



УДК 616.993.192.1-053.2

DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.105-115

ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ТОКСОПЛАЗМНОЇ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ІНФЕКЦІЇ ДЛЯ ДІТЕЙ (огляд літератури)

Томей А. І.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб, м. Ужгород

Резюме. Вступ. В останні десятиріччя опортуністичні інфекції стали серйозною медико-соціальною проблемою внаслідок їх стрімкого поширення та суттєвого негативного впливу на здоров'я людей. Серед опортуністичних паразитарних інфекцій особливої уваги заслуговує *Toxoplasma Gondii* – паразитарна інфекція, що викликає токсоплазмоз – одну з найпоширеніших у світі та надзвичайно небезпечних інвазійних хвороб тварин і людей.

Мета дослідження. З'ясування та опис сучасного бачення проблеми розвитку можливих ускладнень різних форм токсоплазмозної інфекції у дітей.

Матеріали та методи. Для досягнення мети дослідження було проведено аналіз наукових досліджень опублікованих у вітчизняних і закордонних виданнях у 2013 – 2022 роках та присвячених питанню розвитку можливих ранніх і віддалених ускладнень токсоплазмозної інфекції у дітей.

Результати досліджень. *Toxoplasma gondii* проходять два цикли розмноження – статеве та безстатеве і три стадії розвитку – спорозоїта (ооцисти), тахізоїта (трофозоїта та брадизоїта (цисти)). В організм людини збудники потрапляють аліментарним, рідше контактним (через пошкоджену шкіру і слизові оболонки) або повітряно-пиловим шляхом. При вродженому токсоплазмозі збудник проникає у плід через плаценту. Токсоплазми, які потрапили до організму, дістаються з рухом лімфи регіонарних лімфатичних вузлів, розмножуються і проникають у кров, розносяться по організму, проникають в усі клітини-мішені органів із добрим кровопостачанням (головний мозок, скелетні м'язи, печінка, селезінка, очі, міокард, лімфатичні вузли), потрапляючи до клітин ретикулоендотеліальної та центральної нервової систем, де утворювані токсоплазмами цисти можуть зберігатись десятиліттями. За певних умов (зниження реактивності організму, імунодефіцити різного генезу) цисти руйнуються, а брадизоїти проникають у здорові клітини, перетворюються в тахізоїти і починають інтенсивно розмножуватися – відбувається реактивація циклу розвитку.

Висновки. Токсоплазма є одним із найпоширеніших паразитів у світі, яким, за різними оцінками, інфіковано від 30 до 80 відсотків населення світу.

У більшості людей інфікування токсоплазмою викликає початкове легке захворювання. Однак у вагітних жінок, немовлят і людей з ослабленим імунітетом дана інфекція може бути передумовою для важкого перебігу з високим ризиком виникнення захворювань мозку, серця, очей, органів травлення, нирок та розвитку серйозних ускладнень (затримки розвитку, втрати зору, глухоти, інтелектуальної інвалідності) або навіть із летальним кінцем.

Таким чином, характер клінічних проявів токсоплазмозної інфекції варіює від безсимптомного до загрозливого для життя. Така різноманітність можливих наслідків та складність їх передбачення означає, що досягнення оптимальних результатів у профілактиці розвитку та запобіганні ускладнень даного захворювання є можливим тільки завдяки міжпрофесійному командному підходу з співпрацею неонатологів, неврологів, інфекціоністів, офтальмологів, педіатрів, спеціалізованих медсестер і фармацевтів.

Ключові слова: діти, токсоплазмоз, латентний перебіг, ускладнення.

Long-term consequences of congenital toxoplasmosis in children (Literature review)

Tomey A.I.

Abstract. Introduction. In recent decades, opportunistic infections have become a serious medical and social problem due to their rapid spread and significant negative impact on human health. Among the opportunistic parasitic infections, *Toxoplasma Gondii* deserves special attention. As a parasitic infection, it causes toxoplasmosis – one of the world's most common and extremely dangerous invasive diseases of animals and humans.

The aim of the research. To clarify and to describe contemporary understandings of the development of various possible complications of toxoplasmosis infection in children.



Materials and methods. To address the aim of the research, scientific studies published in Ukrainian and foreign publication outlets in 2013-2022 on the development of possible early and long-term complications of toxoplasmosis in children were analyzed.

Results. *Toxoplasma gondii* undergo two replication cycles – sexual and asexual, and three stages of development – sporozoite (oocysts), tachyzoite (trophozoite), and bradyzoite (cysts). Pathogens enter the human body through the digestive tract, rarely through contact (through damaged skin and mucous membranes) or airborne dust. In congenital toxoplasmosis, the pathogen enters the foetus through the placenta. Toxoplasmas that enter the body reach the regional lymph nodes with lymph movement; they multiply and enter the bloodstream, spread throughout the body, penetrate into all target cells of organs with good blood supply (brain, skeletal muscles, liver, spleen, eyes, myocardium, lymph nodes), and make it into the cells of the reticuloendothelial and central nervous systems, forming cysts, which can persist for decades. Under certain conditions (i.e. reduced reactivity of the organism, immunodeficiencies of various genesis) the cysts dissipate, and the bradyzoites penetrate into healthy cells, turning into tachyzoites and beginning to multiply intensively. Thus, the development cycle reactivates.

Conclusions. *Toxoplasma* is one of the most common parasites in the world, with an estimated 30 to 80 percent of the world's population infected. In most people, toxoplasma infection causes an initial mild disease. However, for pregnant women, infants and people with weakened immune systems, this infection brings a high risk of severe diseases of the brain, heart, eye, digestive system, kidneys, etc. as well as of serious complications (e.g. developmental delays, vision loss, deafness, intellectual disabilities). A lethal outcome is also possible in some cases. Thus, the nature of clinical manifestations of toxoplasmosis infection varies from asymptomatic to life-threatening. Such a variety of possible consequences and the complexity of their prediction means that achieving optimal results in preventing the development of diseases and complications is only possible with a collaborative interprofessional approach involving infectious disease specialists, ophthalmologists, pediatricians, specialized nurses and pharmacists.

Key words: children, toxoplasmosis, latent course, complication

Вступ

У останні десятиріччя опортуністичні інфекції стали серйозною медико-соціальною проблемою внаслідок їх стрімкого поширення та суттєвого негативного впливу на здоров'я людей [1]. Серед опортуністичних паразитарних інфекцій особливої уваги заслуговує *Toxoplasma Gondii* – паразитарна інфекція, що викликає токсоплазмоз – одну з найпоширеніших у світі та надзвичайно небезпечних інвазійних хвороб тварин та людей [2]. Токсоплазмоз характеризується переважно латентним або хронічним перебігом, ураженням нервової системи, органів ретикулоендотеліальної системи, м'язів, міокарда, очей, а при первинному зараженні вагітних може призвести до формування тяжкої патології плода [3].

За різними літературними даними, інфікованість дорослого населення земної кулі токсоплазмозом становить від 30 до 80 %, а у деяких регіонах наближається до 90 % і вище [4]. Таким чином, у світі токсоплазмозом інфіковано не менше 500 млн. осіб, що є співмірним з загальною кількістю інфікованих вірусом гепатиту В [1]. Поширеність висока в Південній Америці та тропічній Африці (>50%), помірна в частинах західної, центральної та південної Європи (від 30% до 50%) та відносно низька (від 10% до 30%) у Північній Європі, Північній Америці, Південно-Східній Азії та

Сахарі [4]. За деякими оцінками, інфіковані токсоплазмозом є від 500 млн. до 1,5 мільярда людей [5, 6, 20]. Однак принаймні одна третина населення світу має антитіла проти токсоплазми [7]. Водночас є припущення, що чимало ускладнень здоров'я багатьох людей можуть бути пов'язаними саме з цією інфекцією, що вказує на доцільність її подальшого вивчення [9, 21, 23].

За статистикою, жінки заражаються токсоплазмозом набагато частіше, ніж чоловіки. Інфікованість жінок в Україні токсоплазмами досягає майже 50–70 % [8].

Вагітність вимагає тонкого балансу в координації імунної системи в плодово-материнському та внутрішньоутробному середовищі, що призводить до толерантності плода та захисту від патогенних агентів [5]. Під час вагітності спостерігається виникнення високого каскаду складних фізіологічних станів, що дозволяє матері повністю адаптуватися до навколишнього середовища. Вважається, що пригнічення імунітету є фізіологічною зміною, що виникає в організмі матері для профілактики відторгнення плода, оскільки плід розглядається як алографт (алотрансплантат). Таким чином, вагітна жінка стає сприйнятливою до багатьох опортуністичних інфекцій [10, 21, 23]. Саме тому токсоплазмоз входить до групи TORCH-інфекцій (назва утворена початковими лі-

терами у латинських назвах – *Toxoplasma*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes*), що вважаються потенційно небезпечними для розвитку дитини [11].

Ураження плаценти та трансплацентарна передача токсоплазм відбувається лише у випадку свіжого інфікування жінки під час вагітності чи за 6 місяців до неї. Можливість інфікування плода у вагітних із хронічним токсоплазмозом дискутується [4, 12, 21].

При зараженні матері в перший триместр вагітності тяжкий перебіг уродженого токсоплазмозу розвивається в 10–25 % дітей, часто вагітність переривається викиднем, у 60–70 % випадків призводить до загибелі плода. При аналогічній ситуації в другому триместрі розвиваються найтяжчі прояви вродженого токсоплазмозу в 30–54 %, у третьому триместрі інвазування відбувається в 60–65 % новонароджених, але хвороба набуває частіше малосимптомного характеру [3, 5]. Тому вкрай важливо виявити інфікування матері й плода якомога раніше для вирішення питання про необхідність переривання вагітності або призначення адекватної хіміотерапії [8, 30].

Останні дані Національної референс-лабораторії токсоплазмозу в США показали, що 85% з 164 немовлят із вродженим токсоплазмозом (ВТ), виявленими протягом 15 років, були сильно уражені: 92% мали хоріореїтиніт, 80% мали внутрішньочерепні кальцифікати, 68% мали гідроцефалію, а 62% мали всі ці прояви [12].

За наявності у новонародженої дитини клінічно значущих проявів можна говорити про маніфестну форму ВТ. За їх відсутності (тільки при лабораторному підтвердженні) реєструється субклінічна форма ВТ, що може проявлятися пізнішими неврологічними або офтальмологічними захворюваннями різного ступеня тяжкості, починаючи від легкого очного пошкодження до важкої розумової відсталості. Перші прояви ВТ можуть проявлятися як внутрішньоутробно, так і протягом першого року життя. Також описані випадки появи перших клінічних симптомів після 1 року – у 3-5 років [5, 13].

Суттєвою особливістю захворювання є те, що після первинного інфікування у більше ніж у 95-98% випадків воно стає хронічним [3, 4, 8]. Справжній масштаб захворюваності на токсоплазмоз залишається невідомим з багатьох об'єктивних – таких як особливості життєвого циклу збудника, патогенез, клінічний

перебіг тощо, та суб'єктивних причин – у тому числі, різноманітні чинники, що обмежують кількість контингенту, залученого до скринінгу. Сьогодні токсоплазмоз залишається ще недостатньо вивченою проблемою, незважаючи на те, що токсоплазмоз активно вивчається з початку минулого століття [3, 8].

Мета дослідження

З'ясування та опис сучасного бачення проблеми розвитку можливих ускладнень різних форм токсоплазмозної інфекції у дітей.

Матеріали та методи

Для досягнення мети дослідження було проведено аналіз наукових досліджень опублікованих у вітчизняних та закордонних виданнях у 2013 – 2022 роках, присвячених питанню розвитку можливих ранніх та віддалених ускладнень токсоплазмозної інфекції у дітей.

Результати досліджень

Toxoplasma gondii проходять два цикли розмноження – статевого та безстатевого і три стадії розвитку – спорозоїта (ооцисти), тахізоїта (трофозоїта), брадизоїта (цисти). Життєвий цикл збудника проходить із зміною двох господарів: безстатевий (шизогонія) – у клітинах різних тканин багатьох видів теплокровних тварин і людини та статевий (гаметогонія) – виключно в епітелії кишечнику кінцевого господаря (представники родини котячих). В організмі людини токсоплазми розвиваються лише безстатевим шляхом, проходячи ряд стадій розвитку. Ендозоїт (трофозоїт) – внутрішньоклітинна форма, що бурхливо розмножується, викликає запалення клітини та запальну реакцію. Токсоплазми у стані повільного розмноження чи спокою називаються брадизоїтами. Брадизоїти утворюють навколо себе власну оболонку, яка разом з оболонкою клітини формує справжню цисту. Тканинні цисти (персистуюча стадія) мають кулясту форму, оточені щільною оболонкою та пристосовані до тривалого існування в організмі господаря. Тканинні цисти характерні для хронічної фази токсоплазмозу. Всередині справжніх цист може знаходитися до декількох тисяч брадизоїтів. У результаті розриву цист відбувається пошкодження клітин з утворенням мікронекрозів, із формуванням гіперчутливості уповільненого типу та реакції антиген-



антитіло, що клінічно призводить до рецидиву уражень у мозку, очах, серці та інших органах [2, 3, 14]. На відміну від трофозоїтів цисти можуть протягом тривалого часу (в ряді випадків довічно) зберігатися в організмі господаря. Усередині цистної оболонки токсоплазми надійно захищені від впливу факторів гуморального імунітету та стійкі до дії хіміотерапевтичних препаратів [3, 15, 16].

В організм людини збудники потрапляють аліментарним, рідше контактним (через пошкоджену шкіру і слизові оболонки) або повітряно-пиловим шляхом. При вродженому токсоплазмозі збудник проникає в плід через плаценту. Основним джерелом інфекції для людини є домашні, свійські та дикі тварини. Найчастіше зараження здійснюється при вживанні м'яса інвазованих тварин – сирого або недостатньо термічно обробленого (дегустація м'ясного фаршу), рідше – ооцистами від тварин родини котячих (при недотриманні правил особистої гігієни, догляді за хворою кішкою, вживанні немитих овочів тощо) [3, 4, 23, 27].

Токсоплазми, які потрапили до організму, дістаються з рухом лімфи регіонарних лімфатичних вузлів, розмножуються і проникають у кров, розносяться по організму, проникають в усі клітини-мішені органів з добрим кровопостачанням (головний мозок, скелетні м'язи, печінка, селезінка, очі, міокард, лімфатичні вузли), потрапляючи до клітин ретикулоендотеліальної та центральної нервової систем, утворюючи цисти можуть зберігатися десятиліттями. За певних умов (зниження реактивності організму, імунодефіцити різного генезу) цисти руйнуються, брадизоїти проникають у здорові клітини, перетворюються в тахізоїти і починають інтенсивно розмножуватися – відбувається реактивація циклу розвитку [14, 17].

T. gondii може вторгтися і розмножуватися всередині будь-якого типу клітин, включаючи епітеліальні клітини й лейкоцити крові. Макрофаги не в змозі обмежити чи локалізувати поширення токсоплазм в організмі, оскільки вони самі стають об'єктом агресії [13].

Тахізоїти заражають клітини-господаря і використовують моноцити, макрофаги та дендритні клітини як човник «троянського коня», щоб уникнути імунного захисту, [4] вторгнутися через гематоенцефалічний бар'єр і ухилитися від плацентарного бар'єру, та розвинути системне захворювання [5].

Ефективність захисту визначається як гуморальними, так і клітинними факторами імунітету. У імунокомпетентного господаря інфекція *T. gondii* зазвичай викликає лише легкі симптоми і рідко вимагає втручання. При адекватній імунній відповіді процес розмноження токсоплазм призупиняється з появою специфічних антитіл - хвороботворні тахізоїти швидко пригнічуються імунною відповіддю, в якій інтерферон-гамма (ІФН- γ), що виробляється CD4 T-клітинами, відіграє центральну роль, підтримувану цілим рядом інших імунних клітин, цитокінів (включаючи, зокрема, IL 12, 18, 1, 2 та фактор некрозу пухлин, ФНП), а також вродженим імунним розпізнаванням та ефекторними молекулами і механізмами. Ключовим у токсоплазмозі інфекції є клітинний імунітет. Більшість тахізоїтів (до 90 %) гинуть, інші, проникнувши в клітини проходять диференціацію в брадизоїти з формуванням у м'язах та ЦНС псевдоцист. Вони, можливо, зберігаються протягом усього життя господаря під контролем ІФН- γ -залежних процесів. На цьому етапі можливості імунної системи в розпізнаванні «свій-чужий» дещо знижуються в зв'язку зі зміною антигенної структури брадизоїтів, що постійно повільно розмножуються всередині псевдоцист і безперервно виділяють імуногенні метаболіти, на які постійно продукуються захисні специфічні антитіла [2, 15, 16, 18, 20]. Сформованого імунітету недостатньо для знищення персистуючих стадій паразита, однак він певною мірою захищає організм від рецидивів і реінвазії. Цисти здатні реактивуватися в гостру стадію тахізоїту, і це викликає особливе занепокоєння у людей з ослабленим імунітетом, особливо пацієнтів зі СНІДом, чиї популяції CD4 T-клітин різко скорочуються [5, 15, 18, 19, 20].

Утворення специфічних антитіл на тлі нормального стану клітинної ланки імунітету забезпечує безсимптомний перебіг хвороби у більшості інфікованих, попереджає від нового інфікування та трансплацентарної передачі паразита. Однак ці антитіла не можуть впливати на збудник в стадії цисти. Навколо цист у імунокомпетентних пацієнтів з часом формуються кальцинати. Таким чином, формування специфічного імунітету призводить до затухання гострої фази (припиняється дисемінація токсоплазм), і захворювання переходить в хронічну стадію, яка в більшості випадків перебігає латентно. У осіб з дефектами імунної системи цисти можуть періодично

розриватися з проникненням паразита у здорові клітини, що призводить до рецидиву захворювання. Украй тяжко токсоплазмоз перебігає у хворих на СНІД, набуваючи характеру агресивної інвазії, що може призвести до швидкої інвалідизації й летального наслідку [1, 3, 6, 20].

На частку гострого (клінічно вираженого) токсоплазмозу припадає менше 5% від загальної кількості людей, первинно інфікованих токсоплазмами. По завершенню гострої фази маніфестного токсоплазмозу клінічна симптоматика зникає і в подальшому хвороба клінічно може не проявлятися все життя. Такий стан класифікується як вторинно-латентна форма токсоплазмозу. Вторинно-латентний токсоплазмоз може бути з резидуальними явищами, якщо в органах та системах виникли органічні зміни (склерозовані лімфатичні вузли, кальцифікати у мозку, скелетних м'язів, міокарді, на очному дні тощо) та наявна відповідна клінічна симптоматика [3, 5, 12, 20, 21].

За класифікацією Сііма (Siim, 1971) з урахуванням переважної органної патології виділяють 5 клінічних форм токсоплазмозу: лімфодулярну, генералізовану (екзантемну), міокардитичну, енцефалітичну, очну. В інших класифікаціях також виділяють кишкову (абдомінальну) та легенеvu форми гострого токсоплазмозу. При всіх стадіях розвитку хвороби можливі ендокринні порушення [15]. Хоча більшість людей, які страждають від токсоплазмозу, не виявляють симптомів, у деяких можуть розвинути грипоподібні симптоми та важкі ускладнення. Гострий перебіг токсоплазмозу в осіб зі зниженим імунітетом токсоплазмоз загрожує розвитком енцефаліту, менінгоенцефаліту, базального арахноїдиту [19, 20, 21, 22].

У більшості жінок гостра інфекція *T. gondii* має безсимптомний або субклінічний характер, але дитина піддається ризику повторного хоріоретиніту пізніше в житті [2, 5, 23]. Тільки близько 10% жінок мають ознаки або симптоми під час гострої інфекції. У країнах, де діють програми пренатального скринінгу, серологічні методи лежать в основі діагностики – проводиться аналіз першого зразка крові у вагітних для токсоплазмспецифічних IgM- та IgG-антитіл. Перетворення з серонегативного в IgM/IgG-позитивний створює міцну основу для діагностики. Методи молекулярної діагностики, такі як полі-

меразна ланцюгова реакція (ПЛР) слід вважати золотим стандартом діагностики внутрішньоутробної інфекції. Чутливість у початкових звітах була 100%, але наступні дослідження показали, що це дуже залежить від гестаційного віку інфекції та від гена-мішені. ПЛР-діагностика дозволяє з високою точністю виявити ДНК збудника до появи антитіл, що свідчатиме про наявність активного інфекційного процесу [19, 21, 23], але для підтвердження діагнозу хронічного токсоплазмозу (ХТ) необхідний досить широкий комплекс клінічних, молекулярно-генетичних, паразитологічних та інструментальних методів дослідження, які вказували б на реактивацію цієї інвазії, її прогресування, що супроводжуються низкою відповідних клінічних і/або параклінічних проявів [3, 5, 8].

Вроджений токсоплазмоз і на сьогодні залишається прихованою проблемою, пов'язаною зі складністю прижиттєвої діагностики та наявністю клініко-імунологічних особливостей. Приблизно 91% жінок дітородного віку в США схильні до інфекції токсоплазмами. Якщо ці жінки заражаються під час вагітності та залишаються недіагностованими та нелікованими, можуть народити дитину з ВТ [3, 8, 12]. Серед первинно інвазованих токсоплазмами під час вагітності у 30–40 % існує реальна загроза трансплацентарного зараження плода. Первинний токсоплазмоз, набутий в I триместрі є одним із найважчих інфекційних ускладнень для плода. Фактори (будь-які або їх комбінація), які можна виокремити та пов'язати з підвищеним ризиком передачі токсоплазмозної інфекції від матері дитині, такі: гостра інфекція *T. gondii* під час вагітності, імунодефіцитні стани, відсутність дородового лікування, висока вірулентність штаму *T. gondii* та високе паразитарне навантаження [3, 4, 8, 12, 14, 23, 30].

Жінки, інфіковані токсоплазмозом під час вагітності, у більшості випадків не виявляють симптомів, але наслідки вродженої інфекції можуть бути тяжкими для майбутньої дитини. Фетальні пошкодження можуть варіюватися від безсимптомних до тяжких неврологічних змін та уражень сітківки, схильних до потенційного загострення та рецидивів протягом усього життя [23]. При первинній інвазії токсоплазмами в першому триместрі вагітності у зв'язку з ризиком народження дитини з вадами розвитку вирішується питання про переривання вагітності за медич-



ними показаннями. Не показано переривання вагітності жінкам з хронічним токсоплазмозом, а тим більше – з інпаарантними формами. Наявність хронічної латентної форми токсоплазмозу в імунокомпетентної жінки до вагітності є сприятливим фактором щодо практичної неможливості внутрішньоутробної інвазії плода *T. gondii*. Навіть у випадку первинної інвазії імунокомпетентної вагітної і внутрішньоутробного зараження її плода *T. gondii* наступні вагітності вже через 6–8 міс. можна вважати практично безпечними щодо виникнення вродженого токсоплазмозу в дитини [5, 7, 9, 21, 30]. Однак це стосується тільки імунокомпетентних жінок і не є абсолютним, тому що в ряді випадків при хронічному токсоплазмозі можлива реактивація інвазії, а отже, внутрішньоутробна інвазія плода *T. gondii*, хоча це і малоімовірно [8].

При інфікуванні дитини на ранніх термінах вагітності гостра стадія закінчується внутрішньоутробно, і дитина народжується вже з ознаками ХТ. Відзначається затримка розумового та фізичного розвитку, порушення розвитку мови, рухових функцій, підвищення м'язового тону, можливі паралічі. У результаті формується гідроцефалія або мікроцефалія з олігофренією, мікрофтальмією, хоріоретинітом, атрофією зорового нерву, втрата слуху [4, 12, 14, 23]. При інфікуванні після 29-го тижня вагітності клінічно визначаються ознаки ураження ЦНС за типом енцефаліту, менінгоенцефаліту, характерне ураження очей. Якщо інфікування плода відбулося незадовго до народження, то токсоплазмоз, що внутрішньоутробно почався, триває і після народження, можливий генералізований перебіг з ураженням багатьох органів. Збільшуються периферичні лімфатичні вузли – найчастіше шийні вздовж заднього краю грудино-ключично-сосковидного м'яза та потиличні (рідше генералізована лімфаденопатія) діаметром до 3 см, чутливі у гострому періоді інвазії, потім безболісні, не нагноюються. Гістологічні зміни в лімфатичних вузлах (реактивна фолікулярна гіперплазія, накопичення епітеліоїдних гістіоцитів, локальне переповнення і розтягнення синусів моноцитами) дуже інформативні та завжди мають велику діагностичну цінність. У половини хворих збільшується печінка, нерідко пальпується збільшена селезінка. Іноді виникає біль у м'язах, у товщині яких можна пропальпувати невеликі болючі утворення. За ураження

серцево-судинної системи наявні ознаки міокардиту, виникає артеріальна гіпотензія, тахікардія, порушується серцевий ритм. Ураження шлунково-кишкового тракту характеризуються зниженням апетиту, сухістю в роті, здуттям живота, запорами та тупим болем в епігастральній ділянці. Часто виявляють токсоплазмозний гепатит з гепатомегалією. Можливий розвиток гломерулонефриту з депозитами токсоплазмозних комплексів (антиген – антитіло) [3, 8, 6, 13, 14, 19, 21].

Запальні та дегенеративні зміни у тканинах пов'язані як з безпосередньою дією паразитів на клітини, так і з продуктами їх життєдіяльності та викликані ними сенсibiliзацією організму. Токсоплазми мають тропність до м'язової та нервової тканини, тому найчастіше уражаються м'язи та мозок [3, 12, 13, 19].

З боку ЦНС можуть бути виявлені локальні чи дифузні менінгоенцефаліти з вогнищевими некрозами, периваскулярним мононуклеарним запаленням. Некротизовані ділянки пізніше можуть кальцифікуватися, спричинюючи стриктури сільвієвого водопроводу, отвору Моро, формуючи гідроцефальний та епісиндром. Поширеність гідроцефалії при вродженому токсоплазмозі оцінюється в межах від 3,8% до 30%, залежно від того, чи включала діагностика універсальний скринінг гестаційного зараження, що дозволяє виявити немовлят без помітних проявів [1, 3, 9, 12, 13, 17, 26]. Гідроцефалія зазвичай розвивається внутрішньоутробно або, набагато рідше, протягом першого року життя, і часто розвивається швидко. Симптоматична епілепсія частіше перебігає як скронева, рідше джексоновська епілепсія, у вигляді нападів клонічних або клоніко-тонічних судом, іноді без втрати свідомості та наступного сну. У той же час можуть зустрічатися легкі та стерті форми хвороби, що протікають латентно. У цих випадках наслідки токсоплазмозного в'ялого енцефаліту з'являються в 5–7 років і старше. Іноді такі діти спостерігаються з приводу фармакорезистентного судомного синдрому. Ознаки олігофренії стають очевидними у початкових класах школи: у дітей виявляються підвищена стомлюваність, головний біль, судоми, часто у поєднанні з хоріоретинітом [3, 4, 5, 14, 17, 19, 26].

У окремих дослідженнях повідомлялося про зв'язок між серологічно підтвердженим материнським токсоплазмозом та ризиком аутичного потомства [7, 8, 23, 27]. Fond та

співавт. [28] припустили, що тахізоїти *T. gondii* можуть проникати в різні типи клітин головного мозку в мозочку, які, у свою чергу, контролюють сигнальні шляхи та механізми передачі сигналів, що беруть участь у багатьох функціях, включаючи апоптоз клітин, дозрівання імунних клітин та антимікробні ефекторні функції. Wang та співавт. пов'язали паразита з індукцією апоптозу нейральних стовбурових клітин через стресовий шлях в ендоплазматичному ретикулумі [27, 29].

На сьогоднішній день чіткого епідеміологічного зв'язку між токсоплазмозом і дітьми-аутистами не встановлено, за винятком окремих недавніх оглядів, які припускають, що біохімічні порушення та морфологічні ознаки в мозку при аутизмі пов'язані з інфекціями *T. gondii*. За цими ж оглядами токсоплазмоз може мати певну роль у розвитку аутизму, який пов'язаний з мутаціями мтДНК та нДНК. [27]. Окремі дослідження доводять, що токсоплазма виявляючи певну тропність до ЦНС пошкоджує нейрони головного мозку викликаючи патологічні, психологічні та поведінкові розлади. Під час цих досліджень був виявлений зв'язок між материнською токсоплазмозовою інфекцією та ризиком аутизму і шизофренії, синдромом дефіциту уваги та гіперактивності, обсесивно-компульсивним розладом, порушенням навчання та тривожністю [5, 9, 13, 24, 25].

Під час багаторічного (1996 – 2017 рр.) ретроспективного спостереження за дітьми з вродженою токсоплазмозною інфекцією (за дітьми спостерігали протягом 2–25 років), проведеного Lago та співавт., у більшості пацієнтів (55 дітей) виявлено ураження очей, у 44 із них паралельно спостерігались внутрішньо-мозкові кальцифікати (характерна ознака вродженого токсоплазмозу). Два піки ретинохороїдиту були виявлені між 4–5 та 9–14 роками [30].

Збудник токсоплазмозу характеризується тропністю до нервової тканини, тому запалення, як правило, починається з внутрішніх шарів сітківки, а потім захоплює глибші її шари та хоріоїдею. Очний токсоплазмоз залишається найбільш поширеною причиною інфекційного увеїту в імунокомпетентних осіб з дуже мінливим прогнозом. До факторів, які можуть впливати на візуальний прогноз, відносяться тяжкість запалення, розмір ураження та місце запалення. Крім того, прогресування до ускладнень, таких як неоваскуля-

ризація, вітреомакулярна тяга, відшарування сітківки, глаукома та катаракта, погіршує візуальний прогноз [5, 14, 20, 31].

Для вродженого токсоплазмозу характерною є наявність грубих хоріоретинальних вогнищ у центральній зоні очного дна, псевдоколобом. Токсоплазмозний хоріоретиніт у більшості дітей виникає як ускладнення внутрішньоутробної інфекції, рідше розвивається внаслідок активації латентної інфекції в імуноскомпрометованих пацієнтів чи набутої токсоплазмозної інфекції в імунокомпетентних осіб. Крім вогнищевих уражень на очному дні, токсоплазмоз ока може протікати у вигляді папіліту та васкуліту сітківки. При цьому васкуліт розвивається як на фоні вогнищевих уражень, так і без них. Найчастіше уражаються вени, однак у літературі є описи оклюзії центральної артерії сітківки. [3, 14, 15, 17, 31].

Описані й інші ускладнення токсоплазмозу очей: атрофія зорового нерва, вторинна глаукома, відшарування сітківки. Ураження зорового нерва може бути наслідком паразитарної інвазії або реактивного запалення. Дослідження проведені Eckert та співавт. повідомляли про зміни зорового нерва в 5% випадків. Ураження зорового нерва може спричинити серйозні дефекти поля зору, а також втрату кольорового зору. Нейроретиніт також описується як унікальний прояв очного токсоплазмозу [3, 14, 31].

Великий атрофічний вогнищевий осередок, що часто розташовується в макулі, як правило, є свідченням вродженого токсоплазмозу. Кістоїдний макулярний набряк (КМЕ) може виникати при активному очному токсоплазмозі з різними фенотипами. Ouyang та ін. повідомили, що у 7,5% випадків виявлено КМЕ, а у 2,5% – величезна зовнішня кіста сітківки. Цікаво, що в тому ж дослідженні повідомлялося, що в 3,5% випадків виявлялася кістоподібна дегенерація у внутрішній сітківці поряд із судинами сітківки без будь-яких інших аномалій сітківки / хоріоїдальної жовтої плями [14, 31]. Сучасні наукові повідомлення про ускладнення очного токсоплазмозу включають ізолюваний розрив сітківки (6%), відшарування сітківки, яка зазвичай є регматогенною та/або тракційною (6%), преретинальну мембрану (7%), неоваскуляризацію хоріоїди (<1%), крововилив у скловидне тіло (2%), атрофія зорового нерва (4%) та катаракта (5–13%) [32]. У лікованих пацієнтів частота розвитку хори-



оретинітів становила <5 %. Як вказують результати досліджень, отримані Lago та співавторів (2021), менше ураження очей розвивалося після першого року життя у дітей, які отримували лікування до 4 місяців (35,2%) порівняно з тими, які отримували лікування після 4-місячного віку (77,8%), що чітко показує користь раннього лікування [30].

Отже, діагностика гострого або загострення хронічного токсоплазмозу є трудомістким і дуже відповідальним завданням, оскільки саме ці форми захворювання небезпечні для здоров'я людини. Лише сукупність наявних скарг, анамнестичних даних, результатів об'єктивного та інструментально-лабораторних методів обстеження можуть слугувати підставою для діагностики токсоплазмозу [3].

Висновки

Токсоплазма є одним із найпоширеніших паразитів у світі, яким, за різними оцінками, інфіковано від 30 до 80 відсотків населення світу.

У більшості людей інфікування токсоплазмою викликає початкове легке захворювання. Однак у вагітних жінок, немовлят та людей з ослабленим імунітетом дана інфекція може бути передумовою для важкого перебігу з високим ризиком виникнення захворювань мозку, серця, очей, органів травлення, нирок та розвитку серйозних ускладнень (затримки розвитку, втрати зору, глухоти, інтелектуальної інвалідності) або навіть із летальним кінцем.

Таким чином, характер клінічних проявів токсоплазмозної інфекції варіює від безсимптомного до загрозливого для життя. Така різноманітність можливих наслідків та складність їх передбачення означає, що досягнення оптимальних результатів у профілактиці розвитку та запобіганні ускладнень даного захворювання є можливим лише завдяки міжпрофесійному командному підходу з співпрацею неонатологів, неврологів, інфекціоністів, офтальмологів, педіатрів, спеціалізованих медсестер і фармацевтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексанян ТІ, Задорожний АМ, Зінчук ОМ, Зубач ОО, Орфін АЯ, Чудіна ЮА. Токсоплазмоз головного мозку в імунокомпетентних осіб. Інфекційні хвороби. 2014;1:50–53.
2. Stock AK, Heintschel von Heinegg E, Köhling HL, Beste C. Latent *Toxoplasma gondii* infection leads to improved action control. *Brain Behav Immun*. 2014 Mar;37:103–8.
3. Попович ОО, Мороз ЛВ, Чабанов ФА. Токсоплазмоз (аналіз фундаментальних даних). *Новости медицины и фармации* [Інтернет]. 2011 [цитовано 2022 Кві. 30]; 5 (356). Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/16333>
4. Prusa AR, Kasper DC, Sawers L, Walter E, Hayde M, Stillwaggon E. Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-saving. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2017 Jul 10 [cited 2022 Apr 30];11(7):e0005648. Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005648>
5. Oz HS. Fetomaternal and Pediatric Toxoplasmosis. *J Pediatr Infect Dis*. 2017 Dec;12(4):202–208.
6. Зверева ІС, Климентьев ВВ, ТОВАЖНЯНСКАЯ ВД, Сакал АА. Случай врожденного токсоплазмоза из практики детского патологоанатома. *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017;17(3): 319–322.
7. Hajimohammadi B, Ahmadian S, Firoozi Z, Askari M, Mohammadi M, Eslami G, et al. A Meta-Analysis of the Prevalence of Toxoplasmosis in Livestock and Poultry Worldwide. *EcoHealth* [Internet]. 2022;Feb [cited 2022 Apr 30]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10393-022-01575-x>
8. Копча ВС, Бондаренко АМ, Ліпковська ІВ. Діагностика токсоплазмозу вагітних і внутрішньоутробної інвазії плода *T. Gondii*. Газета «Новини медицини та фармації» [Інтернет]. 2015 [цитовано 2022 Кві. 30];13(548) Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41658>
9. Wong WK, Upton A, Thomas MG. Neuropsychiatric symptoms are common in immunocompetent adult patients with *Toxoplasma gondii* acute lymphadenitis. *Scand J Infect Dis*. 2013 May;45(5):357–61.
10. Ayi I, Sowah AO, Blay EA, Suzuki T, Ohta N, Ayeh-Kumi PF. *Toxoplasma gondii* infections among pregnant women, children and HIV-seropositive persons in Accra, Ghana. *Trop Med Health*. 2016 Jun 1;44:17.