

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ВСЕСОЮЗНЫЙ ЦЕНТР ПО ТОКСОПЛАЗМОЗУ

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ТОКСОПЛАЗМОЗА

(Методические рекомендации)

Москва — 1981 г.

Методические рекомендации подготовлены Всесоюзным центром по токсикозам (член-корреспондент АМН СССР проф. В. Н. Никифоров, к. м. н. Б. В. Мороз, к. м. н. Т. Г. Кохановская, врачи Н. А. Ноева и Н. П. Трякина) при участии кафедр ЦОЛИУ врачей: тропических болезней (проф. А. Я. Лысенко), эпидемиологии (проф. Е. Н. Ковалева), психиатрии (проф. С. Г. Титовский) психопатологии (к. м. Б. А. Борисов), инфекционной терапии (к. м. н. Т. Г. Третьякова), акромегалии (к. м. н. Н. А. Асатова), педиатрии (к. м. н. Э. А. Дадашвили), психиатрии (к. м. н. Г. А. Гамалея); ВМНИИЭМ

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник Главного Управления
лечебно-профилактической помощи
МЗ СССР

И. В. Шаткин

23 марта 1981 г.

№ 10/П-31

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТОКСОПЛАЗМОЗА

(Методические рекомендации)

Этиология. Возбудитель токсоплазмоза — *Toxoplasma gondii* относится к типу Protozoa, классу Sporozoa.

T. gondii — внутриклеточный паразит, который в организме человека и животных может паразитировать практически во всех клетках органов и тканей. Токсоплазмы в организме человека и животных паразитируют в следующих формах: трофобионтов (пролиферативная форма), псевдоцит, цист и ооцит.

Бесполый (тканевой) «сполуника» развития возбудитель проходит в организме промежуточных хозяев — теплокровных животных, птиц и человека.

Трофобионты — единичные токсоплазмы, проникая в клетку промежуточного хозяина, размножаются с помощью продольного деления или эндодиогенеза (внутреннего почкования), в результате чего образуется псевдоцит — скопление паразитов внутри клетки, окруженных мембраной паразитофорной вакуоли и оболочки клетки хозяина.

После созревания паразитов и разрыва псевдоциты вынедрение из последней трофобионты активно внедряются в соседние клетки, а также разносятся гематогенным и лимфогенным путями по всему организму, внедряются в любые клетки органов и размножаются в них, образуя новые псевдоциты. Этот, обычно быстрый протекающий процесс, характерен для острой стадии болезни и приводит к значительному накоплению токсоплазм в виде внутриклеточных скоплений. Трофобионты и псевдоциты особенно чрезвычайно размножаются в клетках ретикуло-эндотелиальной системы.

При длительном, хроническом течении инфекции из псевдоцитов формируются патинные цисты, состоящие из большого (до 10000—15000) числа трофобионтов, окруженных эластичной оболочкой. Диаметр цисты — 20—100 мкм. Цисты чаще всего встречаются в головном мозге, сердце, мыш-

цах, матке. Оболочка цисты проницаема для лекарственных средств и антител, но она проницаема для продуктов обмена паразитов, что поддерживает, с одной стороны, состояние инфекционного (нестерильного) иммунитета, а с другой --- состояние аллергии (повышенной гиперчувствительности замедленного типа).

Половой (кишечный) «полуцикл» развития возбудителя проходит в эпителиальных клетках тонкого и началье толстого кишечника копки (основного, дефинитивного хозяина) и других представителей копачих и приводит к образованию ооцист, которые вынуждают в просвет кишечника дефинитивного хозяина и с фекалиями выводятся наружу. В каждой ооцисте находятся две спороцисты, в свою очередь содержащие по 4 спорозоита каждая. Выведенные из кишечника ооцисты становятся инвазионными для человека, животных и птиц после дозревания в течение 2-5 суток при благоприятных условиях внешней среды.

Во внешней среде трофозоиты в жизнеспособном состоянии могут сохраняться до нескольких часов.

Цистные формы более устойчивы во внешней среде, могут переживать действие желудочного сока. При температуре --- 35° цисты сохраняют жизнеспособность в мышечной ткани до двух месяцев; нагревание до 56° убивает цисты в течение 10 минут.

Наиболее устойчивы во внешней среде ооцисты. При температуре от 4° до 35° они сохраняют инвазионность до 12-18 месяцев и больше, выдерживают воздействие 1-5% серной кислоты, 1% соляной кислоты, 20% алкоголя, 1% фенола и переваривающее действие желудочного сока. Губительное действие на ооцисты оказывает высушивание и кипячение.

Поддержание штамма *T. gondii* производят путем перевивок на восприимчивых лабораторных животных (мыши, крысы, морские свинки, кролики, хомячки и др.) а также в развивающихся куриных эмбрионах и на культуре тканей.

Эпидемиология. Токсоплазмоз --- широко распространенная зоонозная паразитарная инфекция. Встречается у человека, различных видов диких, сельскохозяйственных, домашних животных и птиц во всех климато-географических зонах от арктических тундр до тропиков. Токсоплазмы обнаружены у 200 видов млекопитающих и почти у 100 видов птиц. Из диких животных токсоплазмы найдены у сусликов, мышей, крыс, зайцев, сурков, белок, хорьков и многих других, а из домашних и сельскохозяйственных --- у кошек, собак, овец, коз, свиней, крупного рогатого скота, лошадей, кур, уток, пингвинов и других.

Инфицированность населения токсоплазмами в различных странах составляет от 5 до 90%, однако, клинически выраженные заболевания людей наблюдаются значительно реже.

По степени эпидемиологической опасности для человека источники инфекции при токсоплазмозе можно разделить на две группы:

— основные, от которых в подавляющем большинстве случаев заражается человек;

— дополнительные, которые, в основном, обеспечивают сохранение возбудителя в природе.

К основным источникам токсоплазмозной инфекции для человека относятся:

— разнообразные виды сельскохозяйственных животных и птиц, мясо которых человек в том или ином виде употребляет в пищу. В организме этих животных и птиц возбудитель проходит бесполый (тканевой) «полуцикл» развития и в виде цист находится в различных органах и тканях последних;

— домашние кошки, в организме которых возбудитель проходит полный цикла развития (бесполый и половой) и в виде яиц с фекалиями выводится в окружающую среду.

К дополнительным источникам инфекции для человека относятся собаки, многие дикие хищные животные (рыси, барсы, оcelоты, пумы, леопарды, волки, лисицы и др.), травоядные (олени, сайгаки и др.) грызуны (зайцы, полевки, песчанки и др.) и птицы (воробы, голуби и др.). В организме этих животных и птиц возбудитель проходит как половой (кошачий), так и бесполый (также кошачий и все остальные животные и птицы) «полуцикла» развития.

Заражение человека может быть осуществлено: 1) пероральным, 2) перкутанным, 3) трансплантиарным и 4) гемотрансфузионным (трансплантационным) путями.

Пероральный путь передачи инфекции основной и наиболее распространенный путь заражения. При этом пути передачи человек инфицируется как цистами, так и яйцами токсоплазм. Заражение цистами происходит при употреблении в пищу сырого мяса, термически недостаточно обработанных мясных продуктов, дегустации сырого мясного фарша. Допустима возможность инфицирования человека и через сырье яйца птиц, а также некипяченое и неизвергнутое молоко. Заражение яйцами происходит через грязные руки, пищевые продукты, воду, овощи и фрукты, загрязненные фекалиями кошек, находящихся в остром периоде токсоплазмоза.

При перкутанном пути передачи инфекции пролиферативные формы возбудителя — трофозоиты — проникают

через поврежденные кожные покровы и слизистые. Этому могут способствовать производственные условия, и подобный путь заражения наблюдается чаще у работников мясокомбинатов, ветеринаров, охотников, работников звероферм. В бытовых условиях человек таким путем может заразиться от больных домашних животных.

При трансплацентарном заражении передача прогрессивных форм возбудителя от матери к плоду проходит через плаценту. Однако, заражение плода возможно только в случае первичного инфицирования матери во время беременности, когда возбудитель находится в кровяном русле женщины.

Гемотрансфузионный (трансплантационный) путь передачи инфекции (трофозоитов) возможен при переливании крови пересадке костного мозга от донора, находящегося в остром периоде болезни.

Клиника токсоплазмоза. Мнение врачей о том, что токсоплазмоз является широко распространенным заболеванием с тяжелым течением и наклонностью к формированию стойкой инвалидности является в значительной степени преувеличенным и необоснованным. Не отражает подлинного положения вещей и мнение, что лечение этого заболевания мало или совсем неэффективно.

Токсоплазмозу свойственны легкие формы болезни, которые обычно заканчиваются полным выздоровлением (без применения специфического лечения) с развитием нестабильного иммунитета. Однако, при токсоплазмозе, как и при любом заболевании, паряду с легкими формами болезни могут встречаться и тяжелые варианты. Вместе с тем, необычно выраженный полиморфизм болезни, отсутствие каких-либо четких, характерных признаков, присущих токсоплазмозу, редко наводит врача на мысль о возможности встречи больным этим заболеванием.

Врожденный токсоплазмоз является следствием заражения плода в любом периоде беременности. Наиболее опасна заражение в первом триместре, в период органогенеза. Где это надо иметь в виду, что заражение плода происходит при заболевании женщины токсоплазмозом во время беременности. У женщин инфицированных или переболевших токсоплазмозом до беременности, с положительной кожной реакцией на токсоплазмоз и с положительными серологическими реакциями (РСК, РИИФ и др.), передачи токсоплазмоза развивающемуся плоду не происходит, ибо у них даже сечение процесса не приводит к паразитации.

Врожденному токсоплазмозу свойственно преимущественное поражение центральной нервной системы и глаз с острым, подострым и хроническим течением. В зависимости от времени инфицирования в период внутриутробного развития и массивности инфекта врожденный токсоплазмоз у новорожденного может проявляться в виде острой, подострой, хронической форм.

При инфицировании плода в ранние сроки беременности острая (генерализованная) форма обычно заканчивается внутриутробно и к времени рождения переходит в подострую форму. Ребенок рождается с выраженной симптоматикой поражения центральной нервной системы и глаз, часто с характерной клинической тетрадой: гидроцефалия, судорожный синдром, хориоретинит, наличие кальцификатов в головном мозге. Может иметь место микроцефалия, микрофталм, атрофия зрительного нерва. Дети беспокойны или, наоборот, вялы, сонливы. У них возможны судороги, параличи, парезы, трепор, нарушение тонауса мышц. Нередко имеет место истигмат, косоглазие, хориоретинальные очаги в центре глазного дна, присты, циклита, осложненные катарактой. На рентгенограмме черепа можно выявить кальцификаты. Большая часть детей при этой форме заболевания погибает на первом году жизни, выжившие становятся инвалидами вследствие резидуальных явлений, главным образом, со стороны центральной нервной системы и глаз.

При инфицировании плода незадолго до рождения острая форма болезни продолжается и после рождения. Этой форме свойственна пятивосто-иапулезная расстройственная сыпь гепатосplenомегалия, прогрессирующая желтуха, миокардит, отеки, диспnoe, цианоз, понижение веса. Поражение центральной нервной системы в этом периоде может отсутствовать или только начинает проявляться. Большая часть таких детей без лечения погибает.

При условии, что эти две формы токсоплазмоза будут завершены в периоде внутриутробного развития, ребенок может родиться с хронической формой заболевания, характеризующейся остаточными изменениями со стороны центральной нервной системы и глаз (гидроцефалия, микроцефалия, кальцификаты, затекание в психическом и физическом развитии, эпилептиформные припадки, хориоретинит, микрофталм и т. д.). Выраженность клинических проявлений связанных с врожденным дефектом мозга и глаз, зависит, прежде всего, от глубины их поражения.

При врожденном токсоплазмозе, как правило, наблюдаются различные виды олигофрении, чаще всего имбециль-

пость и дебильность, передко связанные с микроцефалией или явлениями гидроцефалии. Чем легче протекало заболевание во время внутриутробного развития плода, тем позднее и в более легкой форме проявляются последствия поражения мозга и глаз. Так, олигофрения и судорожные припадки могут обнаруживаться лишь на втором году жизни, эпилептиформные приступы — на седьмом, а признаки легкой имbecильности могут стать очевидными еще позднее.

Приобретенному токсоплазму, вне зависимости от того, острая это или хроническая форма, свойственен необычно широкий полиморфизм проявлений и практически отсутствие натогномонических для него клинических симптомов. Клиника приобретенного токсоплазмоза во многом зависит от длительности болезни, и в силу этого выделяется острая и хроническая формы.

Характерным для приобретенного токсоплазмоза является постепенное начало, умеренное повышение температуры тела, как правило, не выше 38°, нитокапация, лимфаденопатия, умеренное увеличение печени и селезенки. Преимущественно заболевание протекает бессимптомно (инфицируют) или субклинически, без выраженных проявлений болезни.

Острая форма приобретенного токсоплазмоза распознается, как правило, очень редко. Пикабационный период длится от 3—4 дней до нескольких месяцев. В продромальном периоде, продолжающемся от нескольких недель до месяцев, который предшествует генерализации процесса, может иметь место общая слабость, боли в мышцах, диспепсические расстройства. Период генерализации развивается обычно постепенно: повышается температура (до 38°, изредка выше), от постепенно часто увеличиваются шейные лимфатические узлы, иногда появляется распроstrаненная розовато-лилазная сыпь, увеличиваются печень и селезенка, передко при соединяется миокардит, одышка, сердцебиение, боли в области сердца, очаговая пневмония. В более тяжелых случаях наблюдается поражение центральной нервной системы, в основном в виде энцефалита или менингозиэнцефалита, с соответствующей клинической картиной диффузного или очагового поражения мозга и оболочек (резкая головная боль, рвота, менингеальные явления, судорожные припадки с потерей сознания, поражение черепномозговых нервов, монгемипарезы, гемиплегии, мозжечковые расстройства). В слу-чаях остро развившегося заболевания психические нарушения (так называемые симптоматические психозы) обычно характеризуются различными синдромами помрачения с

зания: оглушением, делирием, опеरическими состояниями, реже картинами острого вербального галлюцинаса. Заболевание сопровождается умеренным лейкоцитозом, лимфоцитозом.

Острая форма приобретенного токсоплазмоза, особенно при легком или инфекционном течении, обычно заканчивается стойким клиническим выздоровлением, но с частым сохранением в тканях ишт токсоплазм и развитием нестерильного иммунитета. О перенесенной инфекции можно судить как по положительной кожной пробе которая в ряде случаев остается положительной на протяжении всей жизни пациента, так и на основании положительных серологических реакций.

Однако, острая форма приобретенного токсоплазмоза в ряде случаев может давать переход в хроническую форму, нередко с локальными поражениями органов и систем. По-видимому, органическая патология, заставляющая больного обращаться к врачу, чаще находит последнего на мысль о возможности токсоплазмозной этиологии заболевания, и, отсюда, более частая регистрация хронического приобретенного токсоплазмоза по сравнению с острым.

Клиника хронического приобретенного токсоплазмоза патогенетически связана с наличием в органах тканевых ишт и продуктами их жизнедеятельности. При генерализации процесса в остром периоде токсоплазмы могут быть занесены в любые органы и ткани, что в последующем и предопределяет клинику хронического процесса.

Преимущественной формой хронического приобретенного токсоплазмоза является бессимптомное носительство возбудителя (инфицированность), которое обнаруживается по положительным результатам иммунологических реакций, клинически ничем себя не проявляя. Лица с подобной формой токсоплазмоза должны расцениваться как здоровые, не нуждающиеся в специфическом или другом виде лечения.

В ряде случаев хронический приобретенный токсоплазмоз проявляется в виде субактивической формы и сопровождается слабо выраженными, стергими клиническими проявлениями, трудно выявляемыми и диагностируемыми. Жалобы у таких больных обычно общего порядка -- на головную боль, утомляемость, слабость, эмоциональную неустойчивость, субфебрильную температуру. Как правило, каких-либо изменений со стороны внутренних органов определить не удается.

Однако, у части больных, может иметь место развитие очагового и диффузного миокардита, поражение органов

дыхания в виде хронических интерстициальных инвазий, хронических бронхитов, развитие хронического гастрита, хронического энтероколита, холецистита, хронического гепатита, поражение опорно-двигательного аппарата в виде артритов, миофаскулитов.

Возможно развитие специфических воспалительных заболеваний женских половых органов — сальпингоофорита, эндометрита, характеризующихся длительным течением с частыми обострениями, нарушениями менструальной функции, обусловленные как поражением матки, так и динцефальной области.

Наблюдаемое бесплодие при toxоплазмозной инфекции может быть следствием как воспалительных процессов внутренних половых органов, так и нарушением гормональной регуляции.

Наиболее тяжело протекают случаи хронического приобретенного toxоплазмоза с вовлечением в процесс головного мозга, оболочек мозга и глаз. Поражение мозга и оболочек характеризуется значительным полиморфизмом клинических проявлений: энцефалитом, менингоэнцефалитом, церебральным арахноидитом, энцефаломиелитом, энцефаломиелонидрикулоневритом и др., длительным многолетним течением и рецидивирующим характером. У больных наблюдаются органические изменения личности (органический психосиндром) с преобладанием состояния астенических расстройств или экстазии; перелки динамоэтические расстройства. Возможно развитие эпилептиформных припадков и других видов эпилептических пароксизмов.

Поражение глаз при хроническом приобретенном toxоплазмозе в виде хориоретинита, увята, поражения зрительного нерва может быть иногда единственным клиническим проявлением данного заболевания.

Дифференциальная диагностика toxоплазмоза. Значительное распространение инфицированности toxоплазмами населения и связанное с этим наличие большого числа положительных серологических и аллергических реакций как у практически здоровых лиц, так и у больных другими различными заболеваниями не имеющими никакого отношения к toxоплазмозу, требует от врача крайне осторожного и ответственного отношения к выставлению диагноза toxоплазмоза.

Диагноз toxоплазмоза может быть выставлен лишь в том случае, если будут исключены все другие заболевания со сходной клинической картиной болезни.

- Наиболее часто токсоплазмоз требует исключения:
- болезней системы крови (острого и подострого ретикулеза, гемоциркоэоза, хронического миелолейкоза и лимфолейкоза, лимфогранулематоза);
 - предраковых заболеваний органов пищеварения;
 - коллагеновых болезней (системно-ищесцеральной формы инфектартрита, системной красной волчанки, ревматизма);
 - туберкулеза (миллиарного туберкулеза, гематогенно-диссеминированного туберкулеза легких, туберкулеза кишечника);
 - эндокринных заболеваний (токсического диффузного зоба);
 - инфекционных заболеваний другой этиологии (адено-вирусных заболеваний, сыпного тифа и болезни Брюля, бруцеллеза, туляремии, кори, краснухи, листериоза, инфекционного мононуклеоза, псевдотуберкулеза);
 - заболеваний органа зрения другой этиологии (хориоретинита, увеита, метастатического придоцкита и прита, атрофии зрительного нерва, нейрита, склерита);
 - первых болезней другой этиологии (абсцесса мозга, арахноидита, энцефалита, менингита, миелита);
 - психических болезней другой этиологии (непролов, эпилепсии, дисэнцефальных расстройств, неврастении);
 - невынанчивания беременности другой этиологии.

В качестве примера может быть приведена дифференциальная диагностика токсоплазмоза и лимфогранулематоза.

Для обоих заболеваний характерно длительное течение, лихорадка, хроническая интоксикация, увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки. Особенно трудна дифференциальная диагностика висцерального лимфогранулематоза. Отличием является прогрессирующий характер заболевания (без специфического лечения) при лимфогранулематозе, причем каждая последующая волна протекает более тяжело, полной ремиссии обычно не бывает, температура достигает фебрильных цифр, положительными становятся острофазовые реакции: пазь картина крови (лейкоцитоз, анемия, нейтрофилез, повышение СОЭ, тромбоцитоз), увеличение периферических лимфатических узлов более выражено, чем при токсоплазмозе. Несколько для лимфогранулематоза выражение глаз, кальцификаты в мозге, поражение миокарда. Решающим является гистологическое исследование биоптата лимфатического узла.

Лабораторная диагностика токсоплазмоза и клиническая интерпретация результатов. Трудность диагностики токсо-

плазмоза до настоящего времени обуславливается прежде всего отсутствием достоверных клинико-диагностических критерев постановки диагноза. Это предъявляет совершение определенные требования к методам лабораторной диагностики токсоплазмоза, которым на сегодняшний день придается особенно важное значение.

Лабораторные методы направления:

- на выявление возбудителя (прямые, паразитологические методы);
- на выявление антител к возбудителю (коевые, серологические методы);
- на выявление сенсибилизации организма (аллергологические методы).

Однако, паразитологические методы диагностики токсоплазмоза, включающие микроскопическое исследование срезов органов и тканей, биологические пробы на лабораторных животных, прямой иммунофлюоресцентный метод и некоторые другие по ряду причин не находят широкого применения в практике.

Эти причины следующие:

- крайне редкие находки токсоплазм в исследуемом материале;
- ограниченные возможности лабораторий больниц и клиник;
- особый режим работы с возбудителем;
- ограниченные возможности паразитологического исследования человека.

В силу этого наиболее удобными в практическом применении оказались иммунологические методы диагностики токсоплазмоза. Они включают в себя большой перечень серологических реакций: реакция с краинителем Сэбина-Фельдман — РСФ; реакция непрямой иммунофлюоресценции — РНИФ; реакция связывания комлемента — РСК; реакция непрямой гемагглютинации — РНГА; реакция пренципитации РН; реакция агглютинации — РА и др., а также аллергическую кожную пробу с токсоплазмом — КП.

В последнее время для иммунодиагностики токсоплазм за предложены:

- тест Ремингтона, позволяющий в реакции непрямой иммунофлюоресценции выявлять антитела класса ИГ-М, свидетельствующие об остром процессе;
- непрямая иммунопероксидазная проба — НИИП, аналогичная РНИФ, но не требующая люминесцентного микроскопа;

— реакция энзим-мечённых антител — РЭМА, позволяющая одновременно проводить антително-антigenную диагностику.

Следует указать, что серологические тесты специфичны, высокочувствительны, а кожная пробы, обладая высокой специфичностью, не вызывает сенсибилизации.

На указанных методов иммунологической диагностики в мире наиболее широкое применение в практике нашли реакция с красителем Сэбаша-Фельдмана (РСФ), реакция непрямой иммунофлюоресценции (РННФ), реакция связывания комплемента (РСК), реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) и кожная пробы с токсоплазмом (КП).

В нашей стране с диагностической целью обычно применяют РСК, РННФ, КП.

Давая клиническую оценку и интерпретацию иммунологических данных в диагностике токсоплазмоза необходимо иметь в виду, что бессимптомное носительство *T. gondii* является скорее правилом, а не исключением, и следовательно, наличие положительных реакций на токсоплазмоз, выявляемых различными иммунологическими методами, является нормой, также скорее правилом, чем исключением. И чем более чувствительные иммунологические методики будут применяться тем с большей частотой будут выявляться лица с положительными реакциями на токсоплазмоз.

Широкое инфицирование населения (при преобладании бессимптомного носительства возбудителя) необходимо обязательно учитывать при клинической оценке положительных иммунологических реакций, помня, что заболеваемость во много раз ниже инфицированности — состояния, при котором отсутствие клинических симптомов заболевания сопровождается низкими титрами антител в различных иммунологических реакциях без наклонности их к повышению.

Особенностью диагностики токсоплазмоза является также отсутствие так называемых «диагностических» титров антител практически для всего множества применяемых серологических тестов.

Учитывая это, к иммунодиагностике токсоплазмоза должны предъявляться следующие требования:

1. Исследование сывороток крови в динамике (3 и более раза, через 3–4 недели), так называемый метод «парных» сывороток — для выявления активности инфекционного процесса.

2. Исследование сыворотки крови в двух и более реакциях (например, РННФ и РСК, РННФ и РНГА и др.), выявляющие различные виды антител и позволяющие определить стадию процесса.

3. Исследование сыворотки крови количественными методами серореакций, выражаемых в титрах антител.

4. Повторное исследование сывороток крови в одной и той же лаборатории и в один и тех же реакциях.

5. Обязательная оценка результатов иммунологического исследования в комплексе с другими данными обследования больного (клиническими, лабораторными, рентгенологическими и др.).

Постановка диагноза «токсоплазмоз» только на основании положительной кожной пробы, одного—двух положительных результатов серологической реакции, чаще всего РСК, является ошибочной. Только значимое нарастание титров антител (в динамике) минимум на 2 и более разведения сыворотки может с определенной долей уверенности подтвердить диагноз токсоплазмоза.

Кожная аллергическая пробы с токсоплазмомином позволяет выявить наличие аллергической перестройки организма и степень сенсибилизации последнего в результате предшествующей встречи с инфекцией.

Положительный результат кожной пробы при токсоплазмозе лишь подтверждает наличие повышенной чувствительности, но ничего не говорит об активности заболевания, ни о его наличии. Положительная аллергическая пробы чаще является показателем хорошей реактивности, достаточно выраженного иммунитета, а не высокой активности процесса.

Методика постановки КИ. Токсоплазмениннй аллерген — токсоплазмин — выпускается в ампулах, которые перед использованием стерильно вскрывают и содержимое набирают в однодцатиметровый (туберкулиновый) шприц. В кожу наружной стороны плеча, предварительно обработанную спиртом, строго внутрикожно вводят 0,1 мл аллергена. На расстоянии 5—7 см от него тем же способом, но другим шприцем, вводят 0,1 мл стерильного физиологического раствора в качестве контроля: в месте его введения не должно быть никакой реакции. Учет реакции проводят через 24 и 48 часов путем осмотра и пальпации участка кожи на месте инъекции. У лиц, инфицированных токсоплазмами, на месте введения аллергена возникает гиперемия и определяемый пальпаторно инфильтрат, размеры которого, как правило, несколько меньше размеров гиперемии. При резко положительной реакции в центре может образоваться везикула. Размеры гиперемии и инфильтрата измеряются в двух взаимно перпендикулярных направлениях.

Положительной считают реакцию, если через 24 часа после инъекции диаметр участка покраснения и инфильтрата

та кожи составляет не менее 10 мм и через 48 часов не уменьшается и не исчезает.

Интенсивность реакции оценивается следующим образом:
реко положительная — более 20 мм в диаметре (++++)
положительная — 15—20 мм в диаметре (+++)
слабо положительная — 10—14 мм в диаметре (++)
отрицательная — 2—9 мм в диаметре (-)

В положительных случаях изменения на коже держатся около 2—5 дней, затем бесследно исчезают. Когда на месте введение аллергена нет никаких изменений, реакция считается отрицательной.

КП не ставят детям до 2-х лет и лицам старше 60 лет, так как из-за возрастной ареактивности реакция может дать недостоверные результаты.

Простота и доступность КП, свидетельствующей об инфицированности макроорганизма токсоплазмами, обусловили довольно широкое использование в клинике и особенно при эпидемиологическом обследовании населения.

Положительная КП как ориентировочный тест позволяет выделить лиц с подозрением на токсоплазмоз для последующей детальной проверки с помощью серологических реакций.

Противооказаниями к постановке КП являются аллергия ко многим лекарственным препаратам, пищевым продуктам и хориоретинит исчезающей этиологии.

Интерпретация иммунологического обследования дается в приводимом рисунке № 1 и таблице № 1.

Изучение патогенеза и иммунитета при токсоплазмозе показало, что расхождение результатов отдельных реакций на протяжении инфекционного процесса явление закономерное, и соответствующие реакции бывают положительными одновременно только в определенные сроки после заражения.

Раньше всех после заражения антитела выявляются в РИИФ — к концу первой недели. Несколько позже (со второй недели заболевания) становится положительной РСК, а вскоре после нее КП (4—6 недели).

Длительность выявления антител также различна. Раньше всех становится отрицательной РСК — через несколько лет, а иногда месяцев. Положительная РИИФ удерживается на определенном уровне много лет, иногда — всю жизнь.

Однократное исследование сыворотки с помощью одной или даже нескольких серологических реакций, особенно при бессимптомном воспитательстве, не может считаться достоверным диагностическим критерием, и к оценке таких данных следует относиться с определенной осторожностью.

Надежно диагностировать токсоплазмозную инфекцию можно лишь при сравнении результатов реакций в динамике.

Самый простой диагностический случай — положительная серологическая конверсия: если анализ первой сыворотки был отрицательный, а второй — положительный, вероятно, инфицирование произошло между двумя исследованиеми. Когда больные обращаются уже с установленными положительными реакциями на токсоплазмоз в средних или низких титрах, вопрос об активности инфекционного процесса также решается на основании повторных исследований. Для наиболее достоверной диагностики рекомендуется применение комплекса лабораторных методов, сочетание которых дает возможность не только обосновать диагноз, но и определить стадию заболевания. С этой целью используются по меньшей мере два различных теста. Однако, в случае серологической конверсии диагноз может быть поставлен даже при использовании в динамике одного из них.

Одновременно положительные РИИФ и РСК свидетельствуют о недавно приобретенной инфекции. Если при первом исследовании РИИФ была положительной в низких титрах РСК — отрицательная, а при повторном исследовании РСК становится положительной, а в РИИФ наблюдается значительное (на 3—4 разведения) повышение титров антител, считается, что заражение произошло недавно. Повторно положительные РИИФ и РСК в низких титрах без тенденции последних к нарастанию, свидетельствуют о затухающем процессе. В таких случаях наблюдаемые у больного клинические проявления нельзя отнести только за счет токсоплазмоза.

Тот факт, что антитела с помощью РСК обнаруживаются в организме сравнительно непродолжительное время, позволяет считать эту реакцию мало пригодной для эпидемиологических целей, тем более, что РСК может давать отрицательные результаты, несмотря на продолжающийся инфекционный процесс, особенно в случае хронического течения или посительства. Переход РСК из положительной в отрицательную еще не знаменует окончания патологического процесса и избавления организма от возбудителя. Отрицательную РСК в случае хронического токсоплазмоза можно объяснить тем, что в этой фазе заболевания паразит сохраняется в организме главным образом в виде цист, которые, как известно, обладают слабым антигенным действием, вследствие чего количество антител оказывается ниже уровня чувствительности РСК.

Поскольку КИ не позволяет судить об активности инфекционного процесса, ее показатели следует учитывать в сочетании с результатами серореакций. Именно поэтому в клинике КИ имеет лишь вспомогательное значение. В пользу специфичности КИ говорит ее корреляция с данными серологических реакций на определенных этапах развития инфекции. Так, отрицательные РСК и КИ при положительной РИИФ в низких титрах свидетельствуют о свежей инфекции. Положительная КИ, положительная РИИФ в низких титрах и отрицательная РСК — свидетельство затухающего процесса. Положительная КИ при отрицательных серореакциях говорит о давно перенесенной инфекции.

Следовательно, при свежем заражении серологические реакции оказываются положительными, а КИ из отрицательной через определенный промежуток времени становится положительной. При положительной РСК есть основания предположить длительность заболевания в пределах до 2 — 4 лет. Отрицательные результаты РСК при положительной РИИФ и положительной КИ свидетельствуют или о хроническом течении токсоплазмоза или о бессимптомном носительстве возбудителя (инфицированность).

Отрицательные или слабоположительные серологические реакции у детей раннего возраста обусловлены не зрелостью системы иммунологической защиты, вследствие чего при подозрении на токсоплазмоз целесообразно провести обследование матери. Слабо положительные серореакции у новорожденных и грудных детей могут быть также результатом наследственной передачи антител от матери. Положительные результаты серологического обследования матери при типичных клинических проявлениях у ребенка и выявлении у него характерающей динамики титров специфических антител позволяют поставить диагноз врожденного токсоплазмоза.

Таким образом, о заболевании токсоплазмозом можно судить по наличию положительных иммунологических реакций либо при определенной динамике титров антител и с обязательным учетом соответствующей клинической картины.

Лечение больных токсоплазмозом. Абсолютными показаниями к назначению лечения больных является острый токсоплазмоз при беременности; острый и подострый врожденный токсоплазмоз; токсоплазмоз с поражением глаз; острая форма приобретенного токсоплазмоза.

Лечение при хроническом токсоплазмозе проводится по показаниям в зависимости от характера органных поражений.

Согласно инструкции, утвержденной Фармакологическим комитетом УМС МЗ СССР 20/IV-60 г, лечение больных ток-

соплазмозом рекомендуется проводить хлоридином (зарубежные аналоги: дарацин, тиодурин, малоцид, пираметам) в сочетании с сульфаниламидными препаратами (сульфамин, сульфанилазин, сульфадиметоксин, этазол, порефазол). Лечение проводится циклами по 5 дней с перерывами между ними 7-10 дней. Обычно проводится 3 цикла, что составляет один курс (табл. № 2).

Взрослым назначают хлоридин в дозе 0,025 г 4 раза в первые сутки и по 0,025 г 2 раза в сутки в последующие дни; сульфадимезин — в первый день 3-4 г в сутки в 3 приема, в последующие дни — по 2-3 г в сутки.

Противопоказаниями к применению хлоридина и сульфаниламидных препаратов являются: заболевания кроющих органов; заболевания почек с нарушением их функции; заболевания печени; декомпенсация сердечной недостаточности; первый триместр беременности.

Для выявления побочных явлений лечение необходимо начинать в условиях стационара. При хорошей переносимости препаратов дальнейшая терапия может проводиться амбулаторных условиях под контролем анализов крови и мочи.

При оценке эффективности проведенного лечения исключительный эффект лечения принимается за неоспоримое критерийство диагноза токсоплазмоза.

В ряде случаев применение хлоридина и сульфаниламидных препаратов сопровождается головной болью и/или самочувствием, головокружением, тошнотой, рвотой, понижением кожными сыпаниями, поражением слизистой рта. Эти явления могут быть обусловлены непереносимостью хлорид или сульфаниламидов или тем и другим. Для выявления препарата, который не переносится, прием лекарства на 3-5 дней прекращается, а затем лечение продолжается, как либо одним из указанных медикаментов. Если устанавливается непереносимость хлоридина, можно перейти к лечению аминохиниолом. Взрослым аминохиниол назначается 0,15 г 2-3 раза в сутки в течение 7 дней; проводится 3 цикла с перерывами в 10 дней. При непереносимости сульфаниламидных препаратов назначаются антибиотики линкомицина: препараты тетрациклической группы.

Линкомицин (линкомицин гидрохлорид) в начале лечения, в течение десяти дней, назначают обычно внутривенно, а затем назначают внутрь. Препарат для внутривенного введения растворяют из расчета 0,5 г в 3-5 мл и тонического раствора натрия хлорида или 0,25-0,5% раствора новокaina. Внутрь линкомицин принимается в к.

сухах за 1--2 часа до еды или через 2--3 часа после еды. Взрослым линкомиии внутримышечно вводится по 0,5 г каждые 12 часов. Внутрь препарат назначают по 0,5 г через каждые 6 часов.

Препараты тетрациклической группы (тетрациклин и окситетрациклин) назначают обычно внутрь, во время еды или сразу после нее. Доза для взрослых — 1,2--1,8 г в сутки. В случаях, когда прием препарата внутрь затруднен или невозможен, прибегают к внутримышечным инъекциям. При внутримышечном инъекции препарата (тетрациклин гидрохлорид, окситетрациклин гидрохлорид) разовая доза для взрослых 0,05--0,1 г. Препарата вводится с 6-ти часовым интервалом.

Метациклин (метациклин гидрохлорид, рондомицин) принимается только внутрь. Назначается взрослым и детям старше 5 лет. Противопоказан при беременности. Суточная доза метациклина для взрослых — 0,6 г.

В последние годы стали применять для лечения токсоплазмоза комбинированные препараты (бактим, бисентол, потесентил), которые представляют собой сочетание триметоприма и одного из сульфаниламидных препаратов. Суточная доза для взрослых 2 таблетки. Курс лечения составляет 2-3 цикла по 10 дней, с перерывами между циклами 10 дней.

Доза вышеперечисленных препаратов детям зависит от возраста и веса ребенка.

Большой осторожности и тщательности требует подход к назначению вакцино- или токсоплазмиитерапии.

Беременные женщины, инфицированные или переболевшие токсоплазмозом до беременности, специальному лечению не подлежат. Специфическая терапия проводится лишь тем беременным, которые заболевают токсоплазмозом в период беременности. Однако лечение проводится не ранее конца первого триместра беременности. В зависимости от времени инфицирования беременным проводят 1-2 курса специфической терапии.

Лечение остого токсоплазмоза у беременных проводится по общепринятой методике.

Беременным женщинам противопоказано применение препаратов тетрациклического ряда и фармпрепаратов, обладающих тератогенным действием.

Лучшие результаты лечения имеют место при острых формах приобретенного токсоплазмоза. Хуже результаты наблюдаются при хронических формах, успех терапии при которых зависит от степени обратимости изменений в орга-

иах и тканях. Согрешенно понять, что при практически кончившемся воспалительном процессе положительного эффекта от проводимой терапии наблюдаться не будет, или будет минимальным.

Назначение больным токсоплазмозом врач доле реально представлять возможность назначаемой терапии, которая сама по себе не безразлична для пациента. Большинству больных не следует назначать более 2-3 курс специфического лечения ибо увеличение количества курсов обычно не ведет к усилению терапевтического эффекта.

Необходимо подчеркнуть, что лечение больных токсоплазмозом должно проводиться у специалистов в зависимости от характера органической патологии — у акушеров-гинекологов, окулистов, невропатологов, психиатров, педиатров, инфекционистов и т. д. Это обусловлено особенностями органической патологии, спецификой обследования и назначением дополнительных средств лечения.

Формирование диагноза. Наиболее целесообразно в настоящее время при формировании развернутого диагноза токсоплазмоза указывать:

- характер течения процесса (острый, подострый, хронический, субклинический, инапарантный и инфицированность);
 - форму токсоплазмоза (врожденный, приобретенный);
 - органную или системную патологию;
 - тяжесть течения.

Например. Хронический врожденный токсоплазмоз, эпидемический, тяжелое течение.

Острый приобретенный токсоплазмоз, лимфаденопатия, легкое течение.

Инфицированность организма токсоплазмами или несомненность токсоплазмоза (на фоне ведущего заболевания).

Основываясь при формировании диагноза токсоплазмоза только на органической или системной патологии (лимфаденопатическая, церебральная, глазная форма и т. д.) неверно, что токсоплазмоз необходимо рассматривать как общий процесс с вовлечением в него практически всех органов и систем.

Профилактика приобретенного токсоплазмоза основывается на прерывании путей передачи инфекции и включает в себя следующее:

- соблюдение правил личной гигиены, особенно при контакте с больными кошками или другими больными животными;
- употребление в пищу только хорошо термически обработанных мясных продуктов, чисто вымытых овощей и т. п.

— исключение приема дегустации сырого мясного фарша;

— осуществление в комплексе с ветеринарными работниками ветеринарного надзора за домашними животными и санитарного контроля за пищевыми продуктами животного происхождения;

— организация мероприятий, препятствующих заражению токсоплазмозом работников животноводческих ферм, боец и мясокомбинатов, охотников, персонала роддомов, лабораторных работников.

Профилактика врожденного токсоплазмоза включает в себя следующее:

1. Проведение всем беременным женщинам иммунологического обследования на токсоплазмоз с помощью кожной пробы с токсоплазмом (КП), которую желательно дополнить одной из серологических реакций (РСК, РИИФ и др.);

— при положительных результатах КП (и серореакций) женщины относятся к «спокойной» группе и в дальнейшем, без клинических показаний, в повторном обязательном обследовании на токсоплазмоз не нуждаются;

— при отрицательных результатах КП (и серореакций) женщины относятся к группе «риска» и на протяжении беременности подлежат обязательному серологическому обследованию на токсоплазмоз (РСК, РИИФ и др.). Оптимальные сроки — каждый триместр.

2. В случае перехода отрицательных КП и серореакций в положительные необходимо проведение беременным группы «риска» обязательного экстренного превентивного лечения.

Дети, родившиеся у этих женщин, подлежат обязательному серологическому и клиническому обследованию и при наличии показаний — специальному лечению.

3. При условии, что при последнем обследовании беременных женщин группы «риска» серологические реакции остаются отрицательными — женщины (без клинических показаний) в дальнейшем специальном обследовании на токсоплазмоз не нуждаются и после родов выбывают из-под наблюдения. Дети, родившиеся у этих женщин, подлежат обследованию на токсоплазмоз только в случае клинических показаний.

4. Беременным женщинам с отрицательными иммунологическими реакциями на токсоплазмоз — не рекомендуется:

— дегустация сырого мясного фарша;

— употребление в пищу недостаточно термически обработанных мясных продуктов;

— рекомендуется — строгое соблюдение правил личной гигиены.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ДИАГНОСТИКЕ ТОКСОПЛАЗМОЗА

№ пп.	РНФ	РСК	КП	Возмож- ность дан- ного ре- зультата	Исследование сыворотки в динамике	Наличие клинических проявлений	Вероятный диагноз
1	2	3	4	5	6	7	8
1.	+	-	-	Редкая		+	Острый токсоплазмоз (начало заболевания)
					Нарастание титров антител*	-	Инаппаратный токсоплазмоз (начало заболевания)
						+	Другое заболевание. Неспецифическая реакция? Инфицированность организма (носительство токсоплазм)?
					Без динамики	-	Неспецифическая реакция? Инфицированность организма (носительство токсоплазм)?
					Снижение титров антител	+	Подострый токсоплазмоз?
						-	Сомнительный случай
2.	+	+	-	Частая		+	Острый токсоплазмоз (разгар заболевания)
					Нарастание титров антител	-	Инаппаратный токсоплазмоз (разгар заболевания)
						+	a) Острый токсоплазмоз (пик заболевания) б) Подострый (хронический)? токсоплазмоз
					Без динамики: а) высокие титры антител** б) средние *** и низкие**** титры антител	-	a) Инаппаратный токсоплазмоз (пик заболевания) б) Инфицированность организма (носительство токсоплазм)
					Снижение титров антител (при высоком исходном уровне)	+	Подострый токсоплазмоз (угасание инфекции)
						-	Инаппаратный токсоплазмоз (угасание инфекции)
3.	+	+	+	Очень частая		+	Острый токсоплазмоз (разгар заболевания)
					Нарастание титров антител	-	Инаппаратный токсоплазмоз (разгар заболевания)
						+	a) Острый токсоплазмоз (пик заболевания) б) Хронический токсоплазмоз
					Без динамики: а) высокие титры антител б) средние и низкие титры антител	-	a) Инаппаратный токсоплазмоз (пик заболевания) б) Инфицированность организма (носительство токсоплазм)
					Снижение титров антител (при высоком исходном уровне)	+	Подострый токсоплазмоз (угасание инфекции)
						-	Инаппаратный токсоплазмоз (угасание инфекции)

1	2	3	4	5	6	7	8
4.	+	-	+	Частая		+	Обострение хронического токсоплазмоза. Ренинфекция.
					Нарастание титров антител	-	Инаппаратный токсоплазмоз. Ренинфекция.
						+	Хронический токсоплазмоз
					Без динамики	-	Инфицированность организма (носительство токсоплазм)
						+	Хронический токсоплазмоз (утасание инфекции)
					Снижение титров антител	-	Инаппаратный токсоплазмоз (утасание инфекции)
5	-	-	+	Частая		+	Другое заболевание. Специфическая сенсибилизация в результате предшествующей встречи с инфекцией
					Антитела не выявляются	-	Токсоплазмоза нет. Специфическая сенсибилизация в результате предшествующей встречи с инфекцией
6.	-	-	-	Очень частая		+	Токсоплазмоза нет
					Антитела не выявляются	-	
7.	-	+	+	Очень редкая	Нарастание титров антител. Снижение титров антител. Без динамики	+	Сомнительный случай
						-	

8.	—	+	—	Теоретиче- ски воз- можен	Нарастание титров антител. Снижение титров антител. Без динамики	+	Сомнительный случай
----	---	---	---	---------------------------------	--	---	---------------------

- * — Нарастание титров антител при повторном исследовании сыворотки минимум на 2 и более разведения;
- ** — Высокие титры антител: для РНПФ — 1:640 и выше; для РСК — 1:160 и выше;
- *** — Средние титры антител: для РНПФ — 1:80—1:320; для РСК — 1:20—1:80;
- **** — Низкие титры антител: для РНПФ — 1:10—1:40; для РСК — 1:—1/10.

Таблица 2

Примерные схемы лечения больных токсоплазмозом

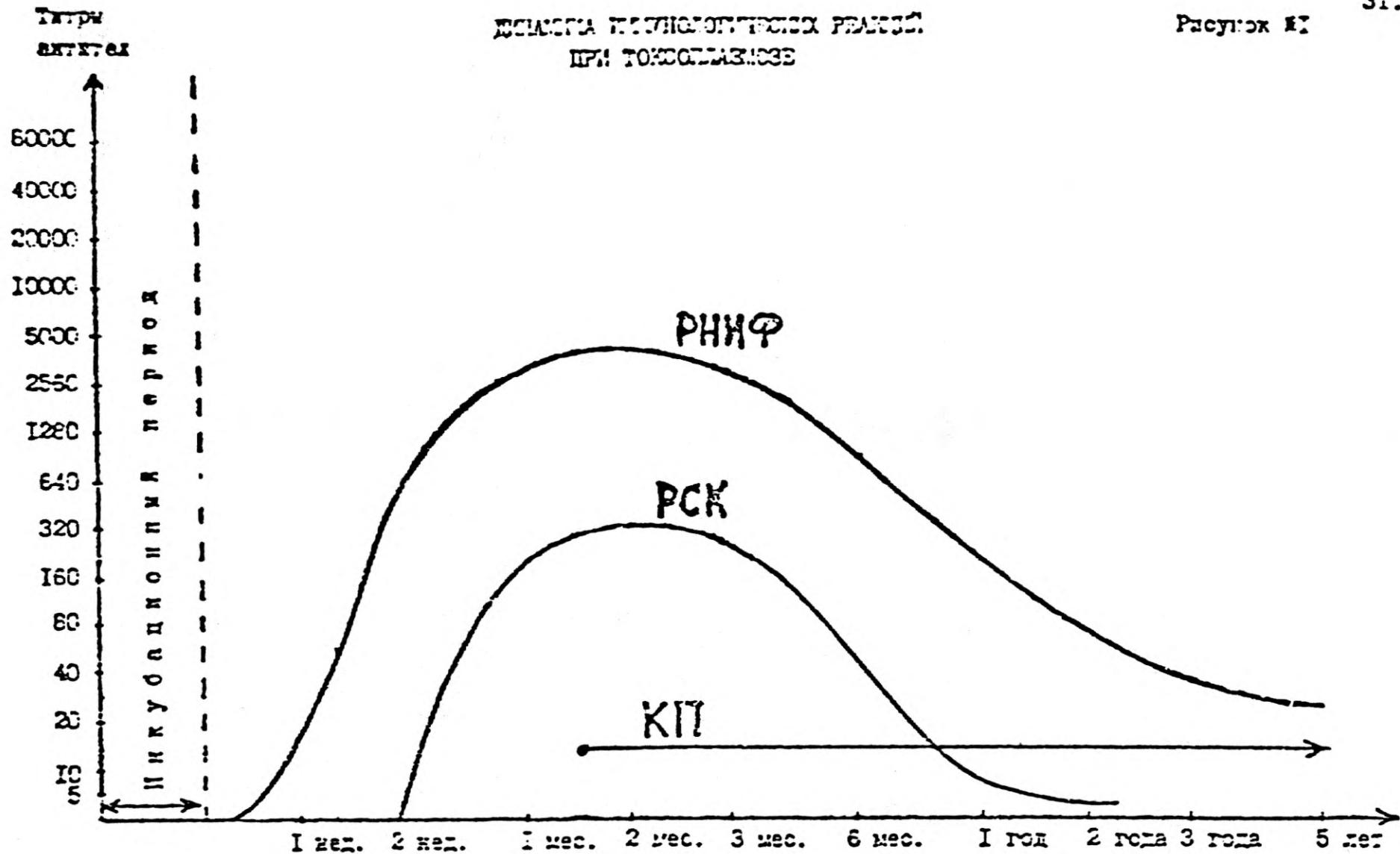
№п/п	Наименование препаратов	Суточная доза	Длительность лечения (цикла)	Количество циклов
1	2	3	4	5
1.	Хлоридин (тиандурин, дараприм)	1 день — 0,025 г 4 раза; последующие дни 0,025 г 2 раза в сутки	5 дней	
	+			3 цикла
	сульфадимезин (этазол, порсульфазол)	1 день — 1,0 г 3—4 раза; последующие дни по 1,0 г 2—3 раза в сутки;	7 дней	
	или			
	сульфадиметоксин	0,5 г 2 раза в сутки		
2.	Метациклина гидрохлорид	0,3 г 2 раза в сутки	10 дней	1—2 цикла
	или			
	аникомицина гидрохлорид	0,5 г в/м 2 раза в сутки или по 0,5 г 4 раза в сутки	10 дней	1—2 цикла
	+			
	хлоридин (тиандурин, дараприм)	0,025 г 2 раза в сутки	5 дней	3 цикла
	+			
	сульфадимезин (этазол, порсульфазол)	0,5 г 4—6 раз в сутки	7 дней	3 цикла
	или			
	сульфадиметоксин	0,5 г 2 раза в сутки	7 дней	3 цикла
3.	Потесентил (бактром, бисептол)	1 табл. 2 раза в сутки	10 дней	2 цикла
	+			
	метациклина гидрохлорид	0,3 г 2 раза в сутки	10 дней	1 цикл
4.	Потесентил (бактром, бисептол)	1 табл. 2 раза в сутки	10 дней	2—3 цикла

1	2	3	4	5
б. Хлоридии (тиандурии, дараприи)	0,025 г 2 раза в сутки	5 дней	3 цикла	
+				
линикомицина хлорид	гидро- 0,5 г п/м 2 раза в сутки	10 дней	1 цикл	
6. Сульфадимезин или сульфадиметоксии	0,5 г 4-6 раз в сутки	7 дней	3 цикла	
+				
метациклина хлорид	гидро- 0,3 г 2 раза в сутки	10 дней	1-2 цикла	

**Опечатки в методических рекомендациях
«Клиника, диагностика и лечение токсоплазмоза»**

Стр.	Строка	Напечатано	Следует читать
3	2, 3	Toxoplasma gondii	Toxoplasma gondii
4	20 сверху	устойчивы по внешней среде	устойчивы во внешней среде
4	15 снизу	Toxoplasma gondii	Toxoplasma gondii
4	13 снизу	хомячки и др) а также	хомячки и др), а
7	17 снизу	смарь гепатосplenомегалия	смарь гепатосplenомегалий
7	16 снизу	дисп noe	дисп noe
10	5 сверху	миофаскулита	миофасцикулита
10	19 снизу	экспозитности	экспозитности
11	4 сверху	лимфогрануломатоз	лимфогрануломатоз
13	17 сверху	T. gondii	T. gondii
14	24 снизу	не говорит об активности	не говорит ни об активности
15	16 сверху	обусловлено довольно	обусловлено ее довольно
18	22 сверху	При оценке эффективности пропедевтического лечения положительный эффект лечения	При оценке эффективности пропедевтического лечения необходимо быть крайне осторожным, особенно в тех случаях, когда положительный эффект лечения
18	20 снизу	головной болью плохим самочувствием	головной болью, плохим самочувствием
21	19 сверху	клинических показателей	клинических показаний
25	1 снизу	для РСК 1/—1/10	для РСК 1/5—1/10

ДИНАМИКА ПОЛИМОРФИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ
ПРИ ТОКСИКОЗАХ



Л 78520 от 13/IV-1981 г.

Зак. 692

Тираж 1000

Типография Министерства здравоохранения СССР