

СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРИОБРЕТЕННЫМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

О. В. БОБРОВА

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Сопоставлен клинический эффект различных видов комплексной терапии хронического приобретенного токсоплазмоза на основании клинико-лабораторных и электрофизиологических данных, а также состояния иммунной системы организма больных.

Ключевые слова: хронический приобретенный токсоплазмоз, антипротозойная терапия, иммунотерапия, иммуноглобулин, Toxoplasma gondii человека, комбинированная терапия, Т- и В-система иммунитета.

Среди паразитарных инвазий особое место занимает токсоплазмоз, который поражает жизненно важные органы, прежде всего ретикулоэндотелиальной и центральной нервной систем, а также мышцы, миокард и глаза [1–3]. Актуальность проблемы токсоплазмоза обусловлена чрезвычайно широкой распространенностью данной инвазии (при обследовании населения в различных странах мира с помощью серологических и аллергологических методов было установлено, что инфицированность токсоплазмами населения Земного шара варьирует в широких пределах – от 20 до 90 % и составляет от 500 млн до 1,5 млрд и более человек [1, 2, 3]); тесной связью между формами инфекционного процесса и состоянием иммунной системы человека (по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), токсоплазмоз является основной причиной поражений нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией); ролью этой инфекции в перинатальной патологии; ограниченностью методов, подтверждающих связь токсоплазм с имеющимися клиническими проявлениями; невозможностью добиться санации организма с помощью известных сегодня методов терапии; непониманием значительной частью врачей своеобразия патогенеза данной патологии, особенностей диагностических и лечебных подходов; отсутствием патогномичных симптомов и выраженным полиморфизмом клинических проявлений с поражением различных органов и систем.

В Украине эпидемическая ситуация относительно токсоплазмоза по-прежнему остается сложной, о чем свидетельствуют большое количество инвазированных людей, а также хронизация течения заболевания [4, 5].

Токсоплазмоз относится к числу заболеваний, которые наносят значительный экономический ущерб обществу. Установлено, что у лиц, инфицированных токсоплазмами, количество

дней нетрудоспособности в течение года в 1,5–2 раза больше, чем у лиц, не имеющих антител к *Toxoplasma gondii* [2].

Отсутствие универсальных схем лечения токсоплазмоза, неэффективность санации макроорганизма с помощью существующих методов терапии (антибиотики, химиопрепараты) диктуют необходимость обоснования подходов к применению различных схем комплексной терапии данной инвазии [4–6].

Цель работы – сопоставление клинического эффекта использования разных видов комплексной терапии хронического приобретенного токсоплазмоза (ХПТ) на основе клинико-лабораторных и электрофизиологических данных, а также состояния иммунной системы организма больных.

Было обследовано в динамике 143 больных ХПТ в стадии обострения в возрасте от 17 до 75 лет, из них 51 (35,7%) мужчина и 92 (64,3%) женщины, которые находились на стационарном лечении в Харьковской областной клинической инфекционной больнице.

Наличие ХПП у пациентов, а также отсутствие синдромосходных заболеваний (грипп, ОРВИ, гепатиты, ВИЧ-инфекция и др.) строго верифицировано.

Эффективность комплексного лечения больных определяли в трех группах: в 1-й ($n = 45$) назначалась антипротозойная терапия (АПТ) комбинированным препаратом пириметамин + сульфадоксин; пациенты 2-й группы ($n = 48$) получали комбинированную терапию антипротозойным препаратом и специфическим противотоксоплазмозным иммуноглобулином; 3-ю группу ($n = 50$) составили больные, которые принимали специфический иммуноглобулин против *T. gondii* человека (СИТ-терапия).

Изучение паразитологического эффекта применения пириметамин с сульфадоксином проведено у 45 больных ХПТ в стадии обострения.

Комбинированный препарат пириметамин (500 мг) и сульфадоксин (25 мг) назначался по 1 табл. 2 раза в день на протяжении 7 дн двумя курсами с перерывом в 7 дн.

Эффект иммунозаместительного иммуноглобулина против *T. gondii* человека (производство ОАО «Биофарма», Украина) определяли у 50 больных ХПТ в стадии обострения заболевания. Препарат назначался внутримышечно по 1,5–3,0 мл 1 раз в трое суток курсом 7–10 инъекций [6]. Переносимость и эффективность лекарственного средства оценивалась при комплексном (клинико-лабораторно-иммунологическом) обследовании пациентов. Исследования выполнялись перед назначением препарата, через 1 мес и 5–6 мес от начала лечения.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0, с определением достоверности различий с помощью критерия Стьюдента – Фишера [7, 8]. Критический уровень достоверности составил $p < 0,05$.

Все показатели, приводимые в статье как достоверные, имеют $p < 0,001$, кроме случаев, где указаны другие значения достоверности.

Эффективность комплексного лечения с использованием комбинированного антипротозойного препарата пириметамина + сульфадоксина изучена через 1 мес и через 5–6 мес от начала терапии. Спустя 1 мес лечения отмечено достоверное уменьшение доли пациентов с головной болью, головокружением ($p < 0,05$), эмоциональной лабильностью, миалгиями и артралгиями, чувством тяжести и болями в правом подреберье, изменениями на ЭХО-ЭЭГ, а также изменениями на ЭКГ. Полностью исчезли такие симптомы, как боли в левом подреберье, кардиалгии, снижение массы тела ($p < 0,05$), запоры, кожный зуд и высыпания на коже ($p < 0,001$). Через 6 мес от начала лечения установлено достоверное усиление терапевтического эффекта АПТ по сравнению с месячным сроком наблюдения: если через 1 мес от начала лечения полное исчезновение выявлено в отношении 5 симптомов, то через 6 мес – 12 симптомов. Это означает, что максимум клинического эффекта АПТ определяется через 6 мес от начала лечения.

Что касается динамики иммунологических показателей, то через 1 мес от начала применения АПТ отмечено лишь достоверное повышение CD4⁺-хелперных клеток ($p < 0,01$), CD16⁺ – (NK-клеток) ($p < 0,05$), снижение уровня специфических IgG в токсоплазме ($p < 0,05$). Через 6 мес выявлено достоверное повышение по сравнению с исходными данными содержания CD3⁺ ($p < 0,05$), CD4⁺, CD8⁺-супрессорных клеток, CD16⁺, фагоцитарного индекса ($p < 0,05$), уменьшения содержания ЦИК с 3,5% полиэтиленгликоля (ПЭГ) ($p < 0,01$) и ЦИК с 7% ПЭГ.

При комплексной оценке степени динамики показателей иммунитета с помощью среднеариф-

метических значений (\bar{t}) *t*-критерия (критический уровень достоверности $t = 1,96$) было установлено, что через 1 мес от начала лечения отмечалась лишь тенденция ($t = 1,54$; $p > 0,05$) к нормализации показателей иммунитета, а через 6 мес наблюдалась высокодостоверная ($t = 3,03$; $p < 0,01$) ее динамика. Эти данные свидетельствуют о значительной инерционности гомеостатической перестройки системы иммунитета под влиянием терапии пириметамином сульфадоксином. Антипротозойный эффект препарата через 6 мес от начала лечения, приводя к уменьшению антигенной нагрузки на организм больных ХПТ, вызывает ответное снижение антителогенеза, ослабление иммунокомплексной сенсibilизации, аутосенсibilизации, а также снижение уровня реактивов сенсibilизации организма больных.

При исследовании клинической эффективности комбинированной терапии (АПТ + СИТ-терапия) через 1 мес от начала лечения установлено достоверное уменьшение числа пациентов с головными болями, головокружениями, раздражительностью и эмоциональной лабильностью, снижением работоспособности, болями в правом и левом подреберье, тахикардией, кардиалгией, снижением остроты зрения ($p < 0,05$), кожным зудом и высыпаниями на коже, а также изменениями на ЭЭГ и ЭКГ.

В этот срок наблюдения отмечено полное исчезновение миалгии и артралгии, запоров или послабления стула, наблюдалось снижение аппетита и массы тела.

Через 6 мес от начала комбинированного лечения установлено высокодостоверное усиление клинического эффекта комбинированной терапии по сравнению с месячным сроком наблюдения. При этом, если спустя 1 мес от начала лечения полное исчезновение зафиксировано в отношении 5 симптомов, то через 6 мес – 13 клинических симптомов заболевания.

Среди иммунологических показателей через 1 мес от начала лечения определялось достоверное увеличение содержания CD16⁺, IgA и снижение уровня специфических IgG к токсоплазме. Через 6 мес наблюдения выявлено достоверное увеличение по сравнению с исходными данными содержания CD3⁺ ($p < 0,01$), CD4⁺, CD8⁺ ($p < 0,01$), а также уровней ЦИК с 3,5% ПЭГ, ЦИК с 7% ПЭГ ($p < 0,05$), лимфоцитотоксических аутоантител, IgA ($p < 0,05$), IgM ($p < 0,05$), IgE ($p < 0,01$), IgG к токсоплазме.

Таким образом, комбинированная терапия ХПТ в стадии обострения заболевания оказывает существенное влияние на нормализацию всех звеньев иммунологического гомеостаза организма больных. При этом максимум такого действия проявляется через 6 мес от начала лечения.

При изучении клинической эффективности СИТ-терапии специфическим иммуноглобулином против *T. gondii* человека через 1 мес от начала лечения установлено достоверное уменьшение доли

пациентов с головной болью, головокружениями, ухудшением памяти, миалгиями и артралгиями, болями в правом подреберье, тахикардией, кардиалгией, снижением остроты зрения ($p < 0,05$), запорами, изменениями на ЭЭГ ($p < 0,05$) и ЭКГ. Полностью исчезли такие симптомы, как снижение работоспособности, ухудшение аппетита, снижение массы тела ($p < 0,05$), а также кожный зуд и высыпания на коже ($p < 0,05$).

Через 6 мес от начала лечения отмечено достоверное повышение клинического эффекта СИТ-терапии по сравнению с месячным сроком наблюдения. Если через 1 мес от начала лечения полная редукция установлена в отношении 6 симптомов, то через 6 мес – 13 симптомов заболевания, т. е. максимум клинической эффективности СИТ-терапии наблюдается через 6 мес от начала лечения.

Анализ показателей Т-системы иммунитета свидетельствует, что через 1 мес от начала терапии специфическим иммуноглобулином против *T. gondii* человека достоверная динамика отмечена в отношении повышения содержания $CD8^+$ ($p < 0,05$) и снижения значений иммунорегуляторного индекса $CD4^+/CD8^+$ ($p < 0,05$). Через 6 мес от начала лечения выявлено повышение по сравнению с исходными данными содержания $CD8^+$ и снижение значений иммунорегуляторного индекса $CD4^+/CD8^+$ ($p < 0,01$), содержание $CD4^+$ и $CD3^+$ показало лишь тенденцию к повышению ($p > 0,05$). Полностью нормализовались содержание $CD8^+$ и значения иммунорегуляторного индекса ($p < 0,01$).

При сопоставлении степени динамики показателей Т-системы иммунитета в целом было установлено, что через 1 мес от начала терапии обнаружена лишь тенденция ($t = 1,54$; $p > 0,05$) к ее нормализации, а через 6 мес – высокодостоверная ее динамика ($t = 2,80$; $p < 0,01$). Эти данные указывают на торпидность восстановления Т-системы иммунитета под влиянием СИТ-терапии.

Показатели В-системы иммунитета через месяц после начала лечения достоверной динамики не имели ($p > 0,05$). Через 6 мес от начала лечения достоверная динамика по сравнению с исходными данными выявлена в отношении снижения содержания уровня ЦИК с 3,5% ПЭГ ($p < 0,05$), лимфоцитотоксических аутоантител, IgG к токсоплазме и IgE ($p < 0,05$). При этом отмечалась полная нормализация всех показателей гуморального иммунитета, кроме уровня IgG к токсоплазме, а также IgM.

Комплексная оценка степени динамики показателей В-системы иммунитета под влиянием СИТ-терапии свидетельствует, что через 1 мес от начала лечения отмечена лишь тенденция ($t = 1,5$; $p > 0,05$) к нормализации ее показателей, а через 6 мес – высокодостоверная ее динамика ($t = 2,5$).

Полученные результаты указывают на синхронность динамики Т- и В-систем иммунитета

с максимумом их перестройки через 6 мес от начала лечения.

При сопоставлении клинического эффекта всех трех видов терапии у больных ХПТ было установлено, что самую высокую эффективность в отношении редукции клинической симптоматики показала комбинированная терапия, в то время как СИТ-терапия имела преимущество лишь через 1 мес от начала лечения.

Анализ комплексной оценки степени динамики значений показателей иммунитета выявил, что через 1 мес от начала лечения только комбинированная терапия имела достоверную ($t = 3,19$; $p < 0,01$) динамику их нормализации. Применение АПТ ($t = 1,25$; $p > 0,05$) и СИТ-терапии ($t = 1,75$; $p > 0,05$) вызвало лишь тенденцию к нормализации значений показателей.

Через 6 мес от начала лечения выраженная динамика отмечалась у больных, получавших комбинированную терапию ($t = 5,5$), умеренная – при СИТ-терапии ($t = 3,68$; $p < 0,01$) и незначительная – у больных, получавших АПТ ($t = 2,91$; $p < 0,01$).

При сопоставлении клинического эффекта применения всех трех видов терапии у больных ХПТ через 1 и 6 мес от начала лечения было установлено (рис. 1), что спустя 1 мес от начала лечения достоверно более значимый эффект по сравнению с АПТ-терапией зафиксирован при СИТ-терапии специфическим иммуноглобулином против *T. gondii* (19,6%; $p < 0,05$) и комбинированной терапии (20%; $p < 0,05$).

Через 6 мес от начала лечения существенных различий в частоте симптомо-случаев у больных, пролеченных препаратами пириметамин + сульфадоксин (11,7%) и СИТ-терапией (10,9%), не было отмечено ($p > 0,05$).

Среди больных, получавших комбинированную терапию, доля симптомо-случаев (6,5%) оказалась достоверно ниже как по сравнению с группой пациентов, пролеченных пириметамином + сульфадоксином, так и получавших СИТ-терапию. Эти данные указывают на то, что самую высокую

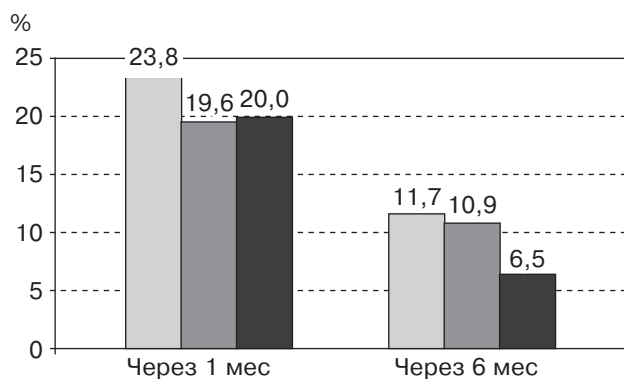


Рис. 1. Доля всех симптомо-случаев заболевания через 1 и 6 мес от начала лечения: □ – пириметамин + сульфадоксин; ■ – СИТ-терапия; ■ – комбинированная терапия

эффективность в отношении редукции клинической симптоматики показала комбинированная терапия, в то время как иммуноглобулинотерапия имела преимущество лишь через 1 мес от начала лечения.

Анализ комплексной оценки степени динамики значений показателей иммунитета в сравниваемых группах больных установил (рис. 2), что через 1 мес от начала лечения только комбинированная терапия выявила достоверную ($t = 3,19; p < 0,01$) динамику нормализации показателей иммунологического гомеостаза больных ХПТ.

Применение монотерапии — пириметамин + сульфадоксин ($t = 1,25; p > 0,05$) и терапии иммуноглобулином против *T. gondii* ($t = 1,76; p > 0,05$) вызвало лишь тенденцию к нормализации иммунологических показателей.

Через 6 мес от начала лечения во всех сравниваемых группах установлена достоверная динамика клинико-иммунологических показателей, однако ее степень была различной. Выраженная динамика была отмечена в группе больных, которым назначалась комбинированная терапия ($t = 5,85$), умеренная — при СИТ-терапии ($t = 3,68$) и незначительная — у пациентов, получавших АПТ-терапию ($t = 2,91; p < 0,01$).

Анализ комплексной оценки степени динамики значений показателей иммунитета в сравниваемых группах больных свидетельствует (рис. 2), что через 1 мес от начала лечения только комбинированная терапия выявила достоверную ($t = 3,19; p < 0,01$) динамику нормализации показателей иммунологического гомеостаза больных ХПТ. Применение монотерапии пириметамин + сульфадоксин ($t = 1,25; p > 0,05$) и терапии иммуноглобулином против *T. gondii* ($t = 1,76; p > 0,05$) выявило лишь тенденцию к нормализации иммунологических показателей.

Через 6 мес от начала лечения во всех сравниваемых группах установлена достоверная динамика клинико-иммунологических показателей, однако ее степень была различной. Выраженная

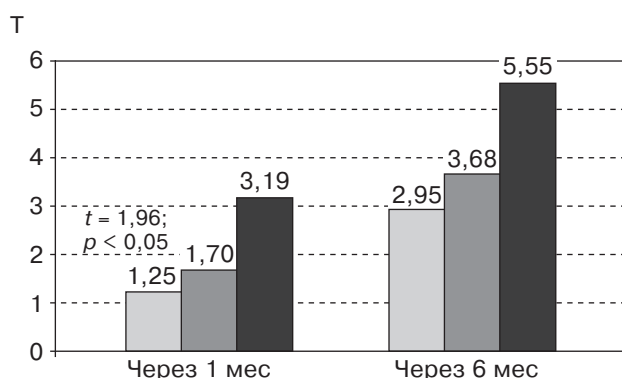


Рис. 2. Комплексная оценка (t-критерий) состояния динамики иммунитета больных ХПТ под влиянием различных видов терапии: □ — пириметамин + сульфадоксин; ■ — СИТ-терапия; ■ — комбинированная терапия

динамика была отмечена в группе больных, получавших комбинированную терапию ($t = 5,55$), умеренная — при СИТ-терапии ($t = 3,68$) и незначительная — у пациентов, пролеченных пириметамин + сульфадоксин ($t = 2,95; p < 0,01$).

Наибольший клинико-иммунологический эффект при лечении больных ХПТ в стадии обострения был достигнут при комбинированной терапии; СИТ-терапия специфическим иммуноглобулином против *T. gondii* человека заняла промежуточное место, а АПТ показала наименьшую эффективность.

Таким образом, сопоставление клинического эффекта комплексной терапии больных ХПТ в стадии обострения с использованием антипротозойных средств, иммуноглобулина против *T. gondii* и их комбинации позволяет сделать следующие выводы.

1. Применение в комплексной терапии больных ХПТ в стадии обострения комбинированного антипротозойного препарата пириметамин + сульфадоксин вызывает редукцию клинической симптоматики вдвое через 1 мес и вчетверо через 6 мес от начала лечения. Иммунологический мониторинг показал, что недостаточная эффективность этиотропной монотерапии при обострениях ХПТ обусловлена применением «токсоплазмидных» препаратов, не обеспечивающих восстановление специфической толерантности к антигенам *T. gondii* (Th2-тип иммунного ответа не достигает баланса с Th1-типом, при этом сохраняется или возобновляется цитотоксическая активность).

2. Использование в комплексном лечении больных ХПТ терапии специфическим иммуноглобулином против *T. gondii* вдвое уменьшает частоту клинических проявлений заболевания через 1 мес и в 4,7 раза — через 6 мес от начала лечения.

3. Применение в комплексном лечении больных ХПТ комбинированной терапии антипротозойным препаратом пириметамин + сульфадоксин в сочетании со специфическим иммуноглобулином против *T. gondii* позволило снизить долю симптомо-случаев в 2,4 раза через 1 мес и в 7,5 раза через 6 мес от начала лечения.

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

5. Наивысший клинико-иммунологический эффект установлен в отношении комбинированной терапии, терапия специфическим иммуноглобулином против *T. gondii* заняла промежуточное место, а АПТ показала наименьшую эффективность.

Список литературы

1. *Аверьянова Е. Л.* Клинико-иммунологическая характеристика хронического токсоплазмоза с поражением органа зрения: дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Е. Л. Аверьянова.— СПб., 2006.— 143 с.
2. *Возианова Ж. И.* Инфекционные и паразитарные болезни: в 3 т. / Ж. И. Возианова.— К.: Здоровье, 2002.— Т. 3.— С. 285–315.
3. *Казанцев А. П.* Токсоплазмоз / А. П. Казанцев.— Л.: Медицина, 1985.— 168 с.
4. *Бодня Е. И.* Защитно-приспособительные реакции как критерии оценки и прогноза при хроническом приобретенном токсоплазмозе / Е. И. Бодня, Ю. В. Танчук // Проблемы медичної науки та освіти.— 2005.— №1.— С. 37–41.
5. Токсоплазмоз. Клініка, діагностика та лікування: метод. реком.; уклад. Г. М. Дубинська; Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи.— Полтава, 2002.— 24 с.
6. Пат. У 2009 01209 UA, МПК (2009) А 61 К 31/00. Спосіб лікування хронічного набутого токсоплазмозу / К. І. Бодня, О. В. Боброва, С.С. Коцина; № 43188; Заявл. 16.02.09; Опубл. 10.08.09; Бюл. № 15.— 6 с.
7. *Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач.— К.: Морион, 2000.— 320 с.
8. *Зосимов А. Н.* Системный анализ в медицине / А. Н. Зосимов, В. П. Голик.— Харьков: Торнадо, 2000.— 78 с.

ЗІСТАВЛЕННЯ КЛІНІЧНОГО ЕФЕКТУ РІЗНИХ ВИДІВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НАБУТИЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ У СТАДІЇ ЗАГОСТРЕННЯ

О. В. БОБРОВА

Зіставлено клінічний ефект різних видів комплексної терапії хронічного набутого токсоплазмозу на підставі клініко-лабораторних та електрофізіологічних даних, а також стану імунної системи організму хворих.

Ключові слова: хронічний набутий токсоплазмоз, антипротозойна терапія, імунотерапія, імуноглобулін, Toxoplasma gondii людини, комбінована терапія, T- і B-система імунітету.

COMPARISON OF CLINICAL EFFECT OF VARIOUS KINDS OF COMPLEX THERAPY FOR CHRONIC ACQUIRED TOXOPLASMOSIS IN THE STAGE OF ACCELERATION

O. V. BOBROVA

The clinical effect of different types of treatment of chronic acquired toxoplasmosis was compared based on clinical, laboratory, and electrophysiological data as well as the state of the immune system of the patients.

Key words: chronic acquired toxoplasmosis, antiprotozoal therapy, immunotherapy, immunoglobulin, human Toxoplasma gondii, combination therapy, T- and B-immunity.

Поступила 16.10.2013