

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

of important circumstances is set. In particular high antibodygenesis anti-toxo IgG and proof seroconversion of IgG to T. gondii in combination with high antibodygenesis anti-CMV IgG, anti-HSV IgG, anti-EBV IgG for 1/3 women promote the risk of unmaturing of pregnancy.

10 % pregnant with educed on a background toxoplasmosis by IgM to CMV, HSV, EBV and even in the case of positive PCR of blood had wretched clinical symptoms, without regard to laboratory indexes which do not eliminate infecting in the moment of present pregnancy.

Indexes of subzero avidity of anti-CMV IgG, anti-HSV IgG in 3,3 % pregnant can be kept during all pregnancy and even after births.

For children, born from mothers, infected toxoplasmes, CMV, HSV, EBV, it is impossible to define the veritable level of anti-toxo IgG due to the presence of simultaneous antibodygenesis of maternal IgG to the corresponding causative agents. It does not give to possibility adequately to forecast influence of the indicated pathogens on development new-born.

Key words: *toxoplasmosis, cytomegaloviral infection, herpetic infection, Epstein-Barr-viral infection, pregnancy.*

Отримано 17.12.2013 р.

© Грижак І.Г., 2014
УДК 616-071+616.993.192.1

І.Г. Грижак

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ

Івано-Франківський національний медичний університет

Обстежено 20 пацієнтів у IV стадії ВІЛ-інфекції із клінічними проявами менінгіту або менінгоенцефаліту на наявність протитоксоплазмозового IgG в лікворі і сироватці крові в тест-системі ІФА «DIA-Toxo-IgG» (Україна) і розроблено алгоритм діагностики токсоплазмозного енцефаліту. Встановлено, що присутність антитіл до токсоплазм у лікворі і одночасно в крові є достатнім підтвердженням токсоплазмозної природи ураження ЦНС, а відсутність їх у лікворі за наявності у крові – заперечує діагноз церебрального токсоплазмозу.

Ключові слова: *ВІЛ-інфекція, церебральний токсоплазмоз, лабораторна діагностика.*

Токсоплазмоз – це опортуністичне паразитарне захворювання, що викликається *Toxoplasma gondii*. Збудник проявляє здатність інвазувати будь-які органи і тканини організму: центральну нервову систему (ЦНС), очі, міокард, легені, печінку, селезінку, лімфа-

тичні вузли, кишечник, нирки, надниркові залози, щитоподібну залозу, репродуктивні органи, плід тощо [1, 2]. Тяжкі СНІД-індикаторні форми захворювання притаманні хворим з рівнем CD4+Т-лімфоцитів < 100 в 1 мкл крові [2, 3].

У клінічному протоколі для Європейського регіону (куди входять країни Західної і Східної Європи, в т.ч. Україна, Росія, а також інші держави СНД) дано алгоритм діагностики церебрального токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих осіб, який ґрунтується на таких критеріях:

клінічні симптоми, що дозволяють запідозрити токсоплазмоз: порушення свідомості, лихоманка, судоми, біль голови, вогнищеві неврологічні симптоми (загальмованість, парези і паралічі черепних нервів, рухові розлади, порушення координації рухів, випадіння полів зору, афазія);

зазначена симптоматика має тенденцію до прогресування;

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ) виявлені множинні кільцеподібні вогнища;

якщо КТ і МРТ недоступні, проводять серологічні тести на антитіла до *T. gondii* (визначають тільки IgG);

при підозрі на токсоплазмоз оцінюють ефективність пробного лікування;

біопсія головного мозку повинна розглядатися тільки в тому разі, якщо 2-хтижневий курс лікування не дав позитивних результатів;

діагноз підтверджується гістологічним дослідженням тканин головного мозку, які отримані при біопсії [4].

Вищеописана діагностика доволі неоднозначна і складна в клінічній практиці. Симптоматика уражень ЦНС не є специфічною і може спостерігатися не тільки при токсоплазмозі, але й криптококозі, туберкульозі чи герпесвірусних ураженнях мозку. Томографічно у речовині головного мозку не завжди виявляють характерні кільцеподібні накопичення контрасту, а при туберкуломах головного мозку можливі кільцеподібні утворення. Практика визначення IgG проти *T. gondii* в сироватці крові виявляє інфікованість токсоплазмами, яка притаманна 30-70 % населення України, тому не може бути надійним діагностичним критерієм. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів токсоплазмоз мозку здебільшого розвивається як реактивація хронічної інфекції, тому тест авідності антитіл, який при цьому сягає високих значень, не має діагностичного значення. На тлі вираженого імунодефіциту синтез IgM ослаблений, тому він не з'являється в сироватці крові при загостренні хронічного токсоплазмозу, а подекуди й при гострому інфікуванні [5, 6]. Багато клініцистів покладаються на полімеразно-ланцюгову реакцію (ПЛР) для визначення ДНК *T. gondii* в крові і в лікворі, однак їх можна виявити тільки у 30-50 % хворих із активним токсоплазмозом [3, 7, 8].

У тих випадках, коли достовірних підтверджень або заперечень токсоплазмозної етіології не отримано, клініцисти застосовують пробне лікування протитоксоплазмозними препаратами упродовж двох тижнів. Якщо ефект від лікування отримано, то діагноз підтверджується, а коли ефект відсутній – заперечується. Головним недоліком терапії *ex juvantibus* є те, що вона є лікуванням навмання й не раз супроводжується втратою дорогоцінного часу. Як впливає з протоколу, після невдалої пробної терапії рекомендовано біопсію головного мозку, однак, ця процедура навряд чи оправдана, зважаючи на її складність. Отже, на сьогодні проблема покращення діагностики токсоплазмозного енцефаліту залишається відкритою і актуальною.

Мета роботи: вивчити інформативність присутності анти-*T. gondii* класу IgG в лікворі і в крові для диференційної діагностики церебрального токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих осіб.

Пацієнти і методи

Обстежено 20 пацієнтів у IV стадії ВІЛ-інфекції, віком 31-44 роки, із клінічними проявами менінгіту або менінгоенцефаліту, які перебували на лікуванні у стаціонарному відділенні центру профілактики і боротьби зі СНІДом Івано-Франківської області. Кожному пацієнту проводилися загально-клінічні обстеження, дослідження крові на антитіла класів IgM, IgG до TORCH-інфекцій (цитомегаловірусна, герпетична, токсоплазмозова інфекції); проводилась діагностична люмбальна пункція, загальний аналіз ліквору, бактеріоскопія на мікобактерії туберкульозу (МБТ) і криптококи, посів ліквору на мікрофлору і криптококи, визначення IgG проти токсоплазм; ПЛР на визначення ДНК герпесвірусів, мікобактерії туберкульозу, токсоплазм у лікворі, КТ або МРТ головного мозку. Всі серологічні дослідження проводилися в тест-системах імуноферментного аналізу (ІФА) виробництва ПрАТ НВК «ДіапрофМед» (Україна).

Результати досліджень та їх обговорення

Обстежено 20 осіб у IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції (14 чоловіків і 6 жінок) із явищами менінгіту та менінгоенцефаліту на предмет підтвердження чи виключення токсоплазмозної етіології захворювання. У підсумку комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворим встановлено такі діагнози: прогресуюча поліфокальна лейкоенцефалопатія – 1, гнійний менінгіт – 7, туберкульозний менінгіт – 1, криптококовий менінгіт – 1, криптококовий менінгіт у поєднанні з гнійним менінгітом – 1, герпесвірусний (I типу) енцефаліт – 2, вогнищевий церебральний токсоплазмоз – у 10. Причому вогнищевий токсоплазмозний енцефаліт був монопатологією тільки у 3 пацієнтів, а в інших 7 поєднувався з патологією ЦНС, яка була спричинена іншими етіологічними чинниками: криптококовим менінгітом – 2, абсцесом головного мозку – 1, гнійним менінгітом – 2, прогресуючою поліфокальною лейкоенцефалопатією – 1, Епштейна-Барр-вірусним енцефалітом та криптококовим менінгітом – 1. В останньої пацієнтки токсоплазмозний енцефаліт виявився серонегативним (в крові специфічні IgG та IgM були відсутні).

Як видно з представлених у таблиці 1 даних, в результаті дослідження крові на предмет наявності протитоксоплазмозних IgG їх виявлено у 12 пацієнтів в концентраціях 58-176 МО/мл, у середньому (121,75±7,68) МО/мл, IgM в жодного не було. У цій

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

групі серопозитивних пацієнтів тільки в 4 (30,77 %) підтверджено токсоплазмоз мозку характерною томографічною картиною вогнищ у головному мозку, а присутністю антитіл в лікворі у 9 (69,23 %). Заперечено діагноз токсоплазмозу мозку у 4 (30,77 %) серопозитивних осіб завдяки відсутності антитіл у лікворі. Отже, спираючись на наявність антитіл до токсоплазм тільки в сироватці крові, можна гіпердіагностувати токсоплазмоз мозку у 4 (30,77 %) пацієнтів із зазначених 13 серопозитивних пацієнтів, а томографічні дослідження призводять до гіподіагностики, залишаючи поза увагою 5 (55,56 %) осіб із токсоплазмозом мозку, що супроводяться «нехарактерними» змінами у речовині головного мозку. Навпаки, дослідження ліквору на присутність протитоксоплазмозових IgG в лікворі володіло 100 % доказовістю стосовно підтвердження і заперечення

токсоплазмозу мозку у серопозитивних на токсоплазмоз осіб.

Оскільки присутність протитоксоплазмозових антитіл у лікворі достовірно підтверджує токсоплазмозну природу енцефаліту, проаналізовано феномен появи специфічного IgG в лікворі. Так, у 9 пацієнтів, які мали серологічні та клініко-інструментальні підстави до діагнозу церебрального токсоплазмозу, були присутні специфічні IgG в лікворі в різних концентраціях. З даних, які представлені в таблиці 1, видно, що рівні протитоксоплазмозових IgG у їхньому лікворі були в межах 15-165 МО/мл (в середньому – $(92,44 \pm 8,15)$ МО/мл, що порівняно із рівнем у крові $(121,75 \pm 7,68)$ МО/мл становило 0,75 частку ($t=2,617$, $p<0,05$). Причому у всіх пацієнтів, в яких були присутні антитіла в лікворі, були вони і в крові. Це говорить про неможливість ізольованої появи антитіл в лікворі за відсутності їх у крові.

Таблиця 1

Результати порівняльного тестування сироватки крові і ліквору ВІЛ-інфікованих пацієнтів з підозрою на токсоплазмозний енцефаліт в тест-системі «DIA-Toxo-IgG»

№ хворого	Проба (I і II*)	Результати ІФА сироватки крові					Результати ІФА ліквору					Підтвердження Т***
		МО/мл	розведення				МО/мл	розведення				
			1/50	1/100	1/200	1/400		1/10	1/20	1/40		
		ОЩ/cut off**					ОЩ/cut off					
1	I	160	16,2	15,8	14,3	11,3	102	12,7	11,0	10,6	Так	
2	I	155	15,7	13,1	12,1	11,4	160	19,6	14,7	16,1	Так	
3	I	175	17,6	15,3	13,2	9,6	165	17,6	17,9	16,7	Так	
	II						132	15,3	14,9	13,5		
4	I	167	16,8	16,8	16,0	15,7	116	14,3	12,0	11,9	Так	
5	I	176	17,5	16,9	15,9	14,8	148	16,9	16,7	15,0	Так	
6	I	58	6,3	3,1	1,4	0,3	0					
7	I	<20	0,2	0,05	0,06	0,02	0	0,1	0,1	0,08	Ні	
8	I	<20	0,07	0,05	0,04	0,06	0	0,2	0,1	0,2	Ні	
9	I	<20	0,012	0,009	0,008	0,009	0	0,07	0,05	0,05	Ні	
10	I	70	12,9	12,2	11,8	10,5	0	0,05	0,04	0,04	Ні	
11	I	>100					51	13,2	11,8	10,3	Так	
	II	>100					127	14,8	14,2	12,9		
12	I	<20					0	0,04	0,03	0,04	Ні	
13	I	154	15,5	15,1	13,1	11,2	0	2,0	0,8	0,2	Ні	
14	I	<20					0	0,05	0,05	0,05	Ні	
15	I	<20					0	0,06	0,07	0,06	Ні	
16	I	<20					0	0,1	0,5		Так	
17	I	<20					0	0,05	0,05	0,04	Ні	
18	I	85	8,1	7,6	6,9	5,9	15	2,6	1,3	0,5	Так	
19	I	88	8,4	8,2	7,7	7,2	43	5,1	3,8	2,2	Так	
20	I	73	7,2	7,0	6,4	5,8	32	4,3	2,7	1,5	Так	

Примітки: * – інтервал між взяттям I і II проби – 12-14 днів.

** – співвідношення оптичної щільності зразка до максимального негативного значення контролю (ОЩ/cut off) більше 1,0 говорить про позитивний результат, а менше 1,0 - негативний.

***-Т – підтвердження діагнозу токсоплазмозу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проте в діагностиці серонегативного токсоплазмозу дослідження ліквору і крові на наявність антитіл не може бути інформативним. В цьому разі визначальними є томографічні дослідження і ефект від пробної протитоксоплазмозової терапії. Так, у пацієнтки № 16 (табл. 1) виявлено на КТ характерні кільцеподібні накопичення контрастної речовини в головному мозку з перифокальною запальною інфільтрацією, що дало підстави діагностувати ймовірний гострий серонегативний токсоплазмозний енцефаліт. Результат ПЛР на ДНК токсоплазм у неї – негативний. Після двотижневого курсу протитоксоплазмозної терапії на контрольній КТ виявлено виражену позитивну динаміку, яка підтвердила встановлений діагноз.

Додатковим діагностичним дослідженням є ПЛР на визначення ДНК токсоплазм у лікворі. Серед 10 обстежених пацієнтів із підтвердженим токсоплазмозом тільки у 2 (20,0 %) хворих була присутньою ДНК токсоплазм у лікворі. Низька діагностична цінність даного дослідження пов'язана з внутрішньоклітинним розташуванням паразита. Відносно невелика кількість ДНК, що з'являється в міжклітинному просторі, ймовірно руйнується ферментом ДНК-азою. Проникненню ДНК токсоплазм у ліквор сприяє масивність і множинність токсоплазмозних вогнищ та близькість їх розташування до лікворопровідних шляхів.

Звертає на себе увагу той факт, що в 4 осіб (№ 1, 4, 5, 11), в лікворі яких також були присутні специфічні IgG, діагноз токсоплазмозу не був своєчасно виставлений. У них були взяті до уваги тільки дані КТ головного мозку, де не було характерних вогнищевих змін з кільцеподібним накопиченням контрасту, а результатам серологічного дослідження ліквору не надано значення. Троє з цих пацієнтів померли, так і не отримавши протитоксоплазмозової терапії, а ще в одній хворій через 1 місяць після виписки розвинувся токсоплазмозний множинний хоріоретиніт зі значним зниженням зору. У зв'язку з цим слід анамнестично визнати, що у зазначених чотирьох пацієнтів мав місце токсоплазмоз мозку як недіагностована коморбідна патологія, поряд із гнійним менінгітом – у 2 (№ 4, 5), гнійним менінгоенцефалітом – у 1-ї пацієнтки (№ 11) та прогресуючою багатовогнищевою лейкоенцефалопатією в 1 хворого (№ 1, табл. 1).

В одного пацієнта (№ 13, табл. 1) виявлено в крові специфічний IgG в титрі 154 МО/мл, а в лікворі – слідові його рівні (ОЩ/cut off = 2 у розведенні ліквору 1/10). Дане значення сприймається як негативне, однак таке, що не дорівнює нулю. Діагноз токсоплазмозу мозку у пацієнта не було підтверджено, однак з анамнезу відомо, що він переніс токсоплазмоз мозку два роки тому.

У двох хворих визначення антитіл у лікворі було повторно проведено через 12-14 днів (табл. 1). Один пацієнт (№ 3) після проведеної протитоксоплазмозової терапії демонстрував зниження рівня IgG у лікворі з 165 до 132 МО/мл. В іншій пацієнтки (№ 11), яка не отримувала протитоксоплазмозового лікування, виявлено наростання титру антитіл з 51 до 127 МО/мл. Така динаміка антитіл співпадала з клінічним перебігом менінгоенцефаліту на тлі лікування токсоплазмозу і без нього, що мало додаткове діагностичне значення.

Висновки

1. Виявлення протитоксоплазмозових антитіл класу IgG в крові ВІЛ-інфікованих хворих із менінгоенцефалітом не є достовірним критерієм діагностики церебрального токсоплазмозу.

2. Виявлення антитіл до токсоплазм у лікворі і одночасно в крові є абсолютно інформативним підтвердженням токсоплазмозної природи ураження ЦНС.

3. Відсутність антитіл у лікворі за наявності їх у крові категорично заперечує діагноз церебрального токсоплазмозу.

4. Відсутність протитоксоплазмозового IgG в лікворі і крові за наявності характерної КТ чи МРТ картини вогнищ головного мозку дає підстави діагностувати ймовірний серонегативний токсоплазмозний енцефаліт з наступним проведенням пробної терапії.

5. Визначення динаміки рівнів специфічного IgG в лікворі дає можливість оцінювати перебіг захворювання та може бути додатковим критерієм диференційної діагностики церебрального токсоплазмозу.

Література

1. Ковалева Н.М. Токсоплазмоз как оппортунистическая инфекция / Н.М. Ковалева // Сучасні інфекції. – 2000. – № 1. – С. 44-50.
2. ВИЧ-інфекція: клініка, діагностика і лікування / [В.В. Покровський, Т.Н. Ермак, В.В. Беляєва і др.]. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 212 с.
3. Запорожан В.М. ВИЧ-інфекція і СПИД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряєв [2-е изд., перероб. і доп.] – К.: Здоров'я, 2004 р. – 636 с.
4. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе: клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ / ред. I. Egorova, S. Matic, M. Munz. – Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ, 2007. – С. 76-77.
5. Токсоплазмоз: клініка, діагностика, лікування: Метод. рекомендації / М.С. Тищенко, Л.Н. Станкевич, М.Ю. Сребряков, В.А. Беляєва // Новини медицини і фармації. – 2002. – № 5-6 (109-110). – С. 38-40.
6. Крамарев С.О. Лабораторна діагностика токсоплазмозу у вагітних і дітей / С.О. Крамарев, Л.В. Пипа // Лабораторна діагностика. – 2003. – № 1. – С. 21-25.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

7. Церебральный токсоплазмоз // Лечение ВИЧ-инфекции, 2005 г. / под ред. К. Хоффмана, Ю.К. Рокстро, Б.С. Кампса. – 2005. [Електронний ресурс]. Режим доступу до кн. : <http://www.HIVMedicine.com>.

8. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни: в 3 т. / Ж.И. Возианова. – К.: Здоров'я, 2002. – Т. 3. – С. 285-315.

LABORATORY DIAGNOSTICS OF CEREBRAL TOXOPLASMOSIS

I.H. Hryzhak

SUMMARY. 20 patients with stage IV of HIV-infection with clinical signs of meningitis or meningoencephalitis for the presence of anti-

toxoplasmic IgG in cerebrospinal fluid and serum were examined in ELISA test system "DIA-Toxo-IgG" (Ukraine), and the algorithm diagnosis of toxoplasmosis encephalitis was suggested. The presence of antibodies IgG to Toxoplasma in cerebrospinal fluid and at same time in the blood confirmed toxoplasmosis lesion of CNS, and the absence of this antibodies in the cerebrospinal fluid and the presence ones in the blood denies the diagnosis of cerebral toxoplasmosis.

Key words: HIV-infection, cerebral toxoplasmosis, laboratory diagnostics.

Отримано 8.10.2013 р.

© Колектив авторів, 2014

УДК 616.993.192.1-022-02:616.839]-07-08

Т.І. Алексанян, А.М. Задорожний, О.М. Зінчук, О.О. Зубач, А.Я. Орфін, Ю.А. Чудіна

ТОКСОПЛАЗМОЗ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ ОСІБ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня

Наведено два випадки церебрального токсоплазмозу в імунокомпетентних осіб. Клінічно захворювання проявилось тяжкою формою енцефалопатії. Діагноз був встановлений на підставі клініко-лабораторних даних та типової картини МРТ.

Ключові слова: церебральний токсоплазмоз, енцефаліт, імунітет, кліндаміцин, опортуністичні інфекції.

В останні десятиріччя опортуністичні інфекції є серйозною медико-соціальною проблемою внаслідок їх поширення та суттєвого впливу на здоров'я людей [1-4]. У зв'язку з широким розповсюдженням ВІЛ-інфекції значення опортуністичних інфекцій, зокрема токсоплазмозу, зростає. Незважаючи на удосконалення специфічної лабораторної діагностики та лікування, захворюваність на токсоплазмоз не має тенденції до зниження [5]. У зв'язку з екологічними чинниками, соціальним неблагополуччям, міграцією населення, появою великої кількості бродячих тварин ця проблема стала ще актуальнішою. Токсоплазмозній інвазії належить важлива роль у патології людини з огляду на широке поширення хронічних форм

хвороби, що може бути причиною тяжкої патології різних органів, зокрема центральної нервової системи, та призводити до інвалідизації осіб молодого віку [6]. Встановлено, що в інфікованих токсоплазмами осіб працездатного віку втрати робочого часу упродовж року в 1,5-2 рази вищі, ніж в осіб, вільних від токсоплазм. Інвалідність при токсоплазмозі пов'язана, переважно, з патологією нервової системи та органу зору [7].

Зараження людини відбувається аліментарним шляхом у разі проникнення ооцист або тканинних цист із немитими овочами і фруктами, сирими або напівсирими м'ясними продуктами, рідше через шкіру – при розбиранні туш або в лабораторних умовах під час роботи з інфікованим матеріалом [8, 9]. Описані випадки захворювань, пов'язаних із трансплантацією органів і тканин [10].

За даними літератури, у світі токсоплазмозом інфіковано не менше 500 млн осіб, що дорівнює загальній кількості інфікованих вірусом гепатиту В [11]. Відповідно до епідеміологічних даних, показник частоти зараження токсоплазмами складає у Європі 20-85 %, у США – 12-41 %, в інших країнах коливається