

endemic areas close to Stockholm / [R. Gustafson, M. Forsgren, A. Sardulf et al.] // Scand. J. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 5. – P. 595-602.

28. A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: Need for a vaccination strategy / M. Haglund, M. Fosgren, G. Lindh, L. Lindquist // Scand. J. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 28, N 3. – P. 247-252.

29. [No title available] / B.L. Kessels, R. van Dijk, P.H. van Keulen, G.P. Verburg // Ned Tijdschr. Geneesk. – 1999. – Vol. 143, N 35. – P. 1784-1786.

30. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults / [M. Logar, M. Arnez, J. Kolbl et al.] // Infection. – 2000. – Vol. 28, N 2. – P. 74-77.

31. Mickiene A. A prospective study on clinical course and outcome of tick-borne encephalitis: Summary of doctoral dissertation biomedical sciences / A. Mickiene. – Kaunas, 2002. – 48 p.

32. Погодина В.В. Хронический клещевой энцефалит / В.В. Погодина, М.П. Фролова, Б.А. Ерман. – Новосибирск: Наука, 1986. – 232 с.

*indicators of 186 patients with the diagnosis tick-borne encephalitis. Was established that tick-borne encephalitis registered in Volyn region in spring-summer period, with the high level of diseases in July and August. Frequently patients were infected by the tick-bite. The small part of patients had disease which was connected with industrial activity, but it had more severe course. In most cases fever is handmeningeal forms were arised. Rarely were spinalparalysis and prograssive form of disease.*

*Transmissional infection, low level of antibodies to the virus of TBE in RBC and iRHA, frequently accompanied by these vere form of disease. Noted the dependence of concentration of IgM, IgG, IgA from the groups of blood and the ways of infection.*

**Key words:** tick-borne encephalitis, transmission ways, immunity.

Отримано 20.05.2013 р.

## PECULIARITIES OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS COURSE WITH DIFFERENT TRANSMISSION WAYS

M.A. Andreychyn, R.S. Morochkovsry

**SUMMARY.** *The work describes analysis clinicolaboratory, epidemiological and instrumental*

© Ліпковська І.В., 2013  
УДК 616.993.192.1-036.11-078

І.В. Ліпковська

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГОСТРОЇ СТАДІЇ НАБУТОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ

Одеський обласний протитоксоплазмозний центр

*На підставі тривалого клініко-лабораторного моніторингу 192 імунокомпетентних пацієнтів, які були інфіковані T. gondii в природних умовах, встановлено закономірності проявів інфекційного процесу в гостру стадію токсоплазмозу. Показано, що в більшості випадків (62,5 %) інфікування не призводить до появи симптомів, що порушують працездатність пацієнта і примушують його звертатися за медичною допомогою. Початковий період і період розпалу гострої стадії токсоплазмозу характеризувались домінуванням Th1-типу імунної відповіді: значним зростанням кількості CD8<sup>+</sup>,*

*концентрацій загального інтерферону та ІФН-γ. До 8-10-го тижня після зараження також достовірно зростала концентрація ІЛ-4, що, з урахуванням досягнення в ці ж терміни пікових концентрацій ІgM-тох, відображало початок розвитку Th2-типу імунної відповіді. На користь такої інтерпретації отриманих даних свідчив також збіг часу досягнення пікових концентрацій ІЛ-4 і субмаксимальних концентрацій ІgG-тох.*

**Ключові слова:** гостра стадія набутого токсоплазмозу, діагностика, імунна відповідь, динаміка специфічних антитіл.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Діагностика токсоплазмозу завжди була пов'язана із серйозними труднощами. Поліморфізм клінічних проявів, відсутність патогномічних ознак і чітка тенденція до безсимптомного первинного інфікування значно звужують можливості клінічного діагнозу. В умовах, коли лікар може тільки запідозрити захворювання, провідна діагностична роль належить лабораторним методам дослідження [1].

Актуальність проблеми підтверджується високою інфікованістю токсоплазмами (*T. gondii*) населення в різних регіонах світу – 30-90 %, серед яких переважають жінки. Так, в Україні інфікованість жінок токсоплазмами досягає майже 50-70 %. Сьогодні ця інвазія залишається ще недостатньо вивченою, незважаючи на те, що токсоплазмоз активно досліджується з початку минулого століття [2].

Ситуація, що склалася сьогодні в Україні з лабораторною діагностикою і лікуванням токсоплазмозу, який представлений першою літерою в аббревіатурі «TORCH-інфекції», виглядає досить песимістично. З одного боку – сотні і, мабуть, тисячі здорових дітей і дорослих, переважно жінок, яким у результаті гіпердіагностики було необґрунтовано призначено протипротозойне лікування, як правило, повторними курсами і також необґрунтовано (без проведення коректного лабораторного дослідження) перервані вагітності. З другого – внутрішньоутробно інфіковані немовлята-інваліди, матерів яких не обстежили на токсоплазмоз до або хоча б під час вагітності і, відповідно, превентивно не лікували. У результаті – вроджений токсоплазмоз і довічна інвалідність з найбільш частими проявами у вигляді органічних уражень очей і нервової системи.

Класична лабораторна діагностика токсоплазмозу, яка зумовила свого часу значний прогрес у вивченні цієї проблеми, тривалий час базувалася на виявленні загальних антитіл (переважно класу IgG) до токсоплазм у реакціях зв'язування комплементу (РЗК), імунофлюоресценції (РІФ), аглютинації (РА), непрямой гемаглютинації (РНГА), а також позитивної внутрішньошкірної проби з токсоплазміном. Виявлення діагностичного титру антитіл або щонайменше 4-разове наростання титрів у парних сироватках служили незаперечним підтвердженням діагнозу. Більш того, висоту виявлених титрів побічно розглядали як критерій активності інфекційного процесу. Найвищі титри асоціювали з більшою інфікуючою дозою, вищою вірулентністю токсоплазм, а, отже, і тяжчим ступенем хвороби.

Розробка і широке впровадження в клінічну практику методів імуноферментного аналізу (ELISA, ІФА) з можливістю роздільного визначення специфічних імуноглобулінів до *Toxoplasma gondii* класів IgM, а потім і IgA, значно розширили діагностичні можливості серологічних тестів. Проте механічне перенесення звичних для минулого тисячоліття понять «діагностичний титр», «наростання титрів» і «висота титру» стосовно сучасного еквівалента РЗК і РІФ – виявлення в ІФА IgG до токсоплазм (IgG-tox) – завели ситуацію в діагностичну плутанину. Усе ще триваючі спроби призначати протипротозойне лікування усім IgG-серопозитивним особам позбавили всякого сенсу саме поняття «диференційний діагноз», неефективні клінічно й зумовлюють відчуття незадоволення у лікаря і відвертого скепсису у пацієнтів.

Досі ефективність лікування, призначеного без встановлення активності інфекційного процесу, визначають за зниженням титрів/рівнів IgG-tox. Помилковий орієнтир призводить до помилкових висновків. Коли в результаті необґрунтовано призначеного і проведеного антипротозойного лікування стан хворого не поліпшується і зберігаються клінічні прояви хвороби, а «концентрація специфічних антитіл в динаміці спостереження наростає», говорять, що «ця інфекція дуже важко піддається лікуванню» і рекомендують ще «триваліші курси етіотропної терапії» [3]. Хоча в цих випадках може бути абсолютно справедлива рекомендація подумати про інші інфекції та провести коректний диференційний діагноз [4].

Мета роботи – оцінити клінічні прояви гострої стадії набутого токсоплазмозу, а також динаміку маркерів клітинно-опосередкованої імунної відповіді та специфічних антитіл.

### Пацієнти і методи

Під спостереженням (тривалістю до 10 років) перебувало 1337 пацієнтів, зокрема 960 осіб, інвазованих токсоплазмами. У ході дослідження 192 пацієнтів виявлені серологічні ознаки гострої стадії токсоплазмозу: у сироватці крові методом ІФА знайдено антитіла до *T. gondii* класу IgM з величиною 0,255 од. екст. і більше та/або IgA-tox при величині 0,455 од. екст. і більше за авідності IgG до токсоплазм менше 30 %. Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) ДНК *T. gondii* виявили у крові 10 (5,2 %) зазначених осіб.

### Результати досліджень та їх обговорення

У 72 (37,5 %) пацієнтів у ході обстеження і/або в анамнезі були виявлені достатньо чіткі прояви

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гострої стадії токсоплазмозу. Ці пацієнти могли описати прояви, що їх турбують, повідомити про час їх появи і розвиток в динаміці, що сприяло точнішому визначенню давності зараження. Такий перебіг гострої стадії набутого токсоплазмозу дещо частіше був виявлений у жінок, що може бути віддзеркаленням особливостей формування імунної відповіді, проте статистично значущих відмінностей залежно від статі не виявлено ( $p=0,87$ ). У зв'язку з цим подальше дослідження проводили без урахування статевої приналежності обстежуваних.

Тривалість захворювання (від ймовірного початку до постановки діагнозу) варіювала від 5 тижнів до 4 місяців, складаючи в середньому ( $7,4 \pm 2,2$ ) тижня. За термінами від початку захворювання до моменту постановки остаточного діаг-

нозу пацієнти розподілилися таким чином: до 4 тижнів – 17 осіб, 5-8 тижнів – 45, більше 8 тижнів – 10 хворих. Частота основних клінічних проявів у цих пацієнтів представлена в таблиці 1.

В 17 спостереженнях (23,6 %) захворювання починалося гостро, з розвитку проявів синдрому загальної інфекційної інтоксикації (підвищення температури тіла до фебрильних цифр, біль голови, слабкість, озноб), явищ фарингіту. У 12 випадках (16,7 %) захворювання маніфестувало клінікою діарейного синдрому на тлі невираженої інтоксикації. Проте найчастіше хвороба розвивалася поступово: у 76,4 % хворих першим симптомом, що привертало увагу, було збільшення одного або декількох периферичних лімфатичних вузлів за відсутності ознак інтоксикації.

Таблиця 1

Частота основних проявів у хворих з клінічно вираженим перебігом гострої стадії токсоплазмозу

Ознака	Частота (n=72)	
	Абс. число	%
Початок гострий/поступовий	17/55	23,6/76,4
Гарячка	17	23,6
Периферичний лімфаденіт у період розпалу	72	100,0
Мезаденіт у початковому періоді/в період розпалу	26/64	36,1/88,9
Терміни появи лімфаденіту при гострому початку хвороби		
перші 3 доби	6	35,3*
4-7-а доба	7	41,2*
пізніше за 7-у добу	4	23,5*
Частота артралгій	34	47,2
поява в перші 3 доби	9	26,5*
поява на 4-у добу і пізніше	25	73,5*
Частота міалгій	40	55,6
поява в перші три доби	30	75,0*
поява на 4-у добу і пізніше	10	25,0*

Примітка. \* – показник, розрахований відносно числа пацієнтів, які мали цю ознаку.

Гарячка як основна ознака інтоксикації частіше була короткочасною, тривала більше 3 діб у 1/3 пацієнтів і зникла до 6-7-го дня. У ці ж терміни зникали ознаки діареї.

Периферичний лімфаденіт був притаманним для усіх обстежених осіб, зберігався тривало, причому у 3 хворих збільшення лімфатичних вузлів послужило приводом для біопсії. У 60 (83,3 %) пацієнтів процес охоплював більше 2 груп периферичних лімфатичних вузлів. У початковому періоді недуги в 26 осіб (36,1 %) УЗД вказувало на розвиток мезаденіту в поєднанні зі збільшенням печінки, а в період розпалу цей симптом реєстрували майже втричі частіше – у 64 пацієнтів (88,9 %). Гепатолієнальний синдром, що проявляв-

ся помірним збільшенням цих органів, виявлено в усіх пацієнтів.

До кінця першого тижня хвороби (період розпалу) на перший план виступали ознаки ураження органів ретикулоендотеліальної системи (лімфатичних вузлів, печінки, селезінки), а також приєднувалися симптоми ураження опорно-рухового апарату (артралгії, міалгії). У 34 (47,2 %) хворих з'являлися летючі болі в суглобах, що несуть підвищене навантаження: гомілковоступневих, колінних, променезап'ясткових. У кожного четвертого такого пацієнта (26,5 %) артралгії з'являлися у перші 3 доби недуги, у решти – в пізніші терміни. Больовий синдром не супроводжувався клініко-лабораторними ознаками запалення.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

40 (55,6 %) хворих скаржилися на помірні постійні болі в м'язах верхніх і нижніх кінцівок. У 75,0 % з них міалгії з'являлися у перші 3 доби хвороби, у решти – на 4-у добу і пізніше (табл. 1).

Ураження серцево-судинної системи, що супроводжувалося помірною тахікардією і електрокардіографічними ознаками слабо виражених порушень серцевого ритму, зареєстроване у 26 пацієнтів (36,1 %).

Гострий хоріоретиніт спостерігали у трьох хворих. Він проявлявся раптовим випаданням частини поля зору на одній стороні і розвивався протягом першого тижня хвороби. Ураження органу зору в усіх випадках поєднувалося із субфебрильною гарячкою, болями в суглобах, збільшенням шийних і пахових лімфатичних вузлів, ознаками мезаденіту, збільшенням печінки.

У період розпалу захворювання тільки в одного пацієнта був виявлений незначний лейкоцитоз ( $9,8 \times 10^9/\text{л}$ ), в решті випадків – нормоцитоз або тенденція до незначної лейкопенії – в середньому  $(3,70 \pm 0,66) \times 10^9/\text{л}$ . Привертав увагу відносний лімфоцитоз, що мав місце у 66 пацієнтів (91,7 %). У 15 випадках (20,8 %) спостерігали ши-

рокоплазмені лімфоцити, а в трьох – атипові мононуклеари (від 4 до 8 %). Причому, у цих 18 пацієнтів була виражена картина ураження органів ретикулоендотеліальної системи (збільшення печінки, полілімфаденіт, мезаденіт, збільшення селезінки). У жодному із спостережень не було виявлено лабораторних ознак цитолізу гепатоцитів і порушення функцій печінки (активність АлАТ, АсАТ, ГГТП, величина тимолової проби, протромбіновий індекс залишалися в межах норми).

Не виявлено статистично достовірних відмінностей в частоті окремих симптомів залежно від статі й віку пацієнтів, що, ймовірно, відображає універсальний характер розвитку гострої стадії токсоплазмозу в імунокомпетентних осіб.

У 116 пацієнтів у гострій стадії токсоплазмозу в динаміці були вивчені деякі показники імунної системи. Із 377 обстежених, не інфікованих токсоплазмами осіб, імунологічне дослідження здійснене в 183 пацієнтів. Результати первинного імунологічного обстеження порівняно з не інфікованими токсоплазмами наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники імунної системи хворих у гостру стадію токсоплазмозу і через 10-12 місяців від початку захворювання порівняно з особами, не інфікованими токсоплазмами ( $M \pm m$ )

Показник	Гостра стадія токсоплазмозу, n=116		Не інфіковані токсоплазмами (ГП-2), n=183
	розпал	через 10-12 міс. від початку дослідження	
Лімфоцити (%)		$38,20 \pm 3,26^*$	$27,70 \pm 0,75$
Лімфоцити (абс., $\times 10^9/\text{л}$ )	$1,89 \pm 0,05^*$	$1,62 \pm 0,03$	$1,62 \pm 0,05$
CD4 <sup>+</sup> (абс., $\times 10^9/\text{л}$ )	$0,58 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,06$	$0,60 \pm 0,02$
CD8 <sup>+</sup> (абс., $\times 10^9/\text{л}$ )	$0,57 \pm 0,03^*$	$0,53 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,03$
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> (КД)	$0,95 \pm 0,33^*$	$1,58 \pm 1,05$	$1,76 \pm 0,29$
ІФН-заг (пг/мл)	$3568,3 \pm 194,4^*$	$3568,0 \pm 194,4^*$	$2142,3 \pm 96,6$
ІФН- $\alpha$ (пг/мл)	$1730,4 \pm 197,1$	$1595,2 \pm 182,4$	$1808,0 \pm 93,3$
ІФН- $\gamma$ (пг/мл)	$1776,3 \pm 112,1^{**}$	$559,8 \pm 182,4^*$	$343,4 \pm 92,3$
ФП (%)	$94,60 \pm 3,14$	$92,50 \pm 3,13$	$90,60 \pm 3,51$
ФЧ	$23,7 \pm 2,2$	$18,3 \pm 2,2$	$20,3 \pm 3,2$
ПЗФ (%)	$16,00 \pm 2,03^*$	$17,10 \pm 2,13$	$21,10 \pm 2,12$
ЦіК (од)	$94,30 \pm 5,19$	$91,90 \pm 5,60$	$93,00 \pm 6,22$
РГМЛ-КОНА (%)		$89,10 \pm 3,41$	$84,60 \pm 5,11$
РГМЛ-tox (%)	$74,50 \pm 2,33$	$83,50 \pm 2,16^*$	$72,10 \pm 2,32$
ІЛ-4 (пг/мл)	$421,3 \pm 31,2^{**}$	$198,4 \pm 12,1^*$	$113,3 \pm 42,4$

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  порівняно з не інфікованими токсоплазмами, . – порівняно з латентною формою хронічної стадії ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показує, що в гостру стадію токсоплазмозу спостерігалось достовірне зростання відносного числа і концентрації лімфоцитів – до  $(1,89 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л}$  – порівняно з неінфікованими

особами –  $(1,62 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). Це сталося за рахунок збільшення числа CD8<sup>+</sup> –  $(0,57 \pm 0,03) \times 10^9/\text{л}$  проти  $(0,33 \pm 0,03) \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ), що супроводжувалося значним знижен-

ням коефіцієнта диференціювання лімфоцитів –  $0,95 \pm 0,33$  порівняно з  $1,76 \pm 0,29$  у не інфікованих токсоплазмами осіб ( $p < 0,05$ ). Величина  $CD8^+$  прямо корелювала з поширеністю і вираженістю проявів синдрому лімфаденіту ( $r = 0,40$ ).

У системі інтерферону спостерігали достовірне збільшення концентрації загального інтерферону –  $(3568,3 \pm 194,4)$  пг/мл порівняно з  $(2142,3 \pm 96,6)$  пг/мл за рахунок ІФН- $\gamma$  –  $(1776,3 \pm 112,1)$  пг/мл порівняно з  $(343,4 \pm 92,3)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) при рівних концентраціях ІФН- $\alpha$ .

Слід зазначити, що при проведенні кореляційного аналізу результатів первинного обстеження виявлено тісний позитивний зв'язок між концентрацією ІФН- $\gamma$  і тривалістю мезаденіту ( $r = 0,40$ ).

Фагоцитарний показник і фагоцитарне число характеризувалися лише тенденцією до збільшення ( $p > 0,05$ ), що, проте, супроводжувалося статистично вагомим зниженням показника завершеності фагоцитозу –  $(16,00 \pm 2,03)$  % порівняно з  $(21,10 \pm 2,12)$  % у неінвазованих осіб ( $p < 0,05$ ).

Концентрація ІЛ-4 у розпал гострої стадії токсоплазмозу достовірно зростала –  $(421,3 \pm 31,2)$  пг/мл відносно  $(113,3 \pm 42,4)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ).

При порівнянні досліджуваних показників пацієнтів з клінічно маніфестним перебігом гострої стадії з показниками осіб, в яких інфікування токсоплазмами не спричиняло помітного погіршення здоров'я, показано, що незалежно від клінічної маніфестації імунологічні зрушення однакові за спрямованістю і ступенем ( $p = 0,24 - 0,29$ ). Це також дозволяє говорити про спільність імунопатогенезу гострої стадії набутого токсоплазмозу, в основі якого лежить взаємодія *T. gondii* з неімунним макроорганізмом [5, 6].

Збільшення концентрації  $CD8^+$  (що мають основне значення в цитолізі інфікованих токсоплазмами клітин) та ІФН- $\gamma$  відображає виражену імунну відповідь Th1-типу. Недосконалість імунітету в цей період захворювання виражається в деякому посиленні незавершеності фагоцитозу. При цьому збільшення концентрації ІЛ-4 відображає початок активації Th2-типу імунної відповіді [7, 8].

Аналіз малюнків показує, що в процесі формування імунної відповіді при первинному зараженні токсоплазмами спостерігається тривале поступове зменшення числа лімфоцитів зі зниженням рівня  $CD8^+$ , зростанням числа  $CD4^+$ , значне зниження концентрації загального інтерферону переважно за рахунок ІФН- $\gamma$ . Динаміка ІЛ-4 харак-

теризувалася незначним збільшенням концентрації аж до 22-26-го тижня з подальшим зниженням.

До кінця періоду імунологічного моніторингу (10-12 міс. від початку дослідження) більшість показників, що характеризують типи імунної відповіді, не відрізнялися від показників у групі осіб, не інфікованих токсоплазмами (табл. 2).

Достовірно вищими залишалися відносно число лімфоцитів, концентрація ІФН-заг та ІФН- $\gamma$ . Важливо, що концентрація ІЛ-4 також залишалася вищою ( $p < 0,05$ ).

Виявлені закономірності розвитку імунної відповіді дозволяють припустити, що у неімунної людини при пероральному зараженні токсоплазмами на початковому етапі (до 8-го тижня) реалізується виражений Th1-тип імунної відповіді (зростання рівня  $CD8^+$ , зниження співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ , багаторазове зростання концентрації ІФН- $\gamma$ ) [7]. Ці зміни збігаються за часом з динамікою клінічних проявів гострої стадії токсоплазмозу.

Зареєстроване при первинному дослідженні значне збільшення концентрації ІЛ-4, її подальше зростання до 22-26-го тижня (до 6 міс. від початку хвороби) відображає компенсаторний розвиток Th2-типу імунної відповіді з обмеженням цитотоксичних ефектів. На користь такої інтерпретації отриманих даних свідчить збіг часу досягнення пікових концентрацій ІЛ-4.

Встановили середньої сили зворотний зв'язок між концентрацією ІЛ-4 і коефіцієнтом диференціювання лімфоцитів ( $r = -0,30$ ), а також прямий між концентрацією ІФН- $\gamma$  і  $CD8^+$  ( $r = 0,34$ ). Ці результати можуть відображати наявність антигенемії в початковому періоді гострої стадії токсоплазмозу, процесинг антигену антиген-презентуючими клітинами, активацію і стимуляцію проліферації та диференціювання Т- і В-лімфоцитів, моноцитів, а також участь інших цитокінів в імунопатогенезі набутого токсоплазмозу у людини.

Проте антигенемія, ймовірно, є короткочасною, оскільки кількість ЦІК у периферичній крові хворих з гострою стадією токсоплазмозу не відрізнялася від контрольних груп.

Оцінка динаміки маркерів типу імунної відповіді (ІФН- $\gamma$  та ІЛ-4), показників фагоцитозу і показника, що характеризує ступінь сенсibiliзації лімфоцитів до специфічних антигенів (РГМЛ-тох), показує, що до кінця 10-12-го місяців після зараження в імунокомпетентних осіб настає стан рівноваги між цитотоксичними ефектами і «токсоплазм-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

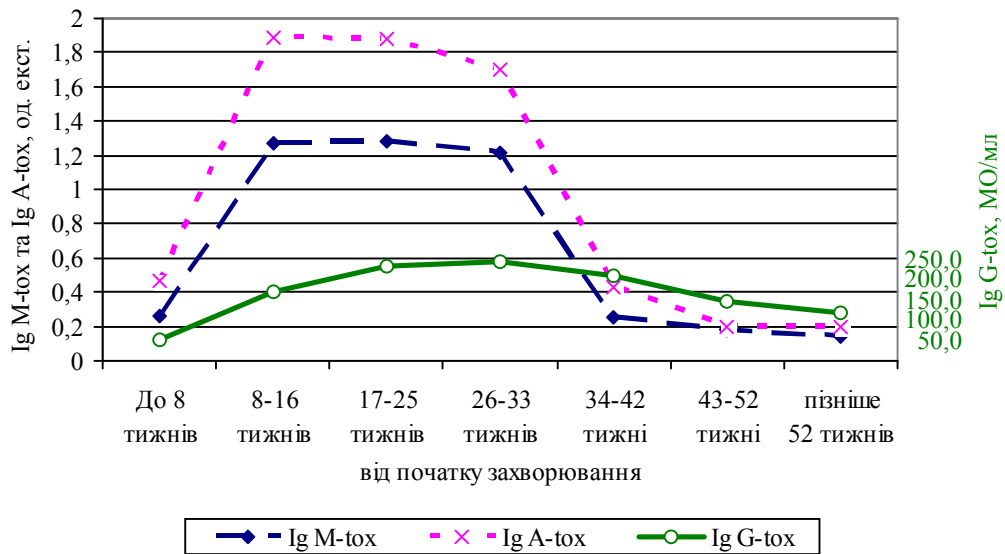
міцідною» функцією макрофагів, у макроорганізмі формується ряд пулів антигензалежних лімфоцитів, що несуть рецептори до численних антигенів як тахізоїтів, так і брадизоїтів *T. gondii* [9-13].

Після встановлення кінцевого діагнозу повторні дослідження для визначення IgM-tox, IgA-tox та IgG-tox виконували з інтервалом в 4-6 тижнів до зникнення IgM-tox та IgA-tox, а також через 16-18 міс. від початку захворювання.

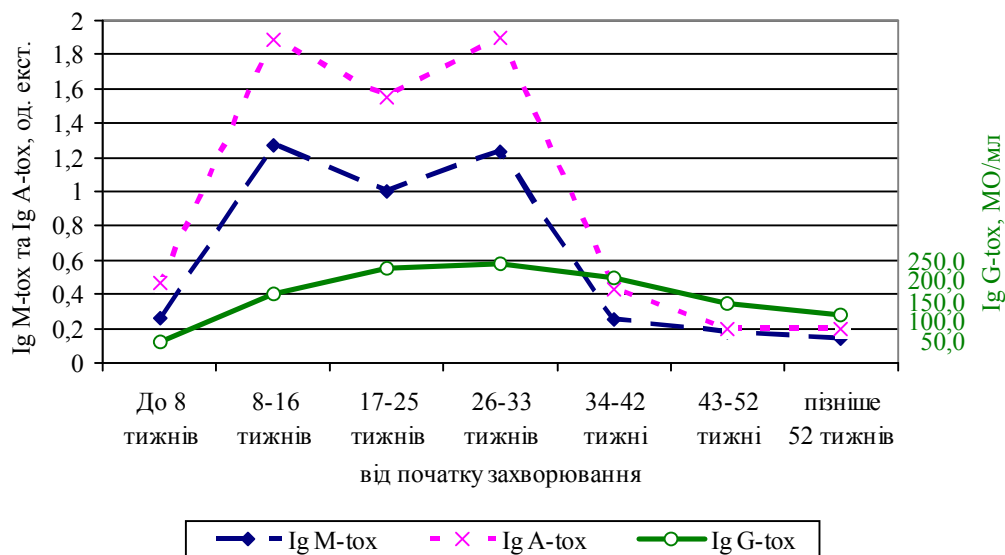
Отримані дані були оброблені статистично і представлені на малюнках 1 і 2.

Виявлено два основні варіанти динаміки IgM-tox та IgA-tox і один – IgG-tox, спільний для обох варіантів динаміки IgM-tox та IgA-tox.

Перший варіант динаміки IgM-tox (мал. 1) спостерігали у 65 пацієнтів (73,0%), а такий же варіант динаміки IgA-tox – в 9 (75,0%) осіб. Він характеризувався швидким (протягом 3-5 тижнів) наростанням величини екстинкції до піку, наявністю «стаціонарної фази» протягом 4-6 тижнів з подальшим зниженням показника нижче за поріг чутливості протягом 5-7 тижнів.



Мал. 1. Динаміка специфічних антитіл класів IgM, IgA та IgG до *T. gondii* у хворих з гострою стадією токсоплазмозу (варіант 1).



Мал. 2. Динаміка специфічних антитіл класів IgM, IgA та IgG до *T. gondii* у хворих з гострою стадією токсоплазмозу (варіант 2).

Другий варіант динаміки IgM-tox (у 24 осіб – 27,0 %) та Ig A-tox (в 3 пацієнтів – 25,0 %) характеризувався тим, що після досягнення «стаціонарної фази» спостерігалось короткочасне (протягом 1-2 тижнів) зниження величини екстинкції приблизно на 20-25 % від пікового рівня з подальшим повторним наростанням. Другий пік приблизно був рівним першому, і його «стаціонарна фаза» тривала 6-7 тижнів. Подальше зниження величини екстинкції було повільним. IgM-tox та IgA-tox в окремих осіб визначалися аж понад 52 тижні після зараження. Важливо, що другий варіант динаміки IgM-tox та IgA-tox спостерігали рідше ( $p < 0,001$ ).

Виявили тісний позитивний зв'язок між концентрацією ІЛ-4 і величиною екстинкції IgM-tox ( $r=0,31$ ) та IgA-tox ( $r=0,26$ ).

Динаміка IgG-tox графічно нагадувала криву першого варіанту динаміки IgM-tox та IgA-tox, але пікові концентрації досягалися пізніше, «стаціонарна фаза» тривала більше 8 тижнів. Зниження концентрації IgG-tox починалося значно пізніше, ніж величини екстинкції IgM-tox та IgA-tox (не раніше 20 тижнів). Використаним методом антитіла цього класу вдавалося визначати протягом багатьох років у різних концентраціях, що не корелюють з перебігом інфекційного процесу.

У термінах 7-9 міс. від початку захворювання кількість циркулюючих IgM-tox та IgA-tox прогресивно знижувалася, і ці показники ставали негативними в 99 % випадків через 12 міс. від початку хвороби (нижче порогу чутливості ІФА). До цього ж часу концентрація IgG-tox також знижувалася, значно перевищуючи, проте, поріг чутливості реакції. Пізніше концентрація IgG-tox продовжувала знижуватися до 30-50 МО/мл.

Подальший проспективний серологічний моніторинг показав, що в нашому спостереженні максимальна тривалість виявлення специфічних IgM-tox та IgA-tox у концентраціях вище порогового рівня чутливості не перевищувала 13 міс. від початку хвороби. Концентрація ж IgG-tox надалі характеризувалася «хвилеподібністю», при цьому жодної кореляції зі станом пацієнтів не виявлено [14].

У 62 (69,7 %) пацієнтів IgM-tox переставали визначатися протягом перших 4 міс. з моменту захворювання. Така ж динаміка IgA-tox була притаманною для 7 (58,3 %) осіб. Слід зазначити, що не було отримано кореляції між динамікою специфічних імуноглобулінів, вираженістю клінічних проявів і термінами згасання симптомів гострої

стадії токсоплазмозу. Цей факт свідчить про те, що імунні реакції при токсоплазмозі є насамперед не гуморальними, а клітинно-опосередкованими.

Заслугує на увагу наявність «врізу» на кривій, що відображає варіант 2 динаміки IgM-tox та IgA-tox у проміжку 2,5-3,5 міс. від початку хвороби. Швидше за все, він свідчить про зникнення цих антитіл у частини пацієнтів. Проте, при збереженні IgM-tox довше 6 міс. (23 хворих – 25,8 %) у більшій частині з них (15 осіб) спостерігалася саме така «двохвильова» крива. Зазначена закономірність однаковою мірою стосувалася й IgA-tox: з 4 (33,3 %) пацієнтів, у яких понад 6 міс. визначалися ці імуноглобуліни, таку криву виявили у 3 осіб.

Можливо, що друга хвиля посилення синтезу специфічних IgM-tox та IgA-tox пов'язана з їх підвищеною продукцією у відповідь на накопичення в органах і тканинах у ці терміни антигенів брэдизоїтів токсоплазм, що формуються, які не експресувалися в початковому періоді хвороби. Часткове підтвердження цього є в експериментальних роботах [11, 15]. На рівні організму людини цей факт був раніше виявлений у вагітних [16-18]. У пацієнтів без вагітності це встановлено вперше.

Аналіз даних серологічного моніторингу, здійсненого у пацієнтів із субклінічною формою гострої стадії токсоплазмозу, показав, що в цій групі обстежених терміни зникнення специфічних антитіл класу IgM та IgA були трохи коротшими, але тільки відносно тривалості спостереження (відсутність точки відліку).

### Висновки

1. У більшості випадків (62,5 %) інфікування *T. gondii* в умовах відсутності імунодефіциту не призводить до появи симптомів, що порушують працездатність пацієнта і примушують його звертатися за медичною допомогою.

2. Тільки у 37,5 % осіб реакція макроорганізму на інфікування токсоплазмами має доволі чітко окреслені клінічні прояви. При цьому гостра стадія токсоплазмозу тривалістю близько тижня в більшості випадків (76,4 %) характеризувалася поступовим початком. Провідною ознакою захворювання був лімфаденіт з подальшим приєднанням помірно вираженого синдрому загальної інтоксикації. Значно рідше (23,6 %) захворювання починалося з підвищення температури тіла вище 38,5 °С, болю голови, ознобу, в 16,7 % випадків – з клінічних проявів гострого гастроентериту чи ентериту.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. У всіх пацієнтів (незалежно від ступеня клінічних проявів, вікових і статевих відмінностей, концентрацій специфічних імуноглобулінів і їх динаміки) був сприятливий вислід захворювання: незважаючи на об'єктивні зміни (лімфаденопатія, збільшення печінки, селезінки, наявність концентрацій IgG-tox, що перевищують поріг чутливості реакції і т.д.), які зберігалися через 1,5-2 роки, вони не мали впливу на якість життя пацієнтів.

4. Початковий період і період розпалу гострої стадії токсоплазмозу характеризувалися домінуванням Th1-типу імунної відповіді: значним зростанням кількості CD8<sup>+</sup>, концентрацій загального інтерферону та ІФН-γ. До 8-10-го тижня після зараження також достовірно зростала концентрація ІЛ-4, що, з урахуванням досягнення в ці ж терміни пікових концентрацій IgM-tox, відображало початок розвитку Th2-типу імунної відповіді. На користь такої інтерпретації отриманих даних свідчив також збіг часу досягнення пікових концентрацій ІЛ-4 і субмаксимальних концентрацій IgG-tox.

5. Виявлений тісний позитивний зв'язок між кількістю CD8<sup>+</sup> і виразністю проявів синдрому лімфаденіту ( $r=0,40$ ), концентрацією ІФН-γ і тривалістю мезаденіту ( $r=0,40$ ), концентрацією ІЛ-4 і величиною екстинкції IgM-tox ( $r=0,31$ ) та IgA-tox ( $r=0,26$ ). Встановили середньої сили зворотний зв'язок між концентрацією ІЛ-4 і коефіцієнтом диференціювання лімфоцитів ( $r=-0,30$ ), а також прямий між концентрацією ІФН-γ і CD8<sup>+</sup> ( $r=0,34$ ).

### Література

1. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза / И.С. Марков. – К.: Издательство «АртЭк», 2002. – 192 с.
2. Бондаренко А.М. Сучасна діагностика та етіотропне лікування токсоплазмозу у вагітних: Метод. реком. / А.М. Бондаренко, В.С. Копча. – Київ: Мінерал АГН України, 2010. – 66 с.
3. Ткаченко Ю.Л. Етіотропна та імуноактивна терапія при лікуванні різних форм токсоплазмової інфекції у дітей / Ю.Л. Ткаченко, А.В. Каменщик, Л.Л. Якименко // Педіатрія, акуш. та гінекол. – 2000. – № 3. – С. 51.
4. Карапетян Р.Г. Проблемы токсоплазмоза (из опыта работы Республиканского токсоплазмозного центра) / Р.Г. Карапетян // Здравоохран. Белоруссии. – 1994. – № 5. – С. 46-48.
5. Acute acquired toxoplasmosis presenting as polymyositis and chorioretinitis in immunocompetent patient / [A. Hassene, A. Vital, A. Anghel et al.] // Joint Bone Spine. – 2008. – Vol. 5, N 75. – P. 603-605.
6. Acute primary toxoplasmosis in travelers returning from endemic countries / [R. Anand, C. W. Jones, J. H. Ricks et al.] // J. Travel. Med. – 2012. – Vol. 19, N 1. – P. 57-60.
7. Innate immunity in DNA vaccine with *Toxoplasma gondii*-heat shock protein 70 gene that induces DC activation and Th1

polarization / [M. Makino, N. Uemura, M. Moroda et al.] // Vaccine. – 2011. – Vol. 29, N 10. – P. 1899-1905.

8. STAT6 activation by *Toxoplasma gondii* infection induces the expression of Th2 C-C chemokine ligands and B clade serine protease inhibitors in macrophage / H. J. Ahn, J.Y. Kim, K.J. Ryu, H.W. Nam // Parasitol. Res. – 2009. – Vol. 105, N 5. – P. 1445-1453.

9. Cytokine production of CD8<sup>+</sup> immune T cells but not of CD4<sup>+</sup> T cells from *Toxoplasma gondii*-infected mice is polarized to a type 1 response following stimulation with tachyzoite-infected macrophages / [R. Miller, X. Wen, B. Dunford et al.] // J. Interferon Cytokine Res. – 2006. – Vol. 26, N 11. – P. 787-792.

10. *Toxoplasma gondii*: proteomic analysis of antigenicity of soluble tachyzoite antigen / [G.Y. Ma, J.Z. Zhang, G.R. Yin et al.] // Exp. Parasitol. – 2009. – Vol. 122. – P. 41-46.

11. Temporal and spatial distribution of *Toxoplasma gondii* differentiation into Bradyzoites and tissue cyst formation in vivo / [M. Di Cristina, D. Marocco, R. Galizi et al.] // Infect. Immun. – 2008. – Vol. 76, N 8. – P. 3491-3501.

12. The transcription of bradyzoite genes in *Toxoplasma gondii* is controlled by autonomous promoter elements // [M.S. Behnke, J.B. Radke, A.T. Smith et al.] // Mol. Microbiol. – 2008. – Vol. 68, N 6. – P. 1502-1518.

13. Udonsom R. Is Sabin-Feldman dye test using *T. gondii* tachyzoites from animal inoculation still the best method for detecting *Toxoplasma gondii* antibodies? / R. Udonsom, R. Buddhirongawatr, Y. Sukthana // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. – 2010. – Vol. 41, N 5. – P. 1059-1064.

14. Araujo P.R. Avidity of IgG antibodies against excreted/secreted antigens of *Toxoplasma gondii*: immunological marker for acute recent toxoplasmosis / P.R. Araujo, A.W. Ferreira // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2008. – Vol. 41, N 2. – P. 142-147.

15. Artemisone and artemiside control acute and reactivated toxoplasmosis in a murine model / I.R. Dunay, W.C. Chan, R.K. Haynes, L.D. Sibley // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, N 10. – P. 4450-4456.

16. Seroprevalence and sources of *Toxoplasma* infection among indigenous and immigrant pregnant women in Taiwan / [Y.L. Lin, Y.S. Liao, L.R. Liao et al.] // Parasitol. Res. – 2008. – Vol. 103, N 1. – P. 67-74.

17. *Toxoplasma gondii* serology in pregnant woman: characteristics and pitfalls / P. Flori, G. Chene, M.N. Varlet, R.T. Sung // Ann. Biol. Clin. (Paris). – 2009. – Vol. 67, N 2. – P. 125-133.

18. Toxoplasmosis in pregnancy: determination of IgM, IgG and avidity in filter paper-embedded blood / [I. Cayedo-Solares, L.B. Ortiz-Alegria, R. Figueroa-Damiin et al.] // J. Perinatol. – 2009. – Vol. 34, N 2. – P. 203-207.

### CLINICAL AND LABORATORY DESCRIPTION OF THE ACUTE STAGE OF PURCHASED TOXOPLASMOSIS

I.V. Lipkovska

**SUMMARY.** *On the basis of the protracted clinical and laboratory monitoring 192 immunocompetency patients which were infected *T. gondii* in natural terms, conformities to the law of displays of infectious process are set in the acute stage of toxoplasmosis.*



*It is rotined that in most cases (62,5 %) infecting does not result in appearance of symptoms which violate the capacity of patient and compel him to apply for medical help.*

*An initial period and period of height of the acute stage of toxoplasmosis was characterized prevailing of immune answer Th1-type: by considerable growth of amount of CD8<sup>+</sup>, concentrations of general interferon and IFN- $\gamma$ . To the 8-10<sup>th</sup> week after an infection also the concentration of IL-4 grew for certain, that, taking into account achievement in*

*the same terms of concentrations of IgM-tox spades, represented beginning of immune answer Th2-type development. In behalf of findings such interpretation testified also eloped time of IL-4 achievement concentrations and IgG-tox submaximal concentrations spades.*

**Key words:** *acute stage of purchased toxoplasmosis, diagnostics, immune answer, dynamics of specific antibodies.*

Отримано 3.04.2012 р.

© Полукчи О.К., Трихліб В.І., Кондратюк В.В., Павлов С.Б., 2013  
УДК 616.936:616.988.55

**О.К. Полукчи, В.І. Трихліб, В.В. Кондратюк, С.Б. Павлов**

## **ДИНАМІКА ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ТРОПІЧНУ МАЛЯРІЮ**

Харківська медична академія післядипломної освіти, Військово-медичний клінічний центр Північного регіону (Харків), Головний військово-медичний клінічний центр МО України (Київ)

*Показано роль прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлини- $\alpha$  та інтерлейкіну 1b у патогенезі тропічної малярії. Встановлено, що розвиток імунної відповіді відбувається за Th1-типом імунної відповіді, тобто активізації клітинної ланки імунітету. Виявлено пряму залежність тяжкості перебігу хвороби від рівня показника ІЛ-1b.*

**Ключові слова:** *тропічна малярія, прозапальні цитокіни.*

При тропічній малярії (ТМ), як і при будь-якому інфекційному захворюванні, на особливості розвитку патологічного процесу, поряд із патогенною дією *Pl. falciparum*, значний вплив чинять захисні реакції людини, зокрема характер імунної відповіді. В організмі людини збудник малярії здатний викликати низку імунопатологічних реакцій, які спроможні розбалансувати імунну відповідь, що неодмінно призведе до тяжкого перебігу та негативних наслідків [1-3]. Це особливо актуальним є для осіб, що прибувають до осередків ТМ із немалярійних регіонів, адже відомо, що перебіг ТМ у них значно тяжчий і несприятливіший, ніж у корінних мешканців. Імунітет після

перенесеної малярії видоспецифічний, короткочасний і недостатньо стійкий. У корінних жителів ендемічних з малярії місцевостей захворювання перебігає найчастіше у вигляді легких форм або у формі паразитоносійства. Але при виїзді з цих місцевостей імунітет втрачається і вони стають, як і всі інші люди, сприйнятливими до цієї інфекції [4-6]. Тому у частини осіб, що повторно потрапляють до ендемічної зони, виникають повторні захворювання на ТМ.

Важливим елементом функціонування імунної системи є цитокіни. Вони є чинниками взаємодії різних лімфоцитів між собою і фагоцитами. Саме через цитокіни Т-хелпери допомагають координувати роботу різноманітних клітин, задіяних в імунній реакції. Є дані, що свідчать про важливу роль цитокінів, які продукують Th1 і Th2, у патогенезі малярії [7, 8]. Цитокіни здатні брати участь в контролі розвитку і розмноження збудника хвороби. У захисних механізмах разом із специфічними антитілами передбачається стимулювання підвищеної продукції прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$ , яким надається певне значення в реалізації імунної відповіді на антигени збудника ТМ.