

УДК:616.98:578.826]-03622

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ

Ж.Х. САБАНЧИЕВА, Ю.Ф. АРХАГОВ, А.М. ШОМАХОВА

Кабардино-Балкарский государственный университет
360000, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Кирова, д. 242, e-mail: Sabanchiyeva@mail.ru

Аннотация. Целью исследования явилось изучение показателей клеточного и гуморального звена иммунитета у больных токсоплазмозом в различных стадиях заболевания. Обследованы 77 больных с клиническими проявлениями обострения хронического токсоплазмоза (реактивация латентной формы хронического токсоплазмоза). Программа обследования включает определение иммунного статуса CD3, CD4, CD8, ИРИ, соотношение CD4/CD8 с использованием проточного цитофлуориметра «Faks Count» Bidi и сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG. Иммуноглобулины А, М, G определяли в сыворотке крови с использованием безреагентного акустического компьютерного анализатора АКБа-01-«БИОМ». 1 группа – 58 больных с переходом заболевания в латентную фазу (циклическое течение манифестной формы хронического токсоплазмоза), 2 группа – 19 больных с повторным обострением хронического токсоплазмоза в течение ближайшего года после лечения (рецидивирующее течение манифестной формы хронического токсоплазмоза). В соответствии с целями и задачами настоящей работы больные обследовались в динамике заболевания: в период обострения и непосредственно после проведения иммуномодуляции. Все больные помимо противовоспалительного, антиоксидантного лечения получали новый иммуномодулирующий препарат «Тамерит» из группы аминоталгидрозидов. Контрольная группа – 20 клинически здоровых лиц.

В результате проведенных исследований выявлено, что в период обострения (реактивации) при циклическом течении характеризуется статистически достоверным увеличением количества CD8+, а также снижение уровня IgA и снижение показателя отношения CD4/CD8 за счет увеличения CD8 лимфоцитов. После проведения иммуномодуляции у всех пациентов наблюдали снижение CD4+ и CD8+. Однако, если при циклическом течении болезни CD4+ снижались на 5 %, а CD8+ - на 11 %, то при рецидивирующем течении зарегистрирована обратная тенденция: CD4+ снижаются на 25 %, а CD8+ - на 10 %, с равномерной нормализацией IgA. У пациентов с рецидивирующим течением хронического токсоплазмоза рост CD4+ сопровождается заметным нарастанием CD8+ (на 30 %). Результаты обследования больных манифестными формами хронического токсоплазмоза через 6 месяцев после проведения курсового лечения показывают, что при циклическом течении болезни однократный курс терапии приводит к переходу заболевания в хроническую латентную форму.

Проведенные исследования показывают, что, иммунные процессы, обуславливающие клинические проявления реактивации хронического токсоплазмоза характеризуются определенными различиями у пациентов со стойким положительным эффектом иммунокоррекции и больных с рецидивирующим течением данной клинической формы заболевания.

Ключевые слова: хронический токсоплазмоз, клеточный и гуморальный иммунитет.

INDICES IMMUNITY WITH PATIENTS CHRONIC TOXOPLASMOSIS

ZH.H. SABANCHIEVA, YU.F. ARHAGOV, A.M. SHOMANOVA

Kabardino-Balkarian State University,
e-mail: Sabanchiyeva@mail.ru

Abstract. The aim of the investigation was to study of indices cellular and humeral immunity on sick toxoplasmosis an infection depended on the different stages disease. Under supervision was 77 sick toxoplasmosis an infection. Program of study includes the determination of immune status CD3, CD4, CD8, IRI, the ratio of CD4/CD8 and serum immunoglobulin IgA, IgM, IgG. Immunoglobulins A, M, G were determined in blood serum using of reagentless unplugged computer analysis congestion ACBA-01-«BIOM». Group 1 – 58 patients with the transition of the disease in the latent phase (circular for manifest forms of chronic toxoplasmosis), group 2 - 19 patients with repeated aggravation of HT in the course of the next year after treatment (relapsing course manifest forms of chronic toxoplasmosis). In accordance with the goals and objectives of the present work, the patients were examined in the dynamics of the disease: in the period of exacerbation and after the immunocorrection. All patients in addition to the anti-inflammatory, antioxidant treatment received new immunomodulatory agent «Tamerit» group aminotalgidrozid. Control group – 20 clinically healthy persons.

The investigations revealed that in the period of exacerbation (reactivation) the cyclical course of the characterized a statistically significant increase in the number of CD8+, and reduced levels of IgA and reduction of the ratio of CD4/CD8 due to the increase of CD8 lymphocytes. After conducting immunomodulation of all patients seen a decrease in CD4+ and CD8+. However, if the cyclical course of the disease CD4+ count de-

creased by 5 % and CD8+ - on 11 %, when recidive during registered trend: the CD4+ count is reduced by 25 % and CD8+ - 10 %, with uniform normal-sale IgA. In patients with relapsing course HT growth of CD4+ accompanied by the increase of CD8+ (30 %). The results of examination of patients with initial forms of HT 6 months after the course of treatment shows that the cyclical course of the disease with a single course of therapy leads to a transition of chronic latent form.

The research shows that the immune processes contributing to the clinical manifestations of reactivation HT characterized by certain differences in patients with persistent positive effect of immunocorrection and patients with relapsing course of the clinical form of the disease.

Key words: chronic toxoplasmosis, cellular and humoral immunity.

Актуальность изучения токсоплазмоза продиктована, в первую очередь, со связью данной патологии с иммунодефицитными состояниями (особенно с ВИЧ-инфекцией) [1]. Многолетняя персистенция возбудителя сопровождается “плавающими” концентрациями специфических антител, продуцируемых клоном антиген-специфических В-лимфоцитов памяти. Эта фаза заболевания называется *хроническим токсоплазмозом* (ХТ) и является закономерным исходом острого процесса [2, 3, 4]. Наличие достаточного количества Т- и В-клеток памяти обуславливает отсутствие клинических проявлений заболевания (латентное течение ХТ). Однако в ряде случаев (1-5 % от числа инфицированных) происходит реактивация латентной инфекции. В эту категорию входят “иммунокомпromетированные” лица, в том числе с вторичными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, а также ятрогении, неконтролируемой антибактериальной, цитостатической и глюкокортикоидной терапией) [5].

Целью исследования явилось изучение показателей клеточного и гуморального звена иммунитета у больных токсоплазмозом в различных стадиях заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 77 больных с клиническими проявлениями обострения ХТ (реактивация латентной формы ХТ). Диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных данных (наличие специфических Ig G к токсоплазмам, выявленных иммуноферментным анализом (ИФА, тест-система «Вектор-Бест»), и подтвержденных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР в сыворотке крови). Программа обследования включает определение иммунного статуса CD3, CD4, CD8, ИРИ, соотношение CD4/CD8 с использованием проточного цитофлуориметра «Facs Count» Bidi и сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG. Иммуноглобулины А, М, G определяли в сыворотке крови с использованием безреагентного акустического компьютерного анализатора АКБа-01-«БИОМ». При статистической обработке полученных данных использовали параметрические методы статистики (критерий Стьюдента), частотный анализ, а также методику вычисления коэффициентов диагностической ценности. Все пациенты распределены на группы в соответствии с эффективностью терапии. 1 группа – 58 больных с переходом заболевания в латентную фазу (циклическое течение манифестной формы хронического токсоплазмоза), 2 группа – 19 больных с повторным обострением ХТ в течение ближайшего года после лечения (рецидивирующее течение манифестной формы хронического токсоплазмоза). В соответствии с целями и задачами настоящей работы больные обследовались в динамике заболевания: в период обострения и непосредственно после проведения иммуномодуляции. Все больные помимо противовоспалительного, антиоксидантного лечения получали новый иммуномодулирующий препарат «Тамерит» из группы аминокислотидов. Контрольная группа – 20 клинически здоровых лиц.

Результаты. Установлено, что в период обострения (табл. 1) у больных ХТ наблюдаются существенные изменения изученных иммунологических показателей. Так, несмотря на отсутствие достоверных статистических различий у пациентов с циклическим течением болезни, по сравнению с рецидивирующим, у первых наблюдаются заметно более высокое содержание CD8. В сравнении с показателями иммунного статуса при латентной форме ХТ, период обострения (реактивации) при циклическом течении характеризуется статистически достоверным увеличением количества CD8+, а также снижение уровня IgA и снижение показателя отношения CD4/CD8 за счет увеличения CD8 лимфоцитов.

Таблица 1

Показатели иммунного статуса у больных хроническим токсоплазмозом в период обострения заболевания ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	X _{min} - X _{max}	Группы					
		Контрольная		Циклическое течение		Рецидивирующее течение	
		X	± m	X	± m	X	± m
CD3+, кл/мкл	688-1955	1321	50	1290	40	1307	35
CD4+, кл/мкл	355-1213	784	30	907	20	814	25
CD8+, кл/мкл	145-800	472	50	870*	50	893**	30
CD4/CD8	0.83-6.1	3.46	1.5	1.45*	1.5	1.37**	0.5
IgA г/л	1.5-2.2	1.85	0.5	0.77*	0.5	0.73**	0.5

IgM г/л	0.8-1.1	0.95	0.3	1.0	0.3	1.1	0.3
IgG г/л	4.5-8.5	6.5	1.7	7.5	0.3	8.3	0.3
IgG к <i>T. gondii</i> , МЕ/мл	0-30	15	5	17	5	19	0.5

*- p<0,05, (сравнение с контрольной группой) ** - p<0,01 (сравнение между группами с циклическим и рецидивирующим течением ХТ).

Анализ проведенных исследований (таблиц 2-3) показывает, что, наряду с общими для обеих групп больных ХТ изменениями иммунной системы, наблюдались существенные различия в динамике изученных показателей, нарастающие во времени. Так, непосредственно после проведения иммуномодуляции у всех пациентов наблюдали снижение CD4+ и CD8+. Однако, если при циклическом течении болезни CD4+ снижались на 5 %, а CD8+ - на 11 %, то при рецидивирующем течении зарегистрирована обратная тенденция: CD4+ снижаются на 25 %, а CD8+ - на 10 %, с равномерной нормализацией IgA (табл. 2). В течение месяца у пациентов изученных групп динамика показателей иммунного статуса приобретала все большие различия (табл.3). Возрастало количество CD4+ до величин, превышавших период обострения, наблюдалось дальнейшее снижение количества CD8+, отмечалось увеличение концентраций IgA. В тоже время, у пациентов с рецидивирующим течением ХТ рост CD4+ сопровождается заметным нарастанием CD8+ (на 30 %). У пациентов обеих групп отмечалась однонаправленная динамика концентраций IgG тох (снижение числа лимфоцитов, продуцирующих IgG и концентрации специфических иммуноглобулинов). Особого внимания заслуживают результаты комплексного (клинико-иммунологического) обследования пациентов через 3-6 месяцев после лечения.

Результаты обследования больных манифестными формами ХТ через 6 месяцев после проведения курсового лечения показывают, что при циклическом течении болезни однократный курс терапии приводит к переходу заболевания в хроническую латентную форму.

Таблица 2

Показатели иммунного статуса у больных хроническим токсоплазмозом после проведения лечения

Показатели	X _{min} - X _{max}	Группы					
		Контрольная		Циклическое течение		Рецидивирующее течение	
		X	± m	X	± m	X	± m
CD3+, кл/мкл	688-1955	1319	50	1275	40	1329	35
CD4+, кл/мкл	355-1213	780	30	917	20	824	25
CD8+, кл/мкл	145-800	472	50	630*	50	993**	30
CD4/CD8	0.83-6.1	3.37	1.5	2.45*	1.5	2.27**	0.5
IgA г/л	1.5-2.2	1.80	0.5	0.87*	0.5	0.92**	0.5
IgM г/л	0.8-1.1	0.90	0.3	1.0	0.3	1.14	0.3
IgG г/л	4.5-8.5	5.5	1.7	7.5	0.3	8.7	0.3
IgG к <i>T. gondii</i> , МЕ/мл	0-30	13	5	17	5	21	5

*- p<0,05 (сравнение с контрольной группой), ** - p<0,05 (сравнение между группами с циклическим и рецидивирующим течением ХТ)

Таблица 3

Показатели иммунного статуса у больных хроническим токсоплазмозом через 1 месяц после лечения

Показатели	X _{min} - X _{max}	Группы					
		Контрольная		Циклическое течение		Рецидивирующее течение	
		X	± m	X	± m	X	± m
CD-3+, кл/мкл	688-1955	1641	50	1798	40	1576	35
CD-4+, кл/мкл	355-1213	780	30	1010	20	978	25
CD8+, кл/мкл	145-800	472	50	749	50	790	30
CD4/CD8	0.83-6.1	4.38	1.5	5.7	1.5	5.1	0.5
IgA г/л	1.5-2.2	1.77	0.5	1.7	0.5	1.95	0.5
IgM г/л	0.8-1.1	0.90	0.3	1.0	0.3	1.18	0.3
IgG г/л	4.5-8.5	6.5	1.7	8.1	0.3	8.3	0.3
IgG к <i>T. gondii</i> , МЕ/мл	0-30	15	5	17	5	26	5

Отмечается практически полная клиническая ремиссия – исчезают жалобы, симптомы интоксикации, проявления поражения гепато-лиенальной системы, уменьшаются размеры периферических лимфатических узлов, восстанавливается социальная адаптация пациентов. Выявляется нарастание концентрации Ig G tox, а также рост CD4-лимфоцитов соответствует пропорциональному увеличению количества CD8-лимфоцитов. Большинство изученных иммунологических показателей не отличается от таковых при латентной форме ХТ. Многолетняя персистенция возбудителя сопровождается “плавающими” концентрациями специфических антител, продуцируемых клоном антиген-специфических В-лимфоцитов памяти. Эта фаза заболевания называется хроническим токсоплазмозом и является закономерным исходом острого процесса. Наличие достаточного количества Т- и В-клеток памяти обуславливает отсутствие клинических проявлений заболевания (латентное течение ХТ). Однако в ряде случаев (1-5% от числа инфицированных) происходит реактивация латентной инфекции. В эту категорию входят “иммуноскомпрометированные” лица, в том числе с вторичными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, а также ятрогении, неконтролируемой антибактериальной, цитостатической и глюкокортикоидной терапией).

Выводы. Проведенные исследования показывают, что, иммунные процессы, обуславливающие клинические проявления реактивации ХТ характеризуются определенными различиями у пациентов со стойким положительным эффектом иммунокоррекции и больных с рецидивирующим течением данной клинической формы заболевания. В совокупности с имеющимися на сегодняшний день данными литературы, результаты собственных исследований позволяют предложить объяснение некоторых проявлений инфекционного процесса приобретенного токсоплазмоза. Установлено что, при рецидивировании токсоплазменной инфекции регистрировали признаки дефицита клеточного звена иммунитета. Имеющиеся изменения, включая гиперпродукцию IgM, соответствуют наличию вирусиндуцированной иммуносупрессии, возникшей в результате длительного пребывания вируса в активном состоянии. Следует полагать, что основными клетками мишенями иммуноотропного воздействия токсоплазменной инфекции при этом будут служить лимфоциты, отражающие гуморальное и Т-клеточное звенья иммунитета. Основные изменения при рецидивирующем течении токсоплазменной инфекции касались дисбаланса иммунокомпетентных клеток за счет снижения содержания Т-хелперов при нормальных показателях общей популяции Т-лимфоцитов. Указанные данные свидетельствуют о нарушении противовирусной защиты организма, при этом вирус находится в активном состоянии, но сохранение, по-видимому, некоторых других механизмов противовирусной защиты препятствует развитию клинически развернутых рецидивов инфекции.

Таким образом, проведенные исследования показали наличие и характер взаимосвязи основного направления и степени тяжести иммунных нарушений у пациента и особенностей клинического течения ТИ. Именно особенности иммунных нарушений с учетом клинико-лабораторного полиморфизма ТИ, характер сопутствующей патологии (которая зачастую является следствием иммунодефицитного состояния) и наличие вегетативных нарушений являются одним из определяющих факторов в выборе методов, режимов и схем этиотропной, иммуноотропной и вегетотропной фармакотерапии, а также немедикаментозных методов коррекции при указанной патологии.

Литература

1. Лобзин, Ю.В. Хронический токсоплазмоз: рациональная терапия / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Буланьков, А.П. Казанцев, В.В. Васильев // Российские медицинские вести. Научно-практический журнал для клиницистов. – 1997. – N 2. – Т. 2. – С. 67–69.
2. Beazley, D.M. Toxoplasmosis / D.M. Beazley, R.S. Egerman // Semin. Perinatol. –1998. –Vol. 22. – №4. – P. 332–338.
3. Bossi, P. Caracteristiques epidemiologiques des toxoplasmoses cerebrales chez 399 patients infectes par le VIH suivis entre 1983 et 1994 / P. Bossi, E. Caumes, P. Astagneau, T.S. Li, L. Paris, X. Mengual, C. Katlama, F. Bricaire // Rev. Med. Interne. – 1998.– Vol.19. – № 5. – P. 313–317.
4. Darrel, O. Human toxoplasmosis / O. Darrel, Ho-yen, W.L. Joss Alex // New-York: University Press, 1992. – 432 p.
5. Denkers, E.Y. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during Toxoplasma gondii infection / E.Y. Denkers, R.T. Gazzinelli // Clin. Microbiol. Rev. –1998. –Vol. 11. –№ 4. –P. 569–588.