

СОПОСТАВЛЕНИЕ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРИОБРЕТЕННЫМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ТЕРАПИИ

Проф. Е. И. БОДНЯ, канд. мед. наук О. В. БОБРОВА

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Проведена сравнительная оценка динамики показателей иммунитета больных хроническим приобретенным токсоплазмозом под влиянием различных видов лечения: антипротозойной терапии, комбинированной антипротозойной терапии в сочетании со специфическим противотоксоплазмозным иммуноглобулином; заместительной иммунотерапией. Наивысший иммунологический эффект показала комбинированная терапия.

Ключевые слова: хронический приобретенный токсоплазмоз, диагностика, лечение, T- и B-системы иммунитета, показатели иммунологической защиты пациентов.

COMPARATIVE ASSESSMENT IMMUNITY CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC ACQUIRED TOXOPLASMOSIS AT DIFFERENT TYPES OF THERAPY

K. I. BODNIA, O. V. BOBROVA

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Comparative evaluation of the changes in immunity parameters of the patients with chronic acquired toxoplasmosis influenced by various types of treatment (antiprotozoal therapy, combination therapy with specific anti-toxoplasma immunoglobulin, replacement therapy) was done. The highest immunological response was demonstrated by combination therapy.

Key words: chronic acquired toxoplasmosis, diagnosis, treatment, T- and B-immunity systems, findings of immunological protection of the patients.

Широкая распространенность токсоплазмоза в разных странах мира (от 20 до 90%, что составляет от 500 млн до 1,5 млрд человек) делает эту проблему весьма актуальной. Заболевание характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием патогномичных симптомов, затрудняющих дифференциальную диагностику; поражением различных органов и систем; тесной связью между формами инфекционного процесса и состоянием иммунной системы инфицированного человека (по данным CDC (Centers for Disease Control, USA), токсоплазмоз является основной причиной поражений нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией); важной ролью этой инфекции в перинатальной патологии; невозможностью добиться санации организма с помощью известных сегодня методов терапии; отсутствием специфических методов профилактики [1–3]. В Украине эпидемическая ситуация относительно токсоплазмоза по-прежнему остается сложной, что проявляется большим количеством инвазированных людей и хронизацией течения данного паразитоза [3, 4]. До настоящего времени в нашей стране, несмотря на имеющуюся систему обязательной регистрации больных

Wide prevalence of toxoplasmosis in different countries (from 20 to 90%, which makes 500 mln – 1.5 billion patients) makes this problem urgent. The disease is characterized by polymorphism of the clinical presentation and absence of pathognomonic signs, complicating the differential diagnosis; involvement of various organs and systems; close association of the forms of the infection process and the state of the immune system of the patient (according to CDC (Centers for Disease Control, USA), toxoplasmosis is the main cause of the nervous system involvement in patients with HIV infection); the important role of this infection in perinatal pathology; inability to treat the organism using the known methods of treatment; absence of specific methods of prevention [1–3]. In Ukraine the epidemic situation of toxoplasmosis is complicated, which manifests by a large number of infected persons and chronic character of this disease [3, 4]. Until now, in spite of the existing system of obligatory registration of the patients with toxoplasmosis, the information about the number of infected persons and ill with toxoplasmosis in different age groups is lacking [1, 2]. The recommended diagnostic criteria and methods of therapy for toxoplasmosis do not always consider the modern data

токсоплазмозом, нет информации о соотношении инфицированных и заболевших в различных возрастных группах [1, 2]. Рекомендуются в литературе критерии диагностики и методики терапии токсоплазмоза не всегда достаточно полно учитывают современные данные и опыт работы отечественных и зарубежных инфекционистов [1, 3]. Отсутствие универсальных схем лечения, неэффективность санации организма больных с помощью существующих методов лечения (антибиотики, химиопрепараты) диктуют необходимость обоснования индивидуального подхода к применению различных схем комплексной терапии этой инвазии.

Цель данной работы – провести сравнительную оценку динамики показателей иммунологического гомеостаза организма больных хроническим приобретенным токсоплазмозом (ХПТ) в стадии обострения до и после комплексной терапии (через 1 и 5–6 мес от начала лечения).

Нами проведено исследование иммунологических реакций 143 больных ХПТ в стадии обострения (92 женщины и 51 мужчина в возрасте от 18 до 75 лет), находившихся на стационарном лечении в Областной клинической инфекционной больнице г. Харькова. Эти пациенты составили основную группу. Для сравнения было обследовано 40 (20 женщин и 20 мужчин) практически здоровых людей соответствующего возраста с отрицательными серологическими реакциями на токсоплазмоз (контрольная группа). Наличие ХПТ у обследованных больных, а также отсутствие синдромосходных заболеваний (грипп, ОРВИ, гепатиты, ВИЧ-инфекция и др.) было строго верифицировано и его отсутствие в контрольной группе подтверждено серологически.

У больных токсоплазмозом до лечения среди показателей клеточного иммунитета отмечалась тенденция к снижению относительного содержания общего числа Т-лимфоцитов – CD3+ ($p > 0,05$), а также их регуляторных субпопуляций – CD4-хелперов ($p < 0,001$) и CD8-супрессорных клеток ($p < 0,001$). Однако их соотношение (иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – CD4/CD8) выявило лишь тенденцию к увеличению ($1,65 \pm 0,04$ против $1,54 \pm 0,01$; $p > 0,05$). Для решения вопроса о степени отклонения указанных показателей от нормы были использованы среднеарифметические значения t -критерия [5, 6]. Выраженные отклонения от нормы выявлены в отношении снижения относительного числа CD4+ ($t = 4,1$; $p < 0,001$) и CD8+ ($t = 5,3$; $p < 0,001$). Отмечалась тенденция к уменьшению относительного числа общего количества CD3+ ($t = 1,43$; $p > 0,05$) и увеличению ИРИ – соотношения CD4/CD8 ($t = 1,31$; $p > 0,05$), а также к снижению абсолютного числа CD3+ ($t = 0,83$; $p > 0,05$). Это связано с тем, что токсоплазмы являются мощными индукторами антигенспецифических популяций Т-лимфоцитов – CD4+ и CD8+ [2, 7, 8]. При индивидуальном учете показателей Т-системы иммунитета была отмечена разнонаправленность их отклонений от норм.

and experience of Ukrainian and foreign experts in infectious diseases [1, 3]. Absence of universal treatment protocols, low efficiency of sanitation of the patients using the existing methods of treatment (antibiotics, chemotherapy); necessitate justification of individual approach to the use of different protocols of complex therapy for this invasion.

The purpose of this work was to compare the changes immunological homeostasis parameters in patients with chronic acquired toxoplasmosis (CAT) at exacerbation stage before and after the complex therapy (1 and 5–6 months after the beginning of the treatment).

Immunological reactions of 143 patients (92 women and 51 men aged 18–75) with CAT at exacerbation stage treated at Regional Clinical Infectious Hospital of Kharkiv were investigated. The controls comprised 40 age-matched healthy persons (20 women and 20 men) with negative serological reactions to toxoplasmosis. The presence of CAT in the examined patients and absence of the diseases with similar presentation (influenza, acute respiratory viral infections, hepatitis, HIV-infection and other) were strictly verified and its absence in the control group was proved serologically.

Before the treatment the patients with toxoplasmosis demonstrated a tendency to reduction of relative content of general number of T-lymphocytes – CD3+ ($p > 0,05$), as well as reduction of their regulatory subpopulations – CD4+ -helpers ($p < 0,001$) and CD8+ -suppressive cells ($p < 0,001$). But their ratio (immune regulatory index (IRI) – CD4/CD8) revealed only a tendency to increase ($1,65 \pm 0,04$ vs. $1,54 \pm 0,01$; $p > 0,05$). To solve the question about the degree of deviation from the norm of the above data, mean of t -criterion were used [5, 6]. Considerable deviations from the norm were revealed in reduction of the relative number of CD4+ ($t = 4,1$; $p < 0,001$) and CD8+ ($t = 5,3$; $p < 0,001$). A tendency to reduction of the relative number of the total amount of CD3+ ($t = 1,43$; $p > 0,05$) and increase of IRI CD4/CD8 ($t = 1,31$; $p > 0,05$) as well as to reduction of the absolute amount of CD3+ ($t = 0,83$; $p > 0,05$) was noted. It is connected with the fact that toxoplasmas are powerful inductors of antigen specific populations of T-lymphocytes – CD4+ and CD8+ [2, 7, 8]. At individual assessment of their T-system parameters revealed various deviations from the norm. The dominating type of deviations was reduction of the content of CD4+ -helpers and CD8+ -suppressors. With that the number of the patients with decreased CD4+ (82.5%) 10.7 times exceeded that with increased of CD4+ (7.7%; $p < 0,001$), and with reduction of CD8+ (86.7%) 41.3 times exceeded the number of the patients with increased CD8+ content (2.1%; $p < 0,001$). The level of CD8+ content reduction exceeded that in the comparison with CD4+, which was reflected in the values of IRI, the increase of which (20.9%) was noticed 3 times more frequently than its reduction (7.0%; $p < 0,001$). As to the content of the general number of the T-active

Доминирующим видом отклонений было снижение содержания CD4⁺-хелперов и CD8⁺-супрессоров. При этом доля пациентов со снижением CD4⁺ (82,5%) в 10,7 раза превосходила таковую с увеличением CD4⁺ (7,7%; $p < 0,001$), а с уменьшением содержания CD8⁺ (86,7%) в 41,3 раза превышала долю больных с увеличением содержания CD8⁺ (2,1%; $p < 0,001$). Степень снижения содержания CD8⁺ превосходила таковую по сравнению с CD4⁺, что отразилось на показателе ИРИ, увеличение которого (20,9%) наблюдалось в 3 раза чаще, чем его уменьшение (7,0%; $p < 0,001$). Что касается содержания общего числа Т-активных лимфоцитов (CD3⁺), то доля больных с отклонениями составила 5,6% в сторону увеличения и 3,5% – снижения ($p > 0,05$). При сравнении ранговых структур частоты больных ХПТ с разнонаправленными отклонениями от нормы показателей Т-системы иммунитета выявлено, что наибольшие ранговые позиции в структурах наблюдались в отношении содержания CD8⁺ (рис. 1).

Ведущая роль в патогенезе реактивации ХПТ отводится дефициту CD8⁺, следовательно, в стадии обострения заболевания отмечается дефицит цитотоксических клеток (CD8⁺), что, по-видимому, и приводит к размножению токсоплазм. Все это косвенно подтверждается данными литературы о связи любого инфекта, характеризующегося полиморфизмом клинических проявлений, с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем и протекающего в соответствии с особенностями состояния иммунной системы, когда уровень преморбидной иммунокомпроментации оказывает влияние на выраженность реактивности данной системы гомеостаза на внедрение чужеродного [9]. На основании данных, полученных при комплексной сравнительной оценке степени отклонения от нормативов показателей иммунной системы организма, у больных основной группы до лечения установлено, что в наибольшей степени это касается Т-системы иммунитета, что согласуется с литературными данными [1, 2, 7]. У больных ХПТ в стадии обострения отмечалась депрессия Т-системы иммунитета, в частности иммунорегуляторных Т-лимфоцитов – CD4⁺-хелперов и CD8⁺-супрессорных клеток, что показало уменьшение их содержания в сыворотке крови.

Что касается показателей В-системы иммунитета у больных ХПТ, то достоверные отличия с контрольной группой выявлены в отношении содержания IgA, IgE, лимфотоксических аутоантител, а также циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с 3,5- и 7,0%-ным полиэтиленгликолем (ПЭГ). При этом для больных ХПТ в стадии обострения было характерно повышение уровня IgA ($p < 0,05$); лимфотоксических аутоантител ($p < 0,001$); ЦИК с 3,5%-ным ПЭГ ($p < 0,05$) и 7,0%-ным ПЭГ ($p < 0,01$); IgE ($p < 0,01$). При определении степени отклонения от нормы значений показателей В-системы иммунитета установлено, что они более выражены

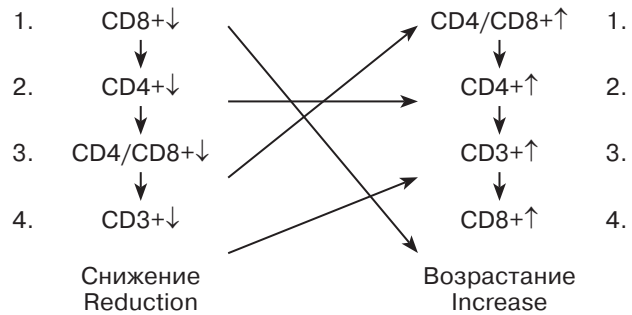


Рис. 1. Ранговые структуры доли больных хроническим приобретенным токсоплазмозом в стадии обострения с отклонениями от норм значений показателей Т-системы иммунитета

Fig. 1. The rank structures of patients with chronic acquired toxoplasmosis at exacerbation stage with deviations from the normal T-system parameters

lymphocytes (CD3⁺), the number of the patients with deviations made 5.6% towards increase and 3.5% towards reduction ($p > 0.05$). When comparing the rank structures of the frequency of patients with CAT with multidimensional deviations from the normal T-system parameters, it was identified that the highest rank positions in the structures were noticed in CD8⁺ content (Fig. 1).

The leading role in the pathogenesis of the CAT reactivation is played by CD8⁺ deficiency. Therefore, deficiency of cytotoxic cells (CD8⁺) CAT is noticed at the acute stage, that apparently leads to reproduction of toxoplasma. Everything above is confirmed indirectly by the literature data about the association of every infect characterized by polymorphism of the clinical symptoms with involvement of different organs and systems into the pathological process and developing according to the peculiarities of the immune system condition when the level of premorbid immune compromising influences expression of reactivity of the homeostasis system to involvement of heterogeneous organisms [9]. According to the data obtained at complex comparative assessment of the degree of deviation of the immune system indices of the patients with CAT from the norm, it was revealed that the highest degree of deviation from the norm was observed in the T-system of the immunity, and it corresponds to the literature data [1, 2, 7]. The patients with CAT at its exacerbation stage depression of T-system, in particular, immune regulatory T-lymphocytes – CD4⁺-helpers and CD8⁺-suppressor cells was noted as was demonstrated by reduction in their content in the blood serum.

As to B-system of the patients with CAT, significant difference from the control group were revealed as to the content of IgA, IgE, lymphocytotoxic autoantibodies, as well as circulating immune complex (CIC) with 3.5% and 7% of polyethylene glycol (PEG). Herewith increase of IgA level ($p < 0.05$); lymphocytotoxic autoantibodies ($p < 0.001$); CIC with 3.5%

($t \geq 3,30$) в отношении повышения лимфоцитотоксических антител с супрессорной активностью (1-й ранг; $t = 4,2$; $p < 0,001$). Умеренные отклонения от нормы были характерны при повышении уровня IgE ($t = 2,8$; $p < 0,01$). Определение в крови больных основной группы концентрации IgE, играющего ведущую роль в развитии реакции гиперчувствительности немедленного типа, выявило достоверные отличия с показателями обследованных в контрольной группе. При установлении частоты встречаемости изменений обнаружено повышение концентрации IgE в 26 (18,2%) случаях, что сочеталось у больных с клиническими проявлениями аллергии разной степени выраженности со снижением уровня циркулирующих Т-лимфоцитов, что свидетельствует о высокой степени нарушения иммунной регуляции при ХПТ в стадии обострения. Выявленные изменения согласуются с мнением о том, что повышение IgE характерно для Т-клеточного иммунодефицита [6]. Четкой зависимости между содержанием IgE и количеством эозинофилов в циркулирующей крови нет. Эозинофилия наблюдалась у 16 (11,2±5%) больных с высоким уровнем IgE. Умеренные отклонения от нормативных значений отмечены у ЦИК с 7,0%-ным ПЭГ ($t = 2,8$; $p < 0,01$), IgA ($t = 2,6$; $p < 0,01$), а незначительные – у ЦИК с 3,5%-ным ПЭГ ($t = 2,5$; $p < 0,05$). Тенденция к отклонению от нормы выявлена в отношении увеличения содержания IgM ($t = 1,7$; $p > 0,05$) и IgG ($t = 1,5$; $p > 0,05$), а уменьшения – CD19+ ($t = 1,6$; $p > 0,05$). Это, по-видимому, связано с уменьшением субпопуляции CD8+, вырабатывающих ИФН-γ, а снижение ИФН-γ приводит к трансформации специфических Th0 в Th2. Активация Th2 вызывает усиление процессов сенсибилизации, маркерами которых является повышение уровней IgE и лимфоцитотоксических аутоантител. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли в патогенезе реактивации ХПТ процессов сенсибилизации и аутоенсибилизации организма больных. Использование среднеарифметических значений величин t -критерия дает возможность провести комплексную оценку степени нарушения Т- и В-систем иммунитета (рис. 2).

Повышение уровня IgA наблюдалось у 34,3% больных, а снижения уровня IgA не отмечено (0%; $p < 0,001$). Доминирование больных с повышением уровня характерно для IgM (соответственно 17,5 и 2,8%; $p < 0,001$); IgG (16,8 и 0,7%; $p < 0,001$); IgE (18,2 и 4,9%; $p < 0,001$). Отмечено превалирование доли больных со снижением (7,0%) содержания В-лимфоцитов (CD19+) по сравнению с таковой с повышенным его числом (1,4%; $p < 0,05$). Полученные результаты дополняют средние значения показателей В-системы иммунитета и указывают на то, что, несмотря на тенденцию к снижению содержания В-лимфоцитов в связи с депрессией CD8+, отмечается активация В-системы иммунитета,

and 7.0% of PEG ($p < 0.01$); IgE ($p < 0.01$) was specific for the patients with CAT. When determining the level of deviation of the data of B-system it was established that expressed deviations from the norm ($t \geq 3.30$) were present for the increase of lymphocytotoxic autoantibodies with suppressed activity (the 1st rank; $t = 4.2$; $p < 0.001$). Moderate deviations from the norm were distinctive for increasing IgE level ($t = 2.8$; $p < 0.01$). Evaluation of IgE concentration in the blood of the patients with CAT, playing the leading role in development of hypersensitivity reaction of the immediate type revealed significant differences from the control group. Investigation of the frequency of the changes revealed increase of IgE concentration in 26 cases (18.2%), it was combined with clinical symptoms of allergy of different degree with reduction of the level of circulating T-lymphocytes that testifies for the high level of disturbance of immune regulation at CAT at its exacerbation stage. The revealed changes correspond to the opinion that IgE increase is specific for T-cell immune deficiency [6]. The direct dependence between IgE content and the quantity of eosinophils in the circulating blood was not detected. Eosinophilia was observed in 16 (11.2±5%) of patients with a high IgE level. Moderate deviations from the norm were present in CIC with 7.0% PEG ($t = 2.8$; $p < 0.01$), IgA ($t = 2.6$; $p < 0.01$) and considerable in CIC with 3.5% PEG ($t = 2.5$; $p < 0.05$). The tendency to the deviation from the norm was revealed for the increase of IgM content ($t = 1.7$; $p > 0.05$) and IgG ($t = 1.5$; $p > 0.05$), and reduction of CD19+ ($t = 1.6$; $p > 0.05$). It is apparently connected with reduction of CD8+ population, producing Interferon-γ. It is apparently connected with reduction of CD8+ population, producing Interferon-γ while reduction of interferon-γ results in transformation of specific Th0 into Th2. Th2 activation intensifies sensitization processes the markers of which are increase of IgE and lymphocytotoxic autoantibodies levels. The obtained findings testify for the important role sensitization and auto-sensitization in the pathogenesis of CAT reactivation. The use of the arithmetic means of t -criterion quantities allows carrying out a complex evaluation of the level of disorders in T- and B-systems of immunity (Fig. 2).

Increase of IgA level was observed in 34.3% of patients while its reduction was not noted (0%; $p < 0.001$). Domination of the patients with increased level was typical for IgM (17.5% and 2.8%; $p < 0.001$ respectively); IgG (16.8% – 0.7%; $p < 0.001$); IgE (18.2% and 4.9%; $p < 0.001$). And only for the content of B-lymphocytes (CD19+) prevailing number of the patients with its reduction (7.0%) was detected vs. the one with its increased number (1.4%; $p < 0.05$). The obtained results complement the data about the means of B-systems of immunity indices and point to the fact that despite the tendency to reduction of B-lymphocytes due to CD8+ depression, activation of B-system of immunity directed at intensification of specific antibodies production is noticed. The latter reflects development of compensatory

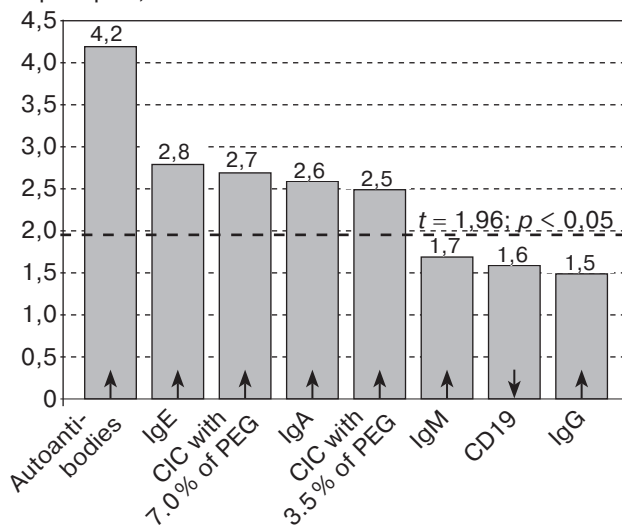
t -критерий, T. indices

Рис. 2. Степень отклонения от нормы показателей В-системы иммунитета: ↑ — возрастание, ↓ — снижение (\bar{t} — среднеарифметическое значение t -критерия на рис. 2–7)

Fig. 2. Level of deviation from the norm of the data of B-system of immunity: ↑ — increase ↓ — reduction (\bar{t} -criterion — the arithmetic mean of the t -criterion at the fig. 2–7)

направленная на усиление выработки специфических антител. Последнее отражает проявления компенсаторных механизмов и способствует трансформации в дальнейшей стадии обострения в стадию ремиссии заболевания. При индивидуальном учете направленных отклонений показателей В-системы иммунитета выявлено, что их преобладающим видом было повышение уровня лимфотоксических аутоантител. При этом доля больных (106 (74,1%) наблюдений) с повышением их уровня в 8,1 раза превосходила такую со снижением уровня лимфотоксических аутоантител (9,1%; $p < 0,001$). Средний уровень лимфотоксических аутоантител составлял $14,73 \pm 5,31$ при референтных значениях $11,2 \pm 1,08$ ($p < 0,05$). Повышение уровня гемолизинов наблюдалось в 45 (31,5%) случаях, снижение — у 29 (20,3%) больных. Средний уровень гемолизинов составлял $0,49 \pm 0,34$ при референтных значениях $0,48 \pm 0,17$. Повышение уровней лимфотоксических аутоантител и ЦИК свидетельствует о наличии в организме воспалительного процесса с аутоиммунным компонентом. Комплексная оценка степени отклонения среднеарифметических значений t -критерия от нормы показателей Т- и В-систем иммунитета больных ХПТ свидетельствовала, что в целом отмечено достоверное нарушение Т-системы ($\bar{t} = 2,59$; $p < 0,05$), а также В-систем иммунитета ($\bar{t} = 2,45$; $p < 0,05$) (рис. 3). При этом наблюдается баланс между степенью депрессии Т-системы и повышением активности В-системы иммунитета.

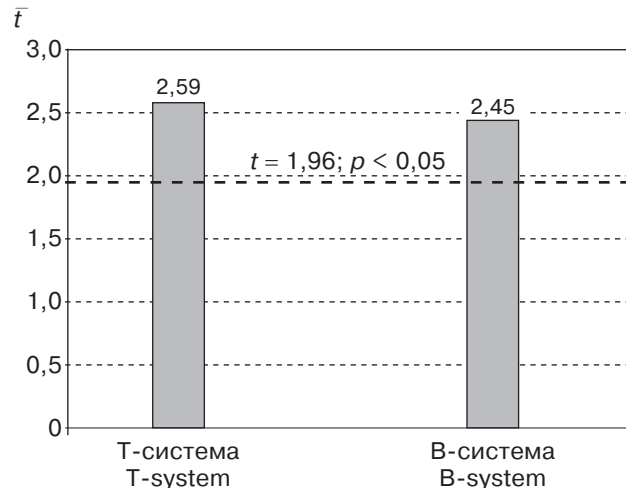


Рис. 3. Комплексная оценка степени отклонения от нормы показателей Т- и В-систем иммунитета

Fig. 3. Complex evaluation of deviation of T- and B-system values from the norm in patient with CAT in its exacerbation stage

mechanisms and in future promotes transformation of exacerbation stage of the disease into the stage of remission. At individual approach to the tendency in the deviation of the indices of B-system of immunity it was revealed that predominant type of deviations was increase of the level of lymphocytotoxic autoantibodies. Herewith, the number of the patients with increased level (106 (74.1%)) was 8.1 higher than the one with reduction of lymphocytotoxic autoantibodies level (9.1%; $p < 0.001$). The average level of lymphocytotoxic autoantibodies was 14.73 ± 5.31 with the reference values 11.2 ± 1.08 ($p < 0.05$). Increased hemolysin level was observed in 45 (31.5%) of cases, while reduced one in 29 (20.3%). Mean hemolysin level was 0.49 ± 0.34 at a 0.48 ± 0.17 benchmark level. Increase of lymphocytotoxic autoantibodies level and circulating immune complexes testifies for inflammation process with an autoimmune component which is typical for the allergic and autoimmune processes. Complex evaluation deviation of mean arithmetic of t -criterion from the normal indices of T- and B-systems of the patients with CAT testified for significant disorders of T-system ($\bar{t} = 2.59$; $p < 0.05$), and B-systems of immunity ($\bar{t} = 2.45$; $p < 0.05$) (Fig. 3). Balance between the level of depression of T-system and increased activity of B-system were observed.

Ranking of all studied indices according to the level of their deviation from the norm showed that the two first ranks were attributed to cytotoxic cells CD16+ ($t = 5.6$; $p < 0.001$) and CD8+ ($t = 5.3$; $p < 0.001$). The level of their deviation was close to the expressed one. The expressed deviations from the norms were specific for phagocyte index and lymphocytotoxic autoantibodies ($t = 4.2$; $p < 0.001$; the 3rd and the 4th ranks), as well as CD4+-helpers ($t = 4.1$; $p < 0.001$; the 5th rank).

При ранжировании всех изученных показателей по степени их отклонения от нормы было определено, что первые два ранга принадлежат цитотоксическим клеткам CD16+ ($t = 5,6$; $p < 0,001$) и CD8+ ($t = 5,3$; $p < 0,001$), степень их отклонения приближается к выраженной. Явные отклонения от нормативов были характерны для фагоцитарного индекса и лимфоцитотоксических аутоантител ($t = 4,2$; $p < 0,001$; 3–4-й ранги), а также CD4+-хелперов ($t = 4,1$; $p < 0,001$; 5-й ранг).

Таким образом, на основании полученных данных при комплексной сравнительной оценке степени отклонения от нормативов показателей иммунной системы организма у больных ХПТ в стадии обострения установлено, что наибольшая степень отклонения от нормативов зафиксирована в Т-системе иммунитета, что согласуется с литературными данными [4, 6].

С учетом выявленных до лечения отклонений от нормы показателей параметров иммунологического гомеостаза больных ХПТ мы исследовали характер динамики и возможность их нормализации под влиянием комплексной терапии, проведя сравнительную оценку применяемых методов лечения. В литературных источниках мы не встречали данных по динамике изучаемого комплекса параметров при различных видах лечения, результаты же исследования отдельных параметров гомеостаза неоднородны.

В зависимости от вида лечения больные основной группы были разделены на три подгруппы: в 1-ю вошли 45 пациентов, которым была назначена антипротозойная терапия (АПТ) специфическим антипротозойным комбинированным препаратом пириметамин + сульфадоксин, во 2-ю – 48 больных, получавших комбинированную АПТ в сочетании со специфическим противотоксоплазмозным иммуноглобулином; в 3-ю – 50 обследованных, которым была назначена специфическая иммунотерапия иммуноглобулином против *Toxoplasma gondii* человека. У пациентов с ХПТ эффект от назначенной терапии оценивали не ранее чем через месяц после проведения комплексного курса лечения, а затем через 6 мес.

У пациентов 1-й подгруппы через месяц от начала лечения с использованием пириметамин + сульфадоксин достоверная динамика отмечена лишь в отношении CD4+-хелперов, содержание которых существенно повысилось ($p < 0,01$) по сравнению с исходными данными и составляло до лечения $31,3 \pm 1,06$ ($p < 0,001$) (в контрольной группе – $39,2 \pm 0,32$), а через месяц – $34,9 \pm 0,75$ ($p < 0,001$). Следует отметить, что содержание CD3+, CD4+ и CD8+ после проведенного курса лечения с высокой достоверностью отличалось от нормативов ($p < 0,001$). Через 6 мес от начала терапии установлено достоверное увеличение содержания CD3+ ($p < 0,05$) – $61,9 \pm 0,96$ ($p < 0,001$), CD4+ – $37,4 \pm 0,45$ ($p < 0,001$) и CD8+ – $24,5 \pm 0,43$ ($p < 0,001$). Значения ИРИ (CD4+/CD8+) через 6 мес от начала терапии оставались на исходном

Thus based on the obtained data of the complex comparative evaluation of the deviation level from the norm of the indices of the immunity system and factors of non-specific protection of the organism in patients with CAT at its exacerbation stage, it was revealed that the highest degree of deviation from the norms belongs to T-system of immunity that corresponds with the literature data [4, 6].

Taking into account the revealed deviations from the norm we investigated the character of the changes and possibility of their normalization using complex therapy after comparison of the administered methods of treatment. In the literature we have not found the data about the changes in the investigated parameters at various types of treatment, the results of investigation of separate parameters of homeostasis are varying.

Depending on the treatment type, the patients with CAT were divided into 3 groups. 45 patients were included into group 1. They were prescribed antiprotozoal therapy (APT) with a specific antiprotozoal combined pharmacological agent pyrimethamine + sulfadoxine. Group 2 included 48 patients who got antiprotozoal therapy combined with specific anti-toxoplasmosis immunoglobulin. Group 3 included 50 patients who were prescribed specific immune therapy with immunoglobulin against human *Toxoplasma gondii*. The effect of the prescribed therapy was evaluated no earlier than in a month after the complex treatment, and then after 6 later.

The patients of the group 1 after 1 month of treatment with pyrimethamine + sulfadoxine reliable dynamics was observed only in respect of CD4+-helper, the content of which increased significantly ($p < 0.01$) in comparison with the primary data, and before the treatment was 31.3 ± 1.06 ($p < 0.001$), (control values – 39.2 ± 0.32), and after 1 month – 34.9 ± 0.75 ($p < 0.001$). After 6 months from the beginning of the treatment with the use of pyrimethamine + sulfadoxine significant increase the content of CD3+ ($p < 0.05$) – 61.9 ± 0.96 ($p < 0.001$) and CD8+ – 24.5 ± 0.43 ($p < 0.001$) was detected. Immune regulative index (CD4+/CD8+) 6 months after the treatment onset remained at its initial level ($p > 0.05$), being not different from the norm ($p > 0.05$) – 1.55 ± 0.03 . At defining of the degree of the index dynamics 1 month after the beginning of the treatment with the help of the norm index, t -criterion, it was found out that the 1st rank value was occupied by the increase of CD4+ ($t = 2.85$; $p < 0.01$) content, then, in the order of hierarchy, a tendency to reduction of CD3+ ($t = 1.46$; $p > 0.05$), immune regulative index – CD4+/CD8+ ($t = 1.30$; $p > 0.05$), and CD8+ ($t = 0.56$; $p > 0.05$). Ranking the degree of dynamics of T-system indices 6 months after the beginning of the treatment revealed expressed dynamics to increase of CD4+ ($t = 5.33$; $p < 0.001$) and CD8+ ($t = 4.22$; $p < 0.001$) content. The 3rd rank was occupied by minor increase of CD8+ ($t = 2.51$; $p < 0.05$), and the last one by the absence of dynamics of immune regulative index CD4+/CD8+ ($t = 0.07$; $p > 0.05$).

уровне ($p > 0,05$), достоверно не отличаясь от норматива ($p > 0,05$) – $1,55 \pm 0,03$. При определении степени динамики показателей через месяц от начала лечения с помощью нормированного показателя – t -критерия установлено, что первое ранговое число заняло увеличение содержания $CD4+$ ($t = 2,85$; $p < 0,01$), затем в порядке иерархии – тенденция к увеличению $CD3+$ ($t = 1,46$; $p > 0,05$), ИРИ – $CD4+/CD8+$ ($t = 1,30$; $p > 0,05$), а также $CD8+$ ($t = 0,56$; $p > 0,05$). При ранжировании степени динамики показателей Т-системы иммунитета через 6 мес от начала лечения установлена выраженная динамика при увеличении содержания $CD4+$ ($t = 5,33$; $p < 0,001$) и $CD8+$ ($t = 4,22$; $p < 0,001$). Третий ранг занимает незначительное повышение количества $CD8+$ ($t = 2,51$; $p < 0,05$), а последний – отсутствие динамики со стороны ИРИ – соотношения $CD4+/CD8+$ ($t = 0,07$; $p > 0,05$). Причиной фактов разнобразного влияния АПТ на основные параметры иммунной системы может быть то, что пириметамин + сульфадоксин оказывают токсическое действие на клетки – предшественники иммуноцитов и угнетает функциональное состояние пула зрелых $CD4+$ и $CD8+$. Математическим выражением разности указанных площадей может служить среднеарифметическая величина t -критерия (рис. 4).

В целом через месяц от начала лечения отмечалась лишь тенденция ($\bar{t} = 1,54$; $p > 0,05$) к нормализации Т-системы иммунитета, а через 6 мес – ее высокодостоверная динамика ($\bar{t} = 3,03$; $p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что нормализация Т-системы иммунитета в значительной степени обладает инерционностью, в связи с чем максимум терапевтического эффекта приходится на 6-месячный срок от начала лечения. При анализе динамики параметров В-системы иммунитета больных основной группы до и после терапии пириметамином + сульфадоксином было установлено, что через месяц от начала лечения достоверная динамика отмечена лишь в отношении снижения уровня anti-ToxoIgG ($p < 0,05$), значения остальных показателей оставались неизменными ($p > 0,05$). Через 6 мес от начала терапии достоверная динамика по сравнению с исходными данными установлена в отношении содержания ЦИК с 3,0%-ным ПЭГ ($p < 0,01$), ЦИК с 7,0%-ным ПЭГ ($p < 0,05$), концентрации лимфотоксических аутоантител ($p < 0,01$), а также выявлена тенденция к снижению уровней IgA, IgM, IgE ($p > 0,05$).

При ранжировании степени динамики показателей В-системы иммунитета через 6 мес от начала лечения выявлено, что ярко выраженная динамика имела место в отношении снижения антител против токсоплазм anti-ToxoIgG ($t = 9,1$; $p < 0,001$), что может быть связано с антипротозойным действием пириметамина + сульфадоксина, а значит, и со снижением антигенной нагрузки на организм больного. Это может быть

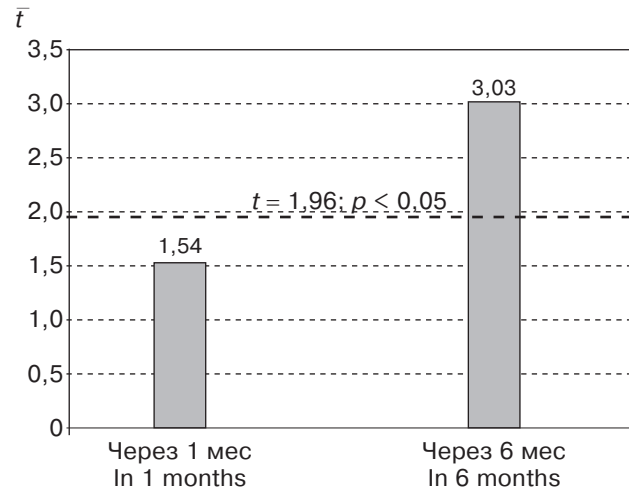


Рис. 4. Комплексная схема степени динамики значений показателей Т-системы иммунитета под влиянием антипротозойной терапии

Fig. 4. Complex scheme of the dynamics degree of T-system indices influenced by antiprotozoal therapy

The causes of the revealed facts of the different influence of the APT on the major parameters of the immune system can be connected with the fact that pyrimethamine + sulfadoxine produces a toxic effect on immunocytes precursor cells and inhibits the functional state of the pool of mature $CD4+$ and $CD8+$. The mathematical expression of the difference of the given areas can be the arithmetic mean of t -criterion (Fig. 4).

Altogether, one month after the treatment onset only a tendency to normalization of T-system immunity ($t = 1.54$; $p > 0.05$) was noted; in 6 months the dynamics was highly significant ($t = 3.03$; $p > 0.01$). The obtained data testify that normalization of T-system is inertial because the major therapeutic effect was observed after the 6 month from the beginning of the treatment. Analysis of the parameters dynamics of B-system of the patients with CAT in its exacerbation stage after pyrimethamine + sulfadoxine therapy revealed that after 1 month from the beginning of the treatment, significant dynamics was detected only as to reduction of anti-ToxoIgG ($p < 0.05$) level. The other values remained unchanged ($p > 0.05$). Six months after the beginning of the treatment significant dynamics in comparison with the initial data was revealed as to the CIC content with 3.0% of PEG ($p < 0.01$), concentration of lymphocytotoxic antibodies ($p < 0.01$). The tendency to reduction of IgA, IgM, IgE ($p > 0.05$) was also detected.

Ranking of the degree dynamics of the B-system of immunity 6 month after the beginning of treatment revealed expressed dynamics as to reduction of antibodies against toxoplasma anti-ToxoIgG ($t = 9.1$; $p < 0.001$), that can be associated with antiprotozoal activity of pyrimethamine + sulfadoxine, and thus with decreased antigen pressure on the organism. It can be due to the fact that the use of

обусловлено тем, что применение «токсоплазмцидных» препаратов приводит к уничтожению доступного возбудителя с разрушением целостности его клетки, элиминации поверхностных антигенов и тем самым — к уменьшению иммуногенности популяции токсоплазм. Одновременно в инвазированных тканях увеличивается общее количество антигенов в результате высвобождения их из роптрий, плотных гранул и других органелл паразитарных клеток.

Эффективность комбинированного лечения, включающего антипротозойные препараты пириметамин + сульфадоксин и заместительную терапию иммуноглобулином против *T. gondii*, была изучена у 48 больных 2-й подгруппы. Через месяц от начала лечения достоверной динамики показателей клеточного звена иммунитета не было ($p > 0,05$). Через 6 мес от начала терапии по сравнению с исходными данными установлена достоверная динамика по всем параметрам Т-системы иммунитета в виде увеличения содержания CD3+, которое до лечения составляло $54,1 \pm 1,2$ ($p > 0,05$) (в контрольной группе — $54,1 \pm 1,89$), через 6 мес после лечения — $62,5 \pm 0,94$ ($p < 0,01$) соответственно; CD4+ — до лечения $33,3 \pm 1,12$ ($p < 0,001$) (в контрольной группе — $54,1 \pm 1,89$), через 6 мес — $38,8 \pm 0,28$ ($p < 0,001$); CD8+ до лечения — $22,0 \pm 0,72$ ($p < 0,001$) (в контрольной группе — $25,6 \pm 0,27$), через 6 мес — $25,2 \pm 0,22$ ($p < 0,001$); снижения ИРИ — соотношения CD4+/CD8+, которое составляло до лечения $1,63 \pm 0,008$ ($p > 0,05$) (в контрольной группе — $1,54 \pm 0,08$), через 6 мес — $1,54 \pm 0,015$ ($p < 0,01$). При этом полная нормализация достигнута в отношении всех показателей, кроме CD3+, содержание которых превышало норму ($p < 0,01$) (рис. 5).

Через месяц от начала лечения достоверного эффекта от проведения терапии не было ($\bar{t} = 0,33$; $p > 0,05$), а через 6 мес установлена высокодостоверная ($\bar{t} = 3,23$; $p < 0,001$) динамика в отношении нормализации показателей Т-системы иммунитета. Таким образом, комбинированная терапия оказывает существенное влияние на нормализацию Т-системы иммунитета больных ХПТ, при этом максимум такого действия проявляется через 6 мес от начала лечения. При анализе динамики показателей В-системы иммунитета через месяц от начала лечения установлено достоверное по сравнению с исходными данными повышение уровня специфических антител против токсоплазм — anti-ToxoIgG ($p < 0,001$), а через 6 мес — снижение уровня ЦИК с 3,5%-ным ПЭГ ($p < 0,001$), лимфоцитотоксических аутоантител ($p < 0,001$), anti-ToxoIgG ($p < 0,001$), IgA ($p < 0,05$), IgE ($p < 0,01$). При этом отмечена полная нормализация для всех показателей, кроме уровня антител против токсоплазм — anti-ToxoIgG ($p < 0,001$), IgM ($p < 0,001$), а также IgE ($p < 0,05$). При ранжировании степени динамики показателей В-системы иммунитета через 6 мес от начала лечения наблюдалась ярко выраженная

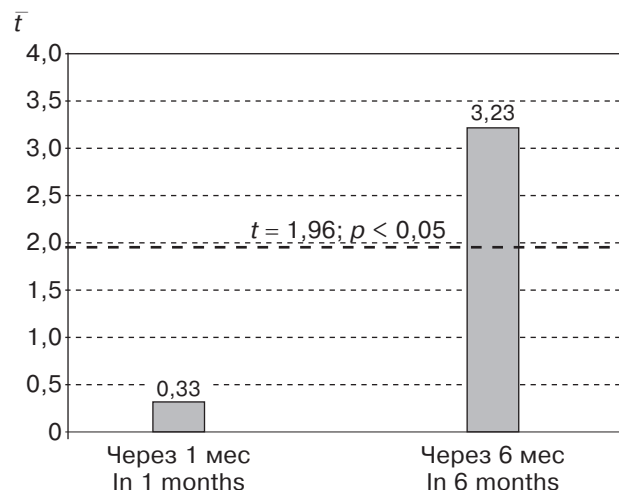


Рис. 5. Комплексная оценка степени динамики значений показателей Т-системы иммунитета под влиянием комбинированной терапии

Fig. 5. Complex evaluation of the dynamics of T-system indices influenced by combination therapy

«anti-toxoplasma» medication results in destruction of the agents together with its cell wholeness, elimination of surface antigens and in reduction of immunogenicity of toxoplasma population. Simultaneously, the general number of antigens in the invaded tissues increases as the result of the antigens release from the rhoptries, dense granules and other organelles of parasite cells.

The efficiency of the combined treatment that included the antiprotozoal agent pyrimethamine + sulfadoxine and replacement therapy with immunoglobulin against *T. gondii* was studied in 48 patients with CAT in its exacerbation stage. One month after the treatment onset, significant dynamics in the values of cellular immunity was not observed ($p > 0,05$). Six months after the beginning of treatment significant dynamics of all T-system parameters was revealed as increase of CD3+; which was 54.1 ± 1.2 ($p > 0,05$) before the treatment (in of the control group 54.1 ± 1.89), 6 months after the beginning of treatment they were 62.5 ± 0.94 ($p < 0,01$); CD4+ ($p < 0,001$) before the treatment 33.3 ± 1.12 ($p < 0,001$), (in the control group 54.1 ± 1.89), after 6 months — 38.8 ± 0.28 ($p < 0,001$); CD8+ before the treatment — 22.0 ± 0.72 ($p < 0,001$), (in the control group 25.6 ± 0.27), six months later — 25.2 ± 0.22 ($p < 0,001$); reduction of immune regulatory index, i.e. CD4+/CD8+, which before the treatment was 1.63 ± 0.008 ($p > 0,05$), (in the control group 1.54 ± 0.08), in 6 months — 1.54 ± 0.015 ($p < 0,01$). Herewith complete normalization was reached in all indices except CD3+, their content was higher than the norm ($p < 0,01$) (Fig. 5).

Significant effect was not found out 1 month after the beginning of treatment ($\bar{t} = 0,33$; $p > 0,05$), but in 6 months, the highly significant dynamics ($\bar{t} = 3,23$; $p < 0,001$) as to normalization of the

динамика снижения уровня антител против токсоплазм — anti-ToxoIgG ($t = 21,7$; $p < 0,001$), умеренная динамика снижения уровней лимфотоксических аутоантител ($t = 4,43$; $p < 0,001$), а также ЦИК с 7,0%-ным ПЭГ ($t = 4,40$; $p < 0,001$) и 3,5%-ным ПЭГ ($t = 4,14$; $p < 0,001$). Незначительное снижение установлено для уровней IgE ($t = 3,17$; $p < 0,01$), IgA ($t = 2,40$; $p < 0,05$), IgM ($t = 2,37$; $p < 0,05$). Таким образом, через 6 мес установлена высокодостоверная ($t = 7,83$; $p < 0,001$) динамика в отношении нормализации показателей В-системы иммунитета. Комплексная оценка степени динамики показателей В-системы иммунитета через 1 и 6 мес от начала комбинированной терапии показала, что через 6 мес был получен более значимый иммунокорректирующий эффект, чем через месяц от начала лечения.

Эффективность лечения с применением специфического иммуноглобулина против *T. gondii* (ХПТ) изучена у 50 больных. Через месяц от начала заместительной терапии иммуноглобулином против *T. gondii* достоверная динамика наблюдалась в отношении повышения содержания CD8+ по сравнению с исходными данными, которое составляло до лечения $21,3 \pm 0,63$ ($p < 0,001$) (в контрольной группе — $25,6 \pm 0,27$), а через месяц — $23,1 \pm 0,45$ ($p < 0,05$); и снижения значений ИРИ CD4+/CD8+, которое составляло до лечения $1,76 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) (значения контрольной группы — $1,54 \pm 0,08$), а через месяц — $1,54 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Через 6 мес от начала лечения по сравнению с исходными данными выявлено повышение содержания CD8+ — $25,0 \pm 0,21$ ($p < 0,001$) и снижение значений ИРИ CD4+/CD8+ — $1,56 \pm 0,014$ ($p < 0,01$). Содержание CD3+ и CD4+ выявило лишь тенденцию к повышению ($p > 0,05$), при этом отмечена полная нормализация показателя содержания CD8+, а также значений ИРИ CD4+/CD8+ ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). При ранжировании степени динамики показателей через 6 мес от начала лечения установлены выраженные изменения показателя увеличения содержания CD8+ ($\bar{t} = 5,5$; $p < 0,001$). Второй ранг заняло снижение ИРИ — соотношения CD4+/CD8+ ($\bar{t} = 2,6$; $p < 0,01$), а третий — увеличение содержания CD4+ ($\bar{t} = 1,73$; $p < 0,05$) (рис. 6).

Через месяц от начала терапии отмечена лишь тенденция ($\bar{t} = 1,54$; $p > 0,05$) к нормализации Т-системы иммунитета, а через 6 мес — ее высокодостоверная динамика ($\bar{t} = 2,80$; $p < 0,01$). Эти данные указывают на торпидность процессов восстановления Т-системы иммунитета вообще и под влиянием заместительной терапии иммуноглобулином против *T. gondii* в частности. Таким образом, терапия специфическим иммуноглобулином против *T. gondii* оказывает существенное влияние на нормализацию клеточного иммунитета организма больных ХПТ. При этом максимум такого эффекта приходится на срок 6 мес от начала лечения. Что касается динамики показателей

T-system indices was seen. Thus, combination therapy produces substantial effect on normalization of T-system in patients with CAT. The maximum of this influence is revealed 6 months after the beginning of treatment. Analysis of the changes in B-system indices 6 month after the beginning of treatment revealed significant compared with the initial data increase autoantibodies against toxoplasma anti-ToxoIgG ($p < 0.001$), and in 6 months reduction of CIC with 3.5% PEG ($p < 0.001$), lymphocytotoxic autoantibodies ($p < 0.001$), anti-ToxoIgG ($p < 0.001$), IgA ($p < 0.05$), IgE ($p < 0.01$). Herewith complete normalization of all indices but the level of specific antibodies against toxoplasma — anti-ToxoIgG ($p < 0.001$), IgM ($p < 0.001$), as well as IgE ($p < 0.05$) was noted. Ranking the degrees of dynamics of B-system indices 6 months after the beginning of treatment revealed expressed dynamics in the reduction of the level of anti-helpers against toxoplasma — anti-ToxoIgG ($t = 21.7$; $p < 0.001$). Some moderate dynamics was reported as to reduction of the levels of lymphocytotoxic autoantibodies ($t = 4.43$; $p < 0.001$), and CIC with 7% PEG ($t = 4.40$; $p < 0.001$) and 3.5% PEG ($t = 4.14$; $p < 0.001$). Inconsiderable reduction was revealed for the levels of IgE ($t = 3.17$; $p < 0.01$), IgA ($t = 2.40$; $p < 0.05$), and IgM ($t = 2.37$; $p < 0.05$). Thus, highly significant dynamics ($t = 7.83$; $p < 0.001$) was found out as to normalization of B-system indexes 6 months after the beginning of treatment. Complex evaluation of the degrees of dynamics of B-system indexes 1 and 6 months after the beginning of treatment showed that a more significant immune-correcting effect was obtained 6 months after the beginning of treatment.

Fifty patients with CAT were examined as to the efficiency of use of specific immunoglobulin against *T. gondii*. One month after the treatment onset significant dynamics was observed in the content of CD8+ vs. the initial findings, which before the treatment was 21.3 ± 0.63 ($p < 0.001$) (in the controls 25.6 ± 0.27) and in 1 month 23.1 ± 0.45 ($p < 0.05$) and reduction of IRI which before the treatment was 1.76 ± 0.07 ($p < 0.05$) (controls 1.54 ± 0.08) in a month 1.54 ± 0.05 ($p < 0.05$). In 6 months from the beginning of treatment increased CD8+ — 25.0 ± 0.21 ($p < 0.001$) content was revealed vs. the initial data and reduction of IRI CD4+/CD8+ — 1.56 ± 0.014 ($p < 0.01$). CD3+ and CD4+ content showed a tendency to increase ($p > 0.05$) with complete normalization of CD8+ as well as IRI CD4+/CD8+ ($p < 0.001$ и $p < 0.01$, respectively). Ranking of the dynamics of the indexes 6 months after the beginning of treatment revealed marked changes in the increase of CD8+ ($\bar{t} = 5.5$; $p < 0.001$) content. The 2nd rank was occupied by reduction of immune regulatory index, CD4+/CD8+ ($\bar{t} = 2.6$; $p < 0.01$), and the 3rd one — by increase of CD4+ ($\bar{t} = 1.73$; $p < 0.05$) content (Fig. 6).

Only a tendency to normalization of T-system of immunity was revealed 1 month after the beginning of treatment ($\bar{t} = 1.54$; $p > 0.05$), and in 6 months its highly significant dynamics ($\bar{t} = 2.80$; $p < 0.01$) was

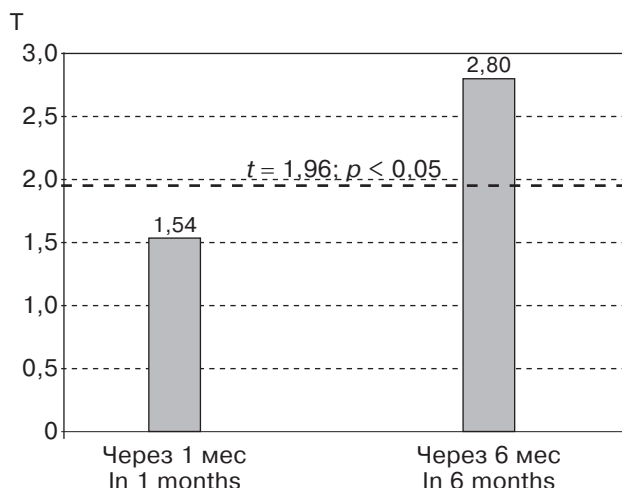


Рис. 6. Комплексная оценка степени динамики значней показателей Т-системы иммунитета под влиянием заместительной терапии иммуноглобулином против *Toxoplasma gondii*

Fig. 6. Complex evaluation of the dynamics of the T-system indices influenced by replacement therapy with immunoglobulin against *Toxoplasma gondii*

В-системы иммунитета, то через месяц от начала лечения достоверной динамики не выявлено ни по одному показателю ($p > 0,05$). Через 6 мес от начала лечения достоверная динамика по сравнению с исходными данными наблюдалась в отношении снижения уровня ЦИК с 3,5%-ным ПЭГ ($p < 0,05$), лимфоцитотоксических аутоантител ($p < 0,001$), IgG к токсоплазме ($p < 0,001$), а также IgE ($p < 0,05$). При этом полная нормализация отмечалась для всех показателей гуморального иммунитета, кроме антител против токсоплазм anti-ToxoIgG, а также IgM. Согласно ранжированию степени динамики показателей В-системы иммунитета через 6 мес от начала терапии было установлено, что очень выраженная динамика имела место в отношении снижения уровня антител против токсоплазм anti-ToxoIgG ($\bar{t} = 17,6$; $p < 0,001$). Второй и третий ранги заняли умеренное снижение уровня лимфоцитотоксических аутоантител ($\bar{t} = 3,96$; $p < 0,001$), а также IgE ($\bar{t} = 3,17$; $p < 0,01$).

Динамика показателей неспецифической защиты организма больных ХПТ в стадии обострения под влиянием заместительной терапии иммуноглобулином против *T. gondii* показала, что через месяц от начала терапии достоверной динамики не отмечено ни по одному показателю неспецифической защиты организма. Это, в первую очередь, связано с тем, что исходные значения фагоцитарного числа, а также комплемента и гемолитинов не отличались от нормативов ($p > 0,05$). В отношении CD16+ и фагоцитарного индекса установлена лишь тенденция к увеличению их содержания ($p > 0,05$ и $p < 0,001$), а через 6 мес от начала лечения — достоверное увеличение

found out. These data suggest of torpid processes of T-system recovery in general and influenced by the replacement therapy with immunoglobulin against *T. gondii* in particular. Thus therapy with specific immunoglobulin against *T. gondii* produces substantial effect on normalization of cellular immunity in patients with CAT. Maximum effect is reached 6 months after the beginning of treatment. As to the indices of B-system, significant dynamics is revealed on none of the indices ($p > 0,05$). 6 months after the beginning of treatment significant dynamics compared with the initial data was revealed as to reduction of CIC level with 3.5% PEG ($p < 0,05$), lymphocytotoxic autoantibodies ($p < 0,001$), IgG to toxoplasma ($p < 0,001$), as well as IgE ($p < 0,05$). Total normalization was found out for all the indices of humoral immunity with the exception of anti-ToxoIgG, as well as IgM. Ranking of the dynamics of B-system showed highly expressed dynamics as to reduction of the anti-toxoplasma antibodies level ToxoIgG ($\bar{t} = 17,6$; $p < 0,001$) 6 months after the beginning of treatment. The 2nd and 3rd ranks were occupied by moderate reduction of the level of lymphocytotoxic autoantibodies ($\bar{t} = 3,96$; $p < 0,001$), as well as IgE ($\bar{t} = 3,17$; $p < 0,01$).

The dynamics of the indices of non-specific protection of the organism of the patients with CAT at exacerbation stage under the influence of the compensative therapy with immunoglobulin against *T. gondii* showed that 1 month after the beginning of specific therapy with immunoglobulin against *T. gondii* significant changes were not revealed in the indices of non-specific protection. First, it is connected with the fact that the initial data of the phagocyte number as well as complements and hemolysins were not different from the norm ($p > 0,05$). As to CD16+ and phagocyte index only a tendency to the increase of their content was revealed ($p > 0,05$ and $p < 0,001$), while 6 months after beginning of the treatment, significant increase of these indices ($p < 0,05$) was observed. In addition, all these indices reached the norm. Thus, therapy with immunoglobulin against *T. gondii* substantially influences normalization of all damaged links of the T- and B-systems as well as the cellular link of non-specific resistance of the organism of patients with CAT. The maximal effect is revealed 6 months after beginning of the treatment.

The analysis of the complex evaluation of the dynamics of the indices of immunity in the compared groups of patients showed that only combination therapy resulted in significant dynamics of normalization of the indices of immune homeostasis in patients with CAT ($\bar{t} = 3,19$; $p < 0,01$) 1 month after beginning of the treatment. The use of monotherapy with pyrimethamine + sulfadoxine ($\bar{t} = 1,25$; $p > 0,05$) and therapy with immunoglobulin against *T. gondii* ($\bar{t} = 1,76$; $p > 0,05$) resulted only in the tendency to normalization of the immune indices. 6 months after the beginning of the treatment, all compared groups showed significant dynamics of immune indices but its degree is various. The group of the patients receiving combination therapy showed expressed dynamics ($\bar{t} = 5,85$;

значений этих показателей ($p < 0,05$). При этом по всем показателям установлена их полная нормализация. Таким образом, терапия специфическим иммуноглобулином против *T. gondii* оказывает существенное влияние на нормализацию всех нарушенных звеньев иммунитета – Т- и В-систем, а также клеточного звена неспецифической резистентности организма больных ХПТ. При этом максимум такого эффекта приходится на срок 6 мес от начала лечения.

Анализ комплексной оценки степени динамики значений показателей иммунитета в сравниваемых группах больных свидетельствует, что через месяц от начала лечения только при комбинированной терапии установлена достоверная ($\bar{t} = 3,19$; $p < 0,01$) динамика нормализации показателей иммунологического гомеостаза больных ХПТ. Применение монотерапии – пириметамином + сульфадоксином ($\bar{t} = 1,25$; $p > 0,05$) и терапии иммуноглобулином против *T. gondii* ($\bar{t} = 1,76$; $p > 0,05$) вызвало лишь тенденцию к нормализации иммунологических показателей. Через 6 мес от начала лечения во всех сравниваемых группах установлена достоверная динамика иммунологических показателей, однако ее степень была различной: выраженная отмечена в группе больных, получавших комбинированную терапию ($\bar{t} = 5,85$; $p < 0,001$), умеренная – при заместительной терапии иммуноглобулином против *T. gondii* ($\bar{t} = 3,68$; $p < 0,001$) и незначительная – в группе больных, пролеченных пириметамином + сульфадоксином ($\bar{t} = 2,91$; $p < 0,01$) (рис. 7).

Таким образом, проведение иммунологического мониторинга позволяет сделать вывод, что недостаточная эффективность этиотропной монотерапии при обострениях ХПТ обусловлена тем, что применение «токсоплазмидных» препаратов не обеспечивает восстановления специфической толерантности к антигенам *T. gondii* (Th2-тип иммунного ответа не достигает баланса с Th1-типом, при этом сохраняется или возобновляется цитотоксическая активность).

Под влиянием комплексного лечения, включающего препараты пириметамин + сульфадоксин, заместительную терапию специфическим иммуноглобулином против *T. gondii* или их комбинацию, у больных ХПТ отмечается достоверное повышение содержания субпопуляций иммунорегулирующих лимфоцитов – CD4+-хелперных и CD8+-супрессорных клеток, а также NK-клеток, повышение активности фагоцитарной системы иммунитета и ослабление ауто- и иммунокомплексной сенсibilизации организма. Максимум указанных проявлений наступает через 6 мес от начала лечения.

Наивысший иммунологический эффект установлен в отношении комбинированной терапии. Лечение специфическим иммуноглобулином против *T. gondii* заняло промежуточное положение, а АПТ была наименее эффективной.

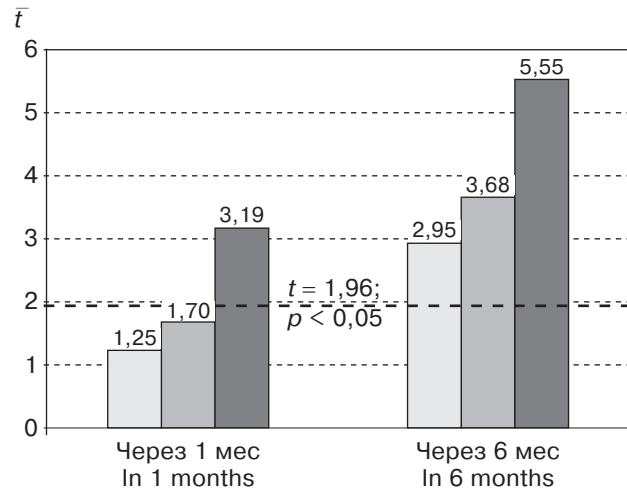


Рис. 7. Комплексная оценка (t -критерий) состояния динамики иммунитета больных хроническим приобретенным токсоплазмозом под влиянием различных видов терапии: □ – пириметамин + сульфадоксин; ■ – заместительная терапия иммуноглобулином против *Toxoplasma gondii*; ■ – комбинированная терапия

Fig. 7. Complex evaluation (t -criterion) of the changes of the immunity of the patients with chronic acquired toxoplasmosis under the influence of different types of therapy: □ – pyrimethamine + sulfadoxine; ■ – replacement therapy with immunoglobulin against *Toxoplasma gondii*; ■ – combination therapy

$p < 0.001$), the group receiving replacement therapy with immunoglobulin against *T. gondii* showed moderate dynamics ($\bar{t} = 3.68$; $p < 0.001$), and the group treated with pyrimethamine + sulfadoxine showed inconsiderable dynamics ($\bar{t} = 2.91$; $p < 0.01$) (Fig. 7).

CONCLUSIONS

Immunological monitoring allows to conclude that inadequate efficiency of casual monotherapy at exacerbation stage of CAT is conditioned by the fact that the use of «anti-toxoplasma» preparations does not provide restoration of specific tolerance to the antigens *T. gondii* (Th2-type of the immune response did not reach its balance with Th1-type; the cytotoxic activity is preserved or renewed).

Complex treatment including pyrimethamine + sulfadoxine, substitution therapy with specific immunoglobulin against *T. gondii* or their combination results in significant increase of the content of subpopulations of the immune regulating lymphocytes CD4+-helper and CD8+-suppressive cells as well as NK-cells, increase of the activity of phagocyte system of immunity and weakening of auto- and immunocomplex sensitization of the organism in patients with CAT. The maximum of the above manifestations is reached 6 months after the beginning of treatment.

The best immunological effect is found out as to combination therapy; therapy with specific immunoglobulin against *T. gondii* took the interim position, and APT showed the least efficiency.

Список літератури / References

1. *Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач.— К.: Моррион, 2000.— 320 с.
2. *Toxoplasma gondii* infection: What is the real situation? / W. Chemoh, N. Sawangjaroen, V. Nissapatorn [et al.] // *Exp. Parasitol.* — 2013.— № 135 (4).— P. 9–13.
3. *Возианова Ж. И.* Инфекционные и паразитарные болезни / Ж. И. Возианова.— К.: Здоров'я, 2002.— Т. 3.— С. 285–315.
4. *Зосимов А. Н.* Системный анализ в медицине / А. Н. Зосимов, В. П. Голик.— Харьков: Торнадо, 2000.— 78 с.
5. *Казанцев А. П.* Токсоплазмоз / А. П. Казанцев.— Л.: Медицина, 1985.— 168 с.
6. *Бодня К. І.* Порушення процесів адаптації та їх корекція при хронічному опісторхозі: автореф. дис. на здобуття ученого ступеня д-ра мед. наук; спец. 14.01.13. / К. І. Бодня.— К., 1999.— 42 с.
7. *Toxoplasmosis. Clinics, Diagnostics and Treatment: Methodological Recommendations* / Compiler G. M. Dubinska; Department of Healthcare of Ukraine, Ukrainian Centre of Scientific, Methodological and Patent and License Work.— P.: 2002.— 24 p.— 300 cop.
8. *McGovern K. E.* Dark side illuminated: imaging of *Toxoplasma gondii* through the decades / K. E. McGovern, E. H. Wilson // *Parasit. Vectors.*— 2013.— Vol. 2, № 6.— P. 334.
9. *Real-time imaging of Toxoplasma-infected human monocytes under fluidic shear stress reveals rapid translocation of intracellular parasites across endothelial barriers* / N. Ueno, K. S. Harker, E. V. Clarke [et al.] // *Cell. Microbiol.*— 2013.— № 18.— P. 13–17.

ЗІСТАВЛЕННЯ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ІМУНІТЕТУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НАБУТИЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ ТЕРАПІЇ

К. І. БОДНЯ, О. В. БОБРОВА

Проведено порівняльну оцінку динаміки показників імунітету хворих на хронічний набутий токсоплазмоз під впливом різних видів лікування: антипротозойної терапії, комбінованої антипротозойної терапії у поєднанні зі специфічним протитоксоплазмозним імуноглобуліном; замісної імунотерапії. Найвищий імунологічний ефект показала комбінована терапія.

Ключові слова: хронічний набутий токсоплазмоз, діагностика, лікування, T- і B-системи імунітету, показники імунологічного захисту пацієнтів.

Поступила 13.10.2016