

## ВРОДЖЕНИЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ (лекція)

А.П. Волоха

Кафедра дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

Ключові слова: діти, токсоплазмоз, вроджені інфекції, діагностика, лікування.

Токсоплазмоз - широко розповсюджене зоонозне паразитарне захворювання, яке характеризується поліморфізмом клінічних проявів і різноманітністю перебігу: від здорового носійства до важких летальних форм хвороби [1, 7]. Дві основні популяції характеризуються ризиком важкого захворювання - пацієнти з первинним або набутим імунодефіцитом та діти з вродженим токсоплазмозом [20]. Основними факторами, що приводять до порушень імунного статусу є ВІЛ-інфекція, імуносупресивна терапія цитостатичними препаратами, променева терапія, трансплантація органів та тканин, онкогематологічні захворювання. У імунокомпрометованих хворих токсоплазмоз перебігає як опортуністична інфекція і характеризується розвитком тяжких клінічних форм.

*Toxoplasma gondii*, облигатний внутрішньоклітинний паразит, здатний викликати захворювання у людей та домашніх тварин. Токсоплазма є досить поширеним збудником, здатна розмножуватись в усіх тканинах ссавців та шахів. В епітелії тонкого кишківника нещодавно інфікованих кішок відбувається статевий цикл розмноження паразита - вони є кінцевим хазяїном розвитку токсоплазми. Всі інші тварини, в організмі яких токсоплазми розмножуються безстатевим шляхом, є проміжними хазяєвами паразита [7, 11].

Токсоплазма характеризується 3-ма формами існування збудника: а) тахізоїти - виявляються під час гострої стадії токсоплазмозу, можуть інфікувати, майже всі клітини в організмі ссавців і розмножуватись в них; б) бразізоїти - форма існування токсоплазми під час латентної інфекції всередині тканинних цист, які персистують в тканинах пожиттєво; в) спорозоїти - форма паразита, що знаходиться всередині ооцист, що виділяються котами в навколишнє середовище. Представники сімейства кошачих під час активної інфекції впродовж 1 - 3 тижнів виділяють з каловими масами мільйони ооцист. В оптимальних умовах ооцисти протягом 1-5 днів розвиваються до стан, який може викликати захворювання. Токсоплазми є досить стійкими до впливу факторів навколишнього середовища, але гинуть при сушінні, кип'ятінні та під дією концентрованих дезінфікуючих засобів. Токсоплазми можна виявити в ґрунті, піску (особливо в місцях, де є кішки).

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

За даними серологічних досліджень, поширеність токсоплазмозу серед населення та тварин в різних регіонах світу коливається у великих межах - від 50-80% до 2-5% серед населення [1,7].

Людина може бути інфікована токсоплазмозом декількома шляхами. Найбільш поширеною є передача паразитів при вживанні сирого або напівсирого інфікованого м'яса. Проте, якщо м'ясо було заморожене, воно не містить токсоплазм після розмороження. Найчастіше інфікування токсоплазмозом асоціюється з вживанням свинини та баранини, яловичина рідше містить тканинні цисти [3, 16]. Є повідомлення про підозру щодо інфікування через непастеризоване молоко. Інфекція може передаватись до людини також при вживанні овочів і фруктів, забрудненими частинками ґрунту, контамінованого токсоплазмами. Передача від кішки можлива при догляді за котячим туалетом у випадку, якщо вона переносить гостру інфекцію і виділяє ооцисти

Від однієї людини до другої токсоплазмоз передається внутрішньоутробно, шляхом гемотрансфузії та пересадки інфікованих органів [11]. Зараження плоду при внутрішньоутробному інфікуванні проходить лише в тих випадках, коли жінка була інфікована токсоплазмами під час вагітності. Інфікування плода відбувається у 30-40% випадків гострого токсоплазмозу у матері. Якщо жінка інфікована до вагітності, вона не передає інфекцію до плода, оскільки антитіла наявні в організмі до моменту зачаття, надійно захищають плід. Ризик інфікування токсоплазмами вагітної жінки залежить від поширеності інфекції та рівня сероконверсії у жінок репродуктивного віку.

### ПАТОГЕНЕЗ

*T. gondii* проникає до дітей та дорослих при вживанні їжі, що містить цисти збудника або контамінована ооцистами. У травному тракті бродізоїти та спорозоїти звільняються від оболонки і інфікують клітини епітелію кишківника. Після розмноження в клітинах збудник поширюється лімфатичними судинами та гематогенним шляхом на весь організм. Відбувається розмноження тахізоїтів, виникають некротичні вогнища, які обмежуються реакцією імунних клітин. З розвитком нормальної імунної відповіді (гуморальної та клітинно-опосередкованої), тахізоїти зникають з тканин і відбувається формування цист, які персистують в тканинах пожиттєво [3].

Якщо жінка інфікується токсоплазмами під час вагітності, збудник може дисемінувати гематогенно і уражати плаценту [16, 17]. Ризик вродженого токсоплазмозу пов'язаний з паразитемією та розвитком плацентиту. Паразитемія у матері триває зазвичай 3-4 тижні [2]. Плацента є надійним бар'єром для проникнення токсоплазм на ранній стадії вагітності, але ефективність цього бар'єру знижується на більш пізніх стадіях. Таким чином, частота передачі

інфекції зростає при збільшенні терміну вагітності на час інфікування матері. Хронічна інфекція може бути передана плоду тільки у випадках вираженої імуносупресії у матері.

Клітинно-опосередкована імунна відповідь є основним імунним механізмом, що запобігає реактивації *T. gondii* у хронічно інфікованих імунокомпетентних людей [3]. Основними ефекторними механізмами захисту від збудника є цитотоксичні CD8+ Т-лімфоцити, продукція інтерферону-гама натуральними кілерами, продукція інтерлейкінів-2 та -12. Активація макрофагів та знищення ними токсоплазм відбувається внаслідок активації клітин інтерфероном-гама та фактором некрозу пухлин.

#### КЛІНІКА

Більшість випадків набутої токсоплазмозної інфекції безсимптомні [7, 15, 16]. У 10-20% випадків клінічно маніфестної гострої токсоплазмозної інфекції розвивається шийна лімфаденопатія з переважним ураженням однієї групи лімфатичних вузлів. Інколи спостерігається ураження інших груп лімфатичних вузлів: пахвинних, ліктьових, мезентеріальних. Лімфаденопатія персидує протягом декількох місяців, іноді до року. Ураження мезентеріальних або ретроперитонеальних лімфатичних вузлів може супроводжуватись абдомінальними болями. Іноді гострий токсоплазмоз перебігає у вигляді мононуклеозо-подібного синдрому і характеризується лихоманкою, слабкістю, міалгіями, головним болем, фарингітом, плямисто-папульозною висипкою, наявністю атипівих мононуклеарів. Майже всі випадки гострого токсоплазмозу у імунокомпетентних людей закінчуються виздоровленням без лікування. Гострий токсоплазмоз під час вагітності, зазвичай, також перебігає безсимптомно і виявляється тільки при проведенні антенатального серологічного скринінгу.

Гостра набута токсоплазмозна інфекція може проявлятися хоріоретинітом, переважно однобічним ураженням. Токсоплазмоз є однією з основних причин хоріоретиніту у імунокомпетентних пацієнтів. Характерним є вогнищевий некротичний ретиніт, проявляється у вигляді жовтувато-білих бляшок з нечіткими контурами на очному дні, які можуть бути поодинокими або у вигляді груп. При заживленні вогнище атрофується, з'являється чорний пігмент. При локалізації вогнищ в області макули можливе порушення зору різного ступеню важкості.

Гостра інфекція або реактивація латентної хронічної токсоплазмозної інфекції у хворих на клітинний імунодефіцит може уражати різні органи та системи, але найчастіше відбувається ураження центральної нервової системи у вигляді токсоплазмозного енцефаліту. У 40% хворих на СНІД, що серопозитивні на антитіла до токсоплазм, можливий розвиток активного токсоплазмозу внаслідок реактивації латентної інфекції. Окрім ураження головного мозку, у частини пацієнтів спостерігаються супутні прояви хоріоретиніту, міокардиту, пневмонії.

Токсоплазмозний енцефаліт частіше перебігає у вигляді вогнищевих уражень, і характеризується вогнищевою симптоматикою. Характерними є геміпарез та порушення мови, може бути судомний синдром, психотичні розлади, порушення свідомості. Діагностика токсоплазмозного енцефаліту передбачає проведення КТ або МРТ головного мозку, які виявляють характерні вогнища двобічної локалізації з контрастним посиленням у вигляді кільця.

Описані випадки тяжких форм токсоплазмозу у вигляді токсоплазмозного енцефаліту, хоріоретиніту, міокардиту у хворих на фоні вираженої імуносупресії (цитостатична терапія при злоякісних новоутвореннях, після трансплантації органів).

### ВРОДЖЕНИЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ.

Вертикальна трансмісія *T. gondii* відбувається шляхом трансплацентарної передачі внаслідок гострого токсоплазмозу у матері. Фетальна інфекція можлива також при реактивації латентної інфекції у жінок з імунodefіцитом (СНІД, імуносупресивна терапія). Частота вродженого токсоплазмозу, за даними європейських країн, становить від 0,1 до 1 випадку на 1000 пологів [9, 18].

Ризик фетальної інфекції залежить від гестаційного віку, в якому розвивається гострий токсоплазмоз у матері, в середньому становить 30-40%. Рівень трансмісії токсоплазм корелює з плацентарним кровообігом, є незначним в перші місяці вагітності і суттєво зростає в останньому триместрі. Середній рівень трансмісії в I триместрі - 15%, у II триместрі - 30% і сягає 60% у III триместрі. Вважають, що трансмісія токсоплазм до плода відбувається впродовж декількох тижнів після материнської інфекції. Тяжкість фетальної токсоплазмозної інфекції залежить від гестаційного віку, в якому розвивається гострий токсоплазмоз у матері. Ознаки вродженої інфекції можуть проявлятися як при народженні, так через багато років потому.

Якщо інфікування плода відбувається рано, в перші місяці гестації, це приводить до загибелі плода внутрішньоутробно або в неонатальному періоді. тяжкої інвалідизації внаслідок ураження центральної нервової системи та очей. Якщо плід інфікується у II триместрі - в 70-80% випадків діти народжуються без клінічних ознак інфекції, але 20-30% дітей можуть мати різні прояви вродженої патології, у вигляді наслідків перенесеного фетального токсоплазмозу (хоріоретиніт, мікрофтальмія, гідроцефалія, кальцинати головного мозку, судоми), або симптоми активної токсоплазмозної інфекції в неонатальному періоді. Спектр клінічних проявів токсоплазмозу у новонародженого може бути різноманітним, від легких проявів у вигляді затримки внутрішньоутробного розвитку, жовтяниці, помірної тромбоцитопенії до проявів токсоплазмозного енцефаліту на фоні прогресуючої гідроцефалії. Генералізована форма токсоплазмозної інфекції у новонароджених характеризується наявністю

лихоманки, анемії, гепатоспленомегалії, жовтяниці, лімфаденопатії, часто поєднується з ознаками ураження центральної нервової системи та очей. Симптоми вродженого токсоплазмозу можуть бути подібними до інших перинатальних інфекцій, тому їх необхідно диференціювати від вродженої цитомегаловірусної інфекції, краснухи, сифілісу, герметичної інфекції. Гострий вроджений токсоплазмоз найчастіше спричиняє загибель дитини протягом перших днів або тижнів після народження. За відсутності специфічного лікування рівень смертності від вродженого токсоплазмозу може сягати 12%. Іноді інфекція переходить в неактивну форму, залишаючи по собі такі порушення, як гідроцефалію, судоми, мікрофтальмію, параліч очних м'язів, затримку психомоторного розвитку.

В публікаціях попередніх років наведені дані про симптоми вродженого токсоплазмозу та його віддалені наслідки [7, 15, 16]. Дані, опубліковані Eichenwald (1960), свідчать про тяжкий перебіг вродженої інфекції, (табл. 1) та високу частоту розвитку неврологічної патології.

Таблиця 1. Симптоми вродженого токсоплазмозу та його віддалені наслідки

Клінічні прояви	Частота розвитку уражень у дітей	
	з неврологічними проявами (на 1 -му році)	з генералізованою хворобою (перші 2 місяці життя)
<b>ДІТИ 1-го РОКУ ЖИТТЯ</b>	108 пацієнтів (%)	44 пацієнти (%)
Гідроцефалія	30 (28)	0
Мікроцефалія	14(13)	0
Зміни в лікворі	59 (55)	37(84)
Інтракраніальні кальцифікати	54 (50)	2(4)
Судоми	54 (50)	8(18)
Анемія	55(51)	34(77)
Жовтяниця	31 (29)	35(80)
Гедатомегалія	18(17)	34 (77)
Спленомегалія	23 (21)	40 '(90) * .
Лихоманка	27 (25)	34 (77)
Лімфаденопатія	18(17)	30(68)
Блювота, зригування	17(16)	21 (48)
Діарея	7(6)	11(25)
Пневмонія	0	18(41)
Висипка	1(1)	11 (25)
Хоріоретиніт	102 (94)	29 (66)
Катаракта	5(5).	0
Глаукома	2(2)	0
Атрофія зорового нерву	2 (2)	0
Мікрофтальмія	2(2)	0
<b>ДІТИ 4 РОКІВ І СТАРШЕ</b>	70 пацієнтів (%)	31 пацієнт (%)
Затримка психічного розвитку	62 (89)	25 (81)
Судоми	58 (85)	24(77)
Парези, спастика	53 (76)	18(58)
Важке ураження зору	48 (69)	13(42)
Гідроцефалія, мікроцефалія	31(44)	2(6)

Втрата слуху	12(17)	3(10)
Без уражень	6(9)	5(16)

У випадку інфікування плода в III триместрі, майже всі новонароджені безсимптомні, лише у 5-10% можливі прояви активної токсоплазмозної інфекції в неонатальному періоді. Отже, більшість дітей з вродженим токсоплазмозом народжуються без клінічних проявів інфекції, але у багатьох з них пізніше, протягом наступних років з'являються ознаки ураження очей, рідше - центральної нервової системи. Це підтверджують дані численних спостережень за дітьми з вродженим токсоплазмозом.

В табл. 2 наведені дані катамнестичного дослідження 300 дітей з вродженим токсоплазмозом, які не отримували, специфічного лікування протитоксоплазмозними препаратами.

Таблиця 2.

Клінічні прояви при маніфестації вродженого токсоплазмозу у 300 пацієнтів [3]

Клінічні прояви	Вік, в якому вперше виявлені симптоми								
	1-5 міс.	6-11 міс.	12-23 міс.	2-3 роки	4-7 років	8-14 років	15-29 років	30 років	Всього
Неврологічна патологія	42 (58%)*	26 (81)	24 (57)	20 (42)	14(42)	21 (54)	7(29)	1	155 (52)
Гідроцефалія	40 (55)	12 (38)	14 (33)	6(13)		4(10)	1(4)	1	78 (26)
Ураження очей	52(71)	27 (84)	32 (76)	26 (54)	31(94)	35(90)	24 (100)	1	228 (76)
Інтракраніальні кальцинати	28 (38)	12 (38)	17 (40)	14 (29)	11 (33)	10(26)	4(17)	2	98 (33)
Жовтяниця	20 (27)	1(32)							21
Гепатосплено-мегалія	13 (18)								13
Всього	73	32	42	48	33	39	24	2	300

\* В дужках вказано % пацієнтів даного віку з подібними проявами

Як видно з даних таблиці, у всіх спостережуваних в дорослому віці були виявлені віддалені наслідки вродженої інфекції, переважно, прояви хоріоретиніту, але у багатьох хворих вони також поєднувались з неврологічною патологією. Слід зауважити, що ознаки вродженої інфекції у багатьох пацієнтів з'явилися у підлітковому та дорослому віці.

## ДІАГНОСТИКА

На даний час існує велика кількість різноманітних тестів для діагностики набутого та вродженого токсоплазмозу. Вони включають паразитологічні методи діагностики, визначення антитіл, специфічних до токсоплазм, а також виявлення ДНК токсоплазм за допомогою ПЛР [10, 14, 16]. Паразитологічні методи є важкі у виконанні і використовуються для дослідження навколоплідних вод, абортного матеріалу, тканин померлого плода або дитини. Визначення ДНК токсоплазм методом ПЛР застосовується, переважно, для виявлення збудника в навколоплідних водах та лікворі [3, 14].

Найчастіше в практиці використовують серологічні методи дослідження, вони є досить чутливими і специфічними, і часто вирішальними в діагностиці набутих і вроджених форм токсоплазмозної інфекції. Метод імуноферментного аналізу (ІФА) є достовірним методом діагностики токсоплазмозу, особливо його автоматизовані системи. В останні роки також впроваджується метод імунохемілюмінесцентного аналізу з метою визначення специфічних антитіл до токсоплазм. Будь-яке серологічне дослідження має відповідати клінічним вимогам [2]. Для підтвердження гострого токсоплазмозу необхідно проводити обстеження зразків парних сироваток крові в динаміці з обов'язковим визначенням специфічних антитіл класу IgG та IgM. В деяких випадках можуть бути використані додаткові методи дослідження: визначення антитіл класу IgA, IgE та авідності антитіл класу IgG.

При вродженому токсоплазмозі інколи можлива затримка продукції антитіл у дітей, а наявність материнських IgG антитіл може впливати на серологічне підтвердження інфекції. З огляду на це, всі діти з ризиком вродженого токсоплазмозу повинні бути уважно обстежені по виявленню клінічних ознак інфекції (хоріоретиніт, інтракраніальні кальцинати, гідроцефалія). Дані комплексного клініко-лабораторного обстеження повинні бути уважно оцінені кваліфікованим фахівцем.

Таблиця 3. Серологічні методи діагностики токсоплазмозу

Діагностичний тест	Особливості застосування
Імуноферментний аналіз	Виявлення специфічних антитіл до токсоплазм класу IgG, IgM, IgA, IgE, визначення авідності антитіл класу IgG.
IgG	Показник імунологічної пам'яті, широко використовується для лабораторної діагностики токсоплазмозу, але має обмежені можливості для діагностики гострого токсоплазмозу у дорослих та новонароджених. Рівень антитіл IgG не відображає активність інфекції.
IgM	Антитіла виявляються при гострому токсоплазмозі, залишаються підвищеними від декількох місяців до року, інколи довше.

	Можливі псевдопозитивні результати. Оскільки IgM не проникає через плаценту, тест може бути використаний для визначення вродженої інфекції.
IgA	Специфічні антитіла IgA до токсоплазм з'являються рано при гострому токсоплазмозі. Тест може бути використаний для діагностики гострої інфекції, в тому числі вродженого токсоплазмозу.
IgE	Специфічні антитіла IgE до токсоплазм також можуть визначатися при гострому токсоплазмозі, в тому числі для діагностики вродженої інфекції.
Визначення авідності антитіл IgG	Низькоавідні антитіла виявляються в перші місяці після інфікування токсоплазмами, характерні для гострого токсоплазмозу. Наявність високоавідних антитіл свідчить про давнє інфікування паразитом.

#### **Діагностика токсоплазмозу у вагітних.**

Гострий токсоплазмоз у вагітних, супроводжується клінічними ознаками (наприклад, лімфаденопатія) лише у 10-15% випадків. Ризик ураження плода не залежить від наявності симптомів гострої інфекції у матері. При підозрі на гострий токсоплазмоз у матері проводиться визначення специфічних IgG та IgM антитіл. Його бажано провести до 12 тижня вагітності для виявлення серонегативних жінок. Виявлення специфічних антитіл у імунокомпетентних вагітних при відсутності IgM антитіл свідчить про персистуючу інфекцію і практично виключає ризик вродженої інфекції. Така жінка не потребує подальшого обстеження [1, 11, 17].

Найбільш достовірним підходом в діагностиці гострого токсоплазмозу у вагітної є виявлення специфічної IgG-сероконверсії (перехід негативних результатів дослідження в позитивні) після настання вагітності.

Гостру набуту інфекцію можна запідозрити у вагітної при наявності IgM антитіл проти токсоплазмозу. Слід пам'ятати про можливість тривалої персистенції IgM після інфікування токсоплазмами за 4-6 місяців до вагітності, іноді навіть до 1 року. Псевдопозитивні антитіла IgM виявляються у людей за наявності антинуклеарних антитіл та ревматоїдного фактору. Обов'язковим є дослідження в парних сироватках з інтервалом 3 тижні специфічних антитіл та IgM. Оскільки стабілізація рівня антитіл відбувається щонайменше через 2-3 місяці після інфікування, виявлення стабільного титру антитіл до токсоплазм в парних сироватках дозволяє виключити гостру інфекцію у матері. Наростання титру антитіл в присутності антитіл IgM свідчить про гострий токсоплазмоз у матері. В цьому випадку проводиться ультразвукове обстеження плода. Ультразвукове обстеження може виконуватись



кожні 2 тижні у гостро інфікованої вагітної жінки. При виявленні затримки внутрішньоутробного розвитку, гідроцефалії плода, внутрішньомозкових кальцифікатів або асцити діагноз фетальної інфекції є вірогідним. Остаточо діагноз внутрішньоутробного токсоплазмозу може бути встановлений, починаючи з 18 тижня гестації шляхом ізоляції паразита або визначення його ДНК методом ПЛР в амніотичній рідині чи в зразках пуповинної крові. За даними дослідження, проведеного у Франції, доказана висока чутливість та специфічність методу ПЛР у визначенні ДНК токсоплазм в амніотичній рідині [6, 16]. Вагітні жінки, які виявилися серонегативними до токсоплазмозу (негативні IgG та IgM) є групою ризику по набутому гострому токсоплазмозу. Вони потребують повторного тестування на 20-22 тижні вагітності. Цим жінкам потрібно проводити санітарно-просвітницьку роботу з профілактики токсоплазмозу. Сероконверсія (поява IgG або IgM антитіл проти токсоплазм) свідчить про гостру інфекцію.

#### **Діагностика токсоплазмозу у новонароджених.**

При наявності даних за гостру інфекцію у матері для виключення вродженого токсоплазмозу у новонародженого проводиться клінічне обстеження дитини, яке включає люмбальну пункцію, огляд очей, комп'ютерну томографію головного мозку, а також дослідження плаценти, периферичної крові, специфічне серологічне тестування сироватки крові та ліквору [3, 16]. Визначення специфічних антитіл та/або ДНК токсоплазм у лікворі може допомогти у встановленні діагнозу. Антитіла класу IgG пасивно передаються від матері дитині, тому має бути проведене тестування материнської та дитячої сироваток, які збираються одночасно, для інтерпретації титру антитіл у дитини. Дослідження лише сироватки крові новонародженого не є достовірним для діагностики вродженої інфекції. Материнські антитіла, які передаються дитині, зазвичай зменшуються в концентрації та зникають у віці 3-6 місяців. Антитіла, які безпосередньо продукує новонароджений, залишаються на довгий період часу. Тому титри антитіл у дітей протягом першого місяця життя, які менші або такі ж самі як у матері, звичайно відображують пасивну передачу материнських антитіл. Титри у дітей, що вище материнських в 4 рази і більше, можуть свідчити про активну інфекцію. Якщо специфічні антитіла класу до токсоплазм персистують у дитини до 10-12 місяців, це свідчить про вроджену інфекцію. Враховуючи, що антитіла не проходять через плаценту і не передаються від матері, визначення антитіл класу IgM у дітей є важливим у діагностиці вродженого токсоплазмозу. Але слід пам'ятати, що продукція антитіл класу може бути відсутня при вродженому токсоплазмозі у 30-50% випадків, тому у IgM-негативної дитини не можна повністю виключити вроджену інфекцію [1, 14, 15]. Для постнатальної діагностики вродженого токсоплазмозу також може бути використане визначення специфічних антитіл класу IgA та IgE, додатково до обстеження на антитіла IgG та IgM.

Оскільки в частині випадків складно підтвердити вроджену інфекцію, в останні роки розробляються нові методи діагностики. Визначення антиген-специфічної трансформації лімфоцитів, проліферації Т-лімфоцитів та експресію антигенів активації лімфоцитів було досліджено вченими з Італії, доказана вірогідність методів в ранній діагностиці вродженого токсоплазмозу [4, 16].

## ЛІКУВАННЯ

Необхідність проведення лікування хворих на токсоплазмоз та термін терапевтичного курсу визначаються клінічною формою захворювання, ступенем його важкості, а також імунним статусом хворого. Основою лікування гострого токсоплазмозу є призначення специфічної терапії, направленої проти тахізоїтів. Препарати, що використовуються в даний час для лікування гострого токсоплазмозу, не впливають на тканинні цисти збудника [1, 3, 16].

Найбільш ефективною в лікуванні токсоплазмозу є комбінація піриметаміну з сульфаніламидами. Піриметамін призначається в дозі 1 мг/кг/добу. Піриметамін входить до складу антипаразитарного препарату „Фансідар” в комбінації з сульфаніламідом сульфадоксином. Доза препарату „Фансідар” розраховується по піриметаміну. Для запобігання токсичної дії піриметаміну на кітковий мозок, як антагоніста фолієвої кислоти, призначається метаболіт фолієвої кислоти (фолінат кальцію або лейковорин). Не рекомендується призначення фолієвої кислоти.

Альтернативними, але менш ефективними препаратами в лікуванні токсоплазмозу є спіраміцин та кліндаміцин. Макролід спіраміцин (роваміцин) застосовується для лікування вагітних з гострим токсоплазмозом в I триместрі вагітності в дозі 1 г 3 рази на добу. Кліндаміцин застосовують в комбінації з піриметаміном в лікуванні токсоплазмозного енцефаліту у хворих на СНІД, але слід пам'ятати про його недостатнє проникнення в ЦНС.

Легкі форми гострої токсоплазмозної інфекції (лімфаденопатія) у пацієнтів з нормальним імунним статусом не потребують проведення специфічної терапії. У випадку тривалої персистенції лімфаденопатії може бути призначений 2-тижневий курс роваміцину. Обов'язковому лікуванню підлягають хворі гострим токсоплазмозним хоріоретинітом або його загостренням. Призначається комбінація піриметаміну з сульфаніламідом та фолінатом кальцію протягом 4-6 тижнів, а також курс кортикостероїдів протягом 2 тижнів місцево (дексаметазон) або системно (преднізолон 1 мг/кг/добу).

Терапія активної токсоплазмозної інфекції обов'язково проводиться всім імунокомпрометованим пацієнтам. Для лікування токсоплазмозного енцефаліту призначають комбінацію піриметаміну з сульфаніламідом та лейковорином протягом 4-6 місяців.

Вагітна жінка з нормальним імунним статусом, яка інфікована токсоплазмами до вагітності, не потребує лікування для попередження розвитку вродженої інфекції у плода [1,3,

7, 12, 16]. Лікування гострого набутого токсоплазмозу в період вагітності є складним питанням, у відношенні якого дані літератури протирічні. За даними частини досліджень, призначення специфічної терапії гострого токсоплазмозу вагітним знижує ризик вродженої інфекції на 50-60% [8, 12, 16]. В той же час, з'являються дані про недостатню ефективність лікування вагітної жінки щодо запобігання фетальної інфекції [5, 7, 18].

При виявленні гострого токсоплазмозу у вагітної жінки в гестаційному віці до 18 місяців призначають спіраміцин [1,3, 16]. Якщо плід не є інфікованим (за даними амніоцентезу та ПЛР), спіраміцин продовжують давати матері до пологів, щоб запобігти трансплацентарній передачі інфекції. При підтвердженні інфікування плода, якщо вагітність продовжується, після 20 тижня жінці призначається терапія комбінацією піриметаміну з сульфаніламідом. Режим дозування піриметаміну: 50 мг/добу. Комбінація антитоксоплазмозних препаратів та лейковорин призначаються матері до пологів, тому що спіраміцин недостатньо ефективний для лікування токсоплазмозу у плода.

Лікуванню підлягають всі діагностовані випадки вродженого токсоплазмозу, включаючи безсимптомну інфекцію, оскільки надалі у них розвиваються серйозні віддалені наслідки. Ефективність лікування дітей з вродженою інфекцією проявляється в затиханні активності хвороби, запобіганні подальшого розвитку та прогресування уражень нервової системи та органу зору [3, 15]. При вродженому токсоплазмозі лікування дитини проводиться з моменту встановлення діагнозу протягом першого року життя. Згідно даних катамнестичних досліджень, у 5-30%) дітей, пролікованих протягом одного року, в подальшому можливий розвиток проявів хоріоретиніту [6, 19], причому у частини з них вогнища на очному дні з'являються після 10-річного віку.

Таблиця 4.

Обстеження і протокол лікування новонародженого з вродженим токсоплазмозом

**Первинне обстеження:**

1. Повне фізикальне обстеження
2. Консультація невролога (особливо при наявності неврологічної симптоматики)
3. Консультація офтальмолога (виявлення хоріоретиніту).
4. Обстеження на цитомегаловірус (ПЛР сечі або сироватки крові).
5. Люмбальна пункція і дослідження ліквору
6. НСГ, КТ головного мозку
7. Загальний аналіз крові.
8. Біохімічне дослідження крові (печінкові проби)

**Моніторинг ефективності та безпеки лікування:**

1. Загальний аналіз крові для контролю токсичної дії препаратів
- 1 раз на тиждень при щоденному прийомі піриметаміну
- 1 - 2 рази на місяць при прийомі піриметаміну через день
2. Визначення специфічних антитіл до токсоплазм в сироватці крові у віці 6 та 12 місяців
3. Спостереження невролога, огляд кожні 3-6 місяців на першому році життя
4. Спостереження офтальмолога, огляд кожні 3 місяці до 18-місячного віку, потім кожні 6-12 місяців.

#### **Протокол лікування:**

1. Піриметамін 1 мг/кг щодня від 2 до 6 місяців (в залежності від наявності клінічних проявів), потім 1 мг/кг через день 6 місяців
2. Сульфадіазин 100 мг/кг/добу в прийоми до року
3. Фолінат кальцію (лейковорин) 5-10 мг 3 рази на тиждень, при необхідності - збільшення дози у випадку токсичності піриметаміну
4. Кортикостероїди: преднізолон 1 мг/кг/добу у дітей з виявленими змінами в лікворі та активним хоріоретинітом до нормалізації проявів.

#### **ПРОФІЛАКТИКА**

Надзвичайно важливим є питання профілактики токсоплазмозної інфекції у серонегативних вагітних жінок. Медичні працівники повинні вести роз'яснювальну роботу серед вагітних жінок з метою запобігання можливих шляхів інфікування токсоплазмами [5, 11, 13].

1. Необхідно ретельно мити продукти, які вживаються в їжу без термічної обробки (наприклад, овочі і фрукти), що дає можливість уникнути контамінації їх ооцистами.
2. М'ясні продукти (особливо свинина та баранина), які можуть містити живі тканинні цисти, повинні бути оброблені термічно (>66°C), щоб забезпечити інактивацію паразитів.
3. Після роботи з сирим м'ясом слід ретельно вимити руки, уникати контактів зі слизовими оболонками роту та очей при роботі з сирим м'ясом.
4. Слід уникати прямого контакту з котячими фекаліями. Якщо можливо, звільнити вагітну жінку від догляду за котячим туалетом. За відсутності такої можливості догляд за туалетом повинен здійснюватись в рукавицях.
5. Садові та городні роботи необхідно виконувати в рукавицях.

1. Сучасна діагностика та лікування токсоплазмозу у дітей (методичні рекомендації).  
Укладачі: С. О. Крамарев, Л. В. Пипа, М. С. Грешило та ін - Київ, 2001 - 20 с.
2. Холлиман Р.Э. *Toxoplasma gondii* // В кн.: Врожденные перинатальные и неонатальные инфекции под ред. А. Гриноу, Д. Осборна, Ш. Сазерленд (Пер. с англ.) - 2000., М., Медицина. - С. 240-254.
3. Boyer K.M., Mcleod R. *Toxoplasma gondii* (Toxoplasmosis) / In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases // Churchill Livingstone, 1997. -P.1421-1446.
4. Ciardelli L., Meroni V., Avanzini M.A., et al. Early and accurate diagnosis of congenital toxoplasmosis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2008. - Vol. 27, N. 2. - P.125-129.
5. Di Mario S., Basevi V., Gagliottio C, et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis (Protocol) // *Cochrane database of Systematic reviews.* - 2006. - Issue 4.
6. Freeman K., Tan H.K., Prusa A., et al. Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study // *Pediatrics.* - 2008. - Vol. 121,N.5.-P.1215-1222.
7. Frenkel J. K. Toxoplasmosis // *Pediatric Clinic of North America.* - 1985. - Vol. 32, N. 4. - P. 917-932.
8. Gilbert R.E., Gras L., Wallon M., et al. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lion, France // *Intern. J. Epidemiol.* - 2001. - Vol.30. - P. 1303-1308.
9. Guerina N.G., Hsu H.-W., Meissner C, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection // *New Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 330. - P. 1858-1863.
10. Guy E., Joynson H.M. Potential of the polymerase chain reaction in the diagnosis of active toxoplasma infection by detection of parasite in blood // *J Infect Dis.* - 1995. - Vol. 172. - P. 319-322.
11. Hughes J. M. Preventing congenital toxoplasmosis // *CDC recommendations. MMWR*, March 31, 2000. -<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4902a5.htm>.
12. Jones J., Lopez A., Wilson M. Congenital toxoplasmosis // *Am. Fam. Physician.* - 2003. - Vol. 67. - P. 2131-2138.
13. Kravetz L, Federman D.G. Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: Knowledge of risk factors // *Infect Dis Obstetr. Gynecol.* - 2005. - Vol. 13, N.3. - P. 161-165.
14. Litwin C, Hill H.R. Serologic and DNA-based testing for congenital and perinatal infections // *Pediatr. Infect. Dis.J.*- 1997.-Vol. 16.-P. 1166-1175.

15. Lynfield R., Guerina N.G. Toxoplasmosis // *Pediatrics in Review*. - 1997. - Vol. 18, N 3. - P. 75-83.
16. McLeod R., Remington J.S. Toxoplasmosis / In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17<sup>th</sup> edition // Saunders. 2004.-P.1 144-1153.
17. Pataki M., Meszner Z., Todorova R. Congenital toxoplasmosis // *International Pediatrics*. - 2000.-Vol. 15, N. 1. - P. 33-36
18. Wallon M., Liou C., Garner P., et al. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy // *BMJ*. - 1999. - Vol. 318. - P. 1511-1514
19. Wallon M., Kodjikian L., Binqet C, et al. Long-term prognosis ocular toxoplasmosis in 327 children with congenital toxoplasmosis // *Pediatrics*. - 2004. - Vol. 113, N. 6. - P. 1567-1572.
20. Vanni T., Ribeiro A., Varella I.S., et al. Congenital toxoplasmosis: public health policy concerns // *Braz. J. Infect. Dis*. - 2008. - Vol. 12, N.2. - P. 107.