

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-3-237-245>

Научная статья



Лабораторные маркеры токсоплазмоза у реципиентов сердца

Е.В. Аббазова¹, Д.Б. Гончаров¹, Э.А. Домонова³, О.Ю. Сильвейстрова³,
В.А. Ковалева¹, И.В. Титова¹, В.М. Захаревич², В.Г. Кормилицына²,
И.И. Муминов², Н.Н. Колоскова², Т.А. Халилулин², Н.И. Габриэлян²

¹ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация;

² Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, Москва, Российская Федерация;

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. С каждым годом в мире растет число операций по пересадке органов, в том числе и сердца. Спектр инфекционных агентов, вызывающих патологию у реципиентов сердца, недостаточно изучен. Одним из этиологических агентов, который трудно распознать, является *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*).

Цель. Определение информативности выявления лабораторных маркеров токсоплазмоза у пациентов после трансплантации сердца для выявления активных форм инвазии.

Материалы и методы. Обследован 121 реципиент сердца (95 мужчин и 26 женщин) в разные сроки после трансплантации (от нескольких дней до 12 лет). В сыворотках крови определяли маркеры токсоплазменной инвазии: анти-тела классов IgG, IgM и IgA к *T. gondii*, индекс avidности антител IgG к *T. gondii* и ДНК возбудителя.

Результаты. У 60 пациентов (49,6±4,5%) после трансплантации сердца выявлены маркеры токсоплазменной инвазии. У 20 (16,5±3,6%) обнаружены маркеры активной инвазии: антитела классов IgM и IgA к *T. gondii* у 6 и 11 человек соответственно, низкоавидные антитела IgG к *T. gondii* у 3 человек, ДНК возбудителя у 2. По совокупности исследований определено, что активность заболевания в 75% случаев обусловлена его реактивацией; в остальных случаях это недавнее заражение. Показано, что лабораторные признаки реактивации токсоплазмоза встречались преимущественно в течение первого года после трансплантации, что, вероятно, связано с выраженностью иммуносупрессивной терапии.

Заключение. Показано, что наиболее эффективными исследованиями, маркирующими ранние признаки реактивации токсоплазмоза, служат выявление антител IgA к *T. gondii* и ДНК возбудителя. Для изучения особенностей течения токсоплазмоза, диагностики и профилактики заболевания у пациентов после трансплантации сердца необходимы дальнейшие совместные исследования клиницистов, эпидемиологов и специалистов лабораторной диагностики.

Ключевые слова: токсоплазмоз; *Toxoplasma gondii*; трансплантация сердца; реципиент; реактивация; иммуносупрессия.

Как цитировать:

Аббазова Е.В., Гончаров Д.Б., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Ковалева В.А., Титова И.В., Захаревич В.М., Кормилицына В.Г., Муминов И.И., Колоскова Н.Н., Халилулин Т.А., Габриэлян Н.И. Лабораторные маркеры токсоплазмоза у реципиентов сердца // Российский медицинский журнал. 2021. Т. 27, № 3. С. 237–245.

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-3-237-245>

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-3-237-245>

Original Study Article

Laboratory markers of toxoplasmosis in heart recipients

Evgeniya V. Abbazova¹, Dmitriy B. Goncharov¹, Elvira A. Domonova³, Olga Yu. Silvestrova³, Vasilisa A. Kovaleva¹, Irina V. Titova¹, Vyacheslav M. Zakharevich², Viktoriya G. Kormilitsyna², Ilhomhodzha I. Muminov², Nadezhda N. Koloskova², Timur A. Khalilulin², Nina I. Gabrielyan²

¹ N.F. Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

² V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia;

³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. The number of organ transplantation surgeries is growing every year, including heart transplantation. The full spectrum of infections in heart transplant recipients is not well understood. One of the infectious agents that is particularly difficult to recognize is *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*).

AIM: This work determines the informative value of detecting laboratory markers of toxoplasmosis in patients after heart transplantation to identify active forms of invasion.

MATERIALS AND METHODS: This investigation studied 121 heart recipients (95 men and 26 women) at different times after transplantation (several days to 12 years). Markers of *Toxoplasma* invasion were determined in blood sera, namely antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes to *T. gondii*, avidity index of IgG antibodies to *T. gondii*, and DNA of the pathogen.

RESULTS: In 60 patients (49.6±4.5%) after heart transplantation, markers of *Toxoplasma* invasion were identified. In 20 (16.5±3.6%) cases, markers of active invasion were revealed, namely IgM and IgA antibodies to *T. gondii* in six and 11 patients, respectively, low-grade IgG antibodies to *T. gondii* in three patients, and DNA of the pathogen in two cases. Based on the totality of studies, it was determined that the disease activity in 75% of cases was due to its reactivation, whereas in the other cases, it was a recent infection. Laboratory signs of toxoplasmosis reactivation occurred mainly during the first year after transplantation, which was probably associated with the intensity of immunosuppressive therapy.

CONCLUSIONS: It was revealed that the most compelling studies indicating early signs of toxoplasmosis reactivation include detection of IgA antibodies to *T. gondii* and DNA of the pathogen. Further joint research is required by clinicians, epidemiologists, and laboratory diagnostics specialists to study the aspects of toxoplasmosis and disease diagnostics and prevention in patients after heart transplantation.

Keywords: toxoplasmosis; *Toxoplasma gondii*; heart transplantation; recipient; reactivation; immunosuppression.

To cite this article:

Abbazova EV, Goncharov DB, Domonova EA, Silvestrova OYu, Kovaleva VA, Titova IV, Zakharevich VM, Kormilitsyna VG, Muminov II, Koloskova NN, Khalilulin TA, Gabrielyan NI. Laboratory markers of toxoplasmosis in heart recipients. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal). 2021;27(3):237–245.

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-3-237-245>

Received 05.03.2021

Accepted 24.03.2021

Published 01.10.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

С каждым годом в мире растет количество операций по пересадке органов, в том числе и сердца [1, 2]. По данным регистра Российского трансплантологического общества, количество выполняемых трансплантаций в России за последние 10 лет увеличилось в 2 раза: с 1063 операций в 2009 году до 2193 в 2018 году. При этом доля операций по ортотопической трансплантации сердца (ОТТС) за указанный период выросла в 3 раза (с 4,3% в 2009 году до 12,9% в 2018 году). Основная часть таких операций в России проводится в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» [1], на базе которого выполнено данное исследование. Таким образом, число людей, перенесших трансплантацию сердца, в общей популяции растет с каждым годом.

Тем не менее, по данным, представленным различными центрами трансплантологического профиля, уровень летальности в госпитальный период достигает 7,4–18%, а 5-летняя выживаемость составляет 69–82,8% [3–7]. Основной причиной летальности в госпитальный период и первые 6 мес после ОТТС являются инфекционно-септические осложнения и полиорганная недостаточность, а в более поздние сроки — реакция отторжения [3–7].

По данным ряда авторов, инфекционные осложнения после ОТТС развиваются у 16,2–58% пациентов [3, 5, 6]. Однако спектр инфекционных агентов, вызывающих патологию у реципиентов сердца, недостаточно изучен. Классификацию осложнений проводят либо по пораженному органу, либо по группе возбудителей [3–5, 8]. Вероятно, в ряде случаев расшифровка инфекционных осложнений проводится не в полном объеме, а эффективность специфического лечения достигается эмпирическим путем.

Одним из этиологических агентов, который часто остается нераспознанным, является *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). Основная причина — отсутствие специфической клинической картины и преимущественно латентное течение токсоплазмоза у иммунокомпетентных лиц. Изучению токсоплазмоза стали уделять больше внимания с началом пандемии ВИЧ-инфекции [9, 10]. Оказалось, что на фоне снижения иммунитета наблюдается крайне тяжелая клиническая картина токсоплазмоза (церебральный токсоплазмоз, миокардит и пневмония токсоплазменной этиологии, генерализованные формы), которая без этиотропной терапии заканчивается летальным исходом.

Аналогичные осложнения отмечены и у пациентов после трансплантаций. В настоящее время активно изучаются риски развития и клиническая картина токсоплазмоза после пересадки солидных органов [10–13]. Во многих странах Европы разрабатываются и внедряются мероприятия по профилактике и диагностике токсоплазмоза у пациентов после трансплантации сердца, для которых риск развития токсоплазмоза среди реципиентов солидных органов наиболее высок [2, 10, 11, 14–16].

В России достоверных данных о заболеваемости токсоплазмозом пациентов после ОТТС в настоящее время нет. Также недостаточно сведений об информативности определения различных специфических лабораторных (иммунохимических и молекулярных) маркеров токсоплазменной инвазии у пациентов после ОТТС, что и стало целью настоящей работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили образцы сыворотки крови 121 пациента, проходивших лечение или обследование после ОТТС в сроки от нескольких дней (4 дня) до 12 лет (медиана — 10 мес) в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. В.И. Шумакова» Минздрава России (Москва) в 2019 году. Среди пациентов 95 мужчин и 26 женщин в возрасте от 12 лет до 71 года (медиана — 50 лет). В зависимости от срока давности проведения ОТТС пациенты были разделены на две группы: перенесшие ОТТС менее года назад (64 пациента) и более года назад (57 пациентов). Иммуносупрессивная терапия, проводимая реципиентам сердца, включала ингибиторы кальциневрина (такролимус или циклоспорин), микофенолата мофетил и метилпреднизолон. При отсутствии противопоказаний стероиды отменялись через 6 мес после оперативного вмешательства.

В образцах сывороток крови, взятых однократно, определяли специфические маркеры токсоплазменной инвазии: антитела классов IgG с определением индекса avidности (ИА), IgM и IgA к *T. gondii*, а также ДНК *T. gondii*. Уровень антител и ИА определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов «ТоксоплаСтрипG» (ТУ 9398-005-4037-1634-2008), «ТоксоплаСтрипМ» (ТУ 9398-005-4037-1634-2008), «ВектоТоксо-IgA» (№ ФСР 2012/14096, АО «Вектор-Бест», Россия), «ВектоТоксо-IgG-авидность» (№ ФСР 2019/8630, АО «Вектор-Бест», Россия). Оценка результатов исследования проводили в соответствии с инструкцией производителя.

Идентификацию ДНК *T. gondii* выполняли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) при помощи набора реагентов «АмплиСенс® *Toxoplasma gondii*-FL» (ПУ № ФСР 2009/06190, ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия). Диагностическая мишень — неструктурный ген (асс. AF46527) размером 529 пар оснований нуклеотидов, повторяющийся в геноме *T. gondii* от 200 до 300 раз (функция неизвестна). Постановку и анализ результатов амплификации проводили на приборе с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени Rotor-Gene Q (Qiagen, ФРГ) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ полученных результатов исследования включал обработку данных методами описательной статистики с использованием программного пакета Microsoft Excel (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лабораторных методов исследования по выявлению маркеров токсоплазменной инвазии с учетом разделения пациентов на две группы в зависимости от давности ОТТС представлены на рис. 1.

Антитела IgG к *T. gondii* выявлены у 58 (47,9±4,5%) пациентов из 121. При этом уровень антител IgG к *T. gondii* у 41 человека (70,7±6,5%) не превышал 60 МЕ, у 17 (29,3±4,9%) составил 80–200 МЕ. Как и численность самих групп (64 и 57 человек), доля пациентов с антителами IgG к *T. gondii* в обеих группах сопоставима: 50±5,8% и 45,6±5,8% (см. рис. 1). Стоит отметить, что число пациентов с уровнем антител IgG к *T. gondii*, равным 200 МЕ составило 14,1±3,6% и 14±3,6% соответственно.

Низкоавидные (ИА <40%) антитела IgG к *T. gondii* диагностированы у 1,6±1,2% реципиентов сердца в 1-й группе и у 3,5±1,9% — во 2-й (см. рис. 1). Сроки после ОТТС у данных пациентов составили 4 мес, 1,5 и 4 года. Во всех остальных случаях отмечены высокоавидные (ИА >60%) антитела IgG к *T. gondii*.

Антитела IgM к *T. gondii* выявлены у 7,8±2,7% пациентов с давностью ОТТС менее 1 года и только у 1,8±1,3% с давностью год и более (у 5 и 1 пациента соответственно) (см. рис. 1). В исследовании 3 случая выявления специфических антител IgM сочетались с определением высокоавидных (ИА >60%) антител IgG к *T. gondii* (таблица). Данные случаи наблюдались у пациентов в течение первого года после ОТТС, преимущественно в первый месяц (2 случая). У двух пациентов в образцах сыворотки крови

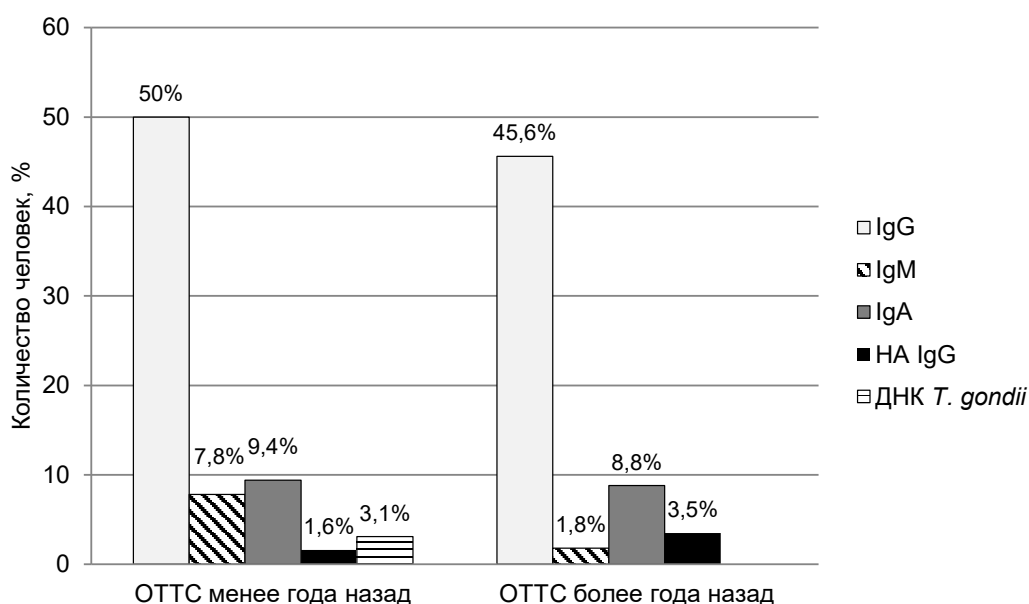


Рис. 1. Выявление маркеров токсоплазмоза у пациентов с давностью ортотопической трансплантации сердца менее и более 1 года назад.

Fig. 1. The identification of toxoplasmosis markers in patients after orthotopic heart transplantation less than and more than one year ago.

Таблица. Результаты выявления лабораторных маркеров токсоплазменной инвазии у пациентов после ортотопической трансплантации сердца

Table. Results of detecting laboratory markers of *Toxoplasma* invasion in patients after orthotopic heart transplantation

Группа пациентов	n, чел.	IgG к <i>T. gondii</i>	Индекс авидности, %	IgM к <i>T. gondii</i>	IgA к <i>T. gondii</i>	ДНК <i>T. gondii</i>
Пациенты с ОТТС менее 1 года назад	2	—	—	обнар.	—	—
	3	обнар.	>60	обнар.	—	—
	5	обнар.	>60	—	обнар.	—
	1	обнар.	>60	—	—	обнар.
	1	обнар.	>60	—	обнар.	обнар.
	1	обнар.	<40	—	—	—
Пациенты с ОТТС более 1 года назад	1	обнар.	<40	обнар.	—	—
	5	обнар.	>60	—	обнар.	—
	1	обнар.	<40	—	—	—

антитела IgM к *T. gondii* обнаружены в отсутствии других специфических лабораторных маркеров токсоплазмоза. Сроки после ОТТС у данных пациентов составили 6 и 14 дней. Во 2-й группе реципиентов сердца антитела IgM *T. gondii* выявлены только у 1 пациента через 1,5 года после трансплантации вместе с антителами IgG к *T. gondii* низкой avidности (ИА <40%).

Среди обследованных пациентов специфические антитела IgA выявлены у 11 (9,1±2,8%), что составило 9,4±3% среди лиц с давностью ОТТС менее года и 8,8±2,9% среди пациентов с давностью ОТТС более года (см. рис. 1). В большинстве случаев (72,7%) уровень антител IgA к *T. gondii* не превышал ОП_{крит.} более чем в 2 раза. Но в 2 случаях коэффициент позитивности (КП) был более чем в 5 раз выше ОП_{крит.}. Интересен тот факт, что антитела IgA к *T. gondii* определяли преимущественно либо в первые 6 мес после ОТТС, либо через 4–5 лет после трансплантации (рис. 2). При этом более высокий уровень антител IgA к *T. gondii* (КП >2×ОП_{крит.}) наблюдался в более ранний период: со 2-го по 6-й мес после ОТТС.

У 2 (1,7±1,3%) пациентов, перенесших ОТТС, в образцах сыворотки крови обнаружена ДНК *T. gondii* при наличии

высокоавидных IgG к *T. gondii*. Давность операции составила 6 и 10 мес. В одном из этих случаев у реципиента в сыворотке крови также выявлены антитела IgA к *T. gondii*, уровень которых составил 5,4×ОП_{крит.} (см. таблицу), что также подтверждало реактивацию токсоплазменной инвазии. Данные результаты получены у реципиента после отмены ко-тримоксазола. Известно, что во втором случае пациент ко-тримоксазол не получал.

При суммировании общих данных установлено, что у 60 (49,6±4,5%) пациентов из 121 после ОТТС выявлены различные специфические лабораторные маркеры токсоплазменной инвазии: антитела классов IgG, IgM и IgA к *T. gondii*, а также ДНК возбудителя. Из них у 20 (33,3%) пациентов обнаружены специфические маркеры свидетельствовали об активно протекающем инвазивном процессе (см. таблицу), что составило 16,5±3,6% от общего числа пациентов после ОТТС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значение токсоплазмоза как оппортунистической инвазии обусловлено широким распространением

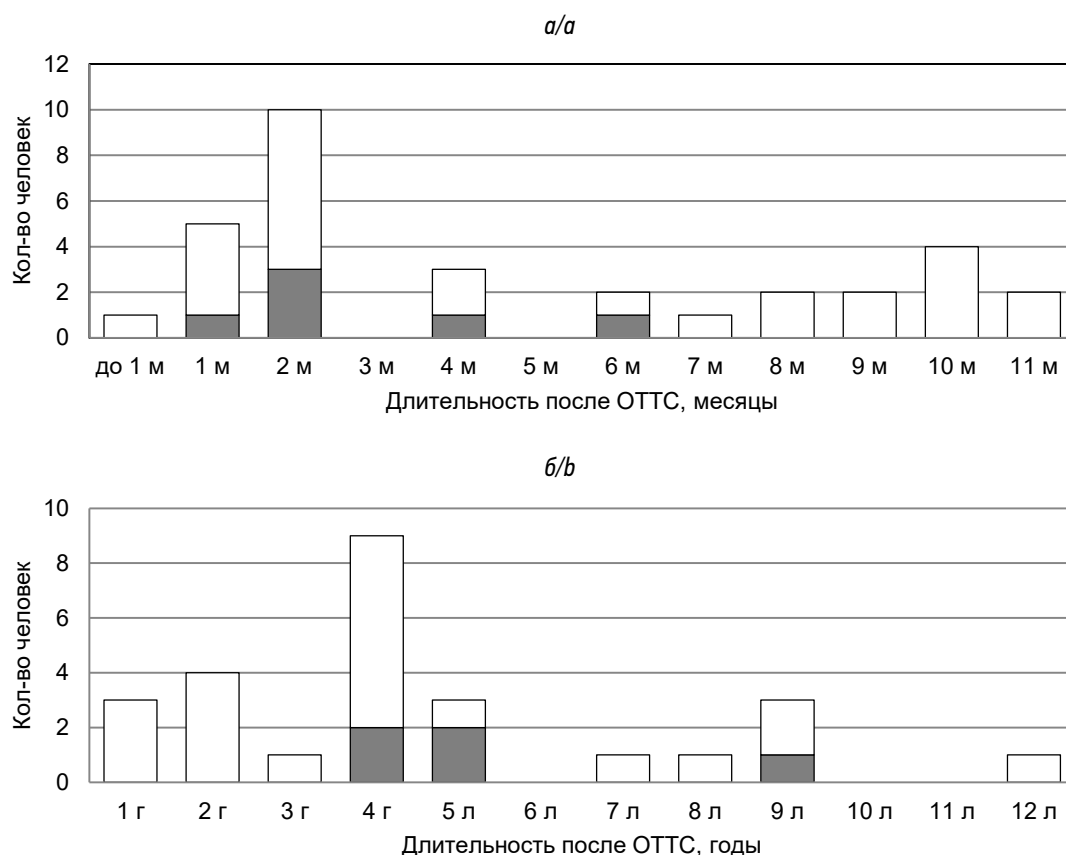


Рис. 2. Выявление специфических антител IgA у инвазированных *T. gondii* пациентов в разные сроки после ортотопической трансплантации сердца (ОТТС):

a — у пациентов с ОТТС менее года назад; *б* — у пациентов с ОТТС более года назад.

Fig. 2. The detection of specific IgA antibodies in patients infected with *T. gondii* at different times after orthotopic heart transplantation (OTHT):

a — in patients with OTHT less than one year ago; *b* — in patients with OTHT more than one year ago.

латентного носительства возбудителя среди населения. Согласно представленным ранее данным, население центральной части России инвазировано токсоплазмами (имеет антитела IgG к *T. gondii*) в 28–37% случаев [14, 17]. В рамках проведенного исследования уровень инвазированности токсоплазмами пациентов после ОТТС составил $47,9 \pm 4,5\%$, что выше среднего уровня инвазированности населения в центральной части России. Это обусловлено тем, что средний возраст обследованных пациентов выше (медиана — 50 лет), чем в популяции. Исходя из полученных нами данных, почти половина пациентов после ОТТС относится к группе риска в отношении развития клинических форм токсоплазмоза, так как вероятность реактивации латентной инвазии на фоне применения иммуносупрессивной терапии достаточно высока [10]. Это подтверждается и фактом наличия специфических лабораторных маркеров активных форм токсоплазмоза (антитела IgM и IgA к *T. gondii*, ДНК возбудителя), которые у лиц после ОТТС выявляли значительно чаще ($16,5 \pm 3,6\%$), чем у людей, обследованных по обращаемости ($8,4\%$) [17].

При расшифровке полученных результатов лабораторных исследований маркеры активных форм токсоплазмоза, такие как специфические антитела IgM и IgA, высокий уровень (>200 ME) или низкоавидные (ИА $<40\%$) антитела IgG к *T. gondii*, а также сероконверсия помогают установить давность и стадию инвазионного процесса. Так, среди обследованных пациентов после ОТТС выявлено 5 человек с признаками первичного заражения. Из них у 1 пациента недавнее заражение подтверждено выявлением антител IgM в сочетании с низкоавидными IgG к *T. gondii*, у 2 — выявлением низкоавидных антител IgG к *T. gondii*. Еще у 2 пациентов антитела IgM к *T. gondii* обнаружены в ранние сроки после ОТТС в отсутствии других лабораторных маркеров токсоплазмоза, в том числе и ДНК паразита. Для правильной трактовки подобных результатов необходимо проведение динамического лабораторного обследования пациентов, включающее повторное тестирование сывороток крови пациентов в течение нескольких недель. В случае недавнего заражения наблюдается сероконверсия (появление антител IgG к *T. gondii*), а в случае ложноположительной реакции на антитела IgM к *T. gondii* сероконверсия не наблюдается.

В представленном исследовании случаи подтвержденного первичного заражения *T. gondii* у пациентов отмечены через 4 мес, 1,5 года и 4 года после ОТТС. В ранние сроки (через 4 мес после ОТТС) можно предполагать трансплантационный путь заражения, однако при отсутствии данных о серопозитивности реципиента и донора до операции это остается лишь предположением. В двух других случаях специфические лабораторные маркеры первичного заражения выявлены в более поздние сроки после ОТТС, скорее всего заражение токсоплазмами произошло в результате алиментарного или других путей передачи и не связано непосредственно с трансплантатом. Ряд авторов отмечает,

что вероятность заражения пациентов с иммуносупрессией выше, чем в общей популяции [10].

Важным критерием активности токсоплазменной инвазии служит определение антител IgA к *T. gondii* в сыворотке крови. Во всех 11 случаях их определяли наряду с высокоавидными антителами IgG к *T. gondii*, что свидетельствовало о реактивации токсоплазменной инвазии. Установлено, что вероятность реактивации токсоплазмоза выше в более ранний период после ОТТС, что связано с выраженностью иммуносупрессивной терапии. Так, антитела IgA к *T. gondii* у пациентов 1-й группы регистрировали только в период с 1 по 6-й мес. Выявление специфических лабораторных маркеров реактивации в первые 6 мес, вероятно, связано с использованием метилпреднизолона в схеме иммуносупрессивной терапии, который при отсутствии противопоказаний начинают отменять как раз через 6 мес после ОТТС. У пациентов 2-й группы антитела IgA к *T. gondii* выявляли через 4–5 и 9 лет после ОТТС. Выявление специфических лабораторных маркеров реактивации токсоплазмоза через несколько лет после ОТТС может быть связано с эпизодами отторжения трансплантата, требующего усиления иммуносупрессивной терапии, в том числе и за счет добавления метилпреднизолона. На более частое развитие токсоплазмоза у пациентов после ОТТС на фоне длительного приема препаратов преднизолона или использования его высоких доз указывают и результаты других исследований [16].

Считается, что определение специфических антител IgM к *T. gondii* маркирует первичное заражение токсоплазмами (фиксируется в первые месяцы после заражения), однако в ряде случаев может наблюдаться и при реактивации латентного токсоплазмоза [9, 18]. Так, в 3 случаях антитела IgM к *T. gondii* сочетались с высокоавидными антителами IgG к *T. gondii*, что указывало на реактивацию токсоплазменной инвазии у пациентов.

Как известно, определение различных серологических маркеров токсоплазмоза позволяет оценить активность инвазионного процесса [9, 10], но часто не используется при исследовании пациентов после трансплантации. Вероятно, это связано с отсутствием или замедлением выработки антител у пациентов с иммунодефицитами. Так, например, у пациентов с ВИЧ-инфекцией при развитии тяжелых клинических форм токсоплазмоза почти в половине случаев роста уровня антител IgG к *T. gondii* в парных сыворотках не наблюдается (за счет дефекта гуморального иммунного ответа) [2, 10, 15, 18], хотя обычно это один из критериев постановки диагноза [10]. В проведенном исследовании нам не удалось оценить динамику выработки антител из-за однократного взятия образцов сыворотки крови. Но отмечено, что у пациентов после ОТТС низкий уровень антител IgG к *T. gondii* (менее 60 ME) выявляли значительно чаще ($70,7\%$) по сравнению с лицами, обследованными по обращаемости ($29,5\%$) [17]. По аналогии с ситуацией у пациентов с ВИЧ-инфекцией

можно предположить, что низкий уровень антител IgG к *T. gondii* — результат иммуносупрессии. Однако выявление других лабораторных маркеров активности инвазии оказалось достаточно информативно. Антитела IgM, IgA к *T. gondii* и низкоавидные антитела IgG к *T. gondii* у пациентов после ОТТС выявляли в 2 раза чаще, чем у лиц, обследованных по обращаемости [17], что говорит о реактивации инвазии.

В представленном исследовании активную стадию инвазии, подтвержденную определением ДНК *T. gondii* в крови, наблюдали у 2 пациентов с давностью ОТТС менее года. В 1 случае реактивацию токсоплазменной инвазии наблюдали после отмены ко-тримоксазола, во втором — при отсутствии его в назначениях после ОТТС. Известно, что наличие ДНК *T. gondii* представляет собой надежный показатель развития токсоплазмоза [15, 18] и в ряде случаев позволяет выявить диссеминацию возбудителя до появления первых клинических симптомов, но в сыворотке крови ДНК возбудителя определяется достаточно редко [16] и в ряде случаев требует проведения исследования других типов биологического материала. Для исследования более предпочтительны цельная кровь, а также спинномозговая жидкость или бронхоальвеолярная лаважная жидкость при развитии соответствующей патологии [2, 10, 11, 16, 18].

Необходимо отметить, что в нашей стране не описано случаев токсоплазмоза у реципиентов сердца. Это демонстрирует низкий уровень настороженности врачей относительно развития клинических форм токсоплазмоза у пациентов после ОТТС. Учитывая, что специфические лабораторные маркеры реактивации токсоплазмоза, подтверждающие недавнее заражение или реактивацию латентной инвазии, были выявлены у 16,5% пациентов после ОТТС, такая проблема существует. При этом у 12,4% от общего числа обследованных реципиентов сердца активность токсоплазменной инвазии обусловлена ее реактивацией. Значительно реже диагностированы случаи недавнего заражения (4,1%), часть из которых могла произойти в результате трансплантационного пути передачи. Не исключено, что на фоне применения антибиотиков широкого спектра действия для предупреждения инфекционных осложнений, в том числе и ко-тримоксазола, реактивация инвазии протекает субклинически, что лишний раз подтверждает необходимость лекарственной профилактики токсоплазмоза после ОТТС [11, 12, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Токсоплазмоз является одним из известных оппортунистических заболеваний, которые потенциально приводят к осложнениям после ОТТС. Проведенный анализ встречаемости специфических лабораторных маркеров токсоплазмоза у пациентов в разные сроки после ОТТС

позволил определить, что наиболее эффективными исследованиями, маркирующими ранние признаки реактивации токсоплазмоза, являются определение антител IgA к *T. gondii* и ДНК возбудителя. Встречаемость данных маркеров у пациентов отмечена преимущественно в первые 6 мес после ОТТС, но вместе с тем наблюдалась и в более отдаленные сроки.

Для изучения особенностей течения токсоплазмоза у реципиентов сердца на фоне иммуносупрессивной терапии, диагностики и профилактики заболевания после ОТТС необходимы дальнейшие совместные расширенные исследования клиницистов, эпидемиологов и специалистов лабораторной диагностики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках Госзадания (регистрационный номер 121031300141-1 от 13.03.2021).

Funding source. The study was conducted within the framework of the State Task (registration number 121031300141-1 of 13.03.2021).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.Б. Гончаров, Е.В. Аббазова, Н.И. Габриэлян — разработка дизайна исследования; В.М. Захаревич, В.Г. Кормилицына, И.И. Муминов, Н.Н. Колоскова, Т.А. Халилулин, Н.И. Габриэлян — получение клинических данных и материалов для исследования; Е.В. Аббазова, Д.Б. Гончаров, Э.А. Домонова, О.Ю. Сильвейстрова, В.А. Ковалева, И.В. Титова — получение иммунологических и молекулярных данных; Е.В. Аббазова, Д.Б. Гончаров, Э.А. Домонова — статистическая обработка, обобщение и анализ полученных данных; Е.В. Аббазова, Д.Б. Гончаров, Э.А. Домонова — написание статьи и анализ литературы.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Author contributions: D.B. Goncharov, E.V. Abbazova, N.I. Gabrielyan, developed the study design; V.M. Zakharevich, V.G. Kormilitsyna, I.I. Muminov, N.N. Koloskova, T.A. Khalilulin, N.I. Gabrielyan, obtained clinical data and materials for research; E.V. Abbazova, D.B. Goncharov, E.A. Domonova, O.Yu. Silvestrova, V.A. Kovaleva, I.V. Titova, obtained immunological and molecular data; E.V. Abbazova, D.B. Goncharov, E.A. Domonova, performed statistical processing, generalization, and analysis of the data obtained; E.V. Abbazova, D.B. Goncharov, E.A. Domonova, wrote the article and analyzed the literature.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Шевченко А.О., Попцов В.Н., и др. Опыт 800 трансплантаций сердца в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19, № 5. С. 52–53.
2. Derouin F., Pelloux H., Parasitology E.S.G.o.C. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients // Clin Microbiol Infect. 2008. Vol. 14, N 12. P. 1089–1101. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02091.x
3. Барбухатти К.О., Косачева Е.Д., Колодина М.В., и др. Пятилетний опыт трансплантации сердца в Краснодарском крае // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. 17, № 2. С. 80–84. doi: 10.15825/1995-1191-2015-2-80-84
4. Попцов В.Н., Сaitгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., и др. Ортотопическая трансплантация сердца у реципиентов 60 лет и старше // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т. 18, № 5. С. 28.
5. Симоненко М.А., Николаев Г.В., Федотов П.А., и др. Инфекционные осложнения в раннем периоде после трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21, № 5. С. 37.
6. Спиридонов С.В., Островский Ю.П., Валентюкевич А.В., и др. Результаты трансплантации сердца в Республике Беларусь // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21, № 5. С. 46.
7. Чернявский А.М., Доронин Д.В., Фомичев А.В., и др. 10-летний опыт трансплантации сердца в Новосибирске // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20, № 1. С. 23–31. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-23-31
8. Симоненко М.А., Федотов П.А., Сазонова Ю.В., и др. Осложнения в отдаленном периоде после трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20, № 5. С. 38–39.
9. Губарева Е.В., Гончаров Д.Б., Кобец Н.В., и др. Разработка подходов к созданию системы диагностики и профилактики токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. № 4. С. 60–65.
10. Robert-Gangneux F., Darde M.L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis // Clin Microbiol Rev. 2012. Vol. 25, N 2. P. 264–296. doi: 10.1128/CMR.05013-11
11. Khurana S., Batra N. Toxoplasmosis in organ transplant recipients: Evaluation, implication, and prevention // Trop Parasitol. 2016. Vol. 6, N 2. P. 123–128. doi: 10.4103/2229-5070.190814
12. Robert-Gangneux F., Meroni V., Dupont D., et al. Toxoplasmosis in Transplant Recipients, Europe, 2010–2014 // Emerg Infect Dis. 2018. Vol. 24, N 8. P. 1497–1504. doi: 10.3201/eid2408.180045
13. Wolyniec W., Sulima M., Renke M., Debska-Slizien A. Parasitic Infections Associated with Unfavourable Outcomes in Transplant Recipients // Medicina (Kaunas). 2018. Vol. 54, N 2. P. 27. doi: 10.3390/medicina54020027
14. Гончаров Д.Б., Габриэлян Н.И., Аббазова Е.В., и др. Токсоплазмоз как оппортунистическая протозойная инвазия и его значение в трансплантологии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. 17, № 4. С. 95–103. doi: 10.15825/1995-1191-2015-4-95-103
15. Dard C., Marty P., Brenier-Pinchart M.P., et al. Management of toxoplasmosis in transplant recipients: an update // Expert Rev Anti Infect Ther. 2018. Vol. 16, N 6. P. 447–460. doi: 10.1080/14787210.2018.1483721
16. Fernandez-Sabe N., Cervera C., Farinas M.C., et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study // Clin Infect Dis. 2012. Vol. 54, N 3. P. 355–361. doi: 10.1093/cid/cir806
17. Аббазова Е.В., Гончаров Д.Б., Иевлева Е.С., и др. Мониторинг токсоплазменной инвазии в Москве. В кн.: Материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 1–3 апреля 2019 г.) М., 2019. С. 5.
18. Patrat-Delon S., Gangneux J.P., Lavoue S., et al. Correlation of parasite load determined by quantitative PCR to clinical outcome in a heart transplant patient with disseminated toxoplasmosis // J Clin Microbiol. 2010. Vol. 48, N 7. P. 2541–2545. doi: 10.1128/JCM.00252-10

REFERENCES

1. Got'e SV, Shevchenko AO, Poptsov VN, et al. Opyt 800 transplantatsiy serdtsa v nmits transplantologii i iskusstvennykh organov im. akad. V.I. Shumakova. *Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2017;19(S):52–53. (In Russ).
2. Derouin F, Pelloux H, Parasitology ESGoC. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(12):1089–1101.
3. Barbukhatti KO, Kosmacheva ED, Kolodina MV, et al. 5-year experience of orthotopic heart transplantation in the Krasnodar region. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015;17(2):80–84. (In Russ).
4. Poptsov VN, Saitgareev RSh, Shumakov DV, et al. Ortotopicheskaya transplantatsiya serdtsa U retsipientov 60 let i starshe. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016;18(S):28. (In Russ).
5. Simonenko MA, Nikolaev GV, Fedotov PA, et al. Infektsionnye oslozhneniya v rannem periode posle transplantatsii serdtsa. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019;21(S):37. (In Russ).
6. Spiridonov SV, Ostrovskiy YP, Valentyukevich AV, et al. Rezul'taty transplantatsii serdtsa v Respublike Belarus'. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019;21(S):46. (In Russ).
7. Chernyavskiy AM, Doronin DV, Fomichev AV, et al. 10-year heart transplantation experience in Novosibirsk. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018;20(1):23–31. (In Russ). doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-23-31
8. Simonenko MA, Fedotov PA, Sazonova YV, et al. Oslozhneniya v otdalennom periode posle transplantatsii serdtsa. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018;20(S1):38–39. (In Russ).
9. Gubareva EV, Goncharov DB, Kobets NV, et al. Approaches to diagnostics and prophylaxis of toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010;(4):60–65.

10. Robert-Gangneux F, Darde ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):264–296. doi: 10.1128/CMR.05013-11
11. Khurana S, Batra N. Toxoplasmosis in organ transplant recipients: Evaluation, implication, and prevention. *Trop Parasitol*. 2016;6(2):123–128. doi: 10.4103/2229-5070.190814
12. Robert-Gangneux F, Meroni V, Dupont D, et al. Toxoplasmosis in Transplant Recipients, Europe, 2010–2014. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(8):1497–1504. doi: 10.3201/eid2408.180045
13. Wolyniec W, Sulima M, Renke M, Debska-Slizien A. Parasitic Infections Associated with Unfavourable Outcomes in Transplant Recipients. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(2):27. doi: 10.3390/medicina54020027
14. Goncharov DB, Gabrielyan NI, Abbazova EV, et al. Toxoplasmosis as an opportunistic protozoan infestation and its significance in transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015;17(4):95–103. (In Russ).
15. Dard C, Marty P, Brenier-Pinchart MP, et al. Management of toxoplasmosis in transplant recipients: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(6):447–460. doi: 10.1080/14787210.2018.1483721
16. Fernandez-Sabe N, Cervera C, Farinas MC, et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):355–361. doi: 10.1093/cid/cir806
17. Abbazova EV, Goncharov DB, Ilevleva ES, et al. Monitoring toksoplazmennoy invazii v Moskve. In: *Materialy XI Ezhegodnogo Vserossiyskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem (Moskva, 1–3 aprelya 2019g.)*. Moscow; 2019. P.5. (In Russ).
18. Patrat-Delon S, Gangneux JP, Lavoue S, et al. Correlation of parasite load determined by quantitative PCR to clinical outcome in a heart transplant patient with disseminated toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2010;48(7):2541–2545. doi: 10.1128/JCM.00252-10

ОБ АВТОРАХ

***Аббазова Евгения Витальевна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6328-8142>,
e-mail: janifer@inbox.ru

Гончаров Дмитрий Борисович, к.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-4902>,
e-mail: goncharov_toxo@mail.ru

Домонова Эльвира Алексеевна, к.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8262-3938>,
e-mail: elvira.domonova@pcr.ms

Сильвейстрова Ольга Юрьевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8412-9765>,
e-mail: olga.silvestrova@pcr.ms

Ковалева Василиса Алексеевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0215-4938>,
e-mail: vasilisa.Kovaliova@gmail.com

Титова Ирина Викторовна, к.м.н.;
e-mail: i-titova-54@yandex.ru

Захаревич Вячеслав Мефодьевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1090-6901>,
e-mail: zaharslava@yandex.ru

Кормилицина Виктория Георгиевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6475-3904>,
e-mail: v16k@rambler.ru

Муминов Илхомходжа Ибрагимович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7509-1440>,
e-mail: scorpion_if@mail.ru

Колоскова Надежда Николаевна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5819-9046>,
e-mail: nkrasotka@mail.ru

Халилулин Тимур Абдулнаимович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-4462>,
e-mail: timur-medicina@list.ru

Габриэлян Нина Индзаровна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1941-8311>,
e-mail: labgso@mail.ru

AUTHORS INFO

***Evgeniya V. Abbazova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 18 Gamaleya str., 123098, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6328-8142>,
e-mail: janifer@inbox.ru

Dmitriy B. Goncharov, MD, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-4902>,
e-mail: goncharov_toxo@mail.ru

Elvira A. Domonova, MD, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8262-3938>,
e-mail: elvira.domonova@pcr.ms

Olga Yu. Silvestrova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8412-9765>,
e-mail: olga.silvestrova@pcr.ms

Vasilisa A. Kovaleva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0215-4938>,
e-mail: vasilisa.Kovaliova@gmail.com

Irina V. Titova, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: i-titova-54@yandex.ru

Vyacheslav M. Zakharevich, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1090-6901>,
e-mail: zaharslava@yandex.ru

Viktoriya G. Kormilitsyna;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6475-3904>,
e-mail: v16k@rambler.ru

Ilhomhodzha I. Muminov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7509-1440>,
e-mail: scorpion_if@mail.ru

Nadezhda N. Koloskova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5819-9046>,
e-mail: nkrasotka@mail.ru

Timur A. Khalilulin, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-4462>,
e-mail: timur-medicina@list.ru

Nina I. Gabrielyan, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1941-8311>,
e-mail: labgso@mail.ru