

**Т.И.Долгих**

**СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ  
ТОКСОПЛАЗМОЗА**

Пособие для врачей

**Т.И.Долгих**

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТОКСОПЛАЗМОЗА. Омск:  
2005. – 45 с.

В пособии обобщены современные литературные данные и многолетний собственный научный и клинический опыт автора по изучению токсоплазмоза у пациентов различных возрастных групп. Освещены вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники, иммунологии и лабораторной диагностики с использованием современных возможностей, позволяющие определять активность инфекционного процесса при моно- и микст-инфекциях. Особое внимание уделено диагностике и интерпретации результатов лабораторного исследования у беременных женщин и новорожденных детей, разработан алгоритм лабораторной диагностики токсоплазмоза в различных группах высокого риска.

Пособие рассчитано на инфекционистов, акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, специалистов клинической лабораторной диагностики, эпидемиологов, а также для студентов, интернов и преподавателей медицинских вузов.

Автор – *Долгих Татьяна Ивановна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией и руководитель Академического центра лабораторной диагностики Омской государственной медицинской академии.

Рецензенты:

-*Теплова Светлана Николаевна* – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Челябинской государственной медицинской академии;

- *Карбышева Нина Валентиновна* - доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Алтайского государственного медицинского университета.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	4
Этиологии, эпидемиология .....	4
Патогенез.....	7
Иммунитет.....	8
Клиника.....	12
Лабораторная диагностика токсоплазмоза.....	18
Новые подходы к решению проблемы токсоплазмоза.....	20
Микстинфекция .....	27
Интерпретация результатов .....	29
Принципы лечения.....	30
Прогноз.....	35
Профилактика и показания для обследования. ....	36
Литература.....	37
Приложение: Алгоритм обследования на токсоплазмоз.....	39

## ВВЕДЕНИЕ

Токсоплазмоз – протозойная инвазия, характеризующаяся большим разнообразием вариантов течения и полиморфизмом клинических проявлений. В 1972 г. эксперты ВОЗ включили токсоплазмоз в число зоонозов, наиболее опасных для здоровья человека, а в 80-х годов он был признан одной из немногих оппортунистических инфекций протозойной этиологии.

Актуальность проблемы токсоплазмоза определяется высоким уровнем инфицированности населения паразитом *Toxoplasma gondii*: от 10-37% в возрасте от 7 до 20 лет до 60-80% к возрасту 50-60 лет. Для этой инвазии характерна относительно низкая спорадическая заболеваемость. Преобладающей формой инфекционного процесса при токсоплазмозе является бессимптомное носительство, реже – субклиническое течение, обычно выявляемое случайно у взрослых и чаще у женщин, чем у мужчин. Клинически выраженные случаи заболевания обычно развиваются на фоне сниженной иммунорезистентности как у детей, так и у взрослых.

В последнее десятилетие в связи с повсеместным ростом вторичных иммунодефицитов, в том числе ВИЧ-инфекции, проблема токсоплазмоза приобрела особую медико-социальную значимость. Развиваясь в организме с выраженным иммунодефицитом, токсоплазмоз формирует тяжелую патологию с возможным летальным исходом. Выделяют две клинико-эпидемиологические формы токсоплазмоза: приобретенную и врожденную. Врожденный токсоплазмоз требует к себе особого внимания в связи с трудностью диагностики и возможных тяжелых последствий заболевания.

Внедрение новых лабораторных технологий, таких как иммуноферментный анализ (ИФА), реакция прямой и непрямой иммунофлюоресценции (РИФ), полимеразной цепной реакции (ПЦР), создали принципиально новую возможность для диагностики, контроля лечения и прогнозирования инфекций, а также позволили внедрить масштабное серологическое тестирование отдельных групп населения на различные инфекции. Появление в последние годы на мировом рынке тест-систем с новой направленностью позволяют не только подтвердить диагноз врожденного или приобретенного токсоплазмоза, но и оперативно (в течение 2-3-х дней) определить активность инфекционного процесса, что на фоне роста иммунодефицитных состояний и внутриутробных имеет важное значение для выбора тактики ведения пациента и принятия адекватных мер.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель был впервые описан в 1909 году Nicolle et Manseaux при обнаружении его у североафриканских грызунов. В 1914 году на территории Шри-Ланки был впервые описан случай заболевания у человека. Жизненный цикл токсоплазм был расшифрован лишь в 1970 году.

Возбудитель токсоплазмоза – кокцидия *Toxoplasma gondii* - облигатный внутриклеточный паразит из класса Sporozoa, относится к типу простейших и имеет

сложный цикл развития. Окончательным хозяином *T. gondii* считаются домашняя кошка и дикие представители семейства кошачьих, в организме которых происходит как бесполое размножение токсоплазм (шизогония), так и образование половых клеток (гаметогония, характеризующаяся появлением в конечном итоге ооцист). Ооцисты выводятся с фекалиями кошки во внешнюю среду, где, проявляя высокую устойчивость к различным неблагоприятным факторам, сохраняют свою инфективность в почве при достаточной влажности до 2 лет.

В организме промежуточного хозяина (человека, млекопитающих, птиц) токсоплазмы развиваются только бесполом путем, проходя ряд стадий развития, среди которых следует выделить две основные стадии:

- 1) эндозоит (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 разрушение 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.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Токсоплазмозная инвазия имеет широкое, практически повсеместное распространение: на земном шаре от 500 млн до 1,5 млрд человек инфицировано токсоплазмами. Возбудитель встречается повсеместно. Пораженность населения в разных странах зависит от санитарно-гигиенических условий, особенностей питания населения, влияния экологических факторов, частоты иммунодефицитных состояний и др. В развивающихся странах высока инфицированность детского населения. Распространенность токсоплазмоза в России в возрасте от 20 до 40 лет составляет по различным данным от 8-10% до 23%. Жители сельской местности инфицируются гораздо чаще, чем городское население. В Омском регионе пораженность токсоплазмами составляет 10-14% среди городского населения и 32-45% среди сельского населения и нарастает с возрастом. До настоящего времени нет данных о соотношении инфицированных и заболевших как взрослых, так и детей.

Источником возбудителя инвазии являются домашняя кошка и многие виды диких и домашних животных. Для токсоплазмоза характерно наличие природных очагов. Заражение

людей происходит различными путями: 1) *алиментарным путем* (при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса или сырого мясного фарша, содержащих тканевые цисты токсоплазм, а также через грязные руки при контакте с кошками или употреблении овощей и ягод, загрязненных ооцистами); 2) *контактным путем* (контаминация возможна при повреждении кожных покровов и слизистых у ветеринарных врачей, работников боен, мясокомбинатов, продавцов мяса; возможно и внутрилабораторное заражение); 3) *конгенитальным (трансплацентарным) путем* (заражение плода токсоплазмами происходит гематогенным путем у 30-40% женщин, заразившихся в период данной беременности при наличии у них острого или инapparантного токсоплазмоза; а также у беременных с ВИЧ-инфекцией и выраженным иммунодефицитом, у которых при наличии в организме цист токсоплазм в результате рецидива возможно появление трофозоитов в крови); 4) *парентеральным путем* (возможно заражение при переливании инфицированной крови и пересадке органов).

Токсоплазмоз играет значительную роль в патологии детей и взрослых. В последние годы токсоплазмоз все чаще регистрируется у больных с иммунодепрессией, особенно у больных со злокачественными новообразованиями и при пересадке органов, у которых при первичном инфицировании или обострении могут возникать тяжелые формы заболевания с летальным исходом. В организме с хорошей иммунорезистентностью он редко дает типичные манифестные формы: в 80-90% это заболевание протекает бессимптомно и остается недиагностированным ввиду отсутствия патогномоничных признаков.

*Факторы риска заражения и заболевания:*

- традиционное употребление в пищу полусырых мясных продуктов;
- контакт с бесхозными и домашними кошками, свободно охотящимися за мышами и птицами;
- кормление кошек сырыми мясными отходами и отсутствие туалета для кошек;
- недостаточное соблюдение мер личной профилактики;
- оказание ветеринарной помощи домашним животным (особенно кошкам);
- переливание инфицированной токсоплазмами крови или пересадка органов;
- вторичный иммунодефицит, особенно ВИЧ-инфекция, при которой существует высокий риск развития токсоплазменного энцефалита.

Возможно профессиональное заражение медицинского персонала, контактирующего с кровью и проводящего вагинальное обследование женщин.

Токсоплазмоз опасен для беременных женщин. 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 17,7% и в 2,7% случаев соответственно. Латентная форма заболевания, наоборот, чаще отмечается при заражении плода в третьем триместре – в 68,5% случаев; при заражении в первом триместре – только в 10%.

Существует единое мнение об угрожаемом влиянии на беременность острой формы токсоплазмоза. 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 возрастающую частоту иммунодефицитных состояний в популяции, 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.*

Врожденный токсоплазмоз до настоящего времени представляет собой скрытую проблему, поскольку опасен своими поздними проявлениями: симптомы хориоретинита или неврологические признаки регистрируются в 80-90% случаев. Из числа врожденных форм клинически выраженный токсоплазмоз отмечен у 13% и субклинический - у 26%.

Приобретенный токсоплазмоз у взрослых чаще протекает бессимптомно. Большинство случаев первичного заражения токсоплазмозом приходится на детский и юношеский возраст. У детей регистрируются более частые заболевания острыми формами приобретенного токсоплазмоза, что объясняется недостаточной иммунологической зрелостью организма. Латентное или хроническое течение токсоплазмозной инвазии опасно своим мутагенным действием на инфицированный организм и формированием аутоиммунного процесса. Единственным методом профилактики врожденного токсоплазмоза считается массовое серологическое обследование беременных.

## ПАТОГЕНЕЗ

Из входных ворот (чаще желудочно-кишечный тракт, реже – поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки) токсоплазмы с током лимфы попадают в регионарные лимфатические узлы, где размножаются и вызывают развитие лимфаденита, при этом воспалительные гранулемы по клеточному составу напоминают туберкулезные. Затем проникают в большом количестве в кровь и разносятся по всему организму, образуя очаги поражения во многих органах. Трофозоиты проникают в органы системы мононуклеарных фагоцитов (печень, селезенка, лимфатические узлы), клетки нервной системы, миокарда, скелетных мышц, оболочки глаз. Они могут на короткое время появляться в кровяном русле.

В случае попадания токсоплазм через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки (при проведении ветеринарных и медицинских манипуляций или внутрилабораторном заражении), при переливании инфицированной токсоплазмами крови

пациентам с выраженным иммунодефицитом или при пересадке органов, а также в случае внутриутробного заражения происходит генерализация процесса.

В клетках различных тканей и органов человека происходит только бесполое развитие, в результате чего образуются скопления токсоплазм, называемых псевдоцистами (скопление токсоплазм, окруженных паразитоформной вакуолью), которые в отличие от цист не имеют собственной оболочки. При этом происходит гибель клеток. Выраженность воспалительных реакций бывает различной, однако во всех случаях преобладает некроз с последующим фиброзом и кальцинацией ткани. В участках воспаления и фиброза часто обнаруживают цисты в стадии обызвествления. В отличие от трофозоитов, которые могут циркулировать в кровотоке, цисты фиксированы в клетках. Они устойчивы к действию медикаментозных средств и факторам иммунной защиты.

Инфицирование и паразитемия в большинстве случаев протекают без выраженных клинических проявлений. Примерно 10% пациентов отмечают признаки общего инфекционного синдрома: головную боль, лихорадку, локальный лимфаденит, легкий миозит. В большинстве случаев инфицирования сразу формируется латентная инфекция, проявляющаяся образованием специфических антител и гиперсенсibilизацией замедленного типа. Под влиянием ряда факторов: развитие иммунодефицита, в том числе СПИДа, лечение кортикостероидами, цитостатиками может наступить реактивация с выходом паразита из цист с последующей гематогенной диссеминацией вегетативных форм и появлением обострения в виде субфебрильной температуры, увеличения лимфатических узлов, печени, селезенки, что сопровождается серологическими сдвигами.

У ВИЧ-инфицированных пациентов ведущей является патология со стороны ЦНС с возможным развитием энцефалита и поражением других органов с развитием пневмонии, миокардита, некротизирующего хориоретинита и орхита в результате массивного размножения паразитов.

## ИММУНИТЕТ

### Факторы врожденного иммунитета при токсоплазмозе

Первую линию защиты при паразитозах формируют факторы врожденного иммунитета (прежде всего – это макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и тромбоциты, а также система комплемента). На первом этапе инфекционного процесса, когда еще отсутствуют специфические антитела, развиваются реакции внеклеточного цитолиза. В ответ на антигенные компоненты токсоплазм макрофаги уже в первую фазу иммунного ответа секретируют провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли ( $TNF\alpha$ ) и интерлейкин- $1\beta$  ( $IL-1\beta$ ), которые влияют не только на клетки иммунной системы, но и другие соматические клетки организма, делая их более устойчивыми к воздействию паразитов.  $TNF\alpha$  активирует как сами фагоциты, так и эозинофилы и тромбоциты.

Включение механизмов внеклеточного цитолиза приводит к высвобождению содержимого гранул лейкоцитов во внеклеточное пространство (дегрануляция), и непосредственно на токсоплазмы обрушивается масса протеолитических и других



ферментов, токсических метаболитов кислорода и азота и других цитолитических компонентов гранулоцитов. Нейтрофилы также содержат в составе своих гранул весьма токсичные для паразитов продукты, особенно дефензины.

Важна роль и эозинофилов в осуществлении противопаразитарного внеклеточного цитолиза. Они содержат в своих гранулах чрезвычайно токсичный для паразитов «главный основной белок» (МВР – maior basic protein), который не вызывает значительных повреждений собственных клеток хозяина.

В противопаразитарной защите важную роль играет комплемент. Кроме непосредственного разрушения структуры токсоплазм, компоненты комплемента (особенно С3b) выполняют и опсонизирующую функцию. Это облегчает распознавание и контакт с паразитарной клеткой фагоцитов, эозинофилов и других клеток, имеющих соответствующие рецепторы. Макрофаги, нейтрофилы и натуральные киллеры и НК-клетки способны вести контактный цитолиз пораженной паразитом клетки, однако он представляет собой антителозависимый процесс и возможен на ранних стадиях лишь при соответствующем уровне естественных антител, что имеет место не всегда.

#### Факторы адаптивного иммунитета при токсоплазмозе

*Иммунитет* при токсоплазмозе носит нестерильный характер. Иммунный ответ, как и при других инфекциях, вызываемых внутриклеточными паразитами, определяется состоянием клеточного звена иммунной системы, при этом эффективность защитных реакций макроорганизма зависит в значительной степени от характера паразитирования возбудителя и состояния различных звеньев иммунной системы. В основе формирования специфического ответа на внедрение токсоплазм находится эффективное взаимодействие Т-лимфоцитов, макрофагов и лимфокинов.

Развитие иммунного ответа обусловлено постоянным антигенным стимулированием организма хозяина вначале трофозоидами, а позже, в стадию персистенции паразита, цистозоидами. В период острого процесса и цитолиза свободные формы паразита находятся вне клеток, циркулируют в жидких средах организма, где атакуются фагоцитами с последующей быстрой их элиминацией из крови. Фагоцитоз трофозоитов запускает метаболический взрыв с помощью моноцитов. Респираторный взрыв генерирует перекись водорода, супероксид и другие метаболиты кислорода, ограничивающие размножение токсоплазм. Активная пролиферация токсоплазм сопровождается выделением различных токсинов и аллергенов, вызывая гиперсенсibilизацию замедленного типа. Возбудитель уничтожается моноцитами и нейтрофилами, однако трофозоиты остаются жизнеспособными в макрофагах. При переходе заболевания в хроническую форму из псевдоцист образуются тканевые цисты, в которых токсоплазмы сохраняют свою жизнеспособность десятилетиями. Персистирующие в тканевой цисте цистозоиты непрерывно выделяют иммуногенные метаболиты (антигены), проходящие через оболочку цисты. Благодаря этому, длительно поддерживается определенная напряженность иммунитета.

Функцию контактного цитотоксического киллинга клеток с внутриклеточными паразитам осуществляют цитотоксические Т-клетки. Т-клетки способны секретировать  $IFN\gamma$ ,

который ингибирует размножение паразитов в некоторых соматических клетках (например, гепатоцитах). Интересен тот факт, что у большинства пациентов с гепатитом, у которых были исключены токсический и вирусные гепатиты, но выявлены антитела к токсоплазмам классов IgA и IgG, обычно снижена продукция IFN $\gamma$ .

Для развития адекватного иммунного ответа на токсоплазмы важное значение имеет наработка специфических антител классов IgM, IgA, IgG.

Они участвуют во многих защитных реакциях (по П.Е. Игнатову, 2002):

- антитела сорбируются на поверхности эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов, тромбоцитов, тучных клеток и базофилов, придавая процессам дегрануляции этих клеток антигенспецифическую направленность (процессы внеклеточного цитолиза становятся более целенаправленными и интенсивными);
- сорбированные на поверхности макрофагов, нейтрофилов и NK-клеток антитела позволяют лейкоцитам вести контактный цитоллиз пораженных клеток;
- наряду с комплементом антитела усиливают механизмы фагоцитоза, респираторного взрыва и продукции NO у фагоцитов;
- антитела способны нейтрализовать токсины и блокировать рецепторы, позволяющие паразитам прикрепляться к клетке или проникать в нее, что может оборвать весь процесс паразитирования.

Следует отметить, что уничтожение внутриклеточных форм токсоплазм происходит при следующих обязательных условиях:

- обеспечение эффективного окислительного взрыва мононуклеарными фагоцитами;
- наличие специфических антител классов IgM, IgA, IgG (последовательное переключение синтеза одного класса на другой по классической схеме);
- адекватная продукция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на системном и локальном уровнях;
- синтез IFN- $\gamma$ ;
- включение киллерных механизмов, которые уничтожают всю зараженную клетку.

При адекватном иммунном ответе погибает до 90% трофозоитов, функции остальных угнетены и они превращаются в цисты, в виде которых и находятся в организме хозяина. Однако, против тканевых цист возбудителя организм хозяина защитных механизмов практически не имеет.

У иммунокомпрометированных пациентов снижается способность Т-хелперов (CD4+) продуцировать лимфокины и активировать макрофаги, отмечается неадекватный ответ со стороны цитокиновой системы, снижается продукция интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Это создает благоприятные условия для безудержного размножения токсоплазм, при этом формируется слабый гуморальный ответ на возбудителя, несмотря на поликлональную гипергаммаглобулинемию. Данный факт следует учитывать при установлении клинико-лабораторных параллелей течения заболевания.

Многолетний синтез антител без активации цистной формы токсоплазм и повторного инфицирования объясняется наличием нестерильного иммунитета и феноменом сопряженной специфичности идиотип-антиидиотипического взаимодействия. Возможно, периодическое усиление продукции антител происходит за счет неспецифической стимуляции иммунокомпетентных клеток памяти.

Одной из особенностей паразитарных болезней является частое развитие иммунопатологических осложнений с развитием аллергических и аутоиммунных реакций. Аллергические реакции связаны с усиленным синтезом IgE в ответ на паразитарные антигены. Аутоиммунные процессы возникают в результате перекреста антигенной структуры белков паразита и хозяина и обычно обусловлен избыточно продукцией цитокинов (TNF $\alpha$  и IL-1). В настоящее время идет накопление данных по диагностической и прогностической значимости провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, однако уже в настоящее время определено место TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8 и интерфероновой системы в диагностическом процессе.

Продукция и активация цитокинов – посредников клеточных реакций – в физиологических условиях происходит синхронно, при этом цитокины действуют как единый гармоничный организм. Воздействие на любое звено системы неизбежно сказывается на функции различных ее звеньев. На этом основана теория сетевой регуляции иммунной системы, суть которой заключается в том, что каждый единичный элемент цитокиновой регуляции иммунной системы функционально связан со многими другими элементами. Таким образом, вся цитокиновая система представляет собой сетевую структуру, в которой постоянно происходит кооперация. Поэтому основу патологических проявлений составляет дисбаланс в функции цитокиновой сети. От баланса клеточных медиаторов зависит как тип иммунного реагирования, так и процессы дифференциации клеток в кроветворной и иммунной системе.

В настоящее время Р.М. Хаитовым и Б.В. Пинегиным (2000 г.) представлена схема поэтапного развития специфического иммунного ответа на воздействие высокоиммуногенного антигена бактериального и вирусного генеза, в соответствии с которой инфекционные агенты первоначально активируют неспецифические доиммунные механизмы резистентности, которые включают:

- факторы естественной резистентности, наиболее активно работающие в течение первых 4-х часов;
- факторы раннего индуцибельного ответа с продолжительностью работы в течение 96 часов.

На всех этапах развития иммунного ответа определены взаимосвязь и роль популяций и субпопуляций лимфоцитов, цитокинов, изучены механизмы взаимодействия всех факторов моноцитарно-макрофагального звена, подчеркнута значимость выраженности АГ ГКГ 1 и 2 классов для развития специфической фазы иммунного ответа.

Однако, токсоплазмы и часто сопровождающие его возбудители гересвирусных инфекций (ЦМВ и вирус простого герпеса – ВПГ 1 и 2 типов) имеют слабоиммуногенные

антигены, воздействие которых на иммунную систему резко отличается от антигенов с выраженными иммуногенными свойствами. При микстинфекции это особенно выражено. Прежде всего, у слабоиммуногенных антигенов отсутствует способность реагировать с антигенпрезентирующими клетками, вызывать активацию макрофагального звена иммунной системы с продукцией цитокинов первой фазы и увеличивать АГ ГКГ 2 класса.

При хроническом токсоплазмозе и особенно в сочетании с хронической цитомегаловирусной или герпетической инфекцией, ограничена активация моноцитарно-макрофагальной фазы, и, следовательно, не происходит презентации комплекса (антиген + детерминанта ГКГ 2 класса) Th0-лимфоцитам с последующим развитием специфической фазы иммунного ответа.

Выработка адекватного и устойчивого иммунного ответа зависит не только от иммуногенных свойств антигена, но и от силы и направленности ответной реакции организма. Слабый иммунный ответ, частые атопические реакции не позволяют создать высокую резистентность к инфекции. Длительное функционирование иммунной системы в условиях хронической рецидивирующей инфекции способствует перестройке баланса цитокинов на новом качественном и количественном уровне с постоянной потребностью экспрессии цитокинов, поддерживающих воспалительный процесс. Каждое обострение хронического воспалительного процесса активирует иммунную систему и восстанавливает равновесие между воспалительными процессами и ответом на них иммунокомпетентных клеток на другом, более низком уровне защиты. В этих условиях назначение иммуномодулирующей терапии может усилить стимуляцию и выработку провоспалительных цитокинов с активацией вялотекущего процесса. На этом принципе основан подход к лечению вялотекущих персистирующих инфекций, направленный на их провокацию, с последующей эффективной комплексной терапией.

## КЛИНИКА

В зависимости от механизма инфицирования различают *приобретенный и врожденный* токсоплазмоз. Он может проявляться в *легкой, средне-тяжелой и тяжелой* форме и иметь *острое или хроническое* течение. По классификации Сиима (Siim, 1971) с учетом преобладающей органной патологии выделяют 5 *клинических форм*: *лимфодулярную, генерализованную (экзантемную), миокардитическую, энцефалитическую, глазную*. В других классификациях также выделяют *кишечную (абдоминальную) и легочную* формы острого токсоплазмоза.

**Приобретенный токсоплазмоз.** Инкубационный период длится от 3 до 21 дня, но может удлиняться до нескольких месяцев. Длительность инкубационного периода зависит от вирулентности токсоплазм, массивности инфицирования и состояния преморбидного фона (наличие врожденного или приобретенного иммунодефицита и степень его выраженности).

Острый токсоплазмоз протекает в виде следующих форм.

*Лимфодулярная форма*\_\_- характеризуется поражением шейных, затылочных лимфатических узлов, реже мезентериальных и паратрахеальных, подмышечных, паховых.

Обычно увеличение лимфоузлов сопровождается лихорадкой, головной болью, болями в мышцах; возможна гепатоспленомегалия. Лимфаденопатия и субфебрилитет могут держаться длительно. В период обострения лимфатические узлы вновь могут увеличиваться.

*Генерализованная (экзантемная) форма* начинается остро с высокой температуры, ознобом, головной болью. Макулопапулезная сыпь обычно появляется на 3-4-й день заболевания и исчезает постепенно через 2 нед. Уже с первых дней выявляются симптомы энтерита, увеличение печени и селезенки. Характерно увеличение лимфатических узлов, иногда возникает миокардит. Эти симптомы часто сочетаются с поражением ЦНС, которое может протекать по типу энцефалита или менингоэнцефалита. Наиболее тяжело заболевание протекает у детей и стариков и может закончиться летально (особенно у детей от 1 года до 3 лет).

*Миокардитическая форма* диагностируется при доминирующем в клинике заболевания поражении сердца. Клиническая картина токсоплазменного миокардита существенно не отличается от миокардитов другой этиологии и характеризуется умеренной температурой, слабостью, одышкой, сердцебиением, болью и неприятными ощущениями в области сердца.

*Энцефалитическая форма* – характеризуется очень тяжелым состоянием, высокой температурой, сильной головной болью, рвотой, нарушением сознания, судорогами, галлюцинации. Может развиваться на фоне генерализованной инфекции. Важное значение имеет исследование ликвора, в котором обнаруживается повышенное содержание белка при умеренном цитозе (белково-клеточная диссоциация). Цитоз – лимфоцитарный, нередко встречаются моноциты и единичные плазматические клетки. Содержание сахара, хлоридов и фосфора понижено. В мазке из осадка можно обнаружить токсоплазмы, их антигены или ДНК.

Наряду с тяжелыми формами при приобретенном токсоплазмозе встречаются легкие и инаппарантные (субклинические) формы (преимущественно у взрослых). При легких формах болезнь проявляется общим недомоганием, субфебрильной температурой, болями в мышцах, слабыми диспепсическими расстройствами. Легкие формы приобретенного токсоплазмоза с abortивным течением обычно не диагностируются. При инаппарантной форме клинические симптомы полностью отсутствуют, однако позже могут быть обнаружены очаги кальцификатов, склерозированные лимфатические узлы, остаточные явления перенесенного хориоретинита и др.

*Глазная форма* – протекает по типу хориоретинита, гранулематозного увеита; может сочетаться с поражением ЦНС и сердца. Наиболее характерным является очаг воспаления в заднем отделе глаза по типу центрального хориоретинита. Поражение глаз в большинстве случаев носит хронический рецидивирующий характер с постепенным развитием атрофии на сетчатке глаза и атрофии диска зрительного нерва, приводящих к прогрессирующему ухудшению зрения и слепоте. Наиболее частое поражение ЦНС и органов зрения объясняется тем, что организм не пропускает антитела к ретине и ЦНС, чем помогает возбудителю.

*Легочная форма* обычно развивается в острой стадии заболевания, при генерализации процесса. Чаще всего интерстициальная, двусторонняя со склонностью к затяжному течению и не поддающаяся лечению антибиотиками.

*Кишечная форма* в острой стадии протекает как энтерит с болями в животе, рвотой и жидким стулом. Диагностируется редко.

*Подострый токсоплазмоз* характеризуется явлениями энцефаломиелита, арахноидита в сочетании с симптомами миокардита при снижении температуры, угасании симптомов поражения лимфатических узлов, кишечника, легких, уменьшении гепатоспленомегалии. Может наблюдаться поражение глаз.

Приобретенный токсоплазмоз нередко принимает *хроническое* течение, и частота таких случаев возрастает в связи с ростом в популяции лиц с иммунной недостаточностью. При этом выявляются симптомы длительной интоксикации: общая слабость, быстрая утомляемость, боли в мышцах, суставах, головная боль. Особенно характерны продолжительный субфебрилитет, лимфаденопатия, явления мезаденита, болезненность при пальпации отдельных мышечных групп с возможным обнаружением уплотненных участков, увеличение размеров печени без существенного нарушения ее функций. Нередко поражаются сердце и нервная система. В последние годы возросла частота глазной формы, которая нередко протекает в форме микстинфекции в сочетании с поражением глаз герпетической или цитомегаловирусной природы и протекает в виде системного процесса.

При хроническом вялотекущем энцефалите отмечаются слабость, апатия, головная боль, боли в мышцах, нарушение сна, вегетососудистая дистония, астено-невротический, гипертензионно-гидроцефальный или судорожный синдром, полирадикулоневриты, нейро-эндокринные нарушения.

При исследовании крови у большинства больных отмечаются эозинофилия и моноцитоз .

**Врожденный токсоплазмоз** - острое или хроническое заболевание новорожденных, возникающее при инфицировании плода токсоплазмами во время внутриутробного развития. Степень поражения плода зависит от времени гестации, длительности и интенсивности паразитемии, вирулентности токсоплазм, степени развития у плода защитных механизмов. При внутриутробном инфицировании чаще наблюдается рецидивирующее течение, чем в случаях постнатальной инфекции, что в большинстве случаев связано с иммунной недостаточностью, развившейся вследствие иммунологической толерантности.

#### *Факторы риска поражения плода*

Токсоплазмозу присущи все признаки перинатальных инфекций:

- выявлена тенденция к субклиническому течению;
- заболевание клинически трудно распознается и прижизненно выявляется только с использованием лабораторных методов;
- возбудители этих инфекций вызывают у плода раннее образование антител класса IgM и играют большую роль в формировании иммунологической толерантности;

- возбудитель характеризуется специфическим тропизмом к определенным органам и системам плода, преимущественно к глазам, ЦНС, сердцу и ретикулоэндотелиальной системе.

Влияние внутриутробных инфекций на течение беременности и состояние плода реализуется двумя механизмами:

- 1) инфицирование плода, околоплодных вод, плаценты и оболочек, при этом может наблюдаться разная степень распространения инфекции (генерализованная инфекция плода и плаценты, локальная инфекция плода, тератогенное воздействие на эмбрион и плод, латентная инфекция плода с клиническими проявлениями в постнатальном периоде);
- 2) косвенное влияние в виде лихорадки, нарушения общего гомеостаза вследствие тяжелого течения инфекции, нарушения функции фетоплацентарного барьера, иммунного и гормонального дисбаланса.

Следует помнить о двух моментах: 1) при инфекционном заболевании матери плод может не поражаться; 2) инфекционное поражение плода не происходит, если плацента не инфицирована.

Клинические проявления инфекции у плода определяются в основном двумя факторами: сроком гестации, в который происходит инфицирование, и путем проникновения возбудителя (неблагоприятный исход преимущественно связан с гематогенным путем передачи инфекции). Неспецифические и специфические воспалительные процессы в плаценте могут привести к инфицированию плода, либо к развитию внутриутробной гипотрофии, хронической гипоксии и другой патологии. При исследовании плаценты при токсоплазмозе могут наблюдаться изменения плаценты в виде дистрофии трофобласта с наличием в нем, в материнской части плаценты и в ворсинах токсоплазм. В ворсинах могут обнаруживаться плазматические клетки и очаги некроза, вблизи которых располагаются псевдоцисты токсоплазм. Использование в данном случае ПЦР-диагностики вполне оправданно. Выявление ДНК токсоплазм позволяет выделять отнеси родившегося ребенка в группу высокого риска заболеваемости токсоплазмозом, а в случае неблагоприятного исхода беременности или гибели плода (новорожденного) выставить соответствующий патологоанатомический диагноз.

*Конечный результат* перинатальных инфекций определяют *ряд факторов*:

- 1) срок беременности;
- 2) тип возбудителя и его вирулентность;
- 3) восприимчивость матери и плода к инфекции, во многом определяемая генетическими особенностями;
- 4) тип материнской инфекции (первичная или вторичная);
- 5) состояние иммунной системы матери в момент инфицирования; наиболее тяжелые последствия наблюдаются у женщин с иммунодефицитными состояниями (первичными или вторичными, и особенно комбинированными);

- б) наличие специфического антительного иммунитета у матери, а также уровень материнских антител, перешедших плоду трансплацентарно;
- 7) длительность контакта возбудителя с плодом;
- 8) степень созревания и поражения плаценты;
- 9) сочетанность инфицирования (вирусными, бактериальными, паразитарными инфекциями; вирусы обладают наибольшей проникающей активностью, что усугубляет течение патологического процесса).

Выделяют *три клинические формы* врожденного токсоплазмоза, которые являются последовательными стадиями развития инфекционного процесса: *острая генерализованная форма* (с гепатоспленомегалией и желтухой), *подострая* (с явлениями энцефалита), *хроническая* (с явлениями постэнцефалического дефекта).

При инфицировании в I и во II триместре беременности, когда стадия генерализации процесса заканчивается внутриутробно, чаще возникают самопроизвольные выкидыши, тяжелые аномалии развития, несовместимые с жизнью плода и ребенка, а также наиболее тяжелое поражение ЦНС и глаз. Ребенок рождается в подострой стадии заболевания с выраженными симптомами поражения ЦНС – с явлениями менингита или менингоэнцефалита, с клинической картиной очагового или диффузного поражения мозговых оболочек. Наиболее часто отмечаются рвота, беспокойство или, наоборот, вялость и сонливость, нарушение тонуса мышц, тремор, парезы, параличи, судороги. Характерна нарастающая гидроцефалия вследствие воспалительного процесса в эпендиме и нарушения оттока ликвора. С другой стороны, вследствие поражения ткани мозга может развиваться микроцефалия. При исследовании ликвора отмечается ксантохромия, белково-клеточная диссоциация, преобладают лимфоциты. Специальные исследования позволяют в осадке обнаружить токсоплазмы, их антигены или ДНК. Рентгенологически обычно выявляются кальцификаты. Часто отмечается поражение глаз: хориоретинит, атрофия зрительного нерва.

В тех случаях, когда стадии генерализации и энцефалита прошли внутриутробно, ребенок рождается с хронической формой токсоплазмоза при наличии грубых повреждений ЦНС (картина постэнцефалитического состояния) и глаз (от хориоретинита до микрофтальмии). Наиболее характерной патологией на глазном дне является псевдоколобома желтого пятна в результате перенесенного воспалительного процесса. Характерна триада симптомов: гидроцефалия, внутримозговые кальцификаты и хориоретинит. Возможна микроцефалия с внутренней гидроцефалией.

При заражении в III триместре у новорожденных чаще преобладают асимптомные формы. Однако если инфицирование произошло незадолго до рождения ребенка, то внутриутробно начавшаяся стадия генерализации продолжается и после рождения и проявляется разнообразными клиническими симптомами.

Острая форма врожденного токсоплазмоза выявляется чаще всего у недоношенных детей, протекает очень тяжело по типу сепсиса. Летальность зараженных новорожденных колеблется от 1 до 6%. Выжившие дети страдают задержкой умственного развития или



другими проявлениями нарушений ЦНС. Характерная для врожденного токсоплазмоза триада (гидроцефалия, хориоретинит и внутричерепные кальцификаты) встречается редко.

При остром токсоплазмозе состояние ребенка с первых дней болезни тяжелое. Выражены симптомы интоксикации. Довольно частыми симптомами является поражение кожи в виде экзантемы, кровоизлияний и отеков. Розовая пятнисто-папулезная сыпь чаще располагается на конечностях, характеризуется периодическим появлением и исчезновением. Постоянными симптомами являются увеличение печени и селезенки с первых дней жизни ребенка или появляются в течение первого месяца жизни и часто сочетаются с затяжной желтухой и увеличением всех групп лимфатических узлов. Возможны диспепсические расстройства, пневмония, миокардит. Поражение ЦНС может не выявляться или отмечаются нерезко выраженные симптомы. Возможна сонливость или периодическое возбуждение, гипо- или гипертрофия мышц.

В особо тяжелых случаях болезнь сопровождается энцефалитом или менингоэнцефалитом. В ликворе повышено содержание общего белка, лимфоцитарный цитоз, ксантохромия. В крови у большинства детей отмечается лимфоцитоз и эозинофилия, возможна тромбоцитопения. При прогрессировании болезни может наступить летальный исход.

Лабораторно у детей отмечаются высокий лейкоцитоз, моноцитоз и эозинофилия, причем при сочетанном инфицировании с цитомегаловирусом, вирусом герпеса или бактериальной флорой изменения со стороны крови более выражены. При тяжелой форме острого токсоплазмоза может быстро нарастать лейкоцитоз.

При переходе в хроническую форму длительно сохраняется субфебрильная температура, увеличенные размеры печени и селезенки, лимфаденопатия, желтуха и др. Постепенно прогрессируют признаки поражения ЦНС: задержка умственного и физического развития, нарушение развития речи и двигательных функций, повышение мышечного тонуса, появление патологических рефлексов. Формируются гидроцефалия или микроцефалия с олигофренией, а также тяжелые необратимые изменения со стороны глаз в виде микрофтальмии, хориоретинита, атрофии зрительного нерва. Реже встречаются тугоухость и глухота.

При легких и стертых формах последствия токсоплазмозного вялотекущего энцефалита могут проявляться в более старшем возрасте - 5 лет и старше в виде повышенной утомляемости, головной боли, иногда возможны судороги, явления хориоретинита. На рентгенограммах черепа у больных врожденным токсоплазмозом обнаруживаются внутричерепные кальцификаты (результат обызвествления некротических участков мозговой ткани), признаки гидроцефалии в виде изменения формы и размеров черепа, преждевременного обызвествления швов и др.

При всех стадиях развития болезни возможны эндокринные нарушения. С другой стороны, наличие гормональных нарушений является фактором риска развития неадекватного иммунного ответа на внедрение паразита.

Для выбора тактики обследования и ведения пациента следует соблюдать следующие принципы:

- применить комплексный подход к диагностике с учетом эпидемиологических, анамнестических, клинических, лабораторных данных, результатов функционального обследования; у беременных обязательно определение показателей состояния фетоплацентарной системы;
- оценить состояние клеточного звена (при возможности), гуморального звена (общие IgA, IgM, IgG), системы комплемента (C3 и C4 как наиболее значимых) и по возможности установить содержание ключевых цитокинов и интерферонов;
- установить (исключить) микст-инфекцию;
- определить форму инфекционного процесса и активность;
- выделить ведущий этиологический фактор в формировании патологии в момент обследования, что особенно важно при сочетанном инфицировании;
- выявить факторы, отягощающие течение процесса (гормональная недостаточность; наличие аутоиммунных заболеваний, гестоза, синдрома хронической фетоплацентарной недостаточности и др.).

### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗА

Диагноз токсоплазмоза ставится на основании эпидемиологических, клинических данных, дифференциального диагноза, результатов лабораторных и функциональных исследований. Решающее значение в постановке клинического диагноза имеют лабораторные данные. Широкое распространение возбудителя и его роль в патологии обуславливают необходимость проведения дифференциальной диагностики между инаппарантным токсоплазмозом и носительством. Используется комплекс лабораторных тестов: *прямых*, направленных на выявление возбудителя, его антигенов или ДНК (*паразитологический метод, реакция иммунофлюоресценции – РИФ, полимеразная цепная реакция – ПЦР*), и *непрямых (серологических)*, направленных на выявление антител к токсоплазмам. Из группы серологических реакций чаще используется *иммуноферментный анализ – ИФА*, который имеет достаточно высокую специфичность и чувствительность. Его применяют для скрининговых исследований (с целью выделения групп высокого риска заболевания токсоплазмозом) и диагностические исследования (с целью подтверждения диагноза, установления фазы инфекционного процесса, оценки эффективности терапии). Дифференцировать различные формы инфекции помогает комплексный подход к диагностике. Гораздо реже используется *реакция непрямой иммунофлюоресценции (НРИФ)*, позволяющая обнаружить IgM- и IgG-антитела к токсоплазмам: в различных разведениях сыворотки. Следует осторожно интерпретировать минимальные титры НРИФ (менее 1/20), поскольку это может быть связано с ложноположительным результатом.

В практическом здравоохранении используются следующие методы.

Паразитологический метод (имеет ограничение использования ввиду технических трудностей) - позволяет 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.

РИФ - позволяет обнаружить антигены токсоплазм в исследуемом материале: крови, спинномозговой жидкости, биоптате, патологоанатомическом материале по наличию специфического свечения, выявляемого с помощью люминесцентного микроскопа. Чаще 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 удлинненную форму, плотную оболочку и наполненные цистозoитами; при отсутствии воспалительной реакции это характерно для хронической стадии заболевания. Обнаружение антигемии может наблюдаться в острой фазе токсоплазмоза, причем даже с первых дней инфекции; что подтверждает ценность этих исследований для ранней диагностики.

ПЦР обладает уникальной чувствительностью и специфичностью. С ее помощью можно анализировать различные клинические образцы. Суть ПЦР заключается в идентификации специфического участка молекулы ДНК с последующим копированием или амплификацией этого участка с целью получения достаточного количества копий, которые могут быть выявлены доступными методами детекции (чаще всего с помощью электрофореза). Позволяет обнаружить ДНК токсоплазм в крови, ликворе и биоптатах; обладает наиболее высокой чувствительностью и специфичностью. Метод ПЦР имеет высокое диагностическое значение, особенно при остром и врожденном токсоплазмозе. Ограничения связаны с кратковременной паразитемией. ПЦР преимущественно используется для установления активности инфекционного процесса у лиц с позитивными серологическими реакциями, а также для диагностики приобретенного (при выраженных иммунодефицитах, в том числе при СПИДе) и врожденного токсоплазмоза (у серонегативных по токсоплазмозу новорожденных). Использование его для скрининга беременных как метод выбора нецелесообразно. Диагностическая ценность ПЦР повышается при сочетании с серологическими методами.

ИФА - широко используется для эпидемиологических исследований, при перинатальном скрининге и с диагностической целью. Имеет высокую чувствительность и специфичность. ИФА является универсальным методом и позволяет выявлять в сыворотке (плазме) и в спинномозговой жидкости специфические антитела различных классов (чаще всего определяют антитела классов *IgM* и *IgG* к *T. gondii*). Для учета результатов требуется ИФА-анализатор. Определение суммарных антител при диагностике оппортунистических инфекций имеет низкую диагностическую ценность, дает лишь предварительную информацию о наличии инфекции и требует дальнейшего лабораторного уточнения.

Обнаружение антител класса *IgM* позволяет дифференцировать активную инфекцию от латентно протекающей. *IgM* к токсоплазмам можно выявить уже с первой недели после инфицирования. Интерпретация иммунологических показателей осложняется тем, что по

ходу токсоплазмозной инвазии образуются антитела различного типа, и динамика их может быть неодинаковой и несинхронной.

*Положительный результат однократного обследования по IgG-ответу свидетельствует только о том, что обследуемый пациент был инфицирован токсоплазмами. Отрицательный результат свидетельствует лишь об отсутствии инфекции у пациента, но возможны серонегативные случаи у новорожденных и детей раннего возраста, а также у лиц с выраженным иммунодефицитом.*

У иммунодефицитных больных повышение уровня IgG-антител и выявление специфических IgM наблюдается редко. У больных с иммунодефицитными состояниями, 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 эндозоитов, ДНК или антигенных компонентов в ткани мозга или спинномозговой жидкости при использовании РИФ или ПЦР. В связи с этим, видится перспективным в случае элиминации погибших плодов проведение исследования их ткани методом ПЦР на наличие ДНК паразита и других возбудителей (цитомегаловируса, вируса простого герпеса, вируса краснухи). Исследование кусочков плаценты из наиболее поврежденных её участков в случае получения позитивных результатов на наличие ДНК возбудителей позволит оперативно установить врожденную патологию или включить детей таких матерей в группу высокого риска заболевания с проведением своевременной адекватной терапии.

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ТОКСОПЛАЗМОЗА

### Новые лабораторные тесты

На отечественном рынке в последние годы появились новые диагностические препараты, которые значительно расширили диагностические возможности. В настоящее время накоплен значительный опыт по их применению.

1. **Тест-системы для определения антител класса IgA к токсоплазмам.** Положительный результат теста свидетельствует о наличии активного процесса токсоплазмозе, позволяет установить подострое течение и рецидив заболевания. Он может эффективно использоваться **для ранней диагностики как врожденного, так и приобретенного токсоплазмоза.** Кроме того, показано его **важное значение при мониторинге течения** инфекционного процесса. Отрицательный результат исследования на наличие специфических IgA в динамике указывает на завершение активного процесса и эффективную терапию. *Вместе с тем, опыт работы показал, что в случае его длительного выявления, что имеет место у лиц с выраженным иммунодефицитом и, как правило, при микст-инфекции (активно протекающей цитомегаловирусной инфекции – ЦМВИ), следует пролонгировать иммунореабилитацию пациентов с применением препаратов растительного и животного происхождения..*

2. **Тест-системы для определения низкоавидных IgG-антител** в сыворотке крови с расчетом **индекса авидности (ИА)** – тест позволяет установить **первичную** инфекцию

(предположить срок инфицирования), что чрезвычайно важно для беременных женщин в плане выработки тактики их ведения. Постановка данного теста вполне оправдана в тех случаях, когда не выявляются специфические IgM. При ИА менее 40% можно предполагать заражение в течение последних 6 месяцев и сопоставлять этот показатель со сроком беременности. При инфицировании в течение последних 3-х месяцев, предшествующих тестированию, ИА определяется менее 30%. ИА от 40% до 60% относится к числу пограничных и может свидетельствовать о завершении острого или подострого процесса. У пациентов с хроническим течением и у инфицированных в давние сроки ИА более высокий.

При мониторинге токсоплазмоза его повторное определение нецелесообразно, поскольку он остается достаточно высоким и не дает врачу дополнительной информации. Использование данного теста для оценки эффективности лечения так же вряд ли оправданно, поскольку в результате проводимой противопаразитарной терапии (особенно при хроническом токсоплазмозе) в результате выброса антигена и стимуляции иммунной системы происходит образование низкоавидных антител, за счет чего наблюдается снижение ИА и повышение содержания специфических антител. Нередко врачи неправильно интерпретируют данный результат и проводят повторные курсы с назначением противопаразитарных препаратов.

*Использование комбинации тестов для определения авидности IgG и IgA позволяет у детей и взрослых в кратчайшее время (в течение 2-3 дней) завершить обследование и установить у лиц, серопозитивных по IgG, первичную инфекцию, подострое течение или обострение хронической инфекции.*

3. **Тест-системы для выявления IgG в спинномозговой жидкости** – позволяют наряду с выявлением антител в спинномозговой жидкости (что уже является подтверждением диагноза), получить дополнительную информации о специфическом прогрессирующем поражении мозга. С этой целью в лаборатории производится расчет индекса LSQ и CSQ (по соотношению антител в ликворе и сыворотке крови с учетом содержания альбумина). При поражении ЦНС, особенно при менингоэнцефалите и энцефалите у иммунодефицитных лиц, прежде всего ВИЧ-инфицированных, а также у новорожденных при подозрении на врожденный токсоплазмоз, тест имеет важное диагностическое и прогностическое значение.

### **Диагностика приобретенного токсоплазмоза.**

Диагноз свежеприобретенного токсоплазмоза, как правило, ставится по наличию сероконверсии (появление антител у пациента с ранее отрицательными серологическими реакциями). В первые две недели после заражения появляются и быстро нарастают IgM, количество их достигает максимума через 4-8 недель и затем в течение нескольких месяцев они исчезают. Антитела класса IgG появляются медленнее, достигают максимума через 1-2 мес и могут оставаться (у отдельных лиц на высоком уровне) месяцами и даже годами. Высокое диагностическое значение имеет обнаружение IgA к токсоплазмам.

Широкое используемое в здравоохранении однократное выявление IgG имеет низкое диагностическое значение для определения формы инфекции. При наблюдении в динамике

за серологическим профилем пациента рекомендуют повторять исследование через 3-4 недели: при активно протекающей инфекции чаще наблюдается нарастание титра специфических антител. *Вместе с тем, при таком методологическом подходе к диагностическому процессу затягивается срок установления диагноза и определения фазы инфекционного процесса, и фактор оперативности теряет свою актуальность. Более того, у лиц с выраженным иммунодефицитом за этот период возможна смена этиологического фактора, что приведет к неадекватной терапии и может сказаться на прогнозе и исходе заболевания.*

В период генерализации процесса уровень IgG у большинства иммунокомпетентных лиц резко нарастает. При иммунодефицитных состояниях и поражении ЦНС (особенно при наличии симптомов энцефалита или менингоэнцефалита) уровень IgG низкий или средний, и подъема IgG-антител не отмечается, поскольку у большинства больных происходит реактивация латентной инфекции. При хориоретинитах обычно выявляется невысокий уровень IgG без повышения динамики, что можно объяснить поздним обследованием больного. При тестировании сыворотки крови пациента на высоте антителообразования нарастания антител также не произойдет.

При обследовании беременных следует с остороженностью относиться к положительным результатам, и при выявлении даже низкого уровня антител не оставлять пациентку без внимания. Отмечены случаи, когда на фоне низкого уровня токсо-антител у беременных (особенно при сочетанном инфицировании токсоплазмами и цитомегаловирусом) исход беременности был неблагоприятным. Параллельное использование прямых методов (ПЦР и РИФ) и непрямых (ИФА) позволяло установить наличие токсоплазмоза.

Определение IgG методом ИФА и РНИФ широко используют для оценки эффективности лечения (на фоне лечения или в течение 1-1,5 мес после окончания терапии). При этом при остром токсоплазмозе обычно уровень антител снижается довольно быстро (в ближайшие месяцы после отмены препаратов); в большинстве случаев хронического токсоплазмоза отмечается подъем уровня специфических антител, что следует расценивать как положительный фактор иммуномодуляции. Этот показатель не следует рассматривать как основной критерий для назначения повторных курсов этиотропной терапии.

Для установления активности токсоплазмозного процесса, наличия рецидивов и хронизации следует: 1) принимать во внимание особенности формирования иммунного ответа пациентов различных возрастных групп; 2) учитывать градацию уровней антител, выявленных в различных серологических тестах, и диагностически значимую динамику (нарастание показателей на 2-3 порядка), *если это позволяет временной фактор и не требуется оперативной диагностики (!)*; 3) использовать комплекс лабораторных тестов в зависимости от цели и задачи исследования, включая *(особенно в случае необходимости быстрой диагностики !)* выявление антител класса IgA, низкоавидных IgG (при первичном выявлении токсоплазмоза) и IgG в спинномозговой жидкости (при поражении ЦНС); 4) исключить сочетанное инфицирование *(прежде всего активное течение ЦМВИ и*

герпетической инфекции); 4) у беременных определить наличие факторов риска инфицирования плода.

Таблица 1

**Градации уровней антител в различных серологических реакциях**

Уровень антител	Реакция	Показатели
1. Низкие уровни	ИФА (IgG)	ОП* - 0,5-1,0 (40 - 79 МЕ/мл)
	РНИФ	1/20 – 1/80
2. Средние уровни	ИФА (IgG)	ОП* - 1,0-1,5 (80 – 119 МЕ/мл)
	РНИФ	1/160 – 1/640
3. Высокие уровни	ИФА (IgG)	ОП* - более 1,5 (120 и более МЕ/мл)
	РНИФ	1/1280 и более
* - оптическая плотность сыворотки пациента		

**Диагностика врожденного токсоплазмоза.**

Данные пренатального скрининга позволяют проводить целенаправленное обследование ребенка. Если мать не обследована, то для оперативной и более достоверной диагностики внутриутробной инфекции следует проводить параллельное исследование крови матери и ребенка.

**Именно в диагностике неонатальной патологии наибольшее диагностическое значение имеют тесты, направленные на детекцию антигенов или ДНК возбудителя в крови или ликворе, низкоavidных IgG-антител и антител класса IgA.** В связи с передачей антител через плаценту от матери к ребенку у последнего при рождении обнаруживаются антитела IgG, что затрудняет диагностику врожденного токсоплазмоза. К 4 мес после рождения их концентрация резко снижается ввиду распада материнских антител. В случае заражения вскоре после рождения концентрация IgG-антител, вырабатываемых организмом ребенка, нарастает, однако в первом полугодии жизни «маскируется» уровнем материнских антител. Повышение уровня IgG во втором полугодии жизни можно рассматривать как показатель инфицирования ребенка, но в ряде случаев (у недоношенных и иммунодефицитных детей) даже при появлении симптомов (чаще всего со стороны ЦНС) резкого подъема антител не наблюдается.

Наиболее точным критерием врожденной инфекции является обнаружение IgM в сыворотке крови; их концентрация может быстро нарастать, поскольку инфицированный плод способен продуцировать собственные антитела, но этот факт встречается редко, и **отсутствие токсо-IgM** у новорожденных и детей раннего возраста на фоне IgG, а также у рожденных от инфицированных матерей еще не дает основание исключить внутриутробное заражение и требует дополнительных исследований.

В пуповинной крови положительные находки по IgM крайне редки. У плодов находки антител этого класса составляют всего 25%, а у новорожденных положительные результаты IgM являются непостоянными и утрачивают диагностическую ценность для подтверждения врожденной инфекции спустя 3 месяца (практически не определяются) после начала

инфекции. Установить факт инфицирования ребенка помогает выявление *токсо-IgA*. Значительную помощь оказывает ПЦР или РИФ, позволяющие оперативно определить ДНК или антигены токсоплазм в сыворотке крови и/или ликворе (при наличии поражений мозга).

Выявление только IgG является малоинформативным ввиду циркуляции материнских антител, полученных ребенком трансплацентарно («иммунный вклад беременной женщины»). Для исключения инфицированности детей (прежде всего родившихся от инфицированных матерей) рекомендуется обследование ребенка в динамике в 1, в 3, в 6, в 11-12 месячном возрасте, а также при появлении признаков неонатальной патологии (определение серологического профиля и антигенов возбудителя, оценка клинических данных, сопоставление результатов общеклинического и функционального обследования).

При остром течении токсоплазмоза выявлена корреляция клинических и серологических показателей: в ходе развития патологического процесса наблюдается нарастание IgM, затем появление и нарастание антител IgA и IgG с последующим снижением и исчезновением IgM в течение 2-3 мес. У детей с манифестным течением отмечаются более высокие уровни антител. Однако у недоношенных и особенно у глубоко недоношенных детей даже с выраженными признаками врожденной инфекции (кальцификаты, гидроцефалия, хориоретинит) результаты ИФА могут быть отрицательными, а диагноз подтверждается либо прямыми методами, либо повторными серологическими реакциями, либо при исследовании аутопсийного материала. Рецидивы перинатальной инфекции (хориоретинит, поражение ЦНС с формированием гидроцефалии) могут иметь место в любом возрасте и сопровождаться появлением IgG-антител к токсоплазмам (сероконверсией). Показательна детекция антител класса IgA и выявление низкоавидных IgG-антител.

Причинами ложноотрицательного серологического исследования могут быть: 1) иммунологическая толерантность (чаще); 2) влияние высокой концентрации материнских антител класса IgG (маскируют наличие IgM и собственных IgG у ребенка), причем у серонегативных детей с врожденным токсоплазмозом IgM, IgA и IgG к токсоплазмам могут появиться в более позднем возрасте (на 6-8 мес жизни); 3) усиленная антигенная стимуляция иммунной системы, что имеет место при сочетанном инфицировании, особенно в случае активной вирусной инфекции (цитомегаловирусной или герпетической).

Наиболее тяжелые последствия для плода и новорожденного возникают при сочетанном инфицировании токсоплазмами и цитомегаловирусом (ЦМВ) или вирусом герпеса, причем такие сочетания нередки (возможно обнаружение у мертворожденного обоих внутриклеточных организмов в альвеолярных и интраальвеолярных макрофагах: включения токсоплазм обнаруживались в цитоплазме, а цитомегаловируса – в ядрах).

#### ***Диагностика поражения ЦНС при врожденном и приобретенном токсоплазмозе***

*При поражении мозга исследование спинномозговой жидкости с целью этиологической расшифровки имеет особо важное значение. Особенно хорошо этот тест хорошо себя зарекомендовал при обследовании новорожденных с подозрением на врожденный токсоплазмоз. В настоящее время имеется возможность использовать специальные тест-системы, содержащие дополнительные калибраторы для спинномозговой*



жидкости, не только для диагностики токсоплазмоза, но и для группы герпесвирусных инфекций (можно по той же схеме выявлять антитела с определением индекса к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса и вирусу Эпштейна-Барра). Данный тест позволяет дифференцировать антитела, продуцируемые интратекально, от антител, проникших из крови в спинномозговую жидкость. Определения специфических IgG в спинномозговой жидкости проводится методом ИФА обязательно параллельно с исследованием сыворотки крови. Определяется соотношение IgG в ликворе и сыворотке крови и концентрация в обеих биологических жидкостях альбумина. Известно, что в случае поражения ЦНС токсоплазмами в ликворе накапливаются специфические антитела в большом количестве. При локальном поражении мозга их уровень в ликворе значительно превышает содержание антител в сыворотке крови. Рассчитав индекс  $LSQ$  относит., можно подтвердить (или исключить) поражение мозга токсоплазмами. При прогрессирующем поражении мозга этот коэффициент будет возрастать, что имеет важное диагностическое и прогностическое значение.

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  $CSQ$ , при этом при расчете учитывается концентрация альбумина, который нарабатывается только в печени, но не интратекально.

#### **Значение иммунологических методов в диагностике и мониторинге токсоплазмоза**

Оценка состояния иммунной системы оказывает существенную помощь в диагностике токсоплазмоза. Она позволяет установить наличие иммунодефицита на уровне различных звеньев иммунной системы и применить адекватную иммуномодулирующую терапию. Чаще заболевание развивается в иммунокомпрометированном организме, и наиболее тяжелое поражение различных органов и систем наблюдается при нарушении клеточного звена иммунитета. Часто при токсоплазмозе наблюдается снижение T-лимфоцитов, регистрируется активация гуморального звена иммунитета (повышение уровня общих IgM, IgA и IgG, а также циркулирующих иммунных комплексов - ЦИК) и имеет место снижение фагоцитарной активности. Вместе с тем, учитывая ограниченные возможности лечебной сети в плане проведения иммунофенотипирования лимфоцитов, для широкого использования можно рекомендовать тесты для оценки состояния гуморального звена.

Важное значение для мониторинга токсоплазмоза (особенно в случае микстинфицирования) имеет определение в сыворотке крови содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые состоят из антигена, антител и связанных с ними компонентов комплемента C3, C4, C1q. В норме ЦИКи, образуемые в кровотоке, фагоцитируются и разрушаются как фагоцитами, так и печенью. Однако при избытке антигена и наличии в их структуре IgM и C1q-компонента комплемента, что имеет место при остром токсоплазмозе, а также в случае сочетания хронического токсоплазмоза с активной

протекающей герпесвирусной инфекцией или кандидозом, комплексы могут откладываться в периваскулярном пространстве и корковом слое почек, вызывая активацию комплемента и усугубляя воспалительные процессы. Патологические реакции на иммунные комплексы могут быть обусловлены повышением скорости их образования над скоростью элиминации, дефицитом компонентов комплемента или функциональными дефектами фагоцитарной системы.

***Вместе с тем, результаты лабораторных (иммунологических) исследований следует сопоставлять с выраженностью клинических проявлений и уровнем специфических антител (!).*** При этом следует помнить, что в случае активного процесса (острый или подострый токсоплазмоз, обострение хронического токсоплазмоза) и особенно при микстинфекции, низкий уровень ЦИК и общих иммуноглобулинов свидетельствует о неадекватном иммунном ответе в результате нарушения синтеза одного или нескольких классов иммуноглобулинов (иммунодефицит) или увеличенной деструкции иммуноглобулинов. При нарушении синтеза нарушаются реакции иммунного ответа клеточного типа, опосредованные Т-лимфоцитами. Усиленная выработка антител или уменьшение интенсивности их распада приводит к увеличению их содержания в крови (гипергаммаглобулинемия).

Оценка содержания С3 и С4 – компонентов комплемента наряду с определением общих и специфических иммуноглобулинов и ЦИКов позволяют оценить адекватность иммунного ответа и дают врачу ценную информацию о тактике ведения данного пациента.

Система комплемента имеет большое значение не только в процессах цитолиза, но и в усилении фагоцитоза, нейтрализации вирусов, а также в иммунной адгезии, за счет чего к некоторым клеткам, включая и В-лимфоциты, прикрепляются комплексы антиген-антитело. Дефекты в системе комплемента сопровождаются снижением противомикробной защиты организма. Контроль за содержанием общих иммуноглобулинов, ЦИК (предпочтительно определение ЦИК по Дижону и их размерности), С3 и С4 – компонентов комплемента следует проводить как на этапе выявления заболевания, так и по ходу лечения и на этапе оценки эффективности терапии.

Целесообразно определять содержание общих IgM, IgA и IgG, а также компонентов комплемента методом турбидиметрии с использованием коммерческих тест-систем (количественное определение концентрации) или методом нефелометрии. Определение содержания иммуноглобулинов по Манчини (менее чувствительная реакция) имеет меньшую диагностическую ценность для врача, и в настоящее время ее использование ограничено.

В последние годы внимание специалистов привлекает исследование ***цитокиновой системы*** в норме и при различных патологических состояниях с целью разработки диагностических и прогностических критериев. Наибольшее диагностическое значение имеет определение содержания TNF- $\alpha$ , интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-4, и IL-6, а также оценка интерфероновой системы.

В настоящее время показано, что наиболее глубокие изменения иммунореактивности установлены у пациентов с рецидивирующей ЦМВИ и ВПГ-инфекцией и особенно при

сочетании токсоплазмоза с ними, при этом лабораторные признаки иммунной дисфункции, проявляющиеся прежде всего повышенным содержанием в сыворотке крови IL-1 $\beta$  и общего IgA, имеют место у большей части больных как в период обострения, так и в период ремиссии.

Установлены разнонаправленные изменения со стороны цитокиновой системы у лиц, серопозитивных по отношению к токсоплазмам. У части пациентов на фоне течения инфекционного процесса наблюдалось снижение содержания IL-1 $\beta$  (у таких больных заболевание протекает более агрессивно), а в ряде случаев было отмечено его значительное увеличение (в 8,6–17,3 раза по сравнению с контрольными значениями). Содержание TNF $\alpha$  у пациентов с токсоплазмозом чаще было повышено (в 1,5 -2,0 раза, при вирусных моноинфекциях - в 3-4 раза, а при микст-инфекциях – в 5 -6 раз по сравнению с контрольными значениями). Аналогичные изменения выявлены и при исследовании IL-6.

Не установлено однотипных изменений и при оценке *системы интерферона*. Можно выделить два типа её реагирования в ответ на воздействие инфекционного агента: для I типа (у 73% пациентов) было характерно сниженное по сравнению с контролем содержание IFN $\gamma$  (спонтанное и стимулированное), а для II типа – его повышение. При хроническом токсоплазмозе и при хронической вирусной инфекции (как при моно-, так и при микст-инфекции) на фоне выраженной активности возбудителя имеет место дисбаланс *системы интерферона*, при этом сывороточный IFN $\gamma$  чаще определяется на уровне контрольных значений или ниже их на фоне резкого снижения продукции IFN $\gamma$ , что свидетельствует о выраженной депрессии системы интерферона. При этом установлена сильная корреляционная связь ( $r_s=0,84$ ) между частотой рецидивов и низким уровнем цитокинов. Чаще всего эти изменения отмечались при системном процессе с признаками поражения глаз токсоплазменной или вирусной природы.

Оценка содержания вышеперечисленных цитокинов имеет важное значение в плане подбора препаратов для иммунотерапии и иммунореабилитации. Такие больные требуют к себе особого внимания в плане разработки адекватных иммунореабилитационных программ.

## **МИКСТИНФЕКЦИЯ**

### **Токсоплазмоз и цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ)**

У лиц с иммунодефицитом нередко токсоплазмоз протекает в виде микстинфекции. Наиболее часто у детей (в том числе и у новорожденных) и взрослых имеет место активное течение ЦМВИ, которое усугубляет иммунодефицит в результате иммуносупрессивного воздействия цитомегаловируса (ЦМВ) на клетки иммунной системы. В случае заражения токсоплазмами на фоне первичной или рецидивирующей ЦМВИ, как правило, токсоплазмоз переходит в хроническую форму. В данном случае ЦМВИ является важным

патогенетическим фактором формирования патологии с вовлечением в процесс различных органов и систем. У новорожденных детей на таком фоне происходит генерализация той или иной инфекции, нередко наблюдается прогрессирующее течение заболевания с развитием микро- или гидроцефалии, что может привести к неблагоприятному исходу.

В связи с этим, в случае выявления токсоплазмоза следует исключить ЦМВИ (с определением ее активности при положительном результате обследования пациента) и, наоборот, при выявлении ЦМВИ целесообразно тестировать сыворотку крови на наличие антител к токсоплазмам класса IgM и IgG (отборочный тест) с подключением в случае серопозитивности на последующем этапе обследования дополнительных тестов.

В связи с широким распространением ЦМВИ (80-90% взрослого населения в возрасте до 40 лет в Сибирском регионе инфицировано цитомегаловирусом – ЦМВ) встает проблема выбора адекватных методов диагностики с учетом принципов клинической эффективности и экономической целесообразности. В этом плане определение антител класса IgG имеет существенные ограничения и, как показал многолетний опыт работы в этом направлении, при диагностике врожденной и приобретенной форм ЦМВИ следует отдавать предпочтение «прямым» методам диагностики, выявлению ЦМВ-IgM и определению *авидности IgG*.

Весьма перспективно применение в клинической медицине иммуноблота (Westernblot), позволяющего выявить антитела к отдельным белкам ЦМВ.

### ***Современные методы лабораторной диагностики ЦМВИ в клинической медицине***

1. Прямые методы: ПЦР и РИФ - позволяют детектировать вирусную **ДНК или антигены («ранние белки»)** непосредственно в исследуемом материале. В качестве проб можно использовать кровь, забранную с антикоагулянтом, и сыворотку крови, а также мочу, слюну, слезную жидкость, спинномозговую жидкость, лизаты клеток, биоптаты. Выявление ДНК или ранних белков ЦМВ в лейкоцитах крови следует рассматривать как тест высокой диагностической ценности. Если при обследовании ребенка, родившегося от ЦМВ-инфицированной матери, в течение первой недели жизни методом РИФ не выделены антигены вируса, но обнаружены в срок от 2-й недели до 6 мес. после родов, то можно сделать заключение о перинатальной ЦМВИ.

2. ИФА - используется для определения антител классов **IgM, IgG и авидности IgG к ЦМВ**. Специфические антитела отвечают за лизис внутриклеточного вируса, а также ингибируют его внутриклеточную репликацию или распространение от клетки к клетке. Сыворотки пациентов после первичной инфекции содержат антитела, реагирующие с внутренними протеинами ЦМВ (**p28, p65**). В сыворотке выздоровевших содержатся в основном антитела, реагирующие с гликопротеинами оболочки.

Наибольшее диагностическое значение имеет детекция IgM, как показателя активности процесса, что может свидетельствовать об остром заболевании, реинфекции, суперинфекции или реактивации. Выявление иммуноглобулинов класса G у ранее серонегативных лиц также позволяет определить первичную ЦМВИ, проводить наблюдение в динамике за лицами с клиническими проявлениями инфекции и оказывает существенную помощь при ретроспективной диагностике. Следует помнить, что у многих пациентов с

выраженным иммунодефицитом и тяжелой ЦМВИ, а также у беременных и детей раннего возраста выработка антител к ЦМВ замедлена. Это проявляется обнаружением специфических антител в низкой концентрации или отсутствием положительной динамики антител. В данном случае решающее значение имеет *детекция «ранних» IgG-антител (низкоавидных антител) и/или «ранних» антигенов ЦМВ*. Показатель авидности менее 40% указывает на наличие первичной ЦМВИ.

После лечения этиотропными и иммуномодулирующими препаратами при контрольных анализах, как правило, отмечается значительный подъем уровня антител IgG, при этом ИА может снижаться (!), что следует оценивать как положительный фактор и не спешить с назначением повторного курса. Настораживает появление в последнее время случаев с отрицательными результатами контрольных исследований на ЦМВИ на фоне персистенции ЦМВ. Это может свидетельствовать о негативной активации В-лимфоцитов после применения химических иммуномодуляторов.

*3. Иммуоблот* – уникальный тест, позволяющий определять антитела классов IgM и IgG к отдельным белкам вируса и следить в динамике за сменой белков, что имеет высокое диагностическое и прогностическое значение. Опыт работы свидетельствует о возможности его использования как при диагностике врожденной ЦМВИ, так и приобретенной формы, в том числе у лиц с выраженным иммунодефицитом (при ограничении синтеза антител или при их поликлональной наработке), у ВИЧ-инфицированных. Данный тест целесообразно проводить в динамике, поскольку это позволяет проследить за появлением «ранних» белков вируса и проследить за их сменой при иммунологическом мониторинге.

Нередко врачи испытывают затруднения при интерпретации результатов исследования на токсоплазмоз и ЦМВИ, хотя в подходах к их правильной оценке много общего. Ситуации и комментарии к ним представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Интерпретация данных лабораторного обследования матери и ребенка на токсоплазмоз и ЦМВИ**

Ситуация	Комментарии
1. Наличие антител у матери и ребенка к одному и тому же возбудителю (возбудителям)	Оценить данные по IgG, IgM и/или IgA; при необходимости использовать прямой метод (РИФ или ПЦР). Определить ИА-IgG. Целесообразна постановка иммуоблота на ЦМВИ ( <i>выявление p28, p65 свидетельствует об активном процессе</i> ). Наличие антител (и особенно антигена) в ликворе у детей с неврологической симптоматикой указывает в пользу заболевания.
2. Выявление антител у матери и их отсутствие у новорожденного при наличии у последнего клинической симптоматики врожденной инфекции, а также при обследовании ребенка, родившегося от инфицированной матери с клиническими или лабораторными признаками активной инфекции во время беременности ( <i>обязательно при ВИЧ-инфекции !</i> )	Требуется использование прямых методов или наблюдение в динамике за серологическим профилем ребенка в течение первого года жизни, поскольку инфицирование не исключено (может иметь место иммунологическая толерантность). Необходимо исключить микстинфекцию в динамике!

Ситуация	Комментарии
3. Обнаружение высоких титров IgG-антител вскоре после рождения у ребенка	Свидетельствует скорее о пассивном иммунитете, полученном от матери, чем о врожденной инфекции, требует дополнительных исследований (детекция IgA, низкоавидных IgG-антител и антигенов/ДНК или специфических клеток) или наблюдения в динамике. Если ребенок не инфицирован, то к возрасту 4-6 мес титр антител снижается, РИФ и ПЦР остаются отрицательными, низкоавидные IgG не выявляются. <i>Альтернатива: постановка иммуноблота на ЦМВИ (выявление p28, p65 и других белков в динамике при их отсутствии в период новорожденности свидетельствует в пользу заболевания.)</i>
4. Обнаружение у ребенка антител и/или антигенов при отсутствии антител у матери	Имеет место внутриутробное инфицирование или инфицирование в родах; возможна передача возбудителя через молоко матери или при переливании крови и компонентов; в отдельных случаях не исключена передача ЦМВ медперсоналом. Ситуация встречается у женщин, лечившихся по поводу микстинфекции, в случае наступления беременности на фоне лечения или в первые месяцы после лечения.
5. Уровень специфических IgG-антител в сыворотке крови ребенка превышает уровень антител в сыворотке матери (при отсутствии IgM, IgA)	Данный факт еще не свидетельствует об инфицированности ребенка. Оценка клинических и функциональных данных, применение прямых методов, наблюдение в динамике за серологическим профилем и динамикой белков в иммуноблоте позволяет исключить или подтвердить инфицирование ребенка.
6. Наличие IgM и/или IgA у ребенка	Свидетельствуют об инфицировании
7. Наличие низкоавидных IgG-антител у матери и/или ребенка	Не исключено инфицирование, требуется использование РИФ или ПЦР наряду с иммуноблотом ( <i>выявление p28, p65 и других белков в динамике</i> ).
8. Наличие в ликворе IgG (IgM или IgA обнаруживаются реже) к токсоплазмам или ЦМВ	Позволяют провести этиологическую расшифровку нейроинфекции. Следует определить индекс <i>LSQ( CSQ)</i> . <i>Дополнительным (но не обязательным) тестом в данной ситуации является иммуноблот.</i>

### ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Положительные результаты исследования на токсоплазмоз являются поводом для уточнения диагноза и адекватной терапии. Терапия больных токсоплазмозом должна быть комплексной с включением этиотропных, иммуностимулирующих, патогенетических и симптоматических средств. При острых формах заболевания специфическая терапия направлена на ликвидацию эндозоитов токсоплазм в пораженных органах и тканях, что приводит к уменьшению и ликвидации воспалительных процессов и уменьшению интоксикации. При хронической форме возбудитель находится внутри цист и менее доступен действию химиотерапевтических препаратов. Кроме того, в патогенезе хронического токсоплазмоза значительную роль играет инфекционная аллергия, что обуславливает применение десенсибилизирующих препаратов. В связи с этим, должное внимание должно уделяться подбору иммуномодуляторов и адаптогенов растительного и животного происхождения.

В качестве этиотропной терапии используют тиндурин (пириметамин, хлоридин, дараприм) в сочетании с сульфаниламидными препаратами. Лечение беременных женщин с признаками первичной или активной инфекций проводят перинатологи и акушеры-гинекологи, которые зачастую используют спирамицин.

Рекомендованы различные схемы лечения. Чаще этиотропное лечение проводится циклами по 5-10 дней с перерывами между ними в 7-10 дней. Для предупреждения возможных побочных явлений противопаразитарных и сульфаниламидных препаратов (подавление функции костного мозга) назначают фолиновую кислоту. По показаниям, с учетом клиники и динамики титров антител, курс можно повторить через 1,5 мес. При непереносимости группы пириметамина или сульфаниламидов можно сочетать тот или другой с антибиотиками (ровамицин, метациклин, линкомицин, эритромицин), которые назначаются в средних терапевтических дозах по 5-10 дней. Из препаратов растительного происхождения применяют хлорофиллипт - от 5 до 20 капель 3 раза в день до еды в течение 1-1,5 мес. Хорошо себя зарекомендовал в комплексной терапии препарат на основе молозива -трансферфактор (трансферфактор-плюс). В схемы лечения следует включать антиоксиданты и витаминно-минеральные комплексы.

При тяжелых формах острого токсоплазмоза одновременно с антипротозойными препаратами с целью уменьшения воспалительной реакции и увеличения проницаемости гематоэнцефалического и гематоофтальмического барьеров рекомендуют глюкокортикоидные гормоны. Кортикостероиды назначают из расчета 1,5-2 мг/кг в течение 10-14 дней. *Нельзя применять кортикостероиды без защиты антипротозойными препаратами, поскольку, обладая иммунодепрессивным действием, они могут приводить к резкому обострению и генерализации инфекции с летальным исходом.* В случае применения кортикостероидов особенно важно для таких пациентов разработать длительную и адекватную программу иммунореабилитации.

*При хронических формах токсоплазмоза этиотропная терапия малоэффективна, ее целесообразно проводить только при наличии у больного паразитемии. Предпочтение следует отдавать препаратам растительного и животного происхождения, обладающих противопаразитарным и иммуномодулирующим эффектами.*

Симптоматическое лечение проводится в зависимости от формы заболевания и характера органной патологии. Основное внимание в этих случаях необходимо уделить повышению неспецифических факторов резистентности и нормализации функции организма. Обязательно назначают витаминно-минеральные комплексы (лучше с аминокислотами). Назначают антиоксиданты, а при необходимости-десенсибилизирующие (тавегил, супрастин), седативные и другие лекарственные препараты. Иммуномодулирующая терапия назначается индивидуально в зависимости от степени выраженности иммунодефицита.

В настоящее время имеются данные об использовании в схемах лечения иммуномодуляторов (миелопид, ликопид. полиоксидоний, эхинацея и др.), стимулирующий

эффект которых направлен на активацию моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы.

Основным направлением активной неспецифической иммунотерапии является применение индукторов интерферона (амиксин, циклоферон, неовир), естественных и рекомбинантных интерферонов, обладающих противовирусным и иммуномодулирующим действием, а также интерлейкинов. У некоторых больных на фоне интерферонотерапии наблюдаются побочные явления, и интерферон является индуктором аутоиммунных процессов. В настоящее время показано, что при некоторых вирусных инфекциях их эффективность не превышает 30-50%. В связи с этим, продолжается поиск оптимальных схем иммунотерапии и иммунореабилитации пациентов с моно- и особенно с микстинфекцией

Иммунокорректирующую терапию следует проводить и в период ремиссии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (в настоящее время установлено, что в период клинической ремиссии остаются лабораторные признаки активации инфекционного процесса, что обосновывает проведение иммуномодуляции в этот период). Эффективность такого методологического подхода к иммунореабилитации пациентов при хронической герпетической инфекции показана Л.А.Труновой (2004 г.;2005 г.), а при токсоплазмозе, ассоциированном с герпесвирусными инфекциями, - Т.И.Долгих (2004 г.).

Предлагается трехэтапная схема иммунокоррекции при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях (А.Н.Воробьев, 2004):

- 1 период - интенсивная иммуностимуляция (20-30 дней);
- 2 период – поддерживающая терапия;
- 3 период – иммунореабилитация.

Иммунореабилитационные мероприятия составляют основную потребность современной экологии человека. На этом этапе академик А.В.Воробьев (2004 .) предлагает остановить выбор за природными иммуномодуляторами: фитосредствами, адаптогенами, факторами переноса (трансферфакторами).

***Иммуномодуляция как основной патогенетический принцип терапии микстинфекции (токсоплазмоз+ хроническая ЦМВИ или герпетическая инфекция)***

Иммунореабилитация при паразитарных инвазиях и инфекционных заболеваниях является одним из важнейших звеньев патогенетической терапии. Это вызвано как ростом иммунодефицитных состояний в популяции и отсутствием достаточно напряженного иммунного ответа со стороны макроорганизма, так и приспособляемостью и частым внутриклеточным паразитированием инфекционного агента, его склонностью к длительной персистенции и поражением клеток иммунной системы. Особое место в настоящее время занимают микстинфекции, когда в результате одновременного или последовательного заражения разными возбудителями клинические проявления претерпевают значительные изменения, что объясняется развитием иммунопатологических состояний и их склонностью к прогрессированию. Это требует от врача любой специальности знаний не только в области



лабораторной диагностики инфекций, но и основ иммунологии, поиска новых подходов к иммуномодулирующей терапии.

Базируясь на полученных нами результатах, которые позволили выделить в качестве ведущего патогенетического принципа терапии токсоплазмоза и микстинфекции иммуномодуляцию, мы разработали стратегию иммунореабилитации пациентов с изученными заболеваниями. *Принципиальным в разработке тактики ведения пациента является наличие или отсутствие клинических проявлений, частота рецидивов, наличие (отсутствие) микст-инфекции, клинические варианты течения заболевания, оценка эффективности ранее проводимой терапии с использованием противовирусных или противопаразитарного (при токсоплазмозе) препаратов и индукторов интерферона (или препаратов интерферонов).* Целесообразна оценка интерферонового статуса для выделения группы пациентов (как при моно-, так и при микст-инфекции) со сниженной продукцией TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IFN $\gamma$ . Эти пациенты нуждаются в длительной (до 2 лет) иммунореабилитации. Кроме того, для мониторинга целесообразно оценить содержание общих иммуноглобулинов и ЦИКов.

*! Необходимо дифференцированно подходить к составлению реабилитационных программ пациентам, имеющим признаки активного инфекционного процесса, субклинического течения заболевания или не имеющих их на момент обращения к врачу.*

Результаты научно-практических исследований показали, что длительное применение ацикловира снижало уровень TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IFN $\gamma$ . Это сдерживало развитие адекватного защитного эффекта со стороны иммунной системы, приводило к более агрессивному течению заболевания и требовало изменения тактики ведения таких пациентов. В связи с этим, назначение парафармацевтических препаратов было вполне обоснованно.

Ниже приведены препараты, от применения которых нами был получен хороший лечебный эффект. Следует указать, что под наблюдением находились пациенты с хроническими формами токсоплазмоза (моно- и микстинфекция в сочетании с герпесвирусными инфекциями и/или кандидозом) как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии.

### **Препараты, рекомендуемые на этапе иммунореабилитации**

1. *Трансферфактор (трансферфактор-плюс)* – представляет собой концентрат трансферфакторов, выделенных из коровьего молозива. Является универсальным иммунокорректором, нормализует иммунный ответ, его антиген-презентирующий компонент значительно снижает период выработки антител, ускоряя представление антигенов иммунокомпетентным клеткам. Вызывает стимуляцию моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, усиливает синтез эндогенного интерферона, обладает

мембраностабилизирующим и антиоксидантным эффектом. Трансферфактор-плюс обогащен цинком, пищевыми дрожжами, алоэ и другими растительными добавками, усиливающими иммуномодулирующий эффект. Схема применения: по 1 капсуле 2 раза в день в течение 15 дней; в случае выраженности клинических проявлений и давности процесса с рецидивами назначают по 2 капсулы 2 раза в день в течение 30 дней. Повторный курс проводится через 30 дней. Есть опыт его применения у ВИЧ-инфицированных с хорошими результатами (В.М. Гранитов, Н.В.Карбышева, Л.В. Султанов и др., 2002 г.) с назначением по той же схеме в течение 15 дней и повторными курсами под контролем иммунограммы.

2. *Эхинацея\** – иммуномодулятор, целенаправленно активирующий первую (индуцибельную) фазу иммунного ответа, усиливающий эффекты киллинга и процессинга. Рекомендуются использовать при микстинфекции. Назначать следует только короткими курсами (по 5-7 дней в зависимости от тяжести и давности инфекционного процесса) по 1 капсуле 2 раза в день. Через 30 дней курс можно повторить, а в дальнейшем переходят на трансферфактор. При наличии у пациента аутоиммунного синдрома эхинацею назначать не следует (!) и целесообразно использовать трансферфактор.

3. *Витабаланс-2000\** - представлен уникальным комплексом витаминов, аминокислот и питательных веществ на основе транспортных белков-хелатов, назначается для улучшения метаболизма и детоксикации организма, нормализации обмена веществ.

4. *Ультраклия\** – представляет собой комплексную систему биооксидантов, действующую на уровне организма, обладающую мембранопротекторными свойствами, созданную для поддержания функции органов зрения и предупреждения развития дегенеративных процессов. Рекомендуются его назначать в первую очередь пациентам с глазной формой заболевания по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1-1,5 мес в зависимости от выраженности патологического процесса, затем через 30 дней курс повторить (по 1 капсуле 1 раз в день).

5. *Гинкго-Билоба\** (фитомикросферы) или «Золотую Гинкго»\* (капсулы) рекомендуется включать в схему как препарат, улучшающий микрогемодикуляцию, клеточный метаболизм и обладающий антиоксидантными свойствами, особенно у пациентов, у которых отмечались признаки поражения ЦНС и астеновегетативный синдром, отмечаются частые головные боли. Схема применения: по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1-1,5мес., затем через 1 месяц курс повторить.

6. *Нутриклинз\** – в состав входят пищевые волокна, витамины, ферменты и лактобактерии, что позволяет включить систему выведения токсинов, антигенов, ЦИКов. Его назначают на первом этапе реабилитации (если установлен высокий уровень ЦИК по Дижону) или после проведения иммуномодуляции для выведения образовавшихся токсинов и антигенов.

---

Примечание\* - при проведении научно-практических исследований были использованы препараты фирмы «Витамакс».

7. *Кора муравьиного дерева* – обладает как противопаразитарным, так и иммуномодулирующим эффектом, препарат назначают в случае установления клинико-лабораторных или только лабораторных признаков активности токсоплазмоза, особенно в случае сочетания токсоплазмоза с глистной и другой паразитарной инвазией (токсокароз, лямблиоз, описторхоз и др.).

Эти препараты можно вводить в стандартные схемы лечения и применять их наряду с противовирусными и противопаразитарными препаратами.

Таким образом, иммуномодуляция является основным патогенетическим принципом терапии токсоплазмоза при моно- и особенно микстинфекции. Разработка индивидуальных программ иммунореабилитации, основанной на правильной интерпретации специальных исследований, направленных на установление этиологического фактора, оценки состояния иммунной и цитокиновой (в том числе интерфероновой) системы, позволяет добиться хорошего эффекта и улучшить прогноз заболевания.

## ПРОГНОЗ

Прогноз врожденного токсоплазмоза всегда серьезен и зависит от формы заболевания и времени начала лечения, но даже относительно благоприятные формы из-за частых обострений могут прогрессировать (чаще при поражении глаз и ЦНС). Частота и выраженность рецидивов во многом определяются состоянием клеточного и гуморального иммунитета и сочетанностью поражения.

При приобретенном токсоплазмозе исход определяется состоянием иммунитета и формой заболевания. Наиболее благоприятный прогноз имеет лимфодулярная форма, при которой возможно выздоровление без этиотропной терапии, однако это не исключает появления через 1-2 года симптомов хронического токсоплазмоза с вовлечением других органов и систем. При иммунодефицитных состояниях (особенно при первичных иммунодефицитах, у онкологических и гематологических больных) токсоплазмоз приобретает затяжное, порою агрессивное течение с возможным летальным исходом. Генерализованная, энцефалитическая, миокардитическая формы у детей первых трех лет жизни могут иметь летальный исход, а у более старших детей заканчиваются выздоровлением или принимают хроническое течение.

**Диспансерное наблюдение** за больными проводится в специализированных учреждениях (городских центрах) или у специалистов в зависимости от характера преобладающей патологии – инфекционистов, невропатологов, окулистов и др. Госпитализация осуществляется в стационар соответствующего профиля, что обусловлено особенностями органной патологии, спецификой обследования и назначением адекватной терапии. При рецидивах токсоплазмоза (или герпетической инфекции и ЦМВИ) особо важное значение имеет иммунореабилитация. Целесообразно проводить иммунореабилитационные мероприятия в период ремиссии, что позволяет значительно снизить частоту рецидивов. Инфицированные дети, в том числе и с латентной формой (с

положительными реакциями при отсутствии клинических симптомов токсоплазмоза), подлежат диспансерному наблюдению из-за возможности манифестации заболевания с клинико-иммунологическим обследованием 2 раза в год не менее 2-х лет.

## ПРОФИЛАКТИКА

Перспективным методом профилактики токсоплазмоза является предупреждение заражения взрослых и детей, которые должны соблюдать меры личной профилактики: избегать контакта с домашними животными, особенно кошками; тщательно мыть руки после работы с землей и овощи и фрукты, употребляемые в сыром виде, на которых могут находиться ооцисты токсоплазм из почвы; не пробовать на вкус мясной фарш и не употреблять недостаточно термически обработанное мясо;

Профилактика врожденного токсоплазмоза заключается в активном выявлении женщин, заразившихся в период данной беременности. С этой целью проводится серологический скрининг (наиболее эффективно обследование в каждом триместре беременности или при появлении признаков патологии плода). Если при первом обращении серологические реакции отрицательные, то женщина не заражена токсоплазмозом. Переход отрицательной пробы в положительную свидетельствует о первичной инфекции. Такие беременные независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания подлежат лечению (не ранее 12-й недели беременности) с целью профилактики поражения плода.

## ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ТОКСОПЛАЗМОЗ

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, эпилептиформный синдром; сепсис новорожденного, не поддающийся антибактериальной терапии; наличие у матери активно протекающей токсоплазменной инвазии во время беременности).

2. Подозрение на *приобретенный токсоплазмоз* (лимфадениты, особенно шейный и затылочный; длительный субфебрилитет; подострый или хронический энцефалит; гепатит и миокардит неясного генеза; хориоретинит, увеит, прогрессирующая близорукость; острое лихорадочное заболевание с сыпью неясного генеза);

3. Акушерско-гинекологическая патология и наличие отягощенного акушерского анамнеза при текущей беременности и перед ее планированием (бесплодие, выкидыши. преждевременные роды, мертворождение, патология плода, угроза прерывания беременности).

4. Вторичные иммунодефициты

5. ВИЧ-инфекция.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Т.И., Медуницын Н.В., Крылов О.Р. и др. Влияние интерферона на уровень экспрессии антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости. // Иммунология. – 1987. - № 4. – С. 82-85.
2. Гранитов В.М., Карбышева Н.В. Султанов и др. Использование активированного ТрансферФактора в лечении больных ВИЧ-инфекцией // Журнал ВИЧ, СПИД и родственные проблемы. С- Санкт-Петербург, 2002. – Т. 6. - № 1. – С. 79 – 80.
3. Игнатов П.Е. Иммунитет и инфекция. – М.: Время, 2002. – 352 с.
4. Ильина Н.И. Вторичные иммунодефицитные состояния (ВИДС). Протоколы диагностики и лечения. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. - № 1. - С. 31-33.
5. Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных и соматических заболеваниях с использованием трансферфакторов (методическое письмо Минздравсоцразвития РФ). – 2004. – 36с.
6. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность (лекция). - // Клин. лаб. диагностика. – 1998. - № 11. – С. 21-32.
7. Мац А.Н. Вновь о препаратах «трансфер-фактора» как о средстве специфической иммунотерапии. // Медицинская иммунология. – 2001. – т.3. - № 2. – С. 328 -329.
8. Прозоровский С.В., Тартаковский И.С. Возбудители оппортунистических инфекций – роль в инфекционной патологии человека и методы лабораторной диагностики. // Клиническая лабораторная диагностика. - 1998. - № 2. – С. 24, 33 - 35.
9. Пустошилова Н.М., Путинцева Н.И., Романов В.П., Сысоева Г.М. Фактор некроза опухолей и его рецепторы: современное состояние исследований и клиническое применение // Успехи соврем. биологии. – 2004. – Т. 124, № 2. – С. 169-184.
10. Серебрянский Ю.Е., Афанасьев С.С., Денисов Л.А., Рубальский О.В. Цитокины в иммунореабилитации инфекционных больных. // Воен.-мед. журнал. – 1999. – Т.320. - № 3. – С. 41-50.
11. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. С. 9-16.
12. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – 16-21.
13. Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты / Под. ред. В.А.Козлова, С.В. Сенникова. – Новосибирск: Наука, 2004. – 324 с.

14. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
15. Трунов А.Н., Ефремов А.В., Тихонова О.В., Трунова Л.А. Патогенетические принципы иммунореабилитации при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях // Аллергология и иммунология – 2001. - т. 2. - № 1. – С. 105 -109.
16. Трунов А.Н., Трунова Л.А. Принципы иммунореабилитации при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызываемых условно-патогенной микрофлорой // Int. J. Immunorehabilitation – 2000. - Vol. 2. - P. 186 – 195.
17. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. основные принципы иммуномодулирующей терапии. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. - № 1. – С. 9-16.
18. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций. // Иммунология. – 2000. - № 1.- С. 61-64.
19. Черешнев В.А., Гусев Е. Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Медицинская иммунология. – 2001. – Т.3, № 2. – С. 361 -368.
20. 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. - 1995. - Vol. 29. - P. 2291-2295.
21. Greenfield G., Sinickas V., 50. Joynson D.N.M., Rayne R.A., Rawal B.K. Potential role of IgG avidity for diagnosing toxoplasmosis // J. Clin. Pathol. - 1996. - Vol. 43. - P. 1032-1033.
22. Joss A.W.L., Skinner L.J., Chatterton J.M.W. et al. Simultaneous serological screening for congenital cytomegalovirus and toxoplasma infection. - Public Health - 1988. - Vol. 102.- P. 407-417.

**АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ТОКСОПЛАЗМОЗ**

**А. СКРИНИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

(проводятся с целью определения **IgG** и **IgM** в сыворотке крови методом ИФА).

№ п/п	Варианты		Результат, диагноз	Комментарии
	IgM	IgG		
1	(-); не выявлены	(-); не выявлены	отрицательно	Диагностика завершена
2	(+); выявлены	(+); выявлены	положительный. Острый токсоплазмоз	Диагностика завершена
3	(+); выявлены	(-); не выявлены	Острый токсоплазмоз	1) Рекомендуется исключить* ложноположительный результат за счет перекрестного реагирования антител у беременных и лиц с аутоиммунными заболеваниями 2) Провести диагностические исследования
4	(-); не выявлены	(+); выявлены	Токсоплазмоз.	Провести диагностические исследования

*Примечание:* \* - использовать для подтверждения высокоспецифичные тест-системы (например, фирмы «Euroimmun»; Германия) или при возможности проводить скрининг с их использованием.

**Б. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Завершают скрининговые исследования или проводятся с диагностической целью в группах высокого риска**

№ п/п	Варианты		Результат, диагноз	Комментарии. Тактика врача
	IgM	IgG		
<b>Беременные</b>				
1	(-); не выявлены	(-); не выявлены	отрицательно	Диагностика завершена
2	(+); выявлены	(+); выявлены	положительный. Острый токсоплазмоз.	Диагностика завершена
3	(+); выявлены	(-); не выявлены	Острый токсоплазмоз (?).	1) Рекомендуется исключить* ложноположительный результат за счет перекрестного реагирования антител 2) Дополнительно обследовать на наличие токсо-IgA 3) Повторить в динамике через 2-3 недели с определением IgM, IgG (переключение синтеза антител на IgG –токсоплазмоз).
4	(-); не выявлены	(+); выявлены	Диагноз: Токсоплазмоз.	1. Для установления первичной или давней инфекции-определение ИА: < 40% - первичная инфекция;40-60% - промежуточный результат (срок заражения от 4-х до 6 месяцев); >60% - давнее инфицирование. 2. Дополнительно обследовать на наличие токсо-IgA (особенно важно при >60%- активность процесса).

Продолжение Приложения Б (Диагностические исследования).

<b>Новорожденные и дети первого года жизни с признаками внутриутробной инфекции или родившиеся от матерей с острым (подострым) или хроническим токсоплазмозом в стадии активации.</b>				
№ п/п	Варианты		Результат, диагноз	Комментарии. Тактика врача
	IgM	IgG		
1	(-); не выявлены	(-); не выявлены	отрицательно	Диагностика завершена
2	(+); выявлены	(+); выявлены	положительный. Врожденный токсоплазмоз.	Диагностика завершена. Исключить микстинфекцию
3	(+); выявлены	(-); не выявлены	Острый токсоплазмоз	Диагностика завершена. Исключить микстинфекцию.
4	(-); не выявлены	(+); выявлены	Диагноз (?). Необходимы дополнительные исследования.	1. Дополнительно определить токсo-IgA (при положительном результате- диагноз: Врожденный токсоплазмоз). 2. Определение ИА при отрицательном IgA – клинико-лабораторный мониторинг в течение 1 года жизни.
<b>Новорожденные и дети первого года жизни с поражением мозга (менингоэнцефалит, энцефалит, гидроцефальный синдром и др. поражения ЦНС)</b>				
№ п/п	Варианты		Результат, диагноз	Комментарии. Тактика врача
	IgM	IgG		
<i>Необходимо исследование ликвора** параллельно с исследованием сыворотки крови</i>				
1	(-); не выявлены	(-); не выявлены	отрицательно	Диагностика завершена
2	(+); выявлены в ликворе или в сыворотке крови	(+); выявлены в ликворе или в сыворотке крови	положительный. Врожденный токсоплазмоз.	Диагностика завершена. Исключить микстинфекцию
3	(+); выявлены в ликворе или в сыворотке крови	(-); не выявлены	Врожденный токсоплазмоз	Диагностика завершена. Исключить микстинфекцию.
4	(-); не выявлены	(+); выявлены в ликворе	Врожденный токсоплазмоз	Диагностика завершена. Исключить микстинфекцию.
<b>Примечание: ** - использовать тест-системы для ликвора с определением индекса</b>				



Продолжение Приложения Б (Диагностические исследования).

<b>Пациенты с иммунодефицитами и клиническими проявлениями оппортунистических инфекций</b>				
№ n/n	Варианты		Результат, диагноз	Комментарии. Тактика врача
	IgM	IgG		
1	(-); не выявлены	(-); не выявлены	отрицательно	Диагностика завершена
2	(+); выявлены	(+); выявлены	положительный. Острый токсоплазмоз.	Диагностика завершена
3	(+); выявлены	(-); не выявлены	Острый токсоплазмоз (?).	1) Рекомендуется исключить* ложноположительный результат за счет перекрестного реагирования антител 2) Дополнительно обследовать на наличие токсо-IgA 3) Повторить в динамике через 2-3 недели с определением IgM, IgG (переключение синтеза антител на IgG – токсоплазмоз).
4	(-); не выявлены	(+); выявлены	Диагноз: Токсоплазмоз.	1. Для установления первичной или давней инфекции- определение ИА: <40% - первичная инфекция; 40-60% - промежуточный результат (срок заражения от 4-х до 6 месяцев); >60% - давнее инфицирование. 2. Дополнительно обследовать на наличие токсо-IgA (особенно важно при >60%- активность процесса). Исключить микстинфекцию.
<b>Мониторинг токсоплазмоза***</b>				
№ n/n	Варианты		Результат, диагноз	Комментарии. Тактика врача
	IgM	IgG		
2	(+); выявлены	(+); выявлены	Острый токсоплазмоз.	Мониторинг в течение 2 лет с определением токсо-IgA и IgG. Иммунореабилитация.
3	(+); выявлены	(-); не выявлены	Острый токсоплазмоз	Мониторинг в течение 2 лет с определением токсо-IgA и IgG. Иммунореабилитация
4	(-); не выявлены	(+); выявлены	Хронический токсоплазмоз.	Мониторинг в течение 2 лет с определением токсо-IgA и IgG. Иммунореабилитация
<i>Примечание:*** - определять ИА нецелесообразно.</i>				

# ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ СЕРОДИАГНОСТИКИ TORCH-КОМПЛЕКСА

Среди этиологических агентов внутриутробных инфекций одно из ведущих мест принадлежит группе возбудителей TORCH-комплекса - **токсоплазмоза, краснухи, цитомегаловирусной инфекции и герпетической инфекции**. Нарушения в развитии плода вызывают как первичное инфицирование возбудителями этих заболеваний, так и реинфекция.

Лабораторная диагностика инфекций TORCH-комплекса крайне важна для профилактики внутриутробных инфекций у беременных. По результатам исследований сыворотки крови на специфические антитела IgG и IgM можно установить иммунный статус женщины в отношении внутриутробных инфекций и прогнозировать группу и степень риска. Параллельное определение антител классов IgM и IgG к возбудителям инфекций позволяет констатировать факт инфицирования, первичность процесса или обострения хронической инфекции, а также силу иммунного ответа организма.

ЗАО «АНАЛИТИКА» эксклюзивно представляет в России компании EUROIMMUN и HUMAN (Германия) и предлагает высококачественные тест-системы этих фирм для определения специфических антител к инфекциям TORCH-комплекса в сыворотке или плазме крови (для некоторых тест-систем – в ликворе). Тест-системы основаны на методах: иммуноферментный анализ (ИФА, стандартные 96-луночные планшеты для «открытых» автоматических и полуавтоматических анализаторов), иммуноблоттинг (блот) и быстрая бесприборная латексная агглютинация (ЛА). Тест-системы укомплектованы всеми реагентами, необходимыми для проведения исследований, а также подробными инструкциями на русском языке. ЗАО «АНАЛИТИКА» обеспечивает необходимую методическую поддержку пользователей. Диагностикумы зарегистрированы Росздравнадзором.

Телефон (095) 737 0363, 748 1168 Факс (095) 737 0365  
Бесплатная «горячая линия» (800) 200 1989  
129343, Москва, а/я 93 info@analytica.ru www.analytica.ru

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА ПРОДУКЦИИ

Наименование диагностикума	Кат. номер	Фирма
<b>ТОКСОПЛАЗМА (определение антител к T.gondii)</b>		
IgA, IgG, IgM (суммарные антитела), качественно, ЛА, 100 тестов	50023	HUMAN
IgA, полуколичественно, ИФА, 96 тестов	EI2410-9601A	EUROIMMUN
IgG, количественно, ИФА, 96 тестов	EI2410-9601G	EUROIMMUN
IgG, количественно или качественно, ИФА, 96 тестов	51209	HUMAN
IgG, количественно, в ликворе, ИФА, 96 тестов	EI2410-9601-LG	EUROIMMUN
IgG, определение avidности, ИФА, 96 тестов	EI2410-9601-1G	EUROIMMUN
IgM, качественно, ИФА, 96 тестов	51109	HUMAN
IgM, полуколичественно, ИФА, 96 тестов	EI2410-9601M	EUROIMMUN
<b>КРАСНУХА (определение антител к вирусу краснухи)</b>		
IgG, количественно, ИФА, 96 тестов	EI2590-9601G	EUROIMMUN
IgG, количественно или качественно, ИФА, 96 тестов	51208	HUMAN
IgG, количественно, в ликворе, ИФА, 96 тестов	EI2590-9601-LG	EUROIMMUN
IgG, определение avidности, ИФА, 96 тестов	EI2590-9601-1G	EUROIMMUN
IgM, качественно, ИФА, 96 тестов	51108	HUMAN
IgM, полуколичественно, ИФА, 96 тестов	EI2590-9601M	EUROIMMUN
<b>Цитомегаловирус (определение антител к ЦМВ)</b>		
IgG, количественно, ИФА, 96 тестов	EI2570-9601G	EUROIMMUN
IgG, количественно или качественно, ИФА, 96 тестов	51203	HUMAN
IgG, количественно, в ликворе, ИФА, 96 тестов	EI2570-9601-LG	EUROIMMUN
IgG, определение avidности, ИФА, 96 тестов	EI2570-9601-1G	EUROIMMUN
IgG, подтверждение, вестерн-блот, 16 тестов	DY2570-1601G	EUROIMMUN
IgM, качественно, ИФА, 96 тестов	51103	HUMAN
IgM, полуколичественно, ИФА, 96 тестов	EI2570-9601M	EUROIMMUN
IgM, подтверждение, вестерн-блот, 16 тестов	DY2570-1601M	EUROIMMUN
<b>Герпетическая инфекция (определение антител к вирусу простого герпеса)</b>		
IgA к ВПГ1/2, полуколичественно, ИФА, 96 тестов	EI2531-9601-1A	EUROIMMUN
IgG к ВПГ1/2, количественно, ИФА, 96 тестов	EI2531-9601-1G	EUROIMMUN
IgG к ВПГ1/2, количественно, в ликворе, ИФА, 96 тестов	EI2531-9601-1LG	EUROIMMUN
IgG к ВПГ1/2 (типоспециф. гликопрот. С1 и G2), мини-блот, 30 тестов	DC2531-1003-G	EUROIMMUN
IgG к ВПГ1/2 (типоспециф. гликопрот. G2), вестерн-блот, 24 теста	DY2531-2401-1G	EUROIMMUN
IgG к ВПГ1, качественно, ИФА, 96 тестов	51216	HUMAN
IgG к ВПГ1 (типоспециф.), количественно, ИФА, 96 тестов	EI2531-9601-2G	EUROIMMUN
IgG к ВПГ1 (типоспециф.), количественно, в ликворе, ИФА, 96 тестов	EI2531-9601-LG	EUROIMMUN
IgG к ВПГ2, качественно, ИФА, 96 тестов	51226	HUMAN
IgG к ВПГ2 (типоспециф.), количественно, ИФА, 96 тестов	EI2532-9601-2G	EUROIMMUN
IgG к ВПГ2 (типоспециф.), количественно, в ликворе, ИФА, 96 тестов	EI2532-9601-LG	EUROIMMUN
IgM к ВПГ1/2, качественно, ИФА, 96 тестов	51126	HUMAN
IgM к ВПГ1/2, полуколичественно, ИФА, 96 тестов	EI2531-9601-1M	EUROIMMUN
IgM к ВПГ1/2 (типоспециф. гликопрот. G2), вестерн-блот, 24 теста	DY2531-2401-1M	EUROIMMUN
IgM к ВПГ1 (типоспециф.), полуколичественно, ИФА, 96 тестов	EI2531-9601-2M	EUROIMMUN
IgM к ВПГ2 (типоспециф.), полуколичественно, ИФА, 96 тестов	EI2532-9601-2M	EUROIMMUN
<b>TORCH-профиль (одновременное определение антител к TORCH-инфекциям)</b>		
IgG (раздельно T.gondii, типоспецифич. ВПГ1 и ВПГ2, ЦМВ, краснуха), лайн-блот, 16 тестов	DN2410-1601-3G	EUROIMMUN
IgM (раздельно T.gondii, типоспецифич. ВПГ1 и ВПГ2, ЦМВ, краснуха), лайн-блот, 16 тестов	DN2410-1601-3M	EUROIMMUN

# ДИАГНОСТИКА ИММУННОГО СТАТУСА

**Иммунный статус** - комплекс параметров, характеризующих различные компоненты иммунной системы. **Оценка иммунного статуса** - основное исследование, по которому судят об активности и напряженности реакций иммунитета.

## ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

- **Ig G, A, M** Наборы реагентов для количественного иммунотурбидиметрического определения иммуноглобулинов G, A, M (Human, Германия)

Иммуноглобулин	Кат. номер
IgG	11001 или 11502*
IgA	11002 или 11501*
IgM	11003 или 11503*

\* прямое определение (для автоанализаторов), не требуется предварительное разведение проб

- **Ig E** Тест-системы для количественного иммуноферментного определения общего иммуноглобулина E (Veda.Lab, Франция; Human, Германия)

Иммуноглобулин	Кат. номер
Общий IgE	51015 (Human)
Общий IgE	M012 (Veda.Lab)

- **C1q CIC** Тест-система для количественного иммуноферментного определения антител класса IgG к циркулирующим иммунным комплексам C1q (Euroimmun, Германия)

Иммуноглобулин	Кат. номер
IgG к C1q	EA1818-9601G

## КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

- **Реагенты для проточных цитофлуориметров** (IQ Products, Нидерланды)
  - моноклональные антитела – маркеры клеточной дифференцировки, в т.ч. с флуоресцирующими конъюгатами (FITC, R-PE, Cy-Q, APC)
  - двух- и трехцветные комплексы моноклональных антител, в т.ч. для приборов с автоматической подготовкой проб
  - специальные клоны для анализатора EPICS XL (Beckman Coulter, США)
  - наборы для определения апоптоза
  - моноклональные антитела к цитокинам (интерферону, интерлейкинам, опухолевым факторам)
  - изотипические контроли для всех комбинаций флуоресцентных красителей

## НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

- **C3, C4** Наборы реагентов для количественного иммунотурбидиметрического определения специфических белков плазмы - C3 и C4 компонентов комплемента (Sentinel, Италия)

Белок	Кат. номер
C3	11060D
C4	11062D