

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-95-103

ТОКСОПЛАЗМОЗ КАК ПРОТОЗОЙНАЯ ОППОРТУНИСТИЧЕСКАЯ ИНВАЗИЯ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Д.Б. Гончаров¹, Н.И. Габриэлян², Е.В. Аббазова¹, Е.С. Иевлева¹, Т.В. Крупенио²

¹ ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Возбудитель токсоплазмоза – *Toxoplasma gondii* способен длительно персистировать в различных тканях человека. Токсоплазмоз относят к оппортунистическим паразитозам, поскольку он представляет опасность для жизни пациента на фоне иммунной дисфункции. Серьезная проблема для здравоохранения – реактивация латентной инвазии при ВИЧ-инфекции и трансплантационных мероприятиях. Если у пациентов с ВИЧ-инфекцией доминирующей клинической формой является церебральный токсоплазмоз, то после пересадки органов наблюдается более широкий спектр поражений. Достоверно чаще наблюдаются токсоплазменные миокардиты и перикардиты. В работе анализируются показатели летальности при пересадке различных органов, сроки реактивации инвазии в посттрансплантационном периоде, связь реактивации с отменой профилактических препаратов. Объективно весьма трудна диагностика заболевания, что связано с труднодоступностью возбудителя, атипичной клинической картиной и невысокой чувствительностью лабораторных методов индикации. В этой связи полезен опыт зарубежных и отечественных исследований по поиску и использованию комплекса клинических, инструментальных, иммунологических и молекулярных критериев реактивации токсоплазмоза при иммунодефицитах человека. Приведены факты, убедительно демонстрирующие опасность, которую представляет токсоплазмоз; показана роль заболевания для различных областей медицины, в частности при трансплантации органов и тканей.

Ключевые слова: токсоплазмоз, *Toxoplasma gondii*, трансплантация, реципиент органов, иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция, антитела, реактивация.

TOXOPLASMOSIS AS AN OPPORTUNISTIC PROTOZOAN INFESTATION AND ITS SIGNIFICANCE IN TRANSPLANTATION

D.B. Goncharov¹, N.I. Gabrielyan², E.V. Abbazova¹, E.S. Ievleva¹, T.V. Krupenio²

¹ N.F. Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The pathogen of toxoplasmosis called *Toxoplasma gondii* is able to persist for a long time in various human tissues. Toxoplasmosis is referred to as an opportunistic disease, since it presents a danger to the life of the patient for the immune dysfunction. Reactivation of latent infestation in HIV infection and transplantation procedures is a serious problem for healthcare. If a dominant clinical form in patients with HIV infection is represented by cerebral toxoplasmosis, then a broader range of lesions is observed after organ transplantation. Toxoplasmosis myocarditis and pericarditis are reliably more frequently observed. This paper analyzes mortality rate in transplantation of various organs, timing of invasive reactivation in the postoperative period and relation between reactivation and withdrawal of preventive drugs. Objectively it is rather difficult to diagnose the disease due to inaccessibility of the pathogen, atypical clinical picture and low sensitivity of laboratory indication methods. In this regard, there is a useful experience of foreign and domestic research studies in searching and using clinical, instrumental, immunological and molecular criteria of reactivation of toxoplasmosis in human immunodeficiency. The given facts convincingly demonstrated the danger of toxoplasmosis; the role of the disease is shown for various fields of medicine, particularly in transplantation of organs and tissues.

Key words: toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, transplantation, recipient of organs, immunosuppression, HIV infection, antibodies, reactivation.

Для корреспонденции: Гончаров Дмитрий Борисович. Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18.

Тел.: раб. (499) 190-44-79, моб. (916) 186-15-79. E-mail: goncharov_toxo@mail.ru.

For correspondence: Goncharov Dmitry Borisovich. Address: 18, Gamaleya st., Moscow, 123098, Russian Federation.

Тел.: job. (499) 190-44-79, mob. (916) 186-15-79. E-mail: goncharov_toxo@mail.ru.

Токсоплазмоз относится к паразитарным болезням, в мире им поражено более 2 млрд человек [1]. В России инвазировано 32–37% населения [2]. Возбудитель токсоплазмоза – *Toxoplasma gondii* способен длительно персистировать в различных органах и тканях и вероятность манифестного заболевания резко возрастает при иммунодефицитах любой этиологии, поэтому токсоплазмоз относят к оппортунистическим паразитозам.

Отличительной чертой данной инфекции является резкое преобладание латентных форм, которые составляют, по разным источникам, от 80 до 90% инфицированной *T. gondii* человеческой популяции. Соответственно, только от 10 до 20% токсоплазменной инфекции у детей и взрослых имеют выраженные клинические признаки [3, 4]. Однако исследования показали, что среди так называемых условно здоровых носителей *T. gondii* есть определенный процент людей с разнообразной клинической микросимптоматикой со стороны ЦНС и висцеральных органов [5].

Именно поэтому в современной трансплантологии пристальное внимание уделяется паразитарным инвазиям, в частности, токсоплазмозу, поскольку на фоне иммунной дисфункции в послеоперационном периоде они представляют серьезную опасность для реципиентов органов.

Напомним, что *T. gondii* – облигатный внутриклеточный паразит – относится к п/царству *Protozoa*, классу *Coccidia*, отряду *Eucocciidida*, семейству *Sarcocystidae* и представляет собой единственный вид рода *Toxoplasma* [3, 6]. Для *T. gondii*, как и для всех *Coccidia*, характерным является наличие сложного жизненного цикла с чередованием бесполого и полового процесса размножения [6] (рис.). Окончательным хозяином токсоплазм являются только виды семейства кошачьих, и только у них в тон-

ком кишечнике проходит половой цикл развития паразитов. Все остальные виды млекопитающих и птиц являются промежуточными хозяевами (более 350 видов позвоночных) у которых токсоплазмы размножаются только бесполом путем [7, 8].

Кишечная фаза развития начинается с поедания definitive хозяином (например, кошкой) тканей различных животных (промежуточных хозяев) с цистами токсоплазм, содержащими бразидзоиты, или ооцист со спорозоитами из окружающей среды (например, с водой). Проникнув в клетки эпителия кишечника, бразидзоиты или спорозоиты проходят ограниченное количество циклов бесполого деления (шизогонии). Затем начинается половая стадия развития паразита. В результате гаметогонии образуются микро- и макрогаметоциты, слияние которых приводит к формированию зиготы, которая трансформируется в ооцисту. Из просвета кишечника ооцисты выделяются во внешнюю среду.

В окружающей среде происходит следующий этап развития внутри ооцисты – спорогония, и в течение 2–5 дней образуются 2 спороцисты с 4 спорозоитами в каждой из них. Ооциста со спорозоитами является внешней инвазионной стадией паразита, как для промежуточного хозяина, так и для окончательного [9]. Инвазивность в условиях влажной среды паразиты сохраняют в течение многих месяцев, а иногда и до 2 лет.

Тканевая фаза цикла включает в себя две стадии развития: тахизоитов (активно размножающихся форм) и цист. Данный процесс начинается при попадании в кишечник промежуточного хозяина (в том числе и человека) ооцисты со спорозоитами из окружающей среды или цист (с бразидзоитами) с тканями инвазированных животных. В тонком кишечнике под действием протеолитических ферментов происхо-



Рис. Цикл развития *Toxoplasma gondii*

Fig. The development cycle of *Toxoplasma gondii*

дит освобождение токсоплазм, которые проникают в эпителиальные клетки, где размножаются бесполом делением (эндодиогения). Пораженная клетка, переполненная дочерними особями паразита – тахизоитами, разрушается. Тахизоиты активно внедряются в соседние клетки, формируя очаг инвазии в тонком кишечнике, откуда они попадают в лимфатические и кровеносные сосуды и разносятся по всему организму, проникая в клетки других органов.

Фаза пролиферации паразита постепенно стихает под действием формирующегося иммунного ответа. Вокруг тахизоитов образуется паразитарная оболочка, непроницаемая для антител. Формируется истинная тканевая циста, в которой тахизоиты трансформируются в медленно пролиферирующие брадизоиты. В цисте может насчитываться более тысячи брадизоитов, и она остается жизнеспособной в течение многих лет либо всей жизни хозяина. Чаще всего цисты локализуются в клетках головного мозга и мышечной ткани, реже в клетках других органов, не нарушая их функции. Такие факторы, как высокая вирулентность возбудителя, снижение иммунного статуса хозяина могут приводить к развитию воспалительных очагов в тканях, выраженность которых определяет наличие клинической симптоматики.

Таким образом, в жизненном цикле *T. gondii* присутствует персистирующая стадия – циста, которая позволяет ему выживать в организме хозяина с нормальной иммунной системой длительное время. Причем преимущественно это происходит в иммунологически привилегированных органах (головной мозг, глаза). В условиях иммунодефицита цисты разрушаются, происходит конверсия брадизоитов цист в быстро пролиферирующие тахизоиты, и развитие паразита не сдерживается клеточным иммунитетом. Кстати, структура заболеваемости при хроническом приобретенном токсоплазмозе опосредована локализацией цист: наиболее часто отмечается церебральная и глазная форма заболевания. Аналогичная картина наблюдается при иммунодефицитах: реактивация латентной инфекции отмечается в основном в головном мозге и органе зрения, реже – в сердце или мышцах [10, 11].

Как известно, токсоплазмоз передается следующими путями: пероральным (основной – употребление плохо обработанного мяса животных с цистами или контаминированных ооцистами овощей и фруктов), контактным (через порезы и повреждения на кожном покрове), трансплацентарным, гемотрансфузионным и трансплантационным (при переливании крови или пересадке органов). Основные источники токсоплазменной инвазии – домашние и с/х животные. По нашим данным, в Москве и Подмосковье инфицировано 35–42% кошек и 10–15% собак. Показано, что с/х животные в разной степени заражены возбудителем токсоплазмоза: свиньи –

20–40%, овцы – 17%, КРС – 15%, козы – 14%, лошади – 8% [12, 13]. Природные очаги токсоплазмоза не имеют существенного эпидемиологического значения, несмотря на широкое распространение токсоплазм среди диких животных. Процент зараженности животных в природе достаточно низок [14].

С учетом нестерильного иммунитета при токсоплазмозе наличие у людей в крови специфических антител оценивается как показатель зараженности. Согласно литературным источникам и по нашим собственным данным, в разных регионах РФ наблюдаются следующие показатели инвазированности людей: Вологда – 16%, Москва – 25%, Дубна – 29%, Орловская обл. – 32%, Волгоградская обл. – 12–28%, Дагестан – 43%, Омская обл. – 14%, Камчатка – 15%, Ненецкий АО – 32% [15]. При этом просматривается ряд закономерностей. Различия в распространенности возбудителя обусловлены природно-климатическими особенностями географических зон – в более теплых и влажных регионах ооцисты токсоплазм сохраняются гораздо дольше. В аридной зоне, где условия для сохранения возбудителя неблагоприятны, ниже и инфицированность населения – 10–12% [15]. Однако в ряде случаев более существенную роль играют особенности питания и образа жизни населения. Наши исследования показали, что в Махачкале инфицировано 29% жителей, не имеющих контакта с почвой, среди активно контактирующих – 61%. Аналогичная картина наблюдается и в Москве. Оказалось, что и в Москве, и в Махачкале люди, имеющие в доме кошек, достоверно чаще заражены токсоплазмами по сравнению с лицами, не содержащими кошек. Частота обнаружения токсоплазмоза закономерно повышается с возрастом. У женщин инфицированность выше, чем у мужчин. В группу риска по токсоплазмозу входят работники мясокомбинатов (67%), ферм, варваров, птицекомбинатов, звероводы, ветеринары и т. д. К группе риска относятся и лица с иммунодефицитами различной этиологии [15].

Токсоплазмоз как заболевание имеет две формы: врожденную и приобретенную. Врожденный токсоплазмоз имеет в структуре инфекционной патологии чрезвычайную значимость, так как приводит к различным порокам развития и ранней детской смертности [16, 17]. Вместе с тем анализ имеющихся данных показывает, что клинические проявления врожденного токсоплазмоза отличаются широким полиморфизмом, причем преобладают бессимптомное носительство и субклинические формы заболевания [18, 19]. Трансплацентарная передача *T. gondii* осуществляется только от женщин со свежей инфекцией, но лишь у 10% из них наблюдаются клинические признаки заболевания, что не исключает передачи возбудителя плоду [18]. В дальнейшем врожденная латентная инфекция приобретает

хроническое течение, брэдизоиты в цистах продолжают медленно пролиферировать, что обусловлено неадекватностью иммунной системы новорожденного и способностью токсоплазм оказывать иммуносупрессивное действие на различные звенья иммунной системы, в первую очередь на фагоцитирующие клетки и Т-клетки [1]. Активизация врожденного токсоплазмоза возможна в любом возрасте. Нарастающая гидроцефалия может обнаружиться к концу первого года жизни, в 3–7 лет у инфицированных детей развиваются неврологические отклонения, отставания в психическом развитии, глухота, эндокринные нарушения. Часто возникает обострение хориоретинита, вплоть до потери зрения. Имбецильность может стать очевидной к 10–12 годам. В целом латентная форма врожденного токсоплазмоза в 60% случаев трансформируется в манифестную в течение первых 15 лет жизни [20].

Характеризуя приобретенный токсоплазмоз, представляется важным отметить, что выделяют две основные группы людей, для которых риск развития заболевания наиболее высок и связан со снижением иммунитета. К ним относят больных ВИЧ-инфекцией и реципиентов органов.

И в первую очередь следует рассмотреть церебральный токсоплазмоз и токсоплазмоз сердца, поскольку эти клинические формы инвазии отмечаются наиболее часто при иммунодефиците, вызванном ВИЧ-инфекцией и трансплантационными мероприятиями.

Церебральный токсоплазмоз – наиболее частая форма поражения у пациентов с ВИЧ-инфекцией. По отдельным данным, он занимает 3–5-е место в структуре летальных исходов [21, 22].

На большом статистическом материале нами было показано, что токсоплазмоз – ведущая неврологическая патология у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (34,7% случаев всех поражений головного мозга) [23, 24]. У 84% таких больных лечащими врачами и патоморфологами диагностирован первичный очаг инвазии в ЦНС. Примерно в 61% случаев поражение головного мозга развивалось изолированно. Поражения других органов (сердца, легких, печени, селезенки и пр.) встречались реже [25]. Структура поражений связана с известным фактом полиорганной персистенции возбудителя в различных органах и тканях, которая определяет разнообразие вариантов течения токсоплазмоза и полиморфизм клинических проявлений, но с преимущественным поражением ЦНС [26].

Клиническая картина церебрального токсоплазмоза напоминает симптоматику при ЦМВИ, первичной лимфоме мозга, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии а также при поражениях, вызванных более редкими нозоформами: микобактериозы, криптококкоз, аспергиллез, кандидоз, сар-

кома Капоши и др. [23]. Поэтому для дифференциальной диагностики церебрального токсоплазмоза используются иммунологические и молекулярно-биологические методы, а также магнитно-резонансная томография (МРТ). При проведении МРТ хорошо визуализируются очаги поражения в головном мозге: чаще – единичные, но нередко и множественные [23, 24]. Однако единичные очаги очень схожи с поражениями, наблюдаемыми при лимфоме головного мозга, и некоторыми другими заболеваниями. Вследствие чего основным критерием постановки диагноза «церебральный токсоплазмоз» служит специфическая лабораторная диагностика.

По нашим данным, для достоверности подтверждения реактивации инвазии необходимо количественное определение антител IgG наряду с другими иммунологическими и молекулярными показателями [27]. Вместе с тем на поздних стадиях СПИДа при реактивации токсоплазмоза зачастую не наблюдается высокого уровня антипаразитарных IgG из-за иммунной дисфункции, и дополнительно их определяют в спинномозговой жидкости (СМЖ) [25, 28]. К сожалению, при почти 100% специфичности чувствительность тестов по определению антител IgG в СМЖ значительно ниже. IgG в СМЖ обнаруживают преимущественно при высоком уровне IgG в крови [25]. Так, по нашим данным, у 57% пациентов с церебральным токсоплазмозом были выявлены IgG в СМЖ [27].

Эффективным критерием для мониторинга реактивации церебрального токсоплазмоза предложено считать определение в крови антипаразитарных IgA [29]. Наиболее значимым является возможность выявления рецидива токсоплазмоза в отсутствие антител IgM и наличие корреляционной связи между количеством антител IgA, активностью инвазии и эффективностью антипротозойной терапии. Однако IgA присутствуют в крови не у всех пациентов [27, 30].

Молекулярно-биологическая диагностика токсоплазмоза основана на методе ПЦР. Присутствие в крови и СМЖ ДНК *T. gondii* свидетельствует о локализации возбудителя и реактивации инвазии. По нашим данным, ДНК *T. gondii* у больных церебральным токсоплазмозом выявлена в крови в 53,1% случаев, в СМЖ – в 57,1% случаев [27]. Результаты исследований других авторов показывают достоверную корреляцию между иммунологическими и молекулярными критериями реактивации и высокую специфичность обнаружения ДНК токсоплазм при ВИЧ-инфекции, что дает основание, безусловно, рекомендовать данный метод [31].

Таким образом, для диагностики церебрального токсоплазмоза предложен широкий ряд специфических критериев, однако ни одно отдельно взятое исследование не обладает достаточной клинической чувствительностью для постановки диагноза. Поэтому для увеличения диагностической эффектив-

ности применяют алгоритм лабораторных исследований, включающий комплекс исследований [27].

Практически во всех случаях развитие токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией связано с реактивацией латентной инвазии на фоне выраженного снижения иммунитета. По данным литературы, реактивация токсоплазмоза происходит примерно у 28–40% инвазированных пациентов, если они не получают эффективной профилактики, и преимущественно при уровне CD4-лимфоцитов менее $0,1 \times 10^9/\text{л}$ [23, 33, 34]. Поэтому своевременное применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) служит профилактикой развития заболевания у этих больных. В клинической картине преобладают симптомы очагового энцефалита, свидетельствующие о поражении полушарий, мозжечка или ствола мозга (гемипарез, дезориентация, афазия, гемианопсия, судороги и пр.) [23, 24, 33]. Очаговые явления сочетаются с признаками энцефалопатии и сопровождаются интоксикацией. Судороги очагового или генерализованного характера отмечаются у 15–43% больных, головная боль – приблизительно у 50%, лихорадка – более чем у 60% [24, 33].

Другие клинические формы инвазии встречаются значительно реже. Так, анализ вскрытий больных ВИЧ-инфекцией в КИБ № 2 г. Москвы за 2010–2012 гг. показал, что экстрацеребральные формы токсоплазмоза выявлены в 15,6% случаев; причем наиболее часто оказалось поражено сердце [22, 33].

При токсоплазмозе сердца у больных развивается миокардит с типичной клинической картиной, возможно развитие сердечной недостаточности. На ЭКГ обнаруживаются неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, нарушения атриовентрикулярной проводимости. Возможно присоединение перикардита, однако перикардит и эндокардит все же наблюдаются реже. В биоптатах миокарда при токсоплазменном миокардите обнаруживается воспалительная инфильтрация, наблюдается распад кардиомиоцитов, характерен также выраженный отек между мышечными волокнами, иногда в кардиомиоцитах выявляются токсоплазмы.

Впервые токсоплазменный миокардит был описан в 1950 г. E. Bengtsson. О перикардитах токсоплазменной этиологии науке стало известно в 1958 г. В последующие два десятилетия были сформированы основные представления о клинике, сопровождающей поражения сердца при токсоплазмозе, особенностях острого и хронического течения инвазии, выявлены патоморфологические изменения тканей сердца и гистологическая картина [35].

Несмотря на ряд серьезных исследований в этой области и обобщающих клинико-статистических данных, согласно которым удельный вес токсоплазмоза среди миокардитов неясной этиологии составляет 10,9% [36], практической медициной проблеме

токсоплазмоза сердца не уделялось должного внимания. Основная причина невыявления случаев патологии сердца, связанных с токсоплазменной инвазией – трудности ее клинической и лабораторной диагностики, что актуально и в настоящее время. Сформированные в 1980–1990 гг. представления о токсоплазмозе как оппортунистической инвазии также не способствовали развитию исследований по токсоплазмозу сердца, так как считалось, что острые, клинически выраженные случаи заболевания встречаются достаточно редко.

Интерес к проблеме существенно усилился в связи с открытием **трансплантационного токсоплазмоза** [37]. Оказалось, что при пересадке зараженного *T. gondii* донорского органа заболевание на фоне иммуносупрессивной терапии развивается стремительно, и в большинстве случаев без своевременной этиотропной терапии отмечалась гибель пациента [38]. Причем именно пересадка сердца с цистами токсоплазм серонегативному пациенту наиболее часто вызывает реактивацию инвазии по сравнению с пересадками легких, печени, почки, других тканей и клеток [39].

Токсоплазмоз после трансплантации органов может развиваться в 2 случаях. Во-первых, в результате реактивации латентно протекающего токсоплазмоза у реципиента на фоне иммуносупрессивной терапии, назначаемой при пересадке органов. Во-вторых, в результате пересадки зараженного токсоплазмами донорского органа (сердца, печени, почки и др.) серонегативному к *T. gondii* реципиенту – трансплантационный путь (проведение иммуносупрессивной терапии способствует и развитию острого приобретенного токсоплазмоза при свежем заражении) [40, 41].

При пересадке зараженного органа токсоплазмоз, как правило, развивается в первые 1,5 мес. после трансплантации, хотя может наблюдаться и в более поздние сроки – до года [40, 42]. Реактивация латентной инвазии чаще происходит в более отдаленные сроки (в среднем на 3–4-м месяце) и возможна на протяжении 7 лет после трансплантационных мероприятий [40, 42, 43]. Нередко токсоплазмоз развивается после отмены препаратов, назначаемых в течение нескольких месяцев для профилактики других оппортунистических заболеваний (например, пневмоцистной пневмонии) [42].

Наиболее типичные клинические проявления инвазии при трансплантации – это токсоплазменный энцефалит, поражение сердца, пневмония, хориоретинит и диссеминированный токсоплазмоз [40, 42].

Среди реципиентов различных органов развитие токсоплазмоза часто заканчивается летально, например, у реципиентов костного мозга этот показатель достигает 66% [40], у реципиентов почки – 65% [42]. Это обусловлено рядом причин.

Во-первых, это развитие токсоплазмоза в первые месяцы после трансплантации, когда организм реципиента органов максимально ослаблен. Наиболее плохой прогноз отмечен при развитии заболевания в период с 1-го по 4-й мес. [40]. Во-вторых, это тяжесть клинической картины и полисимптоматика заболевания. Тем не менее такая тяжелая клиническая форма, как токсоплазменный энцефалит, легче поддается лечению, чем диссеминированный токсоплазмоз [40, 44]. В-третьих, это выраженность иммуносупрессии под действием лечебных мероприятий. В-четвертых, это сложность диагностики токсоплазмоза у реципиентов органов, особенно острого приобретенного токсоплазмоза в ранние сроки заболевания, когда IgM и IgG к *T. gondii* еще не успевают образоваться [42]. Также диагностику осложняет развитие атипичной картины заболевания. Диагноз у таких больных ставится часто только посмертно. Кроме атипичной клинической картины заболевания диагностика паразитоза осложняется труднодоступностью возбудителя, и соответственно, невозможностью паразитологического или молекулярно-генетического выявления *T. gondii*. Для реципиентов почки процент недиагностированного токсоплазмоза достигает 43% [42]. И наконец, развитие токсоплазмоза может способствовать отторжению пересаженного органа у реципиента, что также приводит к летальному исходу [45].

Достоверно чаще токсоплазмоз выявляют при пересадке сердца. Некоторые авторы утверждают, что вероятность развития токсоплазмоза у таких больных в результате свежего инвазивирования от донорского органа больше, нежели от реактивации латентной инвазии, так как проведение лекарственной профилактики у этой группы пациентов во многих странах является обязательным [41]. Однако различного рода осложнения при трансплантации сердца возникают чаще именно у серопозитивных пациентов с хроническим течением токсоплазмоза, что приводит к гибели реципиента [45]. Реактивация токсоплазмоза при трансплантации сердца может сопровождаться развитием, в частности, энцефалита, миокардита, перикардита, хориоретинита.

Несколько реже токсоплазмоз встречается при пересадке печени. При выборе препаратов для лечения и профилактики инвазии необходимо учитывать гепатотоксичность некоторых из них, например, бисептола.

При пересадке почки токсоплазмоз выявляется достаточно редко: клинически выраженное заболевание наблюдалось не более чем у 1,5–2% реципиентов, однако асимптоматичное течение, выражающееся в росте уровня IgG к *T. gondii*, отмечено примерно у 10–14% пациентов [42].

Развитие токсоплазмоза наблюдается у 0,3–5% реципиентов костного мозга. Для этой группы реципиентов вероятнее реактивация латентного

токсоплазмоза, хотя случаи острого приобретенного токсоплазмоза от донора также были зарегистрированы [40]. Сложность лечения этих больных заключается в миелотоксичности фансидара и невозможности приема препарата в раннем посттрансплантационном периоде [40].

Для всех вышеперечисленных категорий пациентов с трансплантацией солидных органов наиболее типична стертая клиническая картина токсоплазмоза без явных патогномоничных симптомов на фоне субфебрильной температуры.

Чрезвычайно актуально то, что даже при своевременной диагностике токсоплазмоза и проведении этиотропной терапии выздоровление наступает лишь в 60% случаев [40], а поражение глаз (хориоретинит) часто заканчивается снижением зрения или слепотой [42]. В связи с этим важным является не только диагностика, но и профилактика токсоплазмоза при пересадке органов. Один из важных этапов – обследование реципиентов и их доноров на наличие IgG к *T. gondii*. Исследования необходимы для выявления риска заболевания. Серопозитивность следует рассматривать как угрозу реактивации, а серонегативность при наличии IgG к *T. gondii* у донора говорит о возможности развития острого приобретенного токсоплазмоза [42, 46]. Следующим этапом является лекарственная профилактика для реципиентов с риском развития токсоплазмоза, сроки которой могут достигать 8 мес.

Особенно важным в госпитальный период является выявление у реципиентов маркеров острой инвазии, при наличии которых, учитывая трудности интерпретации клинических проявлений токсоплазмоза, следует с особой тщательностью оценивать иммунный статус пациента и варианты лекарственной поддержки. Поскольку после трансплантации наблюдаются самые разнообразные по проявлениям и тяжести клинические формы токсоплазмоза, представляется необходимым систематизировать данные о встречаемости, локализации и проявлениях инвазии у реципиентов донорских органов (таб.).

В приведенных выше исследованиях отмечается, что токсоплазмоз у реципиентов солидных органов, в частности сердца и печени, не имеет четко выраженной клинической симптоматики (отсутствуют патогномоничные симптомы), и только лабораторное обследование может выявить серологические и молекулярные маркеры, подтверждающие развитие заболевания.

Поэтому анализ полученных данных дает нам основание заключить, что опыт ряда стран по оптимизации диагностики токсоплазмоза у реципиентов солидных органов и предложению тех или иных схем лабораторного мониторинга инвазии оказался весьма полезен. В большинстве случаев распознавание заболевания способствовало своевременному назна-

Клинические формы токсоплазмоза у разных категорий пациентов
Clinical forms of toxoplasmosis in various categories of patients

Клинические проявления	Категория пациентов	Авторы
Энцефалит, менингит, очаговые проявления, множественные абсцессы головного мозга	Пациенты после трансплантации сердца	N. Fernandez-Sabe' и соавт. [47], C. Baliu и соавт. [48], C. Devis и соавт. [49], S. Mastrobioni и соавт. [50]
Миокардит, перикардит сердца (50% летальности)	Пациенты после трансплантации сердца, реципиенты трупной почки	N. Fernandez-Sabe' и соавт. [47], T.M. Strabelli и соавт. [51]
Хориоретинит (токсоплазмоз глаза)	Пациенты после трансплантации сердца, печени	O.V. Avkan и соавт. [52]
Диссеминированная форма	Пациенты после трансплантации сердца	N. Fernandez-Sabe' и соавт. [47]
	Пациенты после трансплантации почки	
Васкулопатия сердечного трансплантата	Пациенты после трансплантации сердца	J.J. van Helemont и соавт. [53]
Риск развития эпизодов клеточного или гуморального отторжения и летального исхода	Пациенты после трансплантации сердца	A.O. Doesch и соавт. [54]
Пневмония, респираторные симптомы	Пациенты после трансплантации сердца	N. Fernandez-Sabe' и соавт. [47], S. Mastrobioni и соавт. [50]

чению соответствующей химиотерапии. В этой связи интересны данные литературы [47, 55], согласно которым реципиенты солидных органов и пациенты с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, получавшие препараты, эффективные против *T. gondii* (спирамицин, котримоксазол, клиндамицин, пириметамин), имели минимальный риск развития оппортунистического токсоплазмоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор данных современной зарубежной литературы свидетельствует о важности своевременной диагностики токсоплазмоза для решения проблем, связанных с различными областями медицины, в частности с трансплантацией органов и тканей. Мировой опыт убедительно демонстрирует опасность, которую представляет токсоплазмоз. Проблема объективно осложняется отсутствием специфической картины заболевания. Согласно данным литературы, истинная причина патологии, связанная с развитием тяжелых форм или генерализацией токсоплазменной инвазии, зачастую может быть обнаружена только при проведении секционных исследований в результате выявления цист паразита в тканях сердца, головного мозга, и других органов-мишеней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Лысенко АЯ, Владимирова МГ, Кондрашин АВ, Майори ДВ. Клиническая паразитология. ВОЗ. Женева, 2002; Токсоплазмоз: 319–338. Lysenko AY, Vladimirova MG, Kondrashin AV, Maiory DV. Klinicheskaya parazitologiya. VOZ. Zheneva, 2002; Toksoplazmoz: 319–338.
2. Гончаров ДБ. Значение персистенции *Toxoplasma gondii* в клинической патологии человека. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2006; 4: 92–97. Goncharov DB. The role of *Toxoplasma gondii* persistence in human clinical pathology. Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2006; 4: 92–97. [English abstract].
3. Hill D, Dubey JP. Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. Clin. Microbiol. Infect. 2002; 8: 634–640.
4. Jenun PA, Holberg-Petersoen M, Melby KK, Stray-Pedersen B. Diagnosis of congenital Toxoplasma gondii infection by polymerase chain reaction (PCR) in amniotic fluid samples. The Norwegian experience. 1998; 106: 680–686.
5. Vidal J, Colombo FA, Penalva de Oliveira AC, Focaccia R, Pereira-Chiocola VL. PCR assay using cerebrospinal fluid for diagnosis of cerebral toxoplasmosis in brasilian AIDS patients. J. Clin. Microbiol. 2004; 42 (10): 4765–4768.
6. Ferguson DJP. Toxoplasma gondii: 1908–2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2009; 104 (2): 133–148.
7. Вершинин ИИ. Кокцидиозы животных и их дифференциальная диагностика. Екатеринбург, 1996: 264. Vershinin II. Koktsidiozy zhivotnykh i ikh differentsial'naya diagnostika. Yekaterinburg, 1996: 264.
8. Fayer R, Reid WH. Control of coccidiosis. The biology of coccidian. Ed. P.L. Baltimore. 1982; 453–487.
9. Robert-Gagneux F, Darde ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin. Microbiol. Rev. 2012; 25 (2): 264–296.
10. Garweg J, Garweg S-DL, Flueckiger F, Jacquier P, Boehnke M. Aqueous humor and serum immunoblotting for immunoglobulin types G, A, M and E in cases of human ocular toxoplasmosis. J. Clin. Microbiol. 2004; 42 (10): 4593–4598.
11. Luft BJ, Chua A. Central nervous system toxoplasmosis in HIV: pathogenesis, diagnosis and therapy. Curr. Infect. 2000; 2: 358–362.

12. Засухин ДН. Проблема токсоплазмоза. М.: Медицина, 1980: 309. *Zasukhin DN. Problema toksoplazmoza. M.: Meditsina, 1980: 309.*
13. Кузнецова ЭА, Нестеренко ЛН, Грачева ЛИ, Гончаров ДБ, Бенедиктов ИИ, Романова ЮМ. Сборник тезисов докладов III Всероссийской научно-практической конференции «Генодиагностика в современной медицине». М., 2000: 192–194. *Kuznetsova EA, Nesterenko LN, Grachyova LI, Goncharov DB, Benediktov II, Romanova YuM. Sbornik tezisov dokladov III Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferentsii «Genodiagnostika v sovremennoy meditsine». M., 2000: 192–194.*
14. Fayer R, Reid WH. Control at coccidiosis. The biology of the coccidia. Ed. P.L. Long. Baltimore, 1982: 453–487.
15. Гончаров ДБ. Токсоплазмоз: роль в клинической патологии человека и методы диагностики. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2005; 4: 52–58. *Goncharov DB. Toksoplazmoz: rol' v klinicheskoi patologii cheloveka i metody diagnostiki. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni.* 2005; 4: 52–58.
16. Орехов КВ. Врожденный токсоплазмоз. Орехов КВ. (ред.). *Инфекционные заболевания у детей и экология человека.* Ставрополь, 1999; 69–92. *Orekhov KV. Vrozhdyonnyi toksoplazmoz. Orekhov KV. (red). Infektsionnyye zabolevaniya u detei i ekologiya cheloveka. Stavropol', 1999; 69–92.*
17. Ряпис ЛА, Брико НИ, Покровский ВИ. Вертикальная передача возбудителей болезней человека и ее соотношение с неклассическими механизмами передачи. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2000; 4: 47–49. *Ryapis LA, Briko NI, Pokrovskiy VI. Vertical transmission of pathogens of human diseases and its correlation with non-classical mechanisms of transmission. Epidemiology and infectious diseases.* 2000; 4: 47–49. [English abstract].
18. Ткаченко ЮП, Ткаченко АВ, Каменицкий АВ. Врожденный токсоплазмоз у детей первого года жизни. *Международный медицинский журнал.* 1998; 4: 107–109. *Tkachenko YP, Tkachenko AV, Kamenschik AV. Vrozhdyonnyi toksoplazmoz u detei pervogo goda zhizni. Mezhdunarodnyi meditsinskiy zhurnal.* 1998; 4: 107–109.
19. Roizen L, Swisher CN, Stein MA, Hopkins J, Boyer KM, Holfels E et al. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. *Pediatrics.* 1995; 95 (1): 11–20.
20. Daffos F, Foresrier M, Capella-Pavlovssky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 271–275.
21. Тишкевич ОА, Шахгильдян ВИ, Пархоменко ЮГ. Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2004; 4: 42–46. *Tishkevich OA, Shakhgil'dyan VI, Parkhomenko YuG. Struktura letal'nykh iskhodov i patologicheskaya anatomiya u bol'nykh VICH-infektsiyey v Moskve. Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni.* 2004; 4: 42–46.
22. Цинзерлинг ВА, Комарова ДВ, Рахманова АГ, Яковлев АА, Леонова ОН. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфозов ВИЧ-инфекции. *Архив патологии.* 2010; 72 (2): 26–30. *Tsinzerling VA, Komarova DV, Rakhmanova AG, Yakovlev AA, Leonova ON. The topical problems of morphological diagnosis and the pathomorphism of HIV infection. Arkhiv patologii.* 2010; 72 (2): 26–30. [English abstract].
23. Перегудова АБ, Шахгильдян ВИ, Гончаров ДБ, Ермак ТН, Тишкевич ИМ, Шипулина ОЛ и др. Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией. *Терапевтический архив.* 2007; 79 (11): 36–39. *Peregudova AB, Shakhgil'dyan VI, Goncharov DB, Ermak TN, Tishkevich IM, Shipulina OL et al. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. Therapeutic archive.* 2007; 79 (11): 36–39. [English abstract].
24. Перегудова АБ, Шахгильдян ВИ, Цветкова ОА, Ермак ТН, Груздев БМ, Юдицкий МВ и др. Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения инфекционной больницы. *Терапевтический архив.* 2010; 82 (11): 22–27. *Peregudova AB, Shakhgil'dyan VI, Tsvetkova OA, Ermak TN, Gruzdev BM, Yuditskiy MV et al. The pattern of central nervous system lesions in HIV-infected patients of the specialized unit in infectious disease hospital. Therapeutic archive.* 2010; 82 (11): 22–27. [English abstract].
25. Губарева ЕВ, Гончаров ДБ, Кобец НВ, Долгих ТИ, Магда НА, Перегудова АБ и др. Разработка подходов к созданию системы диагностики и профилактики токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2010; 4 (53): 60–65. *Gubareva EV, Goncharov DB, Kobets NV, Dolgikh TI, Magda NA, Peregudova AB i dr. Razrabotka podkhodov k sozdaniyu sistemy diagnostiki i profilaktiki toksoplazmoza pri VICH-infektsii. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2010; 4 (53): 60–65.
26. Гончаров ДБ, Губарева ЕВ, Тишкевич ОА, Кобец НВ, Пархоменко ЮГ, Боровая ТГ и др. Изучение персистенции низковирулентного штамма *Toxoplasma gondii* на модели *in vivo*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2009; 4: 107–111. *Goncharov DB, Gubareva EV, Tishkevich OA, Kobets NV, Parkhomenko YuG, Borovaia TG et al. Study of persistence of low virulent strain of Toxoplasma gondii on in vivo model. Journal of Microbiology, epidemiology and Immunobiology.* 2009; 4: 107–111. [English abstract].
27. Губарева ЕВ, Гончаров ДБ, Домонова ЭА, Сильвейстрова ОЮ, Перегудова АБ, Тишкевич ОА и др. Использование иммунологических и молекулярно-биологических методов для диагностики церебрального токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2013; 1: 7–12. *Gubareva EV, Goncharov DB, Domonova EA, Sil'veistrova OYu, Peregudova AB, Tishkevich OA. et al. Use of immunological and molecular biological methods to diagnose cerebral toxoplasmosis in HIV infection. Medical parasitology and parasitic diseases.* 2013; 1: 7–12.
28. Stroehle A, Schmid K, Heinzer I, Naguleswaran A, Hemphill A. Performance of a Western immunoblot assay to detect specific anti-Toxoplasma gondii IgG antibodies in human saliva. *J. Parasitol.* 2005; 91 (3): 561–563.

29. Dzitko K, Staczek P, Gatkowska J, Dlugonska H. Toxoplasma gondii: Serological recognition of reinfection. *Exp. Parasitol.* 2006; 112 (2): 134–137.
30. Гончаров ДБ, Губарева ЕВ, Кобец НВ, Домонова ЭА, Иевлева ЕС. Токсоплазмоз при ВИЧ-инфекции: критерии реактивации инвазии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2012; 4: 88–92. Goncharov DB, Gubareva EV, Kobets NV, Domonova EA, Ievleva ES. Toxoplasmosis in HIV-infection: invasion reactivation criteria. *Journal of Microbiology, epidemiology and Immunobiology.* 2012; 4: 88–92. [English abstract].
31. Colombo FA, Vidal JE, de Oliveira AC, Hernandez AV, Bonasser-Filho F, Nogueira RS et al. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients in Brazil: importance of molecular and immunological methods using peripheral blood samples. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43 (10): 5044–5047.
32. Williams SL, Burton EC. Disseminated toxoplasmosis in a patient with undiagnosed AIDS. *Proc (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2009; 22 (1): 20–22.
33. Покровский ВВ, Ермак ТН, Беляева ВВ, Юрин ОГ. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. М.: ГЕОТАР-МЕД, 2003: 488. Pokrovskiy VV, Yermak TN, Belyayeva VV, Yuring OG. VICH-infektsiya: klinika, diagnostika i lecheniye. M.: GEOTAR-MED, 2003: 488.
34. Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Guimaraes MDC, Correa-Oliveira R. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2006; 39 (2): 146–151.
35. Leak D, Meghji M. Toxoplasmic infection in cardiac disease. *Am. J. Cardiol.* 1979; 43 (4): 841–849.
36. Засухин ДН. Проблема токсоплазмоза. М.: Медицина, 1980: 312. Zasukhin DN. Problema toksoplazmoza. M.: Meditsina, 1980: 312.
37. Ryning FW, Mcleod R, Maddox JC, Hunt S, Remington JS. Probable transmission of *Toxoplasma gondii* by organ transplantation. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90: 47–49.
38. Speirs GE, Hakim M, Calne RY, Wreghitt TG. Relative risk of donor-transmitted *Toxoplasma gondii* infection in heart, liver and kidney transplant recipients. *Clin. Transplant.* 1988; 2: 257–260.
39. Orr KE, Gould FK, Short G, Dark JH, Hilton CJ, Corris PA et al. Outcome of *Toxoplasma gondii* mismatches in heart transplant recipients over a period of 8 years. *J. Infect.* 1994; 29: 249–253.
40. Mele A, Paterson PJ, Prentice HG, Leoni P, Kibbler CC. Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplantation.* 2002; 29: 691–698.
41. Gallino A, Maggiorini M, Kiowski W, Martin X, Wunderli W, Schneider J et al. Toxoplasmosis in heart transplant recipients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 15 (5): 389–393.
42. Wulf MWH, van Crevel R, Portier R, ter Meulen CG, Melchers WJG, van der Ven A et al. Toxoplasmosis after renal transplantation: implications of a missed diagnosis. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43 (7): 3544–3547.
43. Nasser QJ, Power RE, Eng MP, Hickey DP, Little DM. Toxoplasmosis after a simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2004; 36 (9): 2843–2844.
44. Vaessen N, Verweij JJ, Spijkerman IJ, van Hoek B, van Lieshout L. Fatal disseminated toxoplasmosis after liver transplantation: improved and early diagnosis by PCR. *Neth. J. Med.* 2007; 65 (6): 222–223.
45. Arora S, Jenum PA, Aukrust P, Rollag H, Andreassen AK, Simonsen S et al. Pre-transplant *Toxoplasma gondii* seropositivity among heart transplant recipients is associated with an increased risk of all-cause and cardiac mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (20): 1967–1972.
46. Doesch AO, Ammon K, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L et al. Negative pretransplant serostatus for *Toxoplasma gondii* is associated with impaired survival after heart transplantation. *Transpl. Int.* 2010; 23 (4): 382–389.
47. Fernández-Sabé N, Cervera C, Fariñas MC, Bodro M, Muñoz P, Gurguí M et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (3): 355–361.
48. Baliu C, Sanclemente G, Cardona M, Castel MA, Perez-Villa F, Moreno A et al. Toxoplasmic encephalitis associated with meningitis in a heart transplant recipient. *Transpl. Infect. Dis.* 2014; 16 (4): 631–633.
49. Davis C, Manteuffel J. Unusual presentation of *Toxoplasma gondii* encephalitis. *West J. Emerg. Med.* 2012; 13 (6): 488–490.
50. Mastrobuoni S, Dell'aquila AM, Herreros J. Fatal *Toxoplasma gondii* dissemination in a heart transplant recipient: description of a case. *Case Rep. Transplant.* 2012; 2012(ID 524279): 3. Published online.
51. Strabelli TM, Siciliano RF, Vidal Campos S, Bianchi Castelli J, Bacal F, Bocchi EA et al. *Toxoplasma gondii* myocarditis after adult heart transplantation: successful prophylaxis with pyrimethamine. *J. Trop. Med.* 2012; 2012: ID 853562, 4 p. Published online.
52. Avkan OV, Koçak N, Köse H, Unek T, Ozbilgin M, Karademir S et al. Ocular toxoplasmosis developed after liver transplantation. *Mikrobiyol. Bul.* 2012; 46 (4): 702–706.
53. Van Hellemond JJ, van Domburg RT, Caliskan K, Birim O, Balk AH. *Toxoplasma gondii* serostatus is not associated with impaired long-term survival after heart transplantation. *Transplantation.* 2013; 96 (12): 1052–1058.
54. Doesch AO, Ammon K, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L et al. Negative pretransplant serostatus for *Toxoplasma gondii* is associated with impaired survival after heart transplantation. *Transpl. Int.* 2010; 23 (4): 382–389.
55. Payá E, Noemí I, Tassar R, Catalán P, Avilés CL. Prophylaxis against *Toxoplasma gondii* disease in pediatric and adult patients undergoing solid organ and hematopoietic stem cells transplantation. *Rev. Chilena Infectol.* 2012; 29 (1): 37–39.

Статья поступила в редакцию 26.10.2015 г.
The article was submitted to the journal on 26.10.2015