 3 нед также использовались с положительными клиническими результатами. Частота рецидивирующего токсоплазменного хориоретинита может быть значительно снижена при длительном с перерывами режиме приёма триметоприма/сульфаметоксазола. У некоторых пациентов поражение сетчатки трудно диагностируется. В таких случаях для постановки диагноза успешно использовали обнаружение аномального Т-хелперного ответа антител в глазных жидкостях (коэффициент Гольдмана–Витмера) и определение паразита методом ПЦР.

Инфекция в иммунокомпрометированном хозяине Токсоплазменный энцефалит, генерализованная инфекция

Реципиенты трансплантата, которые наиболее вероятно могут приобрести инфекцию *T. gondii* через аллотрансплантат (то есть сердце, лёгкие, комплекс сердце–лёгкие, почки), а также доноры, должны быть протестированы на базовые антитела к токсоплазме IgG. Серопозитивный донор (D⁺) и серонегативный реципиент (R⁻) представляют самый высокий риск развития заболевания. Профилактика триметопримом/сульфаметоксазолом является высокоэффективной в этих условиях. У реципиентов из пар D⁻/R⁻, D⁻/R⁺ или D⁺/R⁺ редко развивается токсоплазмоз. Серологические результаты, указывающие на явную реактивацию (повышение титров IgG и IgM) при отсутствии клинически выраженной инфекции, и результаты, соответствующие хронической инфекции в присутствии токсоплазмоза, могут быть замечены и ввести в заблуждение [39]. Таким образом, иммунокомпрометированным пациентам с подозрением на токсоплазмоз настоятельно рекомендуются дополнительные методы диагностики, в том числе ПЦР-амплификация ДНК *T. gondii* или выделение паразита из крови или жидкостей организма, а также гистологическое исследование тканей.

При подозрении вовлечения головного мозга, спинного мозга или обоих, нейровизуализационные исследования, такие как КТ или МРТ, являются обязательными. Эти исследования необходимы даже в том случае, если неврологическое обследование не указывает на очаговый дефицит. Эмпирическое лечение анти-*T. gondii* является общепринятым для пациентов с множественными кольцевыми, повышающими поражениями головного мозга (обычно устанавливаемыми МРТ), положительными титрами IgG антител против *T. gondii* и иммунодефицитом. У пациентов с церебральным токсоплазмозом обычно отмечают улучшение состояния более чем на 50% к 7–10-м суткам [25].

Монотерапия не играет никакой роли в лечении токсоплазмоза у иммунокомпрометированных пациентов. Наиболее типично используемый и успешный режим — это комбинация пириметамина/сульфадиази-

на и фолиевой кислоты (см. табл. 3) [40]. Клиндамицин может быть использован вместо сульфадиазина у пациентов с непереносимостью сульфаниламидов. Лечение рекомендуется проводить в течение 4–6 нед после устранения всех признаков и симптомов заболевания (иногда в течение нескольких мес и более). Комбинация триметоприм/сульфаметоксазол, по-видимому, эквивалентна пириметамину/сульфадиазину у больных СПИДом [41]. Атоваквон в сочетании с пириметамином или сульфадиазином обладает достаточной активностью для лечения острого токсоплазматического энцефалита у пациентов с оценкой состояния работоспособности по Карнофски — комбинированной мерой способности работать, заниматься нормальной деятельностью без посторонней помощи и заботиться о личных потребностях. Роль других лекарственных средств в лечении токсоплазмоза у иммунокомпрометированных пациентов, включая кларитромицин, азитромицин или дапсон, не была хорошо изучена [41]. Если эти препараты должны использоваться в качестве последнего средства, их всегда следует давать в сочетании с другими препаратами (предпочтительно пириметамином).

После лечения острой фазы (первичная или индукционная терапия) у иммунокомпрометированных пациентов следует начинать поддерживающую терапию (вторичная профилактика) обычно с той же схемы, которая использовалась в острой фазе, но в половинных дозах. В настоящее время поддерживающее лечение следует продолжать в течение всей жизни пациента или до тех пор, пока основная иммуносупрессия не прекратится. У больных СПИДом первичная и вторичная профилактика, как правило, прекращается, когда количество CD4 у пациента возвращается более чем к 200 клеткам в мкл и вирусную нагрузку ВИЧ–ПЦР периферической крови разумно контролировали в течение, по крайней мере, 6 месяцев [41].

Профилактика

Одним из возможных подходов к снижению бремени болезней у людей и животных являются меры общественного здравоохранения, направленные на предотвращение инфицирования *T. gondii*. Существуют значительные различия в политике в области общественного здравоохранения, направленной на предотвращение врожденной инфекции, однако данных об эффективности такой политики очень мало [42]. Систематический серологический скрининг всех беременных женщин проводится только во Франции и Австрии [42]. Неопределенность в отношении частоты врожденной инфекции, рентабельность, трудности с чувствительностью и специфичностью серологических тестов и результаты, свидетельствующие об отсутствии эффективности спирамицина, препятствовали попыткам осуществления программ скрининга в ряде стран [42]. Неонатальный скрининг был осуществлен в нескольких странах (например, Дании) или таких регионах, как штат Массачусетс, США [13].

Благодаря этим программам было выявлено до 80% инфицированных новорожденных.

Эффективная вакцина против инфекции *T. gondii* человека является желательной, но не обязательной целью. Только ослабленный живой штамм паразита S48 был лицензирован для использования у овец в Европе и Новой Зеландии [43]. В настоящее время большинство исследований сосредоточено на вариантах вакцин, которые могут индуцировать защитные (Th1) и гуморальные (включая IgA) реакции — как системные, так и на уровне слизистой оболочки кишечника — в надежде имитировать пожизненный иммунитет, придаваемый естественной инфекцией. Вакцинные подходы включали использование очищенных или рекомбинантных поверхностных антигенов *T. gondii* [44], живых аттенуированных или мутантных штаммов паразита или ДНК с плазмидами, кодирующими колониестимулирующие факторы [44].

Прогноз

Несмотря на значительный прогресс в клинических и фундаментальных научных исследованиях, многие вопросы, касающиеся токсоплазмоза, остаются нерешенными. Это такие важные клинические вопросы, как эпидемиология, диагностика и лечение, а также стратегии профилактики (скрининг).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cornelissen A.W., Overdulve J.P., van der Ploeg M. Determination of nuclear DNA of five eucoccidian parasites, *Isospora* (*Toxoplasma*) *gondii*, *Sarcocystis cruzi*, *Eimeria tenella*, *E. acervulina* and *Plasmodium berghei*, with special reference to gamontogenesis and meiosis in I (*T.*) *gondii* // *Parasitology*. 1984. Vol. 88. P. 531–553.
2. Frenkel J.K. Toxoplasmosis: parasite life cycle pathology and immunology // Hammond D.M., Long P.L., eds. *The Coccidia*. Baltimore: University Park Press, 1973. p. 343–410.
3. Sibley L.D., Boothroyd J.C. Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage // *Nature*. 1992. Vol. 359. P. 82–85.
4. Ajzenberg D., Cogne N., Paris L., et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings // *J Infect Dis*. 2002. Vol. 186. P. 684–689. doi: 10.1086/342663. Epub 2002 Aug 5
5. Desmots G., Couvreur J., Alison F., Baudelot J., Gerbeaux J., Lelong M. Etude epidemiologique sur la toxoplasmose: l'influence de la cuisson des viandes de boucherie sur la fréquence de l'infectin humaine // *Rev Fr Etud Clin Biol*. 1965. Vol. 10. P. 952–958.
6. Dubey J.P., Gamble H.R., Hill D., Sreekumar C., Romand S., Thuilliez P. High prevalence of viable *Toxoplasma gondii* infection in market weight pigs from a farm in Massachusetts // *J Parasitol*. 2002. Vol. 88. P. 1234–1238. doi: 10.1645/0022-3395(2002)088[1234:HP OVTG]2.0.CO;2
7. Brooks R.G., Remington J.S. Transplant-related infections // Bennett J.V., Brachman P.S., eds. *Hospital infections*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Co, 1986. P. 581–618.
8. Kayhoe D.E., Jacobs L., Beye H.K., McCullough N.B. Acquired toxoplasmosis: observations on two parasitologically proved cases treated with pyrimethamine and triple sulfonamides // *N Engl J Med*. 1957. Vol. 257. P. 1247–1254.
9. Gavinet M.F., Robert F., Fürtion G., et al. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy // *J Clin Microbiol*. 1997. Vol. 35. P. 1276–1277.
10. Hohlfeld P., Daffos F., Costa J.-M., Thuilliez P., Forestier F., Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase-chainreaction test on amniotic fluid // *N Engl J Med*. 1994. Vol. 331. P. 695–699.

Обзоры литературы

11. European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996. Vol. 68. N 1-2. P. 93–96. doi: 10.1016/0301-2115(96)02497-9
12. *Forsgren M., Gille E., Ljungstrom I., Nokes D.J.* Toxoplasma gondii antibodies in pregnant women in Stockholm in 1969, 1979, and 1987 // *Lancet*. 1991. Vol. 337. P. 1413–1414.
13. *Morrisette N.S., Sibley L.D.* Cytoskeleton of apicomplexan parasites // *Microbiol Mol Biol Rev*. 2002. Vol. 66. P. 21–38. doi: 10.1128/mmr.66.1.21-38.2002
14. *Chardes T., Buzoni-Gatel D., Lepage A., Bernard F., Bout D.* Toxoplasma gondii oral infection induces specific cytotoxic CD8 α / β +Thy-1+gut intraepithelial lymphocytes, lytic for parasite-infected enterocytes // *J Immunol*. 1994. Vol. 153. P. 4596–4603.
15. *Sousa C., Reis e, Hieny S., Scharton-Kersten T., et al.* In vivo microbial stimulation induces rapid CD40 ligand-independent production of interleukin 12 by dendritic cells and their redistribution to T cell areas // *J Exp Med*. 1997. Vol. 198. P. 1819–1829. doi: 10.1084/jem.186.11.1819
16. *Montoya J.G., Lowe K.E., Clayberger C., et al.* Human CD4+ and CD8+ T lymphocytes are both cytotoxic to Toxoplasma gondii-infected cells // *Infect Immun*. 1996. Vol. 64. P. 176–181.
17. *Chardes T., Bourguin I., Mevelec M.-N., Dubremetz J.-F., Bout D.* Antibody responses to Toxoplasma gondii in sera, intestinal secretions, and milk from orally infected mice and characterization of target antigens // *Infect Immun*. 1990. Vol. 58. P. 1240–1246. doi: 10.1128/IAI.58.5.1240-1246.1990
18. *Dorfman R.F., Remington J.S.* Value of lymph-node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis // *N Engl J Med*. 1973. Vol. 289. P. 878–881.
19. *Holland G.N., O'Connor G.R., Belfort R. Jr, Remington J.S.* Toxoplasmosis // *Pepose J.S., Holland G.N., Wilhelmus K.R., eds. Ocular infection and immunity*. St. Louis : Mosby Yearbook, 1996. p. 1183–1223.
20. *Luft B.J., Conley F., Remington J.S., et al.* Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America // *Lancet*. 1983. Vol. 1. P. 781–784.
21. *Luft B.J., Remington J.S.* Toxoplasmic encephalitis in AIDS // *Clin Infect Dis*. 1992. Vol. 15. P. 211–222. doi: 10.1093/clinids/15.2.211
22. *Mariuz P., Bosler E.M., Luft B.J.* Toxoplasma pneumonia // *Semin Respir Infect*. 1997. Vol. 12. P. 40–43.
23. *Montoya J.G.* Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis // *J Infect Dis*. 2002. Vol. 185 (Suppl 1). P. S73–S82.
24. *Liesenfeld O., Wong S.Y., Remington J.S.* Toxoplasmosis in the setting of AIDS // *Bartlett J.G., Merigan T.C., Bolognesi D., eds. Textbook of AIDS medicine*. 2nd ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1999. P. 225–259.
25. *Luft B.J., Hafner R., Korzun A.H., et al.* Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // *N Engl J Med*. 1993. Vol. 329. P. 995–1000. doi: 10.1056/NEJM199309303291403
26. *Gay-Andrieu F., Marty P., Pialat J., Sournies G, Drier de Laforte T., Peyron F.* Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up // *Prenat Diagn*. 2003. Vol. 23. P. 558–560. doi: 10.1002/pd.632
27. *McAuley J., Boyer K.M., Patel D., et al.* Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago collaborative treatment trial // *Clin Infect Dis*. 1994. Vol. 18. P. 38–72. doi: 10.1093/clinids/18.1.38
28. *Cazenave J., Cheyrou A., Blouin P.* Use of polymerase chain reaction to detect Toxoplasma // *J Clin Pathol*. 1991. Vol. 44. P. 1037–1039. doi: 10.1136/jcp.44.12.1037-a
29. *Hedman K., Lappalainen M., Seppala I., Makela O.* Recent primary Toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG // *J Infect Dis*. 1989. Vol. 159. P. 736–739. doi: 10.1093/infdis/159.4.736
30. *Jenum P.A., Stray-Pedersen B., Gundersen A.-G.* Improved diagnosis of primary Toxoplasma gondii infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G activity // *J Clin Microbiol*. 1997. Vol. 35. P. 1972–1977. doi: 10.1128/JCM.35.8.1972-1977.1997
31. *Naot Y., Desmots G., Remington J.S.* IgM enzyme-linked immunosorbent assay test for the diagnosis of congenital Toxoplasma infection // *J Pediatr*. 1981. Vol. 98. P. 32–36.
32. *Decoster A., Slizewicz B., Simon J., et al.* Platelia-toxo IgA, a new kit for early diagnosis of congenital toxoplasmosis by detection of anti-P30 immunoglobulin A antibodies // *J Clin Microbiol*. 1991. Vol. 29. P. 2291–2295. doi: 10.1128/JCM.29.10.2291-2295.1991
33. *Wong S.Y., Hadju M.-P., Ramirez R., Thulliez P., McLeod R., Remington J.S.* The role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute toxoplasma infection and toxoplasmosis // *J Clin Microbiol*. 1993. Vol. 31. P. 2952–2959. PMID: PMC266169
34. *Fardeau C., Romand S., Rao N.A., et al.* Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features // *Am J Ophthalmol*. 2002. Vol. 134. P. 196–203. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01500-3
35. *Liesenfeld O., Montoya J.G., Tahineni N.J., et al.* Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive Toxoplasma immunoglobulin M antibody titers // *Am J Obstet Gynecol*. 2001. Vol. 184. P. 140–145. doi: 10.1067/mob.2001.108341
36. *Wong S., Remington J.S.* Toxoplasmosis in pregnancy // *Clin Infect Dis*. 1994. Vol. 18. P. 853–862. doi: 10.1093/clinids/18.6.853
37. *Gras L., Gilbert R.E., Ades A.E., Dunn D.T.* Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis // *Int J Epidemiol*. 2001. Vol. 30. P. 1309–1313. doi: 10.1093/ije/30.6.1309
38. *Holland G.N., Lewis K.G.* An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis // *Am J Ophthalmol*. 2002. Vol. 134. P. 102–114. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01526-x
39. *Luft B.J., Billingham M., Remington J.S.* Endomyocardial biopsy in the diagnosis of toxoplasmic myocarditis // *Transplant Proc*. 1986. Vol. 18. P. 1871–1873.
40. *Montoya J.G., Remington J.S.* Toxoplasma gondii // *Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2000. p. 2858–2888.
41. *Torre D., Casari S., Speranza F., et al.* Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS // *Antimicrob Agents Chemother*. 1998. Vol. 42. P. 1346–1349. doi: 10.1128/AAC.42.6.1346
42. *Eskild A., Oxman A., Magnus P., Bjorndal A., Bakketeig L.S.* Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? // *J Med Screen*. 1996. Vol. 3. P. 188–194. doi: 10.1177/096914139600300406
43. *Buxton D., Innes E.A.* A commercial vaccine for ovine toxoplasmosis // *Parasitology*. 1995. Vol. 110. P. 11–16. doi: 10.1017/s003118200000144x
44. *Petersen E., Nielsen H.V., Christiansen L., Spenter J.* Immunization with E. coli produced recombinant T gondii SAG1 with alum as adjuvant protect mice against lethal infection with Toxoplasma gondii // *Vaccine*. 1998. Vol. 16. P. 1283–1289. doi: 10.1016/s0264-410x(98)00039-5

REFERENCES

1. Cornelissen AW, Overdulve JP, van der Ploeg M. Determination of nuclear DNA of five eucoccidian parasites, Isospora (Toxoplasma) gondii, Sarcocystis cruzi, Eimeria tenella, E. acervulina and Plasmodium berghei, with special reference to gamontogenesis and meiosis in I (T.) gondii. *Parasitology*. 1984;88:531–553.
2. Frenkel JK. *Toxoplasmosis: parasite life cycle pathology and immunology*. In: Hammond DM, Long PL, eds. *The Coccidia*. Baltimore: University Park Press; 1973. p. 343–410.
3. Sibley LD, Boothroyd JC. Virulent strains of Toxoplasma gondii comprise a single clonal lineage. *Nature*. 1992;359:82–85.
4. Ajzenberg D, Cogne N, Paris L, et al. Genotype of 86 Toxoplasma gondii isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis*. 2002;186:684–689. doi: 10.1086/342663. Epub 2002 Aug 5
5. Desmots G, Couvreur J, Alison F, Baudelot J, Gerbeaux J, Le-long M. Etude epidemiologique sur la toxoplasmose: l'influence de la cuisson des viandes de boucherie sur la fréquence de l'infectin humaine. *Rev Fr Etud Clin Biol*. 1965;10:952–958.
6. Dubey JP, Gamble HR, Hill D, Sreekumar C, Romand S, Thuilliez P. High prevalence of viable Toxoplasma gondii infection in market weight pigs from a farm in Massachusetts. *J Parasitol*. 2002;88:1234–1238. doi: 10.1645/0022-3395(2002)088[1234:HPO VTG]2.0.CO;2
7. Brooks RG, Remington JS. *Transplant-related infections*. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital infections*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Co; 1986. p. 581–618.
8. Kayhoe DE, Jacobs L, Beye HK, McCullough NB. Acquired toxoplasmosis: observations on two parasitologically proved cases treated with pyrimethamine and triple sulfonamides. *N Engl J Med*. 1957;257:1247–1254.

9. Gavinet MF, Robert F, Firtion G, et al. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol.* 1997;35:1276–1277.
10. Hohlfeld P, Daffos F, Costa J-M, Thuylliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase-chainreaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med.* 1994;331:695–699.
11. European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;68(1-2):93–96. doi: 10.1016/0301-2115(96)02497-9
12. Forsgren M, Gille E, Ljungstrom I, Nokes DJ. Toxoplasma gondii antibodies in pregnant women in Stockholm in 1969, 1979, and 1987. *Lancet.* 1991;337:1413–1414.
13. Morrisette NS, Sibley LD. Cytoskeleton of apicomplexan parasites. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002;66:21–38. doi: 10.1128/mmbr.66.1.21-38.2002
14. Chardes T, Buzoni-Gatel D, Lepage A, Bernard F, Bout D. Toxoplasma gondii oral infection induces specific cytotoxic CD8 α / β +Thy1+gut intraepithelial lymphocytes, lytic for parasite-infected enterocytes. *J Immunol.* 1994;153:4596–4603.
15. Sousa C Reis e, Hieny S, Scharton-Kersten T, et al. In vivo microbial stimulation induces rapid CD40 ligand-independent production of interleukin 12 by dendritic cells and their redistribution to T cell areas. *J Exp Med.* 1997;198:1819–1829. doi: 10.1084/jem.186.11.1819
16. Montoya JG, Lowe KE, Clayberger C, et al. Human CD4+ and CD8+ T lymphocytes are both cytotoxic to Toxoplasma gondii-infected cells. *Infect Immun.* 1996;64:176–181. doi: 10.1128/IAI.64.1.176-181.1996
17. Chardes T, Bourguin I, Mevelec M-N, Dubremetz J-F, Bout D. Antibody responses to Toxoplasma gondii in sera, intestinal secretions, and milk from orally infected mice and characterization of target antigens. *Infect Immun.* 1990;58:1240–1246. doi: 10.1128/IAI.58.5.1240-1246.1990
18. Dorfman RF, Remington JS. Value of lymph-node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *N Engl J Med.* 1973;289:878–881.
19. Holland GN, O'Connor GR, Belfort R Jr, Remington JS. *Toxoplasmosis*. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular infection and immunity*. St. Louis: Mosby Yearbook; 1996. p. 1183–1223.
20. Luft BJ, Conley F, Remington JS, et al. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America. *Lancet.* 1983;1:781–784.
21. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis.* 1992;15:211–222. doi: 10.1093/clinids/15.2.211
22. Mariuz P, Bosler EM, Luft BJ. Toxoplasma pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1997;12:40–43.
23. Montoya JG. Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis.* 2002;185(Suppl 1):S73–S82.
24. Liesenfeld O, Wong SY, Remington JS. *Toxoplasmosis in the setting of AIDS*. In: Bartlett JG, Merigan TC, Bolognesi D, eds. *Textbook of AIDS medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 225–259.
25. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1993;329:995–1000. doi: 10.1056/NEJM199309303291403
26. Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J, Sourmies G, Drier de Laforte T, Peyron F. Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up. *Prenat Diagn.* 2003;23:558–560. doi: 10.1002/pd.632
27. McAuley J, Boyer KM, Patel D, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago collaborative treatment trial. *Clin Infect Dis.* 1994;18:38–72. doi: 10.1093/clinids/18.1.38
28. Cazenave J, Cheyrou A, Blouin P. Use of polymerase chain reaction to detect Toxoplasma. *J Clin Pathol.* 1991;44:1037–1039. doi: 10.1136/jcp.44.12.1037-a
29. Hedman K, Lappalainen M, Seppala I, Makela O. Recent primary Toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J Infect Dis.* 1989;159:736–739. doi: 10.1093/infdis/159.4.736
30. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Gundersen A-G. Improved diagnosis of primary Toxoplasma gondii infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G activity. *J Clin Microbiol.* 1997;35:1972–1977. doi: 10.1128/JCM.35.8.1972-1977.1997
31. Naot Y, Desmonts G, Remington JS. IgM enzyme-linked immunosorbent assay test for the diagnosis of congenital Toxoplasma infection. *J Pediatr.* 1981;98:32–36.
32. Decoster A, Slizewicz B, Simon J, et al. Platelia-toxo IgA, a new kit for early diagnosis of congenital toxoplasmosis by detection of anti-P30 immunoglobulin A antibodies. *J Clin Microbiol.* 1991;29:2291–2295. doi: 10.1128/JCM.29.10.2291-2295.1991
33. Wong SY, Hadju M-P, Ramirez R, Thulliez P, McLeod R, Remington JS. The role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute toxoplasma infection and toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 1993;31:2952–2959. PMID: PMC266169
34. Fardeau C, Romand S, Rao NA, et al. Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:196–203. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01500-3
35. Liesenfeld O, Montoya JG, Tathinen NJ, et al. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive Toxoplasma immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:140–145. doi: 10.1067/mob.2001.108341
36. Wong S, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis.* 1994;18:853–862. doi: 10.1093/clinids/18.6.853
37. Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1309–1313. doi: 10.1093/ije/30.6.1309
38. Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:102–114. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01526-x
39. Luft BJ, Billingham M, Remington JS. Endomyocardial biopsy in the diagnosis of toxoplasmic myocarditis. *Transplant Proc.* 1986;18:1871–1873.
40. Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2858–2888.
41. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1346–1349. doi: 10.1128/AAC.42.6.1346
42. Eskild A, Oxman A, Magnus P, Bjorndal A, Bakketeig LS. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? *J Med Screen.* 1996;3:188–194. doi: 10.1177/096914139600300406
43. Buxton D, Innes EA. A commercial vaccine for ovine toxoplasmosis. *Parasitology.* 1995;110:11–16. doi: 10.1017/s00311820000144x
44. Petersen E, Nielsen HV, Christiansen L, Spenter J. Immunization with E coli produced recombinant T gondii SAG1 with alum as adjuvant protect mice against lethal infection with Toxoplasma gondii. *Vaccine.* 1998;16:1283–1289. doi: 10.1016/s0264-410x(98)00039-5

Поступила 31.10.2020

Принята к печати 18.11.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Капильный Виталий Александрович, к.м.н. [Vitaliy A. Kaptilnyy, MD, PhD]; адрес: 119991, г. Москва, Россия; [address: 119991, Moscow, Russian Federation]; e-mail: Imgmu@mail.ru

Рейштанг Диана Юрьевна, студентка 5 курса [Diana Yu. Reyshtat], e-mail: Diana.reyshtat@mail.ru