

## КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНОГО ЗАРАЖЕНИЯ *TOXOPLASMA GONDII* (ОСТРЫЙ ПРИОБРЕТЕННЫЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ)

В.В. Васильев<sup>1</sup>, Г.М. Ушакова<sup>1</sup>, Г.А. Жанарстанова<sup>1</sup>,  
С.Х. Куюмчян<sup>2</sup>, А.В. Копылова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «НИИ детских инфекций» ФМБА

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

### Clinical and laboratory description of primary invasion with *Toxoplasma gondii* (acute acquired toxoplasmosis)

V.V. Vasiljev, G.M. Ushakova, G.A. Zhanarstanova, S.H. Kuyumchan, A.V. Kopylova

<sup>1</sup> Reseach Institute of Children Infections

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Medical Academy of Post-Graduate Education

**Резюме.** Изучены клинические проявления, динамика биохимических и иммунологических показателей, серологических маркеров у 91 иммунокомпетентного пациента с острым приобретенным токсоплазмозом. Впервые показано, что начальный этап острого приобретенного токсоплазмоза характеризуется доминированием Th1-типа иммунного ответа, с последующим развитием и прогрессированием Th2-типа иммунного ответа, обуславливающего персистенцию токсоплазм. Впервые выявлена вторая волна усиления синтеза специфических антител класса Ig M при остром токсоплазмозе вне беременности.

**Ключевые слова:** токсоплазмоз, клинические проявления, антитела, типы иммунного ответа.

### Введение

Среди паразитарных инвазий человека наиболее частым является заражение облигатным внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii* (далее — *T. gondii*) [1, 2]. В эпидемический процесс вовлечены миллионы людей различных социальных групп и слоев. Ежегодные материальные затраты, связанные с этим заболеванием, оцениваются в США почти в 8 млрд долларов [2], в России — около 10 млрд рублей [3].

Существует явное несоответствие между числом инфицированных лиц в популяции и количеством ежегодно выявляемых случаев первичного заражения (синонимы — острый токсоплазмоз [4], primary infection, acute toxoplasmosis [2]). При средней инфицированности населения в 25–30% ежегодно в мире официально документируется не более 10 тыс. случаев первичного заражения [1, 5]. При этом, по оценкам американских авторов, количество манифестных форм заболевания только в США должно ежегодно составлять до 225 тыс. [2].

Выявление факта первичного заражения (далее, с учетом синонимов, применяется термин «острый

**Abstract.** Clinical manifestations, dynamics of biochemical and immunologic characteristics, serologic markers were studied in 91 immunocompetent patients with acute acquired toxoplasmosis. It was shown for the first time that the initial stage of acute acquired toxoplasmosis is characterized by dominating of Th-1 type of immune response, followed by develop and progress of Th-2 type. Also the second wave of specific antibodies Ig M synthesis in non-pregnant acute toxoplastic patients was detected for the first time.

**Key words:** toxoplasmosis, clinical manifestations, antibodies, types of immune response.

токсоплазмоз», сокращение — ОТ) имеет большое практическое значение:

— при ОТ во время беременности существует риск развития врожденного токсоплазмоза [6–8];

— ОТ у лиц с тяжелыми проявлениями иммунодефицита протекает крайне тяжело, летальность достигает 80% [2, 9–11];

— примерно в 5% случаев ОТ трансформируется в хронический токсоплазмоз (при отсутствии иммунодефицита), наиболее значимыми проявлениями которого являются женское бесплодие, невынашивание беременности, поражение органа зрения, синдром хронической усталости [12–16].

Мнения о частоте проявлений ОТ различны. В США число случаев клинически значимого первичного заражения токсоплазмами составляет около 15%, сходные данные получены и в России [1, 2, 5]. Вместе с тем, в Норвегии клинические признаки заражения обнаруживались у 62% беременных с сероконверсией [7].

В целом, по мнению большинства исследователей, наиболее частыми проявлениями ОТ являются заднешейная лимфаденопатия. Реже наблюда-

ются изменения со стороны других лимфатических узлов, генерализованная лимфаденопатия, мононуклеозоподобный синдром, легкий диарейный синдром, проявления миозитов, артралгии [12, 16 – 18].

В литературе практически полностью отсутствуют описания развития проявлений болезни во времени. Как правило, авторы ограничиваются констатацией того, что основные симптомы заболевания купируются самостоятельно (лимфаденопатия персистирует до года после заражения), либо описывают динамику специфических антител [1, 2, 5, 14].

### Цель исследования

Дать клинико-лабораторную характеристику острого приобретенного токсоплазмоза у лиц молодого возраста.

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 91 пациент (26 мужчин и 65 женщин, 28,6% и 71,4%, соответственно) с окончательным диагнозом «острый приобретенный токсоплазмоз». Критерием диагноза являлось обнаружение в сыворотке крови пациента специфических Ig M (далее – Ig M-tox) к *T. gondii* при величине экстинции 170% и более. Исследование проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с определением величины экстинции Ig M-tox и концентрации специфических Ig G (далее – Ig G-tox) в МЕ/мл на тест-системе фирмы «F. Hoffmann – La Roche» (Швейцария).

Общеклиническое обследование больных, определение количества лейкоцитов и лимфоцитов проводились по стандартным методикам. Выполнялась рентгенография черепа, околоносовых пазух (по показаниям – магнитно-резонансное исследование или компьютерная томография головного мозга), проводились исследования желудочной секреции, фракционное дуоденальное зондирование с посевом желчи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, исследования желчи, фекалий на простейшие, ультразвуковое исследование внутренних органов.

Из биохимических показателей определяли: содержание билирубина и его фракций, активность АлАТ, АсАТ (на спектрофотометрах «Spectrum» и «Beckman»), тимоловую пробу (унифицированным методом Мак-Лагана), содержание общего белка биуретовым методом и белковых фракций методом электрофореза, протромбиновый индекс (по Квику в модификации В.Н. Туголукова), уровень щелочной фосфатазы, по показаниям – содержание холестерина, глюкозы и другие параметры.

Определяли относительное и абсолютное содержание лимфоцитов, количественное содержа-

ние субпопуляций CD4+, CD8+ на проточном цитометре Facscan фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием прямых моноклональных антител той же фирмы, рассчитывали коэффициент дифференцировки лимфоцитов по отношению CD4+/CD8+ (далее – КД).

Исследовали концентрацию интерлейкина-4 (далее – ИЛ-4), общее содержание интерферона (далее – ИФН<sub>общ</sub>), а также альфа-интерферона (далее – ИФН- $\alpha$ ) и гамма-интерферона (далее – ИФН- $\gamma$ ) методом ИФА с применением отечественных диагностикумов (НПО «Протеиновый контур», ТОО «Цитокин») и биологическим методом. Для исследования реакции лейкоцитов на стимуляцию антигенами оценивали показатели реакции торможения миграции лейкоцитов при стимуляции конкаваланином (далее – РТМЛ-КОНА) по методике Дж. Бендиксен и соавт. (1980) в модификации В.Г. Морозова и В.Х. Хавинсона (1980) и при стимуляции комплексным антигеном токсоплазм (далее – РТМЛ-tox) по той же методике в модификации Ю.И. Буланькова и соавт. (1994). Определяли количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по методу Ю.А. Гриневич и А.Н. Алферова (1981). В качестве факторов неспецифической резистентности макроорганизма, оценивали фагоцитарный показатель (далее – ФП), фагоцитарное число (далее – ФЧ), показатель завершенности фагоцитоза (далее – ПЗФ).

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере IBM Pentium – III в операционной системе Windows XP с использованием приложений MS Office 2000 и Statgraphics pro Win 3.0. Предварительная статистическая обработка была проведена методами описательной статистики и сравнения выборок. Критический уровень достоверности составил  $p < 0,05$ .

Кратность повторного обследования каждого пациента (клинического, серологического, иммунологического) варьировала от 4 до 8 раз, общая продолжительность наблюдения – не менее двух лет.

### Результаты исследования

**Манифестная форма ОТ.** У 38 пациентов в ходе обследования были выявлены достаточно четко очерченные клинические проявления ОТ. Эти пациенты могли описать беспокоящие их проявления, сообщить о времени их появления и развитии в динамике. Такое течение ОТ несколько чаще было обнаружено у женщин ( $p = 0,87$ ).

Длительность заболевания (от предполагаемого начала до постановки диагноза) варьировала от 5 недель до 4 месяцев, составляя в среднем  $7,4 \pm 2,2$  недели. Частота основных клинических проявлений у этих пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1  
Частота основных проявлений у больных с клинически выраженным течением острого токсоплазмоза

Клинические проявления	Частота (n = 38)	
	абс.	%
1. Начало острое / постепенное	9/29	23,7/76,3
2. Лихорадка, всего	9	23,7
3. Периферический лимфаденит в период разгара, всего	38	100
4. Мезаденит в начальном периоде / в период разгара	14/34	36,8/89,5
5. Сроки появления лимфаденита при остром начале болезни:		
– первые трое суток	3	33,3*
– 4 – 7-е сутки	4	4,44*
– позже 7-х суток	2	22,3*
6. Частота артралгий:		
– появление в первые трое суток	5	27,8*
– появление на 4-е сутки и позже	13	72,2*
7. Частота миалгий:		
– появление в первые трое суток	16	76,2*
– появление на 4-е сутки и позже	5	23,8*

\* – показатель рассчитан по отношению к числу пациентов, имевших данный признак.

В 23,7% случаев (9 наблюдений) заболевание начиналось остро, с проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации (повышение температуры тела до фебрильных цифр, головная боль, слабость, озноб). В 16% случаев заболевание манифестировало клиникой диарейного синдрома на фоне невыраженной интоксикации (6 случаев).

Однако чаще всего болезнь развивалась постепенно: у 76,3% больных первым симптомом, обращавшим на себя внимание, было увеличение одного или нескольких периферических лимфатических узлов при полном отсутствии признаков интоксикации.

Лихорадка продолжалась дольше 3 суток у 1/3 пациентов и купировалась к 6 – 7-му дню. В эти же сроки исчезали признаки диареи. К концу первой недели болезни у 84% больных появлялись умеренно выраженные постоянные боли в мышцах верхних и нижних конечностей, у 72% – летучие боли в суставах, несущих повышенную нагрузку: голеностопных, коленных, лучезапястных. Болевой синдром не сопровождался клинико-лабораторными признаками воспаления. Лимфаденит был обнаружен у всех пациентов, в 84% случаев (32 пациента) процесс затрагивал более 2 групп периферических лимфатических узлов. У 89,5% обследованных

(34 пациента) наблюдался мезаденит в сочетании с увеличением печени. Гепатолиенальный синдром выявлен у всех пациентов.

Поражение сердечно-сосудистой системы, проявлявшееся умеренной тахикардией и электрокардиографическими признаками слабо выраженных нарушений сердечного ритма, зарегистрировано у 14 пациентов (36,8%).

Острый хориоретинит наблюдали у двух больных, поражение органа зрения в обоих случаях сочеталось с субфебрильной лихорадкой, болями в суставах, увеличением шейных и подмышечных лимфатических узлов, признаками мезаденита, увеличением печени.

В период разгара заболевания только у одного пациента был выявлен лейкоцитоз ( $9,8 \times 10^9 / \text{л}$ ), в остальных случаях – нормоцитоз или тенденция к лейкопении (в среднем  $3,7 \pm 0,66 \times 10^9 / \text{л}$ ), относительный лимфоцитоз имел место у 35 пациентов (92%). В 8 случаях (21,1%) обнаружены широкоплазменные лимфоциты, в трех – атипичные мононуклеары (от 4 до 8%). Ни в одном из наблюдений не выявлено лабораторных признаков цитолиза гепатоцитов и нарушения функций печени.

Не обнаружено статистически достоверных различий в частоте отдельных симптомов в зависимости от пола и возраста пациентов.

У обследованных пациентов была прослежена длительность основных симптомов и признаков заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Продолжительность основных проявлений при клинически выраженном течении острой стадии токсоплазмоза (в днях,  $X \pm m_x$ )

Клинические проявления	Продолжительность		
	Всего	Мужчины	Женщины
1. Продолжительность лихорадки:			
– выше 38,5°C	2,6 ± 1,57	2,3 ± 1,35	2,9 ± 1,24
– субфебрильной	4,2 ± 1,36	4,2 ± 1,36	4,1 ± 1,47
2. Продолжительность головной боли	19,4 ± 11,32	12,8 ± 9,38	21,4 ± 8,53
3. Продолжительность диарейного синдрома	4,3 ± 2,47	4,3 ± 1,23	4,3 ± 1,16
4. Продолжительность лимфаденита (кроме мезаденита)	43,4 ± 12,57	41,2 ± 10,30	46,3 ± 11,39

\* – статистическая достоверность различий  $p < 0,05$ .

Таблица 3

**Показатели иммунной системы  
у больных с острой стадией токсоплазмоза  
в сравнении с лицами, не инфицированными  
токсоплазмами, (X±mх)**

Показатели	Острый токсоплазмоз (разгар)	Не инфицированные токсоплазмами
1. Лимфоциты (абс, × 10 <sup>9</sup> /л)	1,89 ± 0,05 /*	1,62 ± 0,05
2. CD4+ (абс, × 10 <sup>9</sup> /л)	0,58 ± 0,02	0,60 ± 0,02
3. CD8+ (абс, × 10 <sup>9</sup> /л)	0,57 ± 0,03 */**	0,33 ± 0,03
4. CD4+ /CD8+ (КА)	0,95 ± 0,33 /*	1,76 ± 0,29
5. ИФН общ (пг/мл)	3568,3 ± 194,4 /*	2142,3 ± 96,6
6. ИФН-α (пг/мл)	1730,4 ± 197,1	1808,0 ± 93,3
7. ИФН-γ (пг/мл)	1776,3 ± 112,1/**	343,4 ± 92,3
8. ФП (%)	94,6 ± 3,14	90,6 ± 3,51
9. ФЧ	23,7 ± 2,21	20,3 ± 3,21
10. ПЗФ (%)	16,0 ± 2,03 /*	21,1 ± 2,12
11. ЦИК (ЕД)	94,3 ± 5,19	93,0 ± 6,22
12. РТМЛ-тох (%)	74,5 ± 2,33	72,1 ± 2,32
13. ИЛ-4 (пг/мл)	421,3 ± 31,19 /**	113,3 ± 42,4

\* – p<0,05; \*\* – p<0,01 – сравнение с неинфицированными токсоплазмами.

Наиболее быстро исчезали признаки общей инфекционной интоксикации и диарейного синдрома (в течение первой недели заболевания). В тех случаях, когда у больных обнаруживалось увеличение печени и/или селезенки, оно сохранялось весь период наблюдения (до 2 лет). У женщин признаки мезаденита сохранялись более 2 месяцев, у мужчин мезаденит купировался достоверно раньше – в течение месяца (p<0,05). Более полутора месяцев сохранялись признаки воспаления периферических лимфатических узлов.

Особенностей в продолжительности признаков заболевания в зависимости от характера начала болезни (острое, постепенное) не выявлено.

В периферической крови длительное время сохранялся относительный лимфоцитоз, у 16 пациентов (45,7%) этот показатель не нормализовался в течение года от начала заболевания, составляя в среднем 41,3±6,6%. Широкоплазменные лимфоциты и атипичные мононуклеары исчезли из периферической крови пациентов к концу первого месяца заболевания.

*Субклиническая форма ОТ.* У 53 пациентов с величинами экстинции Ig M-tox в сыворотке крови более 170% не удалось выявить в анамнезе наличие клинических проявлений ОТ. Эти больные не предъявляли активных жалоб, и выявление у них признаков острой стадии приобретенного токсоплазмоза носило случайный характер.

При углубленном обследовании этих пациентов обнаруживали незначительное увеличение печени (84,7%), одновременное увеличение печени и селезенки регистрировалось в 30% случаев.

Вторым по частоте признаком являлась лимфаденопатия (у 79,5% обследованных), выражавшаяся в умеренном увеличении и уплотнении шейных, подмышечных лимфатических узлов без признаков острого воспаления. Признаки острого поражения периферических и мезентериальных лимфатических узлов, артралгии, миалгии не выявлены, отсутствовали нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (субъективно, клинически и по данным ЭКГ).

У всех пациентов наблюдали нормоцитоз, в 85% случаев зарегистрирован относительный лимфоцитоз (до 60%). Атипичные мононуклеары обнаружены у 2 пациентов. Лабораторных признаков цитолиза гепатоцитов не было выявлено.

*Некоторые показатели иммунной системы у больных ОТ.* У 76 пациентов в динамике были изучены некоторые показатели иммунной системы. Результаты первичного иммунологического обследования в сравнении с пациентами, не инфицированными токсоплазмами, приведены в таблице 3.

При ОТ в ранние сроки заболевания наблюдался достоверный рост количества за счет увеличения числа CD8+, что сопровождалось значительным снижением коэффициента дифференцировки лимфоцитов. В системе интерферона наблюдали достоверное увеличение концентрации общего интерферона за счет ИФН-γ при равных концентрациях ИФН-α, отмечен также достоверный, но менее выраженный рост концентрации ИЛ-4.

Фагоцитарный показатель и фагоцитарное число также имели тенденцию к увеличению, что, однако, сопровождалось незначительным снижением показателя завершенности фагоцитоза (p=0,15–0,24).

Сравнение изученных показателей у пациентов с клинически более выраженным течением острой стадии с таковыми у лиц, у которых это заболевание не вызывало заметного ухудшения здоровья, показало, что в организме человека наблюдали одинаковые по направленности и степени иммунологические сдвиги.

Выявлено, что в динамике при ОТ наблюдается длительное постепенное уменьшение числа лимфоцитов со снижением CD8+, ростом CD4+, значительное снижение концентрации общего интерферона, преимущественно за счет ИФН-γ. Ди-

намика ИЛ-4 характеризовалась незначительным увеличением концентрации вплоть до 22 – 26-й недели с последующим снижением.

К концу периода иммунологического мониторинга (12 месяцев от начала исследования) большинство показателей, характеризующих типы иммунного ответа, не отличались от показателей в группе лиц, не инфицированных токсоплазмами (табл. 4).

Таблица 4

**Некоторые показатели иммунной системы больных острым токсоплазмозом через 12 месяцев в сравнении с показателями лиц, не инфицированных токсоплазмами (X±m<sub>x</sub>)**

Показатели / Контингенты	Острый токсоплазмоз	Не инфицированные токсоплазмами
1. Лимфоциты (%)	38,2±3,26*/*	27,7±0,75
2. Лимфоциты (абс, × 10 <sup>9</sup> /л)	1,62±0,03	1,62±0,05
3. CD4+ (абс, × 10 <sup>9</sup> /л)	0,63±0,06	0,60±0,02
4. CD8+ (абс, × 10 <sup>9</sup> /л)	0,53±0,04	0,33±0,03
5. CD4+ /CD8+ (КД)	1,58±1,05	1,76±1,39
6. ИФН <sub>общ</sub> (пг/мл)	3568±194,4 */*	2142±96,6 */*
7. ИФН-α (пг/мл)	1595,2±182,4	1808,0±93,3
8. ИФН-γ (пг/мл)	1700±139,4 */*	343,4±92,3
9. ФП (%)	92,5±3,13	90,6±3,51
10. ФЧ	18,3±2,23	20,3±3,21
11. ПЗФ (%)	17,1±2,13	21,1±2,12
12. ЦИК (ЕД)	91,9±5,6	93,0±6,22
13. РТМЛ-КОНА (%)	89,1±3,41	84,6±5,11
14. РТМЛ-tox (%)	83,5±2,16 */*	72,1±2,32
15. ИЛ-4 (пг/мл)	198,4±12,1 */*	113,3±42,38

\*/ – p<0,05; числитель – в сравнении с неинфицированными токсоплазмами, знаменатель – сравнение с латентной формой хронической стадии.

Достоверно более высокими оставались относительное число лимфоцитов, концентрация ИФН<sub>общ</sub> и ИФН-γ, концентрация ИЛ-4 также оставалась достоверно более высокой (p = 0,03).

**Динамика специфических антител.** Выявлено два основных варианта динамики Ig M-tox и один – Ig G-tox, общий для обоих вариантов динамики Ig M-tox.

Первый вариант динамики Ig M-tox характеризовался быстрым (в течение 3 – 5 недель) нарастанием величины экстинции до пика, наличием «стационарной фазы» в течение 4 – 6 недель с последующим снижением показателя ниже порога чувствительности в течение 5 – 7 недель (у 30 пациентов, 73,1%).

Второй вариант динамики Ig M-tox (у 11 человек, 26,9%) характеризовался тем, что после достижения стационарной фазы наблюдалось кратковременное (в течение 1 – 2 недель) снижение величины экстинции примерно на 25-30% от пикового уровня с последующим повторным нарастанием. Второй пик на 10 – 15% ниже первого, и его стационарная фаза продолжалась 6 – 7 недель. Последующее снижение величины экстинции было медленным, Ig M-tox продолжали определяться до 12 месяцев после заражения. Этот вариант динамики Ig M-tox наблюдали достоверно реже (p = 0,0001).

Динамика Ig G-tox сходна с динамикой первого варианта динамики Ig M-tox, но пиковые концентрации достигались позже, стационарная фаза продолжалась более 8 недель. Снижение концентрации Ig G-tox начиналось значительно позже, чем величины экстинции Ig M-tox (не ранее 20 недель).

В сроках 7 – 9 месяцев от начала заболевания количество циркулирующих Ig M-tox прогрессивно снижалось, и данный показатель становился отрицательным в 99% случаев к исходу 12 месяцев от начала болезни (ниже порога чувствительности ИФА). К этому же времени концентрация Ig G-tox также снижалась, оставаясь все же значительно выше порога чувствительности реакции. Позднее концентрация Ig G-tox продолжала понижаться до 15 – 30 МЕ/мл.

Максимальная длительность обнаружения специфических Ig M-tox в концентрациях выше порогового уровня чувствительности не превышала 13 месяцев от начала болезни. Концентрация же Ig G-tox в дальнейшем характеризовалась волнообразностью, при этом никакой корреляции с состоянием пациентов не обнаружено.

У 70% пациентов Ig M-tox переставали определяться в течение первых 4 месяцев с момента заболевания. Не было получено корреляции между динамикой специфических иммуноглобулинов, выраженностью клинических проявлений и сроками купирования симптомов ОТ.

Анализ данных серологического мониторинга, проведенного у пациентов с субклинической формой ОТ, показал, что в этой группе обследованных сроки исчезновения специфических антител класса Ig M были несколько короче, но только по отношению к длительности наблюдения (отсутствие точки отсчета).

**Отдаленный катамнез.** Все обследованные находились под динамическим наблюдением не менее двух лет. Никто при осмотре через 2 года не предъявлял жалоб, характерных для хронического токсоплазмоза, не было также отмечено увеличения заболеваемости или особенностей переносимых за период наблюдения интеркуррентных заболеваний.

У всех пациентов отмечались признаки лимфаденопатии: периферические лимфатические узлы,

которые были поражены в период разгара заболевания, оставались несколько увеличенными, плотными, безболезненными. Ни у одного из пациентов не отмечали признаков мезаденита, исчезли проявления гепатолиенального синдрома. Показатели периферической крови были в пределах физиологической нормы.

У двух пациентов с выявленными очагами хориоретинита рецидивов заболевания за период наблюдения не выявлено.

### Обсуждение

Показано, что в большинстве случаев (58,3%) инфицирование *T. gondii* в условиях отсутствия иммунодефицита не приводило к появлению симптомов, нарушающих работоспособность пациента и заставляющих его обращаться за медицинской помощью.

В 41,7% случаев реакция макроорганизма на инфицирование токсоплазмами имела достаточно четко очерченные клинические проявления.

При этом ОТ в большинстве случаев (76,3%) характеризовалась постепенным началом. Ведущим признаком заболевания являлся лимфаденит с последующим присоединением умеренно выраженного синдрома общей интоксикации. Значительно реже (23,7%) заболевание начиналось с повышения температуры тела выше 38,5°C, головных болей, озноба, в 16% случаев — с клинических проявлений острого энтерита, гастроэнтерита.

Период разгара (со второй недели болезни, продолжительностью 2–3 недели) характеризовался значительным уменьшением признаков общей интоксикации, исчезновением диарейного синдрома, а также прогрессированием признаков лимфаденита, мезаденита, гепатолиенального синдрома, присоединением поражений опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, реже — органа зрения. В ряде случаев развивались лабораторные признаки мононуклеозоподобного синдрома.

С третьей — четвертой недели заболевание переходило в период затухания клинических проявлений, характеризовавшийся отсутствием признаков общей интоксикации, наличием персистирующей лимфаденопатии, мезаденита, гепатолиенального синдрома, исчезновением лабораторных признаков мононуклеозоподобного синдрома при сохранении у части больных относительного лимфоцитоза.

Начальный период и период разгара ОТ характеризовался доминированием Th1-типа иммунного ответа: значительным ростом количества CD8+, концентраций общего интерферона и ИФН-γ. К 8–10-й неделе после заражения также достоверно возрастала концентрация ИЛ-4, что, с учетом достижения в эти же сроки пиковых концентраций Ig M-tox, отражало начало развития Th2-типа им-

мунного ответа. В пользу такой интерпретации полученных данных свидетельствовало также совпадение времени достижения пиковых концентраций ИЛ-4 и субмаксимальных концентраций Ig G-tox.

Выявлены корреляционные связи между показателями клеточного иммунитета, интерферонового и цитокинового статуса, которые отражали дисбаланс формирования иммунного ответа с прогрессированием развития Th2-типа, обеспечивающего, с одной стороны, ограничение цитотоксических эффектов, а с другой — способствующих персистенции токсоплазм. Установлена положительная связь ( $\text{Can. Corr.} = 0,04$ ) между концентрацией ИЛ-4 и CD4+ и обратная — с CD8+ ( $\text{Can. Corr.} = -0,03$ ). Корреляция между концентрацией ИФН-γ и CD8+, ИФН-γ и CD4+ была прямо противоположной. Эти результаты могут отражать наличие антигенемии в начальном периоде острой стадии токсоплазмоза, процессинг антигена антиген-представляющими клетками, активацию и стимуляцию пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, а также участие других цитокинов в иммунопатогенезе приобретенного токсоплазмоза у человека. При этом антигенемия, вероятно, является кратковременной, так как количество ЦИК в периферической крови больных ОТ не отличалось от неинвазированных токсоплазмами лиц.

Можно предполагать, что, независимо от степени выраженности клинических проявлений, первая встреча с токсоплазмами (ОТ) у иммунокомпетентных лиц заканчивается формированием нестерильного иммунитета при отсутствии социально значимых нарушений функции органов и систем. Дальнейшее течение инфекционного процесса в первую очередь определяется состоянием иммунной системы макроорганизма.

### Выводы

Острый приобретенный токсоплазмоз у иммунокомпетентных лиц молодого возраста в 58,3% случаев протекает без субъективных проявлений, при обследовании у 84,7% пациентов отмечается увеличение печени (без нарушения функции), признаки полилимфаденопатии у 79,5%, у 80% — относительный лимфоцитоз (субклиническая форма острой стадии токсоплазмоза).

У 2/3 остальных больных ОТ характеризуется постепенным началом, признаками лимфаденита и умеренно выраженным синдромом общей интоксикации. В период разгара наблюдается присоединение поражений опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, уменьшение интоксикации, наличие в крови атипичных мононуклеаров в 21,1% случаев.

Начальный этап ОТ характеризуется доминированием Th1-типа иммунного ответа (значи-

тельный рост количества CD8+, концентрации общего интерферона и ИФН- $\gamma$ ). С 8–12-й недели возрастает концентрация ИЛ-4, начинается прогрессирующее снижение концентрации ИФН- $\gamma$ . Это отражает развитие и прогрессирование Th2-типа иммунного ответа, обуславливающего персистенцию токсоплазм.

Помимо типичной для большинства инфекционных заболеваний динамики специфических Ig M, в 26,9% случаев после достижения стационарной фазы наблюдается кратковременное (в течение 1–2 недель) снижение величины экстинции примерно на 25–30% от пикового уровня с последующим повторным нарастанием. Второй пик на 10–15% ниже первого и его стационарная фаза продолжается 6–7 недель.

#### Литература

1. Montoya, J. Infection due to *Toxoplasma gondii* / J. Montoya, J.S. Remington // Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R.'s Principles and practice in infectious diseases. – 5th ed. – New-York: Chirchill Livingstone, 2000. – P. 2858–2888.
2. Food-related illness and death in the United States / Mead P.S. [et al.] // Emerg. Inf. Dis. – 2002. – Vol. 5, № 5. – P. 1–24.
3. Лобзин, Ю.В. Проблема токсоплазмоза в мегаполисе: пути решения / Ю.В. Лобзин, В.В. Васильев // Материалы Региональной науч. конф. «Фундаментальная наука и клиническая медицина». – СПб: НИИ АиГ, 2007. – С. 34.
4. Токсоплазмоз: современные диагностические и лечебные подходы: учебное пособие / Ю.В. Лобзин [и др.]. – СПб, 2009. – 55 с.
5. *Toxoplasma gondii* Infection in the United States: Seroprevalence and risk factors / J.L. Jones [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2001. – Vol. 154, № 4. – P. 357–365.
6. Васильева, И.С. Врожденный токсоплазмоз (риск развития, профилактика): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. / И.С. Васильева. – СПб: СПбГПМА, 2002. – 162 с.
7. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women / P.A. Jenum [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1998. – Vol. 36, № 10. – P. 2900–2906.
8. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests / M.H. Bessieres [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2001. – Vol. 94, № 1. – P. 37–45.
9. Pulmonary toxoplasmosis in HIV-infected patients: usefulness of polymerase chain reaction and cell culture / I. Lavrard [et al.] // Eur. Respir. J. – 1995. – Vol. 8, № 5. – P. 697–700.
10. Wreghitt, T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of donor-acquired *Toxoplasma gondii* infection in transplant patients / T. Wreghitt // J. Infect. – 1995. – Vol. 31, № 3. – P. 253–254.
11. Prospective study of toxoplasma reactivation by polymerase chain reaction in allogeneic stem-cell transplant recipients / S. Bretagne [et al.] // Transpl. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 2, № 3. – P. 127–132.
12. Казанцев, А.П. Токсоплазмоз / А.П. Казанцев. – Л.: Медицина, 1985. – 168 с.
13. Васильев, В.В. Прогноз нарушений репродуктивной функции у женщин, больных хроническим токсоплазмозом / В.В. Васильев, М.Н. Кутарева // Сибирский мед. журн. – 2008. – Т. 82, № 7. – С. 59–62.
14. Барановская, Е.И. Латентно протекающие инфекции при спонтанных абортах и неразвивающейся беременности / Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2001. – № 6. – С. 42–44.
15. Palmer, B.S. Meta-analysis of three case controlled studies and an ecological study into the link between cryptogenic epilepsy and chronic toxoplasmosis infection / B.S. Palmer // Seizure. – 2007. – Vol. 16, № 8. – P. 657–663.
16. Васильев, В.В. Приобретенный токсоплазмоз у лиц молодого возраста (патогенез, диагностика, лечение и военно-врачебная экспертиза): дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.10: защищена 03.04.03.: утв. 04.07.03 / В.В. Васильев. – СПб, 2003. – 319 с.
17. Lin, M.H. Specificity of the histopathological triad for the diagnosis of toxoplasmic lymphadenitis: polymerase chain reaction study / M.H. Lin, T.T. Kuo // Pathol. Int. – 2001. – Vol. 51, № 8. – P. 619–623.
18. Heitman, B. Infectious disease causes of lymphadenopathy: localized versus diffuse [Differential Diagnosis] / B. Heitman, A. Irizarry // Lippincotts Prim. Care – 1999. – Vol. 3, № 1. – P. 9–38.

Контактная информация:

В.В. Васильев тел.: 8-921-940-93-84; e-mail: vcubed@yandex.ru