

Морфологическая диагностика церебрального токсоплазмоза у иммунокомпетентных лиц

Белорусский государственный медицинский университет¹,
Белорусская медицинская академия последипломного образования²,
Минское городское клиническое патологоанатомическое бюро³

Авторами представлены три случая церебрального токсоплазмоза у иммунокомпетентных лиц, не диагностированного прижизненно. Клинически заболевание проявилось внезапно утяжелившимися эпилептиформными припадками и тяжелой формой энцефалопатии. Во всех случаях диагноз был поставлен на основании патогистологических данных – признаков альтеративно-продуктивного менингоэнцефалита с наличием в пораженных тканях псевдоцист и свободно лежащих токсоплазм. На аутопсийном материале дана морфологическая характеристика патологических процессов в головном мозге с использованием наиболее значимых гистологических маркеров токсоплазмозной инфекции.

Ключевые слова: иммунокомпетентные лица, церебральный токсоплазмоз, менингоэнцефалит, псевдоцисты.

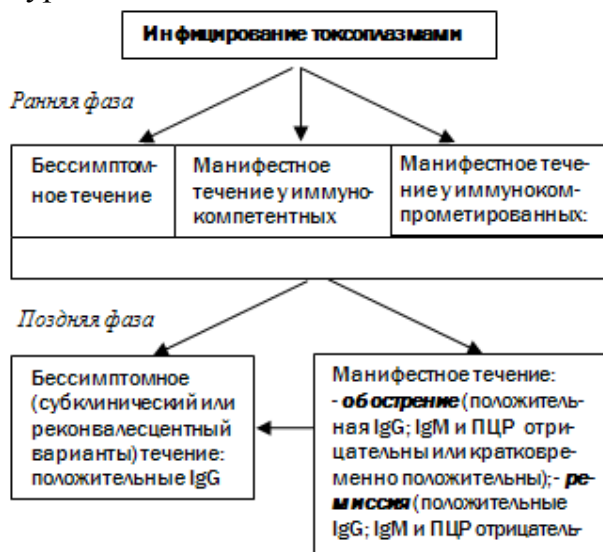
Токсоплазмоз – широко распространенный зоонозный протозооз, характеризующийся тесной связью между формами проявления инфекционного процесса и состоянием иммунной системы человека с развитием при определенных условиях (у лиц с иммунным дисбалансом и у части внутриутробно инфицированных новорожденных) инвалидизирующих и летальных форм болезни.

Возбудитель токсоплазмоза *Toxoplasma gondii* был открыт в 1908 г. французскими учеными Николем и Мансо (Ch. Nicolle et L.Manceaux) в Тунисе у североафриканского грызуна *Chenodactylus gondii* и итальянским исследователем Сплendorом (A.Splendore) в Бразилии у кроликов. Форма паразита (полумесяц, долька апельсина) положена в основу родового названия (тохоп по-гречески – арка, дуга), видовое - *gondii* - связано с названием хозяина – грызуна [3]. За прошедшее столетие изучены морфология возбудителя, его антигены, жизненный цикл, исследованы отдельные звенья патогенеза, описаны клинические формы заболевания, разработаны и внедрены методы лечения [1,8,11].

Данная инвазия встречается на всех материках в странах с различными климатогеографическими условиями, характеризуется чрезвычайно широкой распространенностью (превышает 1,5 млрд. человек в мире), в России – до 50 млн [11], пораженность населения *Toxoplasma gondii* в Беларуси по достижении возраста 65 лет составляет 65-75% [5,6], на разных территориях колеблется от 14 до 80%, составляя в среднем не менее 45%. Минимальная инвазированность населения отмечается в странах Северной Европы – 14%, низкая, на уровне 25%, - в Великобритании, Австралии и Новой Зеландии [14,15], средняя – 35-50% - во многих странах Азии, Африки, Америки и Европы [4]. В настоящее время, болезнь представляет серьезную проблему в здравоохранении из-за роста оппортунистической патологии у ВпЧ-инфицированных лиц. Токсоплазмоз входит в группу риска у беременных из-за возможности внутриутробного поражения плода. Характерной особенностью патогенеза заболевания у человека является уникальная способность токсоплазм размножаться во многих клетках организма хозяина, в том числе в цитоплазме клеток ретикулоэндотелиальной системы лейкоцитах[1], с особой тропностью к клеткам центральной нервной системы. В тканях паразит может располагаться внеклеточно или образовывать псевдоцисты. Токсоплазмы фиксируются в центральной нервной системе, миокарде, скелетных мышцах, тканях глаза, печени, селезенке, где формируются

псевдоцисты, сохраняющиеся в течение многих десятилетий. Формирование нестерильного иммунитета обуславливает бессимптомное течение у большинства инвазированных, предотвращает размножение токсоплазм в тканях и реактивацию процесса, предохраняет от трансплацентарной передачи возбудителя. Активное размножение токсоплазм может сопровождаться выделением аллергенов, что проявляется как общеинфекционным синдромом, так и аллергическими реакциями. В органах, где размножаются токсоплазмы, образуются очаги некрозов, гранулемы (альтеративно-продуктивное воспаление), что сопровождается нарушением их функции [8]. Считается, что для полной антипаразитарной защиты необходима согласованная работа как клеточного, так и гуморального звена иммунитета (таблица 1) [3]. Как правило, организм человека со здоровым иммунитетом (иммунокомпетентные лица) довольно устойчив к реактивации процесса.

Таблица 1. Схема развития приобретенного токсоплазмоза у лиц с различным состоянием иммунной системы (классификация кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, 2007г)



Таким образом, эта болезнь как инфекция актуальна и становится серьезной проблемой для определенных контингентов людей: беременные, новорожденные при внутриутробном инфицировании (токсоплазмоз является причиной тяжелой врожденной патологии), пациенты с Т-клеточным дефицитом, онкогематологическими заболеваниями, иммунокомпromетированные, в том числе ВпЧ-инфицированные, доноры и реципиенты органов и тканей, лица, получающие глюкокортикостероиды и иммуносупрессивную терапию [3]. У ВпЧ-инфицированных с выраженным иммунодефицитом заболевание может протекать в форме церебрального токсоплазмоза (одна треть больных ВпЧ-инфекцией страдают этим оппортунистическим заболеванием). При отсутствии иммунодефицита церебральный токсоплазмоз встречается исключительно редко, в литературе представлены лишь единичные случаи. Отдельные авторы [12] описывают 15 таких больных за 10 лет (в Индии), с развитием церебрального токсоплазмоза на фоне тяжёлых нарушений метаболизма в связи с недостаточным питанием.

Приводим три наблюдения церебрального токсоплазмоза у иммунокомпетентных лиц, которые клинически не были диагностированы.

Материал и методы. Нами проведен ретроспективный анализ трех летальных случаев, за последние 10 лет, с клинически манифестным течением токсоплазмоза у иммунокомпетентных лиц, умерших в соматических стационарах г. Минска. Все больные поступали в стационар по экстренным показаниям с выраженной неврологической симптоматикой. Двое больных являлись инвалидами детства, причина инвалидности -

эпилепсия. Анамнез третьей больной детально выяснить не представилось возможным. Заключительный клинический диагноз: эпилепсия с эпистатусом, энцефалопатия смешанного генеза. Длительность пребывания в стационаре варьировала от нескольких часов до трех недель. Прижизненно токсоплазмозная природа неврологической симптоматики ни в одном случае заподозрена не была. Патологоанатомический диагноз церебрального токсоплазмоза был установлен после гистологической верификации.

Аутопсийные исследования проводились по унифицированной методике, гистологические препараты окрашивались гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, на миелин по Клувер-Баррера и гистохимически реактивом Шиффа. Кроме того, проводились посмертные бактериологические посевы и исследование крови на наличие ВпЧ-инфекции.

Результаты и обсуждение. При анализе историй болезни (таблица 2) отмечено, что клинические проявления церебрального токсоплазмоза в двух случаях возникли в возрасте 2-3 лет, больные находились на диспансерном наблюдении по поводу эпилепсии с регулярным приемом противосудорожных препаратов, при отсутствии анамнестических указаний на иммуносупрессивную терапию.

Таблица 2 Краткие клинические данные

Возраст	17 лет	35 лет	60 лет
Время пребывания в стационаре	40 мин	3 сут	22 сут
Тяжесть состояния во время поступления в клинику	крайне тяжелое	крайне тяжелое	Тяжелое
Уровень сознания во время поступления в клинику	Кома	оглушение	Сопор, кома
Клинические проявления	генерализованные серийные эпилептические припадки с переходом в эпистатус	генерализованные джексоновские эпилептические пароксизмы с переходом в эпистатус	психомоторное возбуждение
Давность заболевания	С возраста 5 месяцев	С возраста 2 года 7 месяцев	В течение месяца
Наличие сыпи	Нет	нет	Макулопапулезная сыпь
Наличие осложнений	двусторонняя гипостатическая пневмония	двусторонняя гипостатическая пневмония	двусторонняя бронхопневмония
пФА ВпЧ	Отрицательная		
Р-ция Вассермана	-	-	++++

Клинически заболевание резко обострилось за 2-3 недели до смертельного исхода в форме учащения эпилептиформных припадков до нескольких раз за день. Наиболее интересен случай токсоплазмозной инфекции у женщины 60 лет с клиническим диагнозом энцефалопатии смешанного генеза (дисметаболической и дисциркуляторной). У больной заболевание характеризовалось внезапным началом, с лихорадкой, тяжелой интоксикацией, появлением макулопапулезной сыпи. Отмечены анемия, умеренный лимфоцитоз,

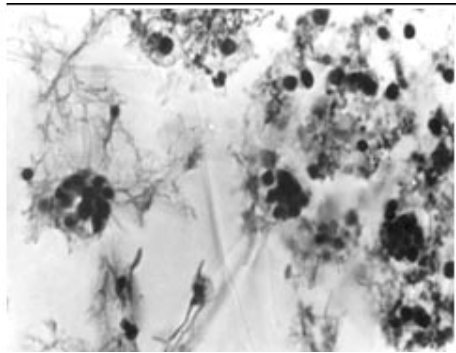
повышение СОЭ до 60 мм/час. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечалась брадикардия, аритмия. Клинически появились признаки менингоэнцефалита и миокардита, инфекционно-токсического нефрита, положительная реакция Вассермана. Несмотря на адекватную симптоматическую терапию в течение месяца, течение заболевания имело тенденцию к ухудшению с нарастанием клинических признаков отека и дислокации головного мозга. В остальных двух случаях, по нашему мнению учитывая ранний детский возраст появления клинических симптомов, имел место врожденный токсоплазмоз, церебральная форма с развитием поздних проявлений.

При аутопсийном исследовании у данных больных отмечалась умеренная и резко выраженная атрофия головного мозга со снижением его массы до 720 г (у больной 17 лет), множественные кисты (от 0,5 до 2,5 см в диаметре) с прозрачным содержимым, с локализацией в височных, лобных долях и нижних отделах затылочных долей, с наличием мелких диффузных кровоизлияний, очагами некроза прилежащих корковых отделов и подкорковых структур, мелкими очажками обызвествления в области подкорковых ядер и гиппокампа. Мягкая мозговая оболочка резко полнокровная, с множественными, местами сливающимися мелкоочаговыми кровоизлияниями, очаговой облитерацией субарахноидального пространства. При гистологическом исследовании в ткани мозга отмечается периваскулярный и перицеллюлярный отек. В измененных участках вещества головного мозга выявлено наличие большого количества псевдоцист (рис. 1) и свободно лежащих токсоплазм (при окраске реактивом Шиффа токсоплазмы имели форму полулуний с голубоватой цитоплазмой и ярко красным ядром) в очагах некроза и прилежащих тканях мозга, в эндиме желудочков. Псевдоцисты обнаруживались как в зоне продуктивного воспаления (рис. 2), так и визуально неизменной ткани мозга. В одном секционном случае отмечено наличие очень большого числа токсоплазм среди некротизированной мозговой ткани с разрушением корковых структур, обширными кистами глубоких отделов коры и белого вещества, что макроскопически проявлялось улегирией. Встречались обызвествленные псевдоцисты (рис. 3). Наряду с очаговыми некрозами, отмечалось диффузное продуктивное воспаление вещества головного мозга (рис. 4) и его оболочек с преимущественно макрофагальной, лимфогистиоцитарной инфильтрацией, выраженным гемосидерозом, с преобладанием пролиферации тучных астроцитов, ретикулярных клеток и большим количеством плазмоцитов. Обнаруженные микроскопические изменения представлены в таблице 3.

Таблица 3. Морфологические проявления токсоплазмоза в ткани головного мозга

Возраст (в годах)	17	35	60
Перицеллюлярный отек	выраженный	выраженный	умеренный
Глиоз	+	+	+
Гемосидероз стенок кист	+	+	+
Некрозы корковых отделов	обширные	очаговые	обширные
Кальцификаты	мелкоочаговые	мелкоочаговые	диффузно множественные
Макрофагальная инфильтрация	выраженная	умеренная	умеренная
Лейкоцитарная инфильтрация (нейтрофилы)	отсутствует		

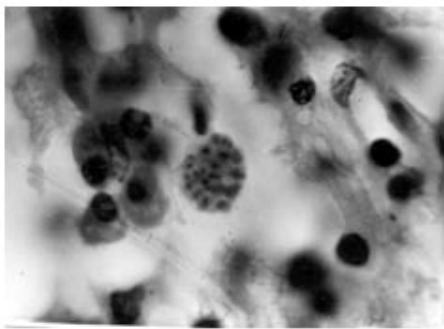
	¼/td>		
Возраст (в годах)	17	35	60
Вид воспаления	альтеративно-продуктивный менингоэнцефалит		
Свободно лежащие токсоплазмы	в большом количестве (при окраске по Шиффу)		
Кисты мозга	обширные до глубоких отделов подкорки	множественные	мелкие множественные



¼/p>

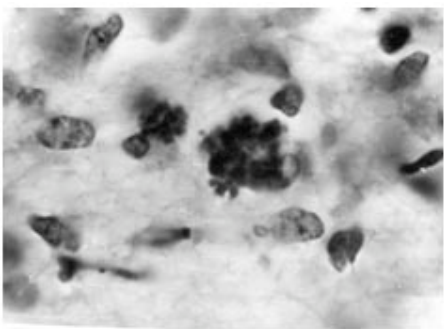
Рис. 1 Головной мозг. Белое вещество. Псев-доцисты в некротизированной ткани. ШпК-реакция *200

¼/p>



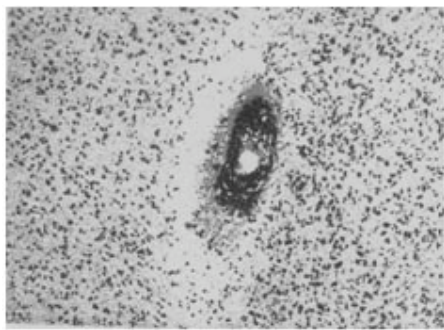
¼/p>

Рис. 2. Псевдоциста в зоне продуктивного воспаления. Окраска г.-э.*400



¼/p>

Рис. 3. Обызвествленные псевдоцисты в зоне продуктивного воспаления. Окраска г.-э.*400



1/4/p>

Рис. 4. Белое вещество. Продуктивный васкулит и выраженная пролиферация клеток макроглии.

Окраска г.-э.*100

1/4/p>

В белом веществе головного мозга обнаруживались множественные очаги клеточного и волокнистого глиоза, набухание и распад миелиновых волокон. Демиелинизация отмечена в столовых отделах головного и в спинном мозге. По периферии некротических очагов также обнаруживались свободные токсоплазмы. Вышеперечисленные морфологические проявления представляли собой типичную картину продуктивно-некротического менингоэнцефалита токсоплазмозной этиологии, что и легло в основу патологоанатомического диагноза. Среди органной патологии диагностирована очаговая гнойная бронхопневмония различной этиологии, с лизисом межальвеолярных перегородок и эритроцитарно-фибриновыми тромбами в просвете мелких ветвей легочной артерии. В ткани почек гистологически выявлялись признаки умеренно выраженного интерстициального инфекционно-токсического нефрита, а в одном случае - мембранозного гломерулонефрита.

Проанализированные нами случаи церебрального токсоплазмоза в форме острого менингоэнцефалита с летальным исходом у взрослых - крайне редко встречающийся вариант заболевания. Многообразие клинических проявлений, отсутствие патогномичных симптомов, редкие случаи манифестаций церебральной формы заболевания у ВпЧ-негативных лиц, недостаточное понимание своеобразия патогенеза и отсутствие четких методологических подходов чрезвычайно затрудняет клиническую и, отчасти, морфологическую диагностику. На текущий момент имеющиеся методы подтверждения связи наличия в организме человека токсоплазм с клиническими проявлениями патологического процесса довольно ограничены. Существует более 20 методов исследования, но, ни один из них не удовлетворяет полностью потребностей диагностики. Информативными считаются магнитно-резонансная и, в меньшей степени, компьютерная томография головного мозга, однако проведение дифференциальной диагностики с бактериальными абсцессами, сосудистыми поражениями, опухолями при помощи этих методов затруднительно [16]. При использовании методов выявления специфических антител IgG anti-toxo; IgM anti-toxo (пФА), гистологическом выявлении токсоплазм (тахизоитов) в срезах тканей, возникают сложности при проведении дифференциальной диагностики между острой и латентной формами заболевания, даже при обнаружении тканевых псевдоцист [13]. Метод амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) не находит сегодня широкого применения в силу высокой частоты отрицательных результатов - 35-53% среди случаев доказанного заражения, а также высоких требований к соблюдению технологии постановки и учета реакций [3]. У ВпЧ-инфицированных в стадии СПиДа с диагнозом оппортунистического токсоплазмоза антитела выявляются достаточно редко - в 14,8% случаев [9]. Исходя из этого, серологические методы исследования могут

рассматриваться как элемент надзора за токсоплазмозом у больных с иммунодефицитными состояниями.

Таким образом, учитывая высокий уровень контаминации населения Беларуси и невозможность обеспечить санацию с помощью современных терапевтических методов (антибиотики, химиопрепараты), поскольку эти препараты не действуют на псевдоцисты, следует признать, что прижизненная диагностика церебральных форм токсоплазмоза крайне сложна и требует оптимизации методологических подходов и разработки четких диагностических критериев для верификации данного заболевания. Следует принимать во внимание возможность развития токсоплазмоза при дифференциальной диагностике церебральной патологии у иммунокомпетентных и, возможно, частично иммунокомпрометированных лиц с признаками энцефалита и/или опухолевидного поражения головного мозга, неясных тяжелых форм энцефалопатии смешанного генеза, при внезапном появлении очаговой неврологической симптоматики или резком учащении эпилептических припадков, без достоверно верифицированной причины. Распознавание токсоплазмоза должно проводиться комплексно, с учетом патогенетических особенностей, на основании оценки клинической симптоматики, динамики иммунохимических реакций и морфологической картины при использовании современных методов нейровизуализации.

Литература

1. Авдеева, М. Г. Клиническое значение иммуноцитохимических показателей больных токсоплазмозом / М. Г. Авдеева, А. А. Кончакова // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 2. С. 37–42.
2. Баэртс, В. Ультразвуковая диагностика врожденных пороков развития головного мозга / В. Баэртс // Педиатрия. 1990. № 4. С. 78–84.
3. Васильев В. В. Токсоплазмоз: современные научно-практические подходы [Электрон. ресурс] / СПб., 2004. Режим доступа: <http://www.infectology.ru/mnenie/index.asp>.
4. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд; пер.с англ. М.: Медицина, 2000. 288 с.
5. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь: информ.-анал. бюл. за 2006 год // ГУ «Респ. центр гигиены, эпидемиол. и обществ. здоровья» МЗ РБ; сост. А. Л. Веденьков и [др.]. Минск, 2007. 36 с.
6. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь: информ.-анал. бюл. за 2008 год // ГУ «Респ. центр гигиены, эпидемиол. и обществ. здоровья» МЗ РБ; сост. А. Л. Веденьков и [др.]. Минск, 2009. 33 с.
7. Данилов, Д. Е., пванова, М. А., Карпова, Н. п. Подострая прогрессирующая ВпЧ-энцефалопатия [Электрон. ресурс] // The Ukrainian medical newspaper. 2007. № 9. Режим доступа: <http://www.medprom.com.ua>.
8. Казанцев, А. П. Токсоплазмоз / А. П. Казанцев. Л.: Медицина, 1985. 168 с.
9. Кондрашова, О. В. Современная серологическая диагностика токсоплазмоза / О. В. Кондрашова [и др.] // Сборник материалов конференции «Актуальные проблемы инфекционной патологии» 22–24 апреля 2006 г., С. 68–70. СПб., 2006. 106 с.
10. Перегудова, А. Б. Церебральный токсоплазмоз у больных ВпЧ-инфекцией / А. Б. Перегудова [и др.] // Терапевтический архив. 2007. № 11. С. 36–37.
11. Шевкунова, Е. А. история изучения токсоплазмоза в Советском Союзе. Хроника исследований, воспоминания, письма / Е. А. Шевкунова. М.: Большая Российская энциклопедия, 2006. 208 с.

12. Correa, G. Toxoplasma meningoencephalitis in HIV-seronegative patients: clinical patterns, imaging features and treatment outcome / G. Correa [et al.] // Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007 Vol. 101, N 1. P. 25–33.

13. Robert-Gangneux, F. Contribution of new techniques for the biological diagnosis of congenital toxoplasmosis / F. Robert-Gangneux // Clin. Lab. 2001. Vol. 47, № 3–4. P. 135–141.

14. Red Book 2006. Report of the Committee on Infectious Diseases. 27-th edition, P. 666–671.

15. 13th ECCMID, Glasgow, UK, 10–13 May 2003. 2003, Vol. 9, Supp.1, P. 193–220.

16. Wilson, E. H. The role astrocytes in the immunopathogenesis of toxoplasmic encephalitis / E. H. Wilson, C. A. Hunter // Int J Parasitol. 2004. Vol. 34. P. 543–548