



Профилактика врожденного токсоплазмоза

БУЛАГОВА А. Г., ЧУЕЛОВ С. Б.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Актуальность проблемы врожденного токсоплазмоза обусловлена широкой распространенностью токсоплазмоза в мире, тяжестью течения врожденного токсоплазмоза и возможным развитием резидуальных изменений со стороны центральной нервной системы, органов чувств и других внутренних органов. **Целью** работы является обобщение имеющихся в литературе данных об этиологии, эпидемиологии, клинике, диагностике, лечении и профилактике врожденного токсоплазмоза. **Материалы и методы.** Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 25 лет, в том числе, интернет-ресурсов, включая поисковые системы PubMed, Cochrane Library, Google Scholar. **Заключение.** Для предупреждения врожденного токсоплазмоза возможно осуществление скрининга как планирующих беременность, так и беременных женщин. В случае подтвержденного инфицирования беременных женщин лечащим врачом может быть рассмотрено проведение медикаментозной профилактики, которая в РФ может осуществляться с использованием макролидного препарата спирамицина. Одним из направлений профилактики является разработка вакцин, среди которых особенно перспективными представляются вакцины на основе наночастиц.

Ключевые слова: *Toxoplasma gondii*, врожденный токсоплазмоз, беременные женщины, новорожденные дети, профилактика, вакцины

Prevention of congenital toxoplasmosis

Bulgakova A. G., Chuelov S. B.

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The relevance of the problem of congenital toxoplasmosis is due to the prevalence of toxoplasmosis in the world, the severity of congenital toxoplasmosis and the possible development of residual changes in the central nervous system, sensory organs and other internal organs. **The aim** of the work is to summarize the data available in the literature on the etiology, epidemiology, clinical picture, diagnostics, treatment and prevention of congenital toxoplasmosis. **Materials and methods.** A review of domestic and foreign literature over the past 25 years was conducted, including Internet resources, including search engines PubMed, Cochrane Library, Google Scholar. **Conclusion.** To prevent congenital toxoplasmosis, it is possible to screen both those planning pregnancy and pregnant women. In case of confirmed infection of pregnant women, the attending physician may consider drug prophylaxis, which in the Russian Federation can be carried out using the macrolide drug spiramycin. One of the areas of prevention is the development of vaccines, among which vaccines based on nanoparticles seem to be especially promising. **Keywords:** *Toxoplasma gondii*, congenital toxoplasmosis, pregnant women, newborns, prevention, vaccines

Для цитирования: Булакова А.Г., Чуелов С.Б. Профилактика врожденного токсоплазмоза. Детские инфекции. 2025; 24(2):43-50. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-2-43-50.

For citation: Bulgakova A.G., Chuelov S.B. Prevention of congenital toxoplasmosis. *Detskie Infektsii = Children Infections*. 2025; 24(2):43-50. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-2-43-50

Информация об авторах:

Булакова Анна Георгиевна (Bulgakova A.G.), студент 6 курса, РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; anna.okhtyarkina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1271-1945>

Чуелов Сергей Борисович (Chuelov S.B.), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; chuelovsb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6737-4184>

Врожденный токсоплазмоз (ВТ) — заболевание, вызываемое одноклеточным паразитом *Toxoplasma gondii* в результате трансплацентарной передачи возбудителя от матери плоду. Заболевание распространено по всему миру, встречаясь, в том числе в России. Заражение плода может сопровождаться выкидышами, формированием инвалидирующих резидуальных изменений со стороны центральной нервной системы и глаз, поражением внутренних органов. Неспецифическая профилактика (предупреждение инвазивного заражения беременных женщин) в изолированном виде не является в достаточной степени эффективной. Предупреждение развития и минимизация выраженности проявлений врожденного токсоплазмоза по современным представлениям должно осуществляться на основе использования скрининга на токсоплазмоз беременных и планирующих беременность женщин, а также проведении медикаментозной профилактики зараженным беременным женщинам препаратами с подтвержденной противотоксоплазменной активностью. После появления разрешенных к использованию у людей противотоксоплазменных вакцин будет изучен вопрос о безопасности их использования у беременных женщин.

Цель работы: обобщение имеющихся в литературе данных об этиологии, эпидемиологии, клинике, диагностике, лечении и профилактике врожденного токсоплазмоза.

Материалы и методы: Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 25 лет, в том числе, интернет-ресурсов, включая поисковые системы PubMed, Cochrane Library, Google Scholar.

Toxoplasma gondii — одноклеточный паразит, относящийся к типу Apicomplexa, семейству Sarcocystidae [1]. Возбудитель был впервые обнаружен в 1908 году французским бактериологом Шарлем Николем в Тунисе, во время поиска резервуара лейшманий среди в местных грызунов *Stenodactylus gundi*. В этом же году одноклеточного паразита у кроликов в Сан-Паулу, Бразилия описал и доцент Римского университета Альфонсо Спледоре. Вскоре последовали сообщения об идентификации токсоплазмы в клетках многих млекопитающих и птиц. В 1938 году Вольф и др. сообщили о первом случае врожденного токсоплазмоза у девочки, умершей в возрасте трех месяцев с поражением обоих глаз, где и были обнаружены паразиты [2].

Окончательными хозяевами токсоплазмы являются представители семейства кошачьих, в организме которых проис-

ходит половое размножение и в результате слияния микро- и макрогамет образуются ооцисты. Последние выделяются с фекалиями во внешнюю среду и при определенных параметрах температуры и влажности за несколько суток в них происходит процесс спорогонии с мейотической редукцией и морфологическими изменениями, в результате которых образуется зрелая ооциста, содержащая две спорозисты с четырьмя спорозонтами в каждой. После попадания в организм промежуточного хозяина спорозонты внедряются в кишечный эпителий и дифференцируются в бесполое тахизоиты (быстро делящиеся формы), которые размножаются в паразитофорной вакуоли путем эндодиогении, вызывая разрыв клеток и выход возбудителя в кровь. Лимфогенно и гематогенно тахизоиты диссеминаруют во многие внутренние органы, а затем превращаются в тканях в медленно делящиеся формы — бразидоиты и образуют тканевые цисты. Цисты содержат сотни или тысячи бразидоитов с латентным метаболизмом, они хорошо приспособлены к длительному выживанию. Наиболее часто поражаются головной мозг, скелетная мускулатура и глаза, кроме того цисты обнаруживаются в легких, печени, почках и других внутренних органах [2, 3, 4].

Эпидемиология. Предполагаемая заболеваемость ВТ в мире колеблется от 0,1 до 6 случаев на 1000 живорожденных детей с самыми высокими показателями на Ближнем Востоке и в Южной Америке, однако даже эти данные могут быть недооценены в связи с отсутствием единой системы скрининга врожденных инфекций, а также с многообразием клинических форм токсоплазмоза [5, 6, 7]. В одном из исследований бремя врожденного токсоплазмоза было оценено в 1,2 миллиона лет жизни с поправкой на инвалидность и примерно 190 100 случаев во всем мире [8].

Трансплацентарная передача возбудителя от матери плоду осуществляется только при наличии паразитемии у беременной женщины. Это происходит при первичной инвазии во время беременности, при реактивации хронического токсоплазмоза в случае выраженного иммунодефицита у матери (в том числе при лечении глюкокортикостероидами и приеме иммуносупрессантов) или при заражении женщины более вирулентным атипичным штаммом токсоплазмы [5, 6].

Заражение беременных женщин происходит при употреблении в пищу тканевых цист с термически необработанным мясом промежуточных хозяев, при прямом контакте с кошками, с загрязненной ооцистами почвой, а также при употреблении контаминированной воды и растительной пищи. К группам риска относятся лица, контактирующие и работающие с животными, в том числе ветеринары [9, 10]. Авторами из Нигерии была отмечена тенденция к более высокой серопревалентности среди женщин исповедующих ислам, чем среди христианок (88,81 против 70,82%, $p < 0,0001$), объяснений чему они не представили, а также среди женщин с более низким уровнем образования ($p < 0,01$). Анализ факторов не выявил значимой связи между контактом с кошками и употреблением некипяченой воды и серопозитивностью к *Toxoplasma gondii* ($p > 0,05$) [11]. При исследовании серопревалентности жителей различных регионов Тайваня наибольшую долю составили люди репродуктивного возраста (71 из 150), что подчеркивает значимость осведомленности о мерах неспецифической защиты среди данной группы лиц [12].

Клиническая диагностика токсоплазмоза у беременной имеет значительные трудности, так как абсолютное боль-

шинство из них не имеет никаких клинических проявлений, а если таковые имеются, то они неспецифичны и не приводят к обращению за медицинской помощью. Возможными симптомами могут быть лимфаденопатия (особенно увеличение задних шейных лимфоузлов), усталость, субфебрильная температура тела, головные боли, недомогание, фарингит и миалгия. Симптомы самостоятельно исчезают в течение нескольких недель или месяцев [13].

Средний абсолютный риск передачи возбудителя от матери плоду составляет 25–29%, причем вероятность трансплацентарной передачи возрастает от 10–15% в I триместре, до 25–50% во II триместре и до 90% в последние 4 недели беременности. Эти показатели находятся в обратной корреляции с тяжестью последствий для плода: в I триместре возможны самопроизвольный аборт и формирование пороков несовместимых с жизнью, во II триместре чаще встречаются манифестные формы инфекции, иногда сопровождающиеся преждевременным наступлением родовой деятельности, при инвазии в III триместре чаще наблюдается латентное или стертое течение инвазии [14, 15].

Данная закономерность объясняется морфологическими особенностями созревания плаценты. Так, на ранних сроках беременности толщина плацентарного барьера человека составляет 50–100 мкм и постепенно уменьшается до 2,5–5 мкм к концу беременности. В первом триместре клетки синцитиотрофобласта плотно прилегают друг к другу, обеспечивая механическую защиту от инвазии, однако синцитиальные макрофаги ворсинчатого хориона (клетки Кашенко-Гофбауэра), являющиеся антигенпрезентирующими клетками развиты недостаточно и их количество значительно меньше, чем на поздних сроках. Также на клетках плаценты на ранних сроках экспрессировано меньшее количество Toll-like рецепторов (TLR), что снижает их иммунную активность. Впоследствии, с развитием плаценты, промежутки между клетками синцитиотрофобласта становятся больше, что увеличивает риск трансплацентарной передачи возбудителя, но степень иммунной защиты возрастает, обеспечивая более легкое течение инвазии у плода [14, 16].

Клиническая картина. Клиническая картина врожденного токсоплазмоза характеризуется полиморфизмом проявлений. Еще в 1950 году Альберт Сэбин описал триаду врожденного токсоплазмоза — гидроцефалия, хориоретинит и внутричерепные кальцификаты [14]. По данным авторов из референс-центра инфекционных заболеваний Бразилии, в настоящее время полностью триада регистрируется только в 10–15% случаев врожденного токсоплазмоза, кроме того известно, что она может выявляться при других внутриутробных инфекциях [17].

Внутриутробно перенесенные манифестные формы могут проявляться у плода гидроцефалией, микроцефалией и глухотой. Особое внимание обращает на себя поражение глаз, которое может проявляться как хориоретинитом, так и амблиопией, катарактой, атрофией зрительного нерва и макулярным отеком. При остром ВТ ребенок рождается с анемией, лихорадкой, желтухой, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, пятнисто-папулезной или геморрагической сыпью. Возможно и развитие гепатита, миокардита и наличие кальцинатов в печени. Чаще наблюдаются субклинические формы с отсутствием симптомов при рождении. В последствие у таких детей возможно формирование токсоплазменного вялотекущего энцефалита и резидуальных явлений (головные боли, двусторонний хориоретинит, судоро-

роги) в младшем школьном возрасте. При проведении инструментальных исследований у пациентов с ВТ могут обнаруживаться кальцинаты в головном мозге и внутренних органах (печень, селезенка) [5, 14, 15, 18].

Интересным является предположение о влиянии токсоплазмоза на манифестацию психических расстройств. Так, в 2019 году было проведено исследование, в котором приняли участие почти 82 000 доноров крови в Дании, из которых 11 547 лиц тестировались на антитела IgG к *Toxoplasma gondii*. В 2990 случаях (25,9%) был получен положительный результат. По результатам исследования авторы сообщили о значительной связи между наличием антител к *T. gondii* и диагнозом шизофрении (коэффициент шансов = 1,47; 95% доверительный интервал (1,03–2,09) [19]. В 2023 году метаанализ 17 исследований, проведенных в 11 странах, сообщил о значимой связи между наличием кошки и повышенным риском расстройств, связанных с шизофренией. Объединенный коэффициент шансов составил 2,14 с 95%-ым доверительным интервалом 1,59–3,73. С другой стороны, группой исследователей было выявлено, что показатели серопозитивности по токсоплазмозу у пациентов с шизофренией (43,5%) и у здоровых лиц контрольной группы (43,3%) не имели статистических достоверных различий [20, 21, 22]. Таким образом, вопрос о связи токсоплазмоза с шизофренией остается открытым. Требуется проведение дополнительных исследований.

Диагностика. Для диагностики ВТ во внутриутробном периоде доступны ультразвуковые методы. По данным УЗИ возможно выявить внутричерепные гиперэхогенные очаги, расширение желудочков, гидроцефалию, микроцефалию, гепатоспленомегалию, водянку плода, задержку роста, а также увеличение плотности и толщины плаценты у матери [23]. Постнатально у новорожденного могут выявляться кальцификаты печени по данным ультразвукового исследования и кальцификаты головного мозга и явления гидроцефалии по данным нейросонографии [24].

При исследовании данных постнатальной компьютерной томографии возможно обнаружение симметричного расширения желудочков, обструкции ликворных путей, прогрессирующей до выраженной гидроцефалии. Также, могут присутствовать небольшие (1–3 мм) круглые узелковые очаги — кальцификаты. Они могут встречаться единично или в большом количестве с некоторым преобладанием в перивентрикулярных областях. В случае тяжелого врожденного токсоплазмоза возможна церебральная атрофия с порэнцефалическими кистами и микроцефалия [25, 26].

Магнитно-резонансная томография мозга плода имеет чувствительность, сравнимую с УЗИ с высокочастотным датчиком для большинства церебральных поражений, особенно при очаговом некрозе и дилатации желудочков [27]. Таким образом, нет необходимости в рутинном использовании МРТ, однако данный метод может предоставить дополнительную информацию в случаях частичной мозжечковой гипоплазии или полимикригии у плода. Антенатальная МРТ может быть рассмотрена в случае подтвержденной фетальной инфекции в I-ом триместре с незначительными церебральными поражениями по данным УЗИ [28].

В качестве предикторов неблагоприятного течения врожденного токсоплазмоза рассматривалось множество факторов. Romand S., Chosson M. и др. отмечали более высокий риск тяжелого исхода для ребенка при инвазии матери до 20 недели гестации и при количестве копий *T. gondii* в амни-

отической жидкости более 100 на 1 мл [29]. В другом исследовании рассматривались исходы детей с подтвержденным токсоплазмозом при отсутствии аномалий на УЗИ. Было выявлено, что у 78% детей токсоплазмоз после рождения протекал субклинически, у 19% был выявлен хориоретинит без значительной потери зрения и только у 3% развился тяжелый врожденный токсоплазмоз. В случаях выявления инвазии беременной женщины не показано прерывание беременности, а главными предикторами тяжелого течения ВТ являются данные ультразвукового исследования [30]. Прежде всего, это такие находки как прогрессирующая гидроцефалия и тяжелые поражения головного мозга — большие абсцессы, некроз мозга, полимикригия. Внутричерепные гиперэхогенные узелковые очаги без каких-либо других поражений мозга не являются предикторами задержки развития в будущем [31, 32].

Неспецифическая профилактика. Для предотвращения инвазии каждой беременной женщине необходимо придерживаться принципов неспецифической профилактики: употребление в пищу только термически обработанного мяса, питье очищенной воды, мытье фруктов, овощей и другой растительной пищи, мытье рук не менее 30 секунд до и после приготовления пищи, а особенно после контакта с сырым мясом, почвой и кошками. Особые правила существуют и для владельцев кошек, практикующих выгул на улице и натуральное питание. Хозяевам необходимо очищать лоток ежедневно в перчатках, используя воду > 70°C для предотвращения образования зрелых ооцист в фекалиях [6, 33].

Диагностика токсоплазмоза у беременных и планирующих беременность женщин. Ранняя диагностика токсоплазмоза у беременной играет ключевую роль в оценке риска для плода и планировании пренатальной диагностики. Как указывалось выше, токсоплазмоз у беременных нередко протекает субклинически или проявляется неспецифическими симптомами [34]. Поэтому для профилактики ВТ при подозрении на первичную инвазию у беременной, признаках задержки роста плода, характерных УЗ-признаках можно рекомендовать скрининг на антитела anti-Toxo-IgM и anti-Toxo-IgG для определения тактики клиничко-лабораторного мониторинга инфекции. При сомнительных результатах целесообразно провести исследование авидности anti-Toxo-IgG для установления предполагаемого срока инвазии и определения риска передачи инфекции плоду [7].

Инициатива FIGO (Международная федерация гинекологии и акушерства) рекомендует при признаках задержки роста плода или при сомнительных результатах УЗИ сосредоточить свое внимание на поиске токсоплазмоза и цитомегаловирусной инфекции [35].

Обнаружение лишь положительного результата anti-Toxo-IgM не может являться однозначным подтверждением первичной инвазии во время беременности, так как в зависимости от чувствительности тест-систем данный маркер может определяться до 2 лет после инвазии [7, 36].

Для подтверждения инфекции у плода используется ПЦР для определения ДНК *T. gondii* в амниотических водах при помощи амниоцентеза, однако отрицательный результат не исключает инвазии в связи с задержкой трансплацентарного прохождения токсоплазмы. Из-за данного факта не рекомендуется проводить амниоцентез ранее, чем через 4 недели после предполагаемой инвазии матери [6, 34].

Однако существуют и противники проведения рутинного серологического скрининга беременных на токсоплазмоз.

В частности, The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) считают целесообразным проведение скрининга только группам риска (в том числе, ВИЧ-инфицированным), в связи с низкой распространенностью токсоплазмоза на территории США и высокой стоимостью тестов. Некоммерческая организация RANZCOG (Австралия, Новая Зеландия) рекомендуют проводить исследование только беременным с характерными симптомами — недоножание, лихорадка, лимфаденопатия. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Великобритания, полагают, что риск от психологического воздействия на мать и лечения может быть больше потенциальной пользы, а пренатальный скрининг, основанный на повторном тестировании восприимчивых женщин, будет трудоемким и потребует значительных инвестиций без какой-либо доказанной выгоды. [37, 38]

В Российской Федерации, в соответствии с клиническими рекомендациями 2023 года «Нормальная беременность», подготовленными обществом акушеров-гинекологов, не рекомендовано рутинное исследование антител anti-Toxo-IgM и anti-Toxo-IgG в связи с низкой специфичностью исследования и отсутствием доказательной базы относительно антенатального лечения [39], однако убедительных доказательств такого подхода не предоставлено. Имеются ссылки на единичные, не вполне современные источники литературы.

Химиопрофилактика врожденного токсоплазмоза.

Традиционно считается, что при выявлении риска ВТ целесообразно проведение у беременных женщин химиопрофилактики. В то же время этот вопрос остается дискуссионным по сей день. Это объясняется наличием единичных крупных рандомизированных исследований и трудностью оценки влияния противопаразитарной терапии на последствия для плода, в связи с полиморфностью клинической картины у новорожденных и обилием субклинических форм. Затрудняет исследования и возможность манифестации клиники в отдаленном периоде, в том числе во взрослом возрасте [14].

Одно из рандомизированных мультицентровых исследований включало 143 женщины, которые были разделены на группы, принимающие спирамицин (Sp) и пириметамин+сульфадиазин+фолиновую кислоту (P+S+FA). Продемонстрирована тенденция к снижению церебральных аномалий в группе P+S+FA (церебральные аномалии по данным УЗИ появились у 0 из 73 плодов в группе P+S+FA против 6 из 70 в группе Sp). Передача инфекции была зафиксирована в 12 из 65 случаев в группе P+S+FA (18,5%; 95% ДИ = 9,9–30,0) против 18 из 60 случаев в группе Sp (30%; 95% ДИ = 18,8–43,2), однако не было достигнуто статистической значимости ($p = 0,147$), в связи с малой выборкой и прекращением набора испытуемых [40].

Другой коллектив авторов исследовал вероятность серьезных неврологических осложнений и смерти среди детей от матерей получающих и не получающих лечение. В критерии были включены следующие проявления: смерть ребенка по любой причине до 2 лет, микроцефалия, установка внутрижелудочкового шунта, отклонения в нервно-психическом развитии, которое привело к направлению к специалисту, судороги в младенчестве или более старшем возрасте, тяжелое двустороннее нарушение зрения, церебральный паралич. Пренатальное лечение существенно снизило риск серьезных неврологических осложнений. На 10 неделе беременности предполагаемый риск осложнений у плодов леченных женщин составил 25,7% (12,9%–43,0%), а у нелеченных

женщин — 60,0% (27,6%–85,9%). Однако эта разница уменьшалась с течением гестации и на 30 неделе беременности составила 5,7% [41].

В недавно опубликованном амбиспективном наблюдательном мультицентровом исследовании случаев ВТ в Испании авторы пришли к выводам, что новорожденные, матери которых не получали лечение во время беременности, имели 4,1-кратный риск симптоматического ВТ и 7,5-кратный развития неврологических осложнений. При этом не было статистически значимых различий в клинических проявлениях между новорожденными, матери которых лечились Sp, и теми, кто лечился P+S+FA [42].

Различные авторы использовали разнообразные схемы пренатальной химиопрофилактики ВТ. В частности, Французская междисциплинарная рабочая группа выделила два протокола профилактики. Протокол 1 включал прием спирамицина по 3 млн ЕД х 3 р/сут. Протокол 2 включал пириметамин (50 мг/сут), сульфадиазин (по 500 мг х 2р/сут) и фолиновую кислоту. В I-ом триместре беременности в связи с низким риском развития ВТ рекомендован протокол 1 и вопрос о проведении амниоцентеза для выявления ВТ у ребенка после 18 недели беременности и не ранее, чем через 4 недели после предполагаемого заражения матери (до 18 недели процедура амниоцентеза не рекомендована в связи с высоким риском осложнений для плода). Во II-ом триместре беременности после выявления токсоплазмоза рекомендован протокол 1 или 2 и процедура амниоцентеза. В III-м триместре требуется начать лечение по протоколу 2 как можно раньше, даже при отсутствии данных ПЦР амниотических вод. При подтверждении наличия ДНК *T. gondii* в пробе амниотических вод матери назначался протокол 2 до начала родоразрешения. Однако даже при отрицательной ПЦР продолжалось лечение спирамицином до родов в связи с риском трансплацентарного перехода после амниоцентеза [43].

Группа авторов из Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Италия предлагают в случае прегравидарной (до 6 месяцев перед зачатием), периконцепционной (до 6 недель перед зачатием) инвазии, а также при реактивации инфекции лечение спирамицином по 3 млн ЕД х 4 р/сут с момента постановки диагноза до родов. При подтверждении первичной инвазии и врожденного токсоплазмоза рекомендованы пириметамин (50 мг/сут), сульфадиазин (по 500 мг х 2р/сут) и фолиновая кислота. Также рассмотрена схема профилактики ВТ при первичной инвазии, включающая спирамицин (по 3 млн ЕД х 4 р/сут с момента постановки диагноза до родов), ко-тримоксазол (по 950 мг х 2 р/сут курсами по 30 дней с перерывом 7 дней с 14 до 36–37 недели беременности) и фолиновую кислоту. Однако авторы подчеркивают, что ко-тримоксазол показал более низкую эффективность на культурах тканей и в исследованиях на лабораторных животных, в связи с чем не является предпочтительным средством для лечения [44].

Аргентинский консенсус по врожденному токсоплазмозу рекомендует до 18 недели беременности использование спирамицина по 3 млн ЕД х 3 р/сут. После 18 недели беременности, в случае подозрения на острую инвазию, лабораторном подтверждении ВТ и при ультразвуковых данных, указывающих на инфицирование плода, назначали пириметамин (первые 2 дня по 100 мг/сут, далее 25–50 мг/сут), сульфонамид (по 1 г х 4 р/сут до 36 недели) и фолиновую кислоту. При аллергии на сульфаниламидные препараты

возможна замена сульфонида на клиндамицин (по 300 мг х 3р/сут) [45].

Американская академия педиатрии (John D. Nelson и соавт.) для лечения острого токсоплазмоза во время беременности рекомендуют прием спирамицина 50–100 мг/кг/сут перорально 4 раза в день. Авторы отмечают, что лечение наиболее эффективно, если начато в течение 8 недель сероконверсии [46].

Вакцинопрофилактика токсоплазмоза. В научном сообществе активно изучается вопрос о создании противотоксиплазменной вакцины, в том числе для использования женщинами репродуктивного возраста. Существуют общие проблемы разработки такой вакцины: сложный жизненный цикл токсоплазмы с высоким антигенным полиморфизмом, разнообразие штаммов, уклонение токсоплазмы от иммунного ответа (конкуренция с индуцибельной NO-синтазой за субстрат, приводящая к снижению выработки NO, подавление функции ядерного фактора NF-κB, принимающего участие в адаптивном и врожденном иммунном ответе, и другие), отсутствие клинической модели лабораторного животного, полностью имитирующего иммунный ответ человека на инвазию и еще многие причины, включающие существенные финансовые затраты [47]. Несмотря на вышеперечисленные проблемы, разработки различных вакцин продолжают уже долгие годы.

Живые аттенуированные вакцины имеют неоспоримые преимущества в связи с использованием цельного паразита, а значит доступностью нескольких антигенов. Исследовались вакцины, основанные на модифицированных штаммах токсоплазмы с делецией генов микронемальных белков 1, 3 и 7, с делецией гена кальций-зависимой тирозинкиназы-2, тирозинкиназы-1, плотного гранулярного белка 17 (MIC1, MIC3, MIC7, CDPK2, TKL1, GRA17). Большинство из них демонстрировало дефект внедрения в клетку или формирование дефектной паразитофорной вакуоли, что вело к сниженной интравacuолярной пролиферации. Однако живые вакцины имеют и ряд недостатков, в их числе возможность возврата возбудителя в вирулентное состояние и ограниченное применение у лиц с ослабленным иммунитетом [47, 48, 49, 50].

Были попытки разработки субъединичных вакцин, например, на основе специфичной для тахизоитов молекулы белка теплового шока 70 (tGhHSP70), которая привела у иммунизированных мышей к усилению продукции оксида азота в макрофагах, снижению возникновения церебральных цист по данным микроскопии и снижению числа паразитов в головном мозге по данным количественной ПЦР [45, 50]. Перспективной является разработка субъединичных вакцин с множественными эпитопами. Одним из таких сочетаний является вакцина, основанная на генах кальций-зависимой протеинкиназы 6 и белка роптрий 18 (CDPK6, ROP18) в сочетании с биоразлагаемым полимером полилактид-ко-гликолидом (PLG). Она показала высокий гуморальный и клеточный ответ, снижение количества церебральных цист и увеличила среднее время выживания мышей. Главным недостатком таких вакцин является то, что они обеспечивают меньшую иммунную защиту по сравнению и живыми вакцинами и обычно требуют носителя и адъюванта [47, 52, 53].

Недавно исследована вакцина, содержащая гены микронемального белка 3 и плотного гранулярного белка 6 (MIC3, GRA6). Эти белки участвуют в разных фазах жизненного цикла токсоплазмы, что резко увеличивает эффективность. Также вакцина показала значительную антигенность и ни-

зкую токсичность в исследовании, однако ей только предстоит пройти все этапы испытаний *in vivo* на лабораторных животных, так как она была исследована только с помощью математических моделей [54].

Было множество попыток разработки ДНК-вакцин, содержащих белки роптрий, плотные гранулярные белки, микронемальные белки и поверхностные антигены (ROP, GRA, SAG), которые препятствовали адгезии, инвазии и образованию паразитофорных вакуолей. Такие вакцины просты в разработке и имеют невысокую стоимость производства, однако опасность представляет потенциальная возможность геномной интеграции плазмид и активации онкопротейнов [33, 47].

Многообещающим стало создание вакцин на основе наночастиц. В исследованиях чаще описывается использование полимерных наночастиц, так как они просты в производстве, биоразлагаемы и имеют низкую цитотоксичность. Наиболее эффективны нановакцины на основе ДНК и РНК, кодирующих белки роптрий 2A, плотные гранулярные белки 6,7,14, поверхностные антигены SAG и апикальный мембранный антиген. Иммунизация в исследованиях приводила к защите от летальной инфекции, высокой продукции антител IgG1 и IgG2a и пролиферации лимфоцитов. Вакцины на основе наночастиц имеют большую продолжительность жизни в кровотоке, в них снижена деградация антигена, также сами наночастицы работают как адъюванты, повышая иммунгенность. Изучение эффективности и безопасности этих вакцин продолжается, имеющиеся недостатки включают, в том числе, проблему обеспечения иммунитета против латентной инфекции [47, 55].

Заключение

Таким образом, ВТ остается актуальной проблемой в связи с высоким риском неблагоприятного течения и возникновения резидуальных изменений со стороны ЦНС и глаз. Однако единый подход к профилактике ВТ в мировой литературе до сих пор отсутствует. Имеются противоречивые рекомендации по данному вопросу. Несмотря на действующие в РФ клинические рекомендации по ведению нормальной беременности, указывающие на нецелесообразность рутинного обследования беременных на наличие антител к токсоплазмам, выполненный нами обзор литературы позволяет судить о, по меньшей мере, спорности, данной рекомендации. Поэтому на сегодняшний день можно рекомендовать, как минимум, обследование на токсоплазмоз при выявлении клинических проявлений последнего у беременной женщины, а также при наличии признаков ВТ при проведении инструментальных исследований (в первую очередь УЗИ) у плода. В случае подтвержденного инфицирования беременных женщин (положительные *anti-Toxo-IgM*, нарастание титров или низкая avidность *anti-Toxo-IgG*, обнаружение ДНК возбудителя в крови) целесообразно проведение медикаментозной профилактики. Последняя наиболее часто осуществляется путем приема препарата спирамицина или комбинации пириметамина/сульфадиазина (отсутствуют в ГР ЛС МЗ РФ) с момента установления факта заражения до окончания беременности. Одним из перспективных направлений профилактики токсоплазмоза у человека, в т.ч. врожденного, может стать вакцинопрофилактика, особенно с использованием вакцин на основе наночастиц.

Список литературы:

- Kochanowsky JA, Koshy AA. Toxoplasma gondii. *Curr Biol*. 2018 Jul 23; 28(14):R770–R771. doi: 10.1016/j.cub.2018.05.035.
- Innes EA. A brief history and overview of Toxoplasma gondii. *Zoonoses Public Health*. 2010 Feb; 57(1):1–7. doi: 10.1111/j.1863-2378.2009.01276.x.
- Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013; 114:125–45. doi: 10.1016/B978-0-444-53490-3.00008-X.
- Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Apr; 25(2):264–96. doi: 10.1128/CMR.05013-11.
- Błaszowska J, Góralska K. Parasites and fungi as a threat for prenatal and postnatal human development. *Ann Parasitol*. 2014; 60(4):225–34.
- Maldonado YA, Read JS; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017 Feb; 139(2):e20163860. doi: 10.15/peds.2016-3860.
- Saso A, Bamford A, Grewal K, Noori M, Hatcher J, D'Arco F, Guy E, Lyall H. Fifteen-minute consultation: Management of the infant born to a mother with toxoplasmosis in pregnancy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020 Oct; 105(5):262–269. doi: 10.1136/archdischild-2018-316603.
- Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2013 Jul 1; 91(7):501–8. doi: 10.2471/BLT.12.111732.
- Almeida D, Santos-Silva S, Pereira MA, Santos C, Mega C, Coelho C, Nóbrega C, Esteves F, Cruz R, Vala H, Mesquita JR. Prevalence of Toxoplasma gondii Antibodies and Risk Factor Investigation in Portuguese Veterinarians: A Matched Case-Control Study. *Pathogens*. 2022 Oct 21; 11(10):1217. doi: 10.3390/pathogens11101217.
- Deganich M, Boudreaux C, Benmerzouga I. Toxoplasmosis Infection during Pregnancy. *Trop Med Infect Dis*. 2022 Dec 21; 8(1):3. doi: 10.3390/tropicalmed8010003.
- Olarinde O, Sowemimo OA, Chuang TW, Chou CM, Olanmi SO, Ikotun K, Akinwale OP, Gyang VP, Nwafor T, Olukosi AY, Chang JH, Fan CK. Toxoplasma gondii infection: seroprevalence and associated risk factors for women of childbearing age in Osun State, Nigeria. *Pathog Glob Health*. 2022 Feb; 116(1):59–65. doi: 10.1080/20477724.2021.1949193.
- Yu CP, Chen BC, Chou YC, Hsieh CJ, Lin FH. The epidemiology of patients with toxoplasmosis and its associated risk factors in Taiwan during the 2007–2020 period. *PLoS One*. 2023 Aug 25; 18(8):e0290769. doi: 10.1371/journal.pone.0290769.
- Paquet C, Yudin MH; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013 Jan; 35(1):78–81. English, French. doi: 10.1016/s1701-2163(15)31053-7.
- Dubey JP, Murata FHA, Cerqueira-Cézar CK, Kwok OCH, Villena I. Congenital toxoplasmosis in humans: an update of worldwide rate of congenital infections. *Parasitology*. 2021 Oct; 148(12):1406–1416. doi: 10.1017/S0031182021001013.
- Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013; 112:1099–101. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00028-3.
- Losa A, Carvalho I, Sousa B, Ashworth J, Guedes A, Carreira L, Pinho L, Godinho C. Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: Challenges and Management Outcomes. *Cureus*. 2024 Jan 26; 16(1):e52971. doi: 10.7759/cureus.52971.
- Vivacqua DPF, Paz AB, Frota ACC, Penna CRR, Martins MG, Abreu TF, Hofer CB. Antenatal factors related to congenital toxoplasmosis in Rio De Janeiro, Brazil. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Dec; 35(25):7200–7206. doi: 10.1080/14767058.2021.1946507.
- Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington J, Klein G, Wilson C, Baker C, eds. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*, 6th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2010:947–1091.
- Burgdorf KS, Trabjerg BB, Pedersen MG, Nissen J, et al. Large-scale study of Toxoplasma and Cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders. *Brain Behav Immun*. 2019 Jul; 79:152–158. doi: 10.1016/j.bbi.2019.01.026.
- McGrath JJ, Lim CCW, Saha S. Cat Ownership and Schizophrenia-Related Disorders and Psychotic-Like Experiences: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull*. 2024 Apr 30; 50(3):489–495. doi: 10.1093/schbul/sbad168.
- Fuller Torrey E. The linking of toxoplasmosis and schizophrenia. *Folia Parasitol (Praha)*. 2024 Sep 10; 71:2024.017. doi: 10.14411/fp.2024.016.
- Karabulut N, Bilgiç S, Gürök MG, Karaboğa F. Is there any role of latent toxoplasmosis in schizophrenia disease? *J Chin Med Assoc*. 2015 Sep; 78(9):533–7. doi: 10.1016/j.jcma.2015.06.007.

References:

- Kochanowsky JA, Koshy AA. Toxoplasma gondii. *Curr Biol*. 2018 Jul 23; 28(14):R770–R771. doi: 10.1016/j.cub.2018.05.035.
- Innes EA. A brief history and overview of Toxoplasma gondii. *Zoonoses Public Health*. 2010 Feb; 57(1):1–7. doi: 10.1111/j.1863-2378.2009.01276.x.
- Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013; 114:125–45. doi: 10.1016/B978-0-444-53490-3.00008-X.
- Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Apr; 25(2):264–96. doi: 10.1128/CMR.05013-11.
- Błaszowska J, Góralska K. Parasites and fungi as a threat for prenatal and postnatal human development. *Ann Parasitol*. 2014; 60(4):225–34.
- Maldonado YA, Read JS; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017 Feb; 139(2):e20163860. doi: 10.15/peds.2016-3860.
- Saso A, Bamford A, Grewal K, Noori M, Hatcher J, D'Arco F, Guy E, Lyall H. Fifteen-minute consultation: Management of the infant born to a mother with toxoplasmosis in pregnancy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020 Oct; 105(5):262–269. doi: 10.1136/archdischild-2018-316603.
- Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2013 Jul 1; 91(7):501–8. doi: 10.2471/BLT.12.111732.
- Almeida D, Santos-Silva S, Pereira MA, Santos C, Mega C, Coelho C, Nóbrega C, Esteves F, Cruz R, Vala H, Mesquita JR. Prevalence of Toxoplasma gondii Antibodies and Risk Factor Investigation in Portuguese Veterinarians: A Matched Case-Control Study. *Pathogens*. 2022 Oct 21; 11(10):1217. doi: 10.3390/pathogens11101217.
- Deganich M, Boudreaux C, Benmerzouga I. Toxoplasmosis Infection during Pregnancy. *Trop Med Infect Dis*. 2022 Dec 21; 8(1):3. doi: 10.3390/tropicalmed8010003.
- Olarinde O, Sowemimo OA, Chuang TW, Chou CM, Olanmi SO, Ikotun K, Akinwale OP, Gyang VP, Nwafor T, Olukosi AY, Chang JH, Fan CK. Toxoplasma gondii infection: seroprevalence and associated risk factors for women of childbearing age in Osun State, Nigeria. *Pathog Glob Health*. 2022 Feb; 116(1):59–65. doi: 10.1080/20477724.2021.1949193.
- Yu CP, Chen BC, Chou YC, Hsieh CJ, Lin FH. The epidemiology of patients with toxoplasmosis and its associated risk factors in Taiwan during the 2007–2020 period. *PLoS One*. 2023 Aug 25; 18(8):e0290769. doi: 10.1371/journal.pone.0290769.
- Paquet C, Yudin MH; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013 Jan; 35(1):78–81. English, French. doi: 10.1016/s1701-2163(15)31053-7.
- Dubey JP, Murata FHA, Cerqueira-Cézar CK, Kwok OCH, Villena I. Congenital toxoplasmosis in humans: an update of worldwide rate of congenital infections. *Parasitology*. 2021 Oct; 148(12):1406–1416. doi: 10.1017/S0031182021001013.
- Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013; 112:1099–101. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00028-3.
- Losa A, Carvalho I, Sousa B, Ashworth J, Guedes A, Carreira L, Pinho L, Godinho C. Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: Challenges and Management Outcomes. *Cureus*. 2024 Jan 26; 16(1):e52971. doi: 10.7759/cureus.52971.
- Vivacqua DPF, Paz AB, Frota ACC, Penna CRR, Martins MG, Abreu TF, Hofer CB. Antenatal factors related to congenital toxoplasmosis in Rio De Janeiro, Brazil. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Dec; 35(25):7200–7206. doi: 10.1080/14767058.2021.1946507.
- Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington J, Klein G, Wilson C, Baker C, eds. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*, 6th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2010:947–1091.
- Burgdorf KS, Trabjerg BB, Pedersen MG, Nissen J, et al. Large-scale study of Toxoplasma and Cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders. *Brain Behav Immun*. 2019 Jul; 79:152–158. doi: 10.1016/j.bbi.2019.01.026.
- McGrath JJ, Lim CCW, Saha S. Cat Ownership and Schizophrenia-Related Disorders and Psychotic-Like Experiences: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull*. 2024 Apr 30; 50(3):489–495. doi: 10.1093/schbul/sbad168.
- Fuller Torrey E. The linking of toxoplasmosis and schizophrenia. *Folia Parasitol (Praha)*. 2024 Sep 10; 71:2024.017. doi: 10.14411/fp.2024.016.
- Karabulut N, Bilgiç S, Gürök MG, Karaboğa F. Is there any role of latent toxoplasmosis in schizophrenia disease? *J Chin Med Assoc*. 2015 Sep; 78(9):533–7. doi: 10.1016/j.jcma.2015.06.007.

23. Avci ME, Arslan F, Çiftçi Ş, Ekiz A, Tüten A, Yildirim G, Madazli R. Role of spiramycin in prevention of fetal toxoplasmosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(13):2073–6. doi:10.3109/14767058.2015.1074998.
24. Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jul; 10(7):815–28. doi: 10.1586/eri.12.58.
25. McLone D, Frim D, Penn R, Swisher CN, et al. Outcomes of hydrocephalus secondary to congenital toxoplasmosis. *J Neurosurg Pediatr.* 2019 Sep 6; 24(5):601–608. doi: 10.3171/2019.6.PEDS18684.
26. Hoffmann C. Congenital Toxoplasmosis. In: Rumboldt Z, Castillo M, Huang B, Rossi A, eds. *Brain Imaging with MRI and CT: An Image Pattern Approach.* Cambridge University Press; 2012:383–384.
27. Barkovich AJ, Girard N. Fetal brain infections. *Childs Nerv Syst.* 2003 Aug; 19(7–8):501–7. doi: 10.1007/s00381-003-0763-8.
28. Codaccioni C, Picone O, Lambert V, Maurice P, et al. Ultrasound features of fetal toxoplasmosis: A contemporary multicenter survey in 88 fetuses. *Prenat Diagn.* 2020 Dec; 40(13):1741–1752. doi: 10.1002/pd.5756.
29. Romand S, Chosson M, Franck J, Wallon M, Kieffer F, Kaiser K, Dumon H, Peyron F, Thulliez P, Picot S. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Mar; 190(3):797–802. doi: 10.1016/j.ajog.2003.09.039.
30. Berrebi A, Bardou M, Bessieres MH, Nowakowska D, et al. Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Nov; 135(1):53–7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.11.002.
31. Jacquemard F. (2000). Clinical aspects of infection during pregnancy. In: Ambroise-Thomas, P., Petersen, P.E. (eds) *Congenital toxoplasmosis.* Springer, Paris. doi: 10.1007/978-2-8178-0847-5_8
32. Dhombres F, Friszer S, Maurice P, Gonzales M, Kieffer F, Garel C, Jouannic JM. Prognosis of Fetal Parenchymal Cerebral Lesions without Ventriculomegaly in Congenital Toxoplasmosis Infection. *Fetal Diagn Ther.* 2017; 41(1):8–14. doi: 10.1159/000445113.
33. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, Kupz A, Miller CM, van Dooren GG. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* 2021 Feb; 51(2–3):95–121. doi: 10.1016/j.ijpara.2020.11.001.
34. Bollani L, Auriti C, Achille C, Garofoli F, De Rose DU, Meroni V, Salvatori G, Tziaila C. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. *Front Pediatr.* 2022 Jul 6; 10:894573. doi: 10.3389/fped.2022.894573.
35. Melamed, N., Baschat, A., Yinon, Y., Athanasiadis, A., et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynecol Obstet.* 2021; 152:3–57. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>
36. Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect.* 2004 Jun; 132(3):541–8. doi: 10.1017/s0950268803001948.
37. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman.* London: RCOG Press; 2008 Mar.
38. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015 Jun; 125(6):1510–1525. doi: 10.1097/01.AOG.0000466430.19823.53.
39. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов «Нормальная беременность», 2023.
40. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, et al. TOXOGEST Study Group. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Oct; 219(4):386.e1–386.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.05.031.
41. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, Malm G, Salt A, Freeman K, Petersen E, Gilbert RE; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010 Oct 12; 7(10):e1000351. doi: 10.1371/journal.pmed.1000351.
42. Guarch-Ibáñez B, Carreras-Abad C, Frick MA, Blázquez-Gamero D, Baquero-Artigao F, Fuentes I; Spanish Research Network of Congenital Toxoplasmosis (REIV-TOXO) group; Soler-Palacin P. REIV-TOXO Project: Results from a Spanish cohort of congenital toxoplasmosis (2015–2022). The beneficial effects of prenatal treatment on clinical outcomes of infected new-
23. Avci ME, Arslan F, Çiftçi Ş, Ekiz A, Tüten A, Yildirim G, Madazli R. Role of spiramycin in prevention of fetal toxoplasmosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(13):2073–6. doi:10.3109/14767058.2015.1074998.
24. Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jul; 10(7):815–28. doi: 10.1586/eri.12.58.
25. McLone D, Frim D, Penn R, Swisher CN, et al. Outcomes of hydrocephalus secondary to congenital toxoplasmosis. *J Neurosurg Pediatr.* 2019 Sep 6; 24(5):601–608. doi: 10.3171/2019.6.PEDS18684.
26. Hoffmann C. Congenital Toxoplasmosis. In: Rumboldt Z, Castillo M, Huang B, Rossi A, eds. *Brain Imaging with MRI and CT: An Image Pattern Approach.* Cambridge University Press; 2012:383–384.
27. Barkovich AJ, Girard N. Fetal brain infections. *Childs Nerv Syst.* 2003 Aug; 19(7–8):501–7. doi: 10.1007/s00381-003-0763-8.
28. Codaccioni C, Picone O, Lambert V, Maurice P, et al. Ultrasound features of fetal toxoplasmosis: A contemporary multicenter survey in 88 fetuses. *Prenat Diagn.* 2020 Dec; 40(13):1741–1752. doi: 10.1002/pd.5756.
29. Romand S, Chosson M, Franck J, Wallon M, Kieffer F, Kaiser K, Dumon H, Peyron F, Thulliez P, Picot S. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Mar; 190(3):797–802. doi: 10.1016/j.ajog.2003.09.039.
30. Berrebi A, Bardou M, Bessieres MH, Nowakowska D, et al. Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Nov; 135(1):53–7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.11.002.
31. Jacquemard F. (2000). Clinical aspects of infection during pregnancy. In: Ambroise-Thomas, P., Petersen, P.E. (eds) *Congenital toxoplasmosis.* Springer, Paris. doi: 10.1007/978-2-8178-0847-5_8
32. Dhombres F, Friszer S, Maurice P, Gonzales M, Kieffer F, Garel C, Jouannic JM. Prognosis of Fetal Parenchymal Cerebral Lesions without Ventriculomegaly in Congenital Toxoplasmosis Infection. *Fetal Diagn Ther.* 2017; 41(1):8–14. doi: 10.1159/000445113.
33. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, Kupz A, Miller CM, van Dooren GG. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* 2021 Feb; 51(2–3):95–121. doi: 10.1016/j.ijpara.2020.11.001.
34. Bollani L, Auriti C, Achille C, Garofoli F, De Rose DU, Meroni V, Salvatori G, Tziaila C. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. *Front Pediatr.* 2022 Jul 6; 10:894573. doi: 10.3389/fped.2022.894573.
35. Melamed, N., Baschat, A., Yinon, Y., Athanasiadis, A., et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynecol Obstet.* 2021; 152:3–57. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>
36. Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect.* 2004 Jun; 132(3):541–8. doi: 10.1017/s0950268803001948.
37. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman.* London: RCOG Press; 2008 Mar.
38. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015 Jun; 125(6):1510–1525. doi: 10.1097/01.AOG.0000466430.19823.53.
39. Clinical guidelines of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists «Normal Pregnancy», 2023. (In Russ.)
40. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, et al. TOXOGEST Study Group. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Oct; 219(4):386.e1–386.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.05.031.
41. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, Malm G, Salt A, Freeman K, Petersen E, Gilbert RE; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010 Oct 12; 7(10):e1000351. doi: 10.1371/journal.pmed.1000351.
42. Guarch-Ibáñez B, Carreras-Abad C, Frick MA, Blázquez-Gamero D, Baquero-Artigao F, Fuentes I; Spanish Research Network of Congenital Toxoplasmosis (REIV-TOXO) group; Soler-Palacin P. REIV-TOXO Project: Results from a Spanish cohort of congenital toxoplasmosis (2015–2022). The beneficial effects of prenatal treatment on clinical outcomes of infected new-

- borns. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024 Oct 22; 18(10):e0012619. doi: 10.1371/journal.pntd.0012619.
43. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, Hadjadj E, Paris L, Garcia-Meric P. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens*. 2019 Feb 18; 8(1):24. doi: 10.3390/pathogens8010024.
44. De Santis M, Tartaglia S, Apicella M, Visconti D, Noia G, Valentini P, Lanzzone A, Santangelo R, Masini L. The prevention of congenital toxoplasmosis using a combination of Spiramycin and Cotrimoxazole: The long-time experience of a tertiary referral centre. *Trop Med Int Health*. 2024 Aug; 29(8):697–705. doi: 10.1111/tmi.14021.
45. Durlach R, Freuler C, Messina M, et al. Argentine consensus of congenital toxoplasmosis. *Medicina*. 2021; 81(2):257–268.
46. Nelson, John. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 2023:228–229.
47. Zhang Y, Li D, Lu S, Zheng B. Toxoplasmosis vaccines: what we have and where to go? *NPJ Vaccines*. 2022 Oct 31; 7(1):131. doi: 10.1038/s41541-022-00563-0.
48. Wang JL, Li TT, Elsheikha HM, Chen K, Cong W, Yang WB, Bai MJ, Huang SY, Zhu XQ. Live Attenuated Pru:Δcdpk2 Strain of *Toxoplasma gondii* Protects Against Acute, Chronic, and Congenital Toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2018 Jul 24; 218(5):768–777. doi: 10.1093/infdis/jiy211.
49. Rezaei F, Sarvi S, Sharif M, Hejazi SH, Pagheh AS, Aghayan SA, Daryani A. A systematic review of *Toxoplasma gondii* antigens to find the best vaccine candidates for immunization. *Microb Pathog*. 2019 Jan; 126:172–184. doi: 10.1016/j.micpath.2018.11.003.
50. Wang JL, Liang QL, Li TT, He JJ, Bai MJ, Cao XZ, Elsheikha HM, Zhu XQ. *Toxoplasma gondii* tk1 Deletion Mutant Is a Promising Vaccine against Acute, Chronic, and Congenital Toxoplasmosis in Mice. *J Immunol*. 2020 Mar 15; 204(6):1562–1570. doi: 10.4049/jimmunol.1900410.
51. Makino M, Uemura N, Moroda M, Kikumura A, Piao LX, Mohamed RM, Aouf F. Innate immunity in DNA vaccine with *Toxoplasma gondii*-heat shock protein 70 gene that induces DC activation and Th1 polarization. *Vaccine*. 2011 Feb 24; 29(10):1899–905. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.12.118.
52. Foroutan M, Ghaffarifar F. Calcium-dependent protein kinases are potential targets for *Toxoplasma gondii* vaccine. *Clin Exp Vaccine Res*. 2018 Jan; 7(1):24–36. doi: 10.7774/cevr.2018.7.1.24.
53. Majidani H, Soltani S, Ghaffari AD, Sabaghan M, Taghipour A, Foroutan M. In-depth computational analysis of calcium-dependent protein kinase 3 of *Toxoplasma gondii* provides promising targets for vaccination. *Clin Exp Vaccine Res*. 2020 Jul; 9(2):146–158. doi: 10.7774/cevr.2020.9.2.146.
54. Ahmed N, Rani NA, Robin TB, Mashrur MN, Shovo MMI, Prome AA, Sultana S, Nazneen Akhand MR. Designing a multi-epitope subunit vaccine against *Toxoplasma gondii* through reverse vaccinology approach. *Mol Biochem Parasitol*. 2024 Nov 7; 260:111655. doi: 10.1016/j.molbiopara.2024.111655.
55. Brito C, Lourenço C, Magalhães J, Reis S, Borges M. Nanoparticles as a Delivery System of Antigens for the Development of an Effective Vaccine against *Toxoplasma gondii*. *Vaccines (Basel)*. 2023 Mar 25; 11(4):733. doi: 10.3390/vaccines11040733.
- borns. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024 Oct 22; 18(10):e0012619. doi: 10.1371/journal.pntd.0012619.
43. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, Hadjadj E, Paris L, Garcia-Meric P. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens*. 2019 Feb 18; 8(1):24. doi: 10.3390/pathogens8010024.
44. De Santis M, Tartaglia S, Apicella M, Visconti D, Noia G, Valentini P, Lanzzone A, Santangelo R, Masini L. The prevention of congenital toxoplasmosis using a combination of Spiramycin and Cotrimoxazole: The long-time experience of a tertiary referral centre. *Trop Med Int Health*. 2024 Aug; 29(8):697–705. doi: 10.1111/tmi.14021.
45. Durlach R, Freuler C, Messina M, et al. Argentine consensus of congenital toxoplasmosis. *Medicina*. 2021; 81(2):257–268.
46. Nelson, John. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 2023:228–229.
47. Zhang Y, Li D, Lu S, Zheng B. Toxoplasmosis vaccines: what we have and where to go? *NPJ Vaccines*. 2022 Oct 31; 7(1):131. doi: 10.1038/s41541-022-00563-0.
48. Wang JL, Li TT, Elsheikha HM, Chen K, Cong W, Yang WB, Bai MJ, Huang SY, Zhu XQ. Live Attenuated Pru:Δcdpk2 Strain of *Toxoplasma gondii* Protects Against Acute, Chronic, and Congenital Toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2018 Jul 24; 218(5):768–777. doi: 10.1093/infdis/jiy211.
49. Rezaei F, Sarvi S, Sharif M, Hejazi SH, Pagheh AS, Aghayan SA, Daryani A. A systematic review of *Toxoplasma gondii* antigens to find the best vaccine candidates for immunization. *Microb Pathog*. 2019 Jan; 126:172–184. doi: 10.1016/j.micpath.2018.11.003.
50. Wang JL, Liang QL, Li TT, He JJ, Bai MJ, Cao XZ, Elsheikha HM, Zhu XQ. *Toxoplasma gondii* tk1 Deletion Mutant Is a Promising Vaccine against Acute, Chronic, and Congenital Toxoplasmosis in Mice. *J Immunol*. 2020 Mar 15; 204(6):1562–1570. doi: 10.4049/jimmunol.1900410.
51. Makino M, Uemura N, Moroda M, Kikumura A, Piao LX, Mohamed RM, Aouf F. Innate immunity in DNA vaccine with *Toxoplasma gondii*-heat shock protein 70 gene that induces DC activation and Th1 polarization. *Vaccine*. 2011 Feb 24; 29(10):1899–905. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.12.118.
52. Foroutan M, Ghaffarifar F. Calcium-dependent protein kinases are potential targets for *Toxoplasma gondii* vaccine. *Clin Exp Vaccine Res*. 2018 Jan; 7(1):24–36. doi: 10.7774/cevr.2018.7.1.24.
53. Majidani H, Soltani S, Ghaffari AD, Sabaghan M, Taghipour A, Foroutan M. In-depth computational analysis of calcium-dependent protein kinase 3 of *Toxoplasma gondii* provides promising targets for vaccination. *Clin Exp Vaccine Res*. 2020 Jul; 9(2):146–158. doi: 10.7774/cevr.2020.9.2.146.
54. Ahmed N, Rani NA, Robin TB, Mashrur MN, Shovo MMI, Prome AA, Sultana S, Nazneen Akhand MR. Designing a multi-epitope subunit vaccine against *Toxoplasma gondii* through reverse vaccinology approach. *Mol Biochem Parasitol*. 2024 Nov 7; 260:111655. doi: 10.1016/j.molbiopara.2024.111655.
55. Brito C, Lourenço C, Magalhães J, Reis S, Borges M. Nanoparticles as a Delivery System of Antigens for the Development of an Effective Vaccine against *Toxoplasma gondii*. *Vaccines (Basel)*. 2023 Mar 25; 11(4):733. doi: 10.3390/vaccines11040733.

Статья поступила 06.02.25

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported».