

І.В. Ліпковська, А.І. Сидяченко, В.А. Сидяченко

ЗАСТОСУВАННЯ ТОКСОПЛАЗМІНУ ДЛЯ ПРОТИРЕЦИДИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТОКСОПЛАЗМОЗ

Одеське обласне управління охорони здоров'я, обласний імунологічний центр

Висвітлено суть застосування токсоплазміну з метою специфічної десенсибілізації хворих на рецидивну форму хронічного токсоплазмозу. Патогенетично обґрунтоване поєднання токсоплазміну з антиоксидантами та етіотропним лікуванням.

Враховуючи те, що токсоплазмоз є найчастішим СНІД-індикаторним захворюванням, внутрішньошкірна проба (ВШП) з токсоплазміном може бути рекомендована для встановлення інфікування *T. gondii* імунодефіцитних осіб, що особливо важливо в умовах стрімкого зростання захворюваності ВІЛ-інфекцією в південному регіоні України.

Ключові слова: внутрішньошкірна проба, токсоплазмін, лікування токсоплазмозу.

Відомо, що токсоплазмоз є хронічною хворобою, яка характеризується тривалим перебігом, поліморфізмом клінічних проявів, можливими рецидивами після настання ремісії і цілим рядом чинників, сприяючих загостренню процесу, відсутністю надійно етіотропно терапі, недостатньою вивченістю профілактики рецидивів і загострень, дорожнечю існуючих методів дослідження, що особливо недоступно для мешканців сільських районів.

Мета роботи – обґрунтувати застосування токсоплазмозу для протирецидивного лікування хворих на токсоплазмоз.

Реакція шкіри на алерген починає виявлятися через 4 тижні після зараження. На відміну від серологічних реакцій вона утримується дуже довго, ймовірно, протягом всього життя і вказує, що людина вже стикалася з токсоплазмами [3].

Одна лише ВШП не може дати відповідь на запитання: чи є у пацієнта інфекційний процес зараз або він перебігав раніше [4, 5]. Як відомо, у хворих на туберкульоз, сифіліс, малярію, трихомоніаз ВШП не дає позитивних результатів [1, 2, 6].

Пацієнти і методи

Для уточнення ряду питань цієї проблеми ми провели дослідження 100 хворих на токсоплазмоз, у яких застосували внутрішньошкірну пробу (ВШП) з токсоплазміном. Це були мешканці сіл (ВШП застосована первинно, перед проведенням імуноферментного аналізу); у хворих вже з набутим або вродженим токсоплазмозом (разом із загальноприйнятими методами дослідження ВШП застосована для оцінки ступеня сенсибілізації організму).

ВШП не застосовували у дітей до 2 років і в осіб старших 60 років, оскільки в цих вікових групах, незважаючи на хворобу, результати ВШП можуть бути негативними, зважаючи на ареактивність шкіри на токсоплазмозний алерген [1, 2].

Результати досліджень та їх обговорення

Як видно з наведених даних (табл. 1), інформативність ВШП з токсоплазміном була достатньо високою (позитивна проба при різних формах ізольованих і поєднаних вісцеропатій виявилася позитивною у 109 пацієнтів зі 126).

Таблиця 1

Показники ВШП з токсоплазміном і характер вісцеритів (n=100)

Патологічний стан	Внутрішньошкірна проба	
	позитивна	негативна
1	2	3
Лімфаденіт	26	1
Гепатит	2	
Кардіопатія	2	
Пропалс мітрального клапану	2	
Міокардит	2	

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Продовження табл. 1

1	2	3
Акушерсько-гінекологічна патологія:		
а) аднексит	1	
б) дисменорея	2	
в) вагітність, що завмерла	4	
г) мимовільний аборт	4	
д) невиношування вагітності	5	1
е) безпліддя	6	
є) полікістоз яєчників	3	
ж) злукова хвороба	1	
з) ендометріоз	1	
і) потворність плоду	3	
Ураження органів зору:		
а) хоріоретиніт	2	
б) уве т	2	
в) астигматизм	2	
г) екзофтальм	1	
д) міопія	2	
е) неврит слухового нерва	1	
ж) пігментна дегенерація сітківки	1	
з) іридоцикліт	1	
Рентгенологічні ознаки токсоплазмозу:		
а) пальцеві вдавлення	10	6
б) кальцинати		
Порушення нервово системи:		
а) енцефаломієліт	1	1
б) вегето-судинна дистонія	15	2
в) арахноенцефаломієліт	3	
г) гіпертензійно-лікворний синдром	10	
д) астено-невротичний синдром	12	2
е) неврит лицевого нерва	1	
є) неврит слухового нерва	1	
ж) дієнцефаліт	26	1
з) арахно дит	3	
Поліміозит	1	
Патологія опорно-рухового апарату	2	
Патологія сечовидільно системи	2	
Субфебрилітет	7	1
Ураження шкіри	3	
Без вісцерального синдрому	7	6

Найчастіше позитивна ВШП буває у хворих на хронічну форму токсоплазмозу в стадії загострення.

З таблиці 2 видно, що супутні захворювання, поза сумнівом, впливають на результат ВШП, доводячи ефективність, і лише підтверджує високий рівень сенсibilізації у хворих на токсоплазмоз.

У пацієнтів, які хворіють більше одного року, крім еозинофілії (у 25 %) були зміни в імунограмі: у 10 % – збільшення кількості імуноглобулінів М і G в середньому в 3 рази, посилення фагоцитозу – у 10 %. У цього ж контингенту хворих лише у 25 % відмічена депресія клітинно ланки у вигляді зниження кількості Т- і В-лімфоцитів.

Таблиця 2

ВШП з токсоплазміном за наявності супутніх захворювань (n=100)

Супутнє захворювання	Внутрішньошкірна проба	
	позитивна	негативна
Аскаридоз	1	
Лабіальний герпес	5	1
Цитомегаловірусна інфекція	7	1
Хламідіоз	11	1
Гепатит В	2	
Гепатит С	2	
Виразкова хвороба шлунку	1	
Сифіліс	1	
Хронічний холецистит	3	
Хронічний тонзиліт	10	5
Природжений вивих стегна	1	
Артроз тазостегнового суглоба	1	
Хронічний пієлонефрит	3	
Кандидоз	1	
Мікоплазмоз	4	
Уреаплазмоз	5	

Як відомо, живі *T. gondii* активно проникають в клітину, де локалізуються в мембранозв'язаній вакуолі. При цьому вони недоступні для ферментів, оскільки лізосоми не зливаються з такою вакуолею. Проте загиблих токсоплазм фагоцити поглинають з утворенням фагосом (якщо токсоплазма вкрита антитілами, які зв'язуються з Fc-рецепторами на поверхні макрофагів, де вони руйнуються фагоцитами після злиття фагосом з лізосомами) [6].

Інвазія *T. gondii* відбувається шляхом утворення міцного контакту з мембраною клітини хазяна, *T. gondii* проникають в макрофаги не шляхом фагоцитозу і тому не активують х поділ.

Класичні шляхи захисту макроорганізму:

1. Ініціація комплексу антибіотиком, що, можливо, може привести до пошкодження клітинно мембрани найпростішого.

2. Посилення фагоцитозу шляхом відкладення фрагмента С3F-комплексу.

3. Цитотоксична дія еозинофілів, нейтрофілів, тромбоцитів і макрофагів.

Вказані механізми менш ефективні при зараженні імунного хазяна [7].

Метод специфічно десенсibilізації токсоплазмозним антигеном запропонований ще в 1948 р.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

I. Frenkel, а був застосований А.П. Казанцевим (1965), Л.К. Коровицьким (1978) та іншими дослідниками [1, 2, 4, 5, 8]. Метод заснований на підборі індивідуальних доз токсоплазміну з подальшим х наростанням.

Враховуючи зміну особливостей перебігу токсоплазмозу сьогодні, явне «помолодіння» хвороби (найчастіше хворіють люди молодого і середнього віку), масивну антибактерійну і протипаразитарну терапію пацієнтів ще до звернення х у токсоплазмозний центр, активну імунотерапію без урахування біологічного самого паразита, наявність у 80 % мікст-патології; часті загострення, незважаючи на латентний перебіг недуги, для верифікації етіології необхідно вдаватися до інших обстежень – зішкребок з ротової порожнини, піхви і сечовивідного каналу. При люмінесцентній мікроскопії у 20 пацієнтів підтвердили наявність у слизових оболонках *T. gondii* (ВШП у 10 пацієнтів була позитивною, у 10 – негативною).

Все це змусило шукати нові шляхи застосування токсоплазміну для лікування таких хворих.

Токсоплазмін (виробництва Одеського підприємства бакпрепаратів (*Toxoposnic fluid allergen for treatment test*)) є комплексом білків токсоплазменого антигену, отриманим з токсоплазми *R1* / *Toxoplasma gondii* методом водно-ефірно-екстракції. Токсоплазмін в кількості 4 мл, розведений в 100 мл ізотонічного розчину, застосовували по 2-3 краплі 3 рази на день протягом місяця. З метою неспецифічно десенсибілізуючої терапії і профілактики нового зараження токсоплазмін був застосований у 120 пацієнтів. З них у 90 % був затяжний перебіг хвороби з явищами лімфаденіту, міокардиту, гепатиту, невиношування вагітності, акушерсько-гінекологічної патології, мертвонародження в анамнезі. Рівень IgG в крові до *T. gondii* перевищував контрольні значення в середньому у 6-8 разів.

При цьому IgM до *T. gondii* могли з'являтися не тільки при загостренні токсоплазмозу, але й за наявності патології вагітності, і не завжди могли бути достовірним критерієм для уточнення термінів інфікування токсоплазмами.

У хворих токсоплазмінотерапія поєднувалась з етіотропним лікуванням за схемами (всі препарати приймалися *per os*):

1. Роваміцин по 3 млн ОД 2 рази на день, потім по 1,5 млн ОД 1 раз на день протягом 20 днів. Препаратами вибору також були медоміцин, кліндаміцин (300 мг 2 рази на день протягом 10 днів), кларитроміцин, зимакс, дараприм, делягіл (по 1 таблетці на ніч, курс – 30 днів), а також фансидар (по 1 таблетці 1 раз на 3 дні).

2. У комплексне лікування, залежно від стадії процесу, особливостей вісцеритів, включали ще й місцеве лікування, що дозволило знизити в 2 рази дозу препарату. *Per rectum* – віферон за схемою: 1 свічка на ніч протягом 10 днів, потім 2 рази на тиждень протягом 3-5 тижнів. Тривалість застосування – 10 днів. Повторне застосування поєднувалось з етіотропним препаратом. Препарати вибору – ізоприназин по 1 таблетці на день протягом 3-6 місяців. Циклоферон по 1 таблетці 1 раз на 3 дні. Лікопід по 1 мг 2-3 рази на день. Ербісол по 2 мл внутрішньом'язово через день – 10 ін'єкцій (за наявності змін в імунотерапії).

Обов'язковим було застосування мембранопротекторів – вітаміну Е, риб'ячого жиру, катранолу, кверцетину, есенціале; лецитину, препаратів, які поліпшують флору кишечника, – біфілакту, йогурту, біоспорину та ін.; апілаку, мумію і фолінієву кислоти.

Частота застосування курсів (1-3) залежала від загального стану пацієнта, а також даних імуноферментного аналізу, обстеження крові, даних імунологічного обстеження, наявності супутніх захворювань і була украй індивідуальною для кожного пацієнта. Інтервал між прийомами етіотропних препаратів типу роваміцину, кліндаміцину, кларитроміцину становив від 10 до 30 днів.

У 80 пацієнтів вже після проведення 2 курсів етіотропно терапії призначали 1 дозу токсоплазміну за вищеописаною схемою.

Алергічних реакцій не було в жодного хворого. Ремісія наступила у 60 пацієнтів через 3 місяці, у 20 пацієнтів – після проведення одного курсу терапії.

49 жінок народили зовні здорових дітей, тестування пуповинної крові проведене у всіх, хто перебував під спостереженням (100 %), у 2 новонароджених не виявлені антитіла до *T. gondii*. У них же ІФА крові засвідчив позитивний результат, який за відсутності органної патології був розцінений як факт передачі материнських антитіл плоду під час вагітності. Всі новонароджені проходять проспективне спостереження за програмою: огляди окуліста, невропатолога та інших фахівців; ІФА-тестування крові відразу ж після пологів з повторним комплексом досліджень в 1 міс., 6 міс., коли у дитини формується власний імунітет, 10 міс. Лише 2 дітям за клінічними показаннями була призначена етіотропна терапія. Всі вони перебувають під спостереженням.

Ефективність токсоплазміну базується на можливості індукувати потрібну форму імунної відповіді макроорганізму. Розчин стабільний при зберіганні, володіє достатньою імуногенністю, що на практиці особливо важливо для формування місцевого імунітету слизових оболонок.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

До переваг токсоплазміну можна віднести: відсутність алергічних реакцій (нами не були виявлені в жодного пацієнта); простота і зручність застосування; дешевизна такого методу лікування.

Вважаємо, що остаточними показаннями до призначення токсоплазмінової терапії є тривалість і особливості захворювання; відсутність ефекту від первинних курсів етіотропного лікування; раніше безуспішно проведена терапія багатьма антибактерійними препаратами (з урахуванням того, що існують R-вірулентні штами *T. gondii*, і того, що сама *T. gondii* здатна індукувати вироблення ендogenous інтерферону); відсутність ефекту від імуномодулюючої терапії; неможливість профілактичного застосування протипаразитарних засобів (зважаючи на пов'язані з цим можливі алергічні реакції та прогресуючу анемію); тривала ІФА-позитивна реакція крові після поліпшення загального самопочуття; негативна ВШП за наявності сероконверсії після вже отриманого етіотропного лікування.

Поза сумнівом, повністю ліквідувати *T. gondii* в організмі людини неможливо, але застосування токсоплазміну є дійовим і безпечним способом для прищвидшення ремісії, збільшення відсотка народження здорового потомства у жінок репродуктивного віку.

Висновок

Суперечливі дані, описані в літературі [3, 4, 6] так само, як і дані ІФА-тестування крові, мабуть, пов'язані з відмінністю географічних ареалів, епідеміологічною обстановкою в них [9].

Враховуючи те, що токсоплазмоз є найчастішим СНІД-індикаторним захворюванням [10], ВШП може бути рекомендована для встановлення інфікування *T. gondii* імунодефіцитних осіб, що особливо важливо в умовах стрімкого зростання захворюваності ВІЛ-інфекцією в південному регіоні України.

Десенсибілізуючий вплив токсоплазміну в поєднанні з антиоксидантами та етіотропним лікуванням є патогенетично обґрунтованим.

Література

1. Проблема токсоплазмоза / Под ред. Д.Н. Засухина. – М: Медицина, 1980. – 312 с.
2. Проблемы токсоплазмоза / Под ред. Д.Н. Засухина. – Государственное издательство медицинской литературы, 1962. – 157 с.
3. Красильников А.А. Тропические и паразитарные болезни (клиника и эпидемиология) / А.А. Красильников, А.Е. Беляев. : Под ред. проф. А.Я. Лысенко. – М., 1981. – С. 111-117.
4. Токсоплазмоз / [Мельник М.Н., Коровицкий Л.К., Григорашенко А.Е. и др.]. – К.: Здоров'я, 1978. – 183 с.
5. Казанцев А.М. Токсоплазмоз / А.М. Казанцев. – Л.: Медицина, 1985. – 168 с.
6. Feldman M. Skin reaction to toxoplasmic antigen in peoples of different ages without known history of infection / M. Feldman, A. Salin // Pediatrics. – 1949. – N 4. – P. 798-804.
7. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Лобзина Ю.В. и Казанцева А.П. – СПб: Комета, 1996. – 720 с.
8. Васильев В.В. Токсоплазмоз / В.В. Васильев // Вопросы инфекционной патологии: Сб. науч. трудов, посвященных 80-летию кафедры инфекционных болезней СПбМА им. Сеченова / Под ред. С.М. Шуваловой. – СПб, 1998. – С. 121-126.
9. Турьянов М.Х. Инфекционные болезни / М.Х. Турьянов, А.Д. Царегородцев, Ю.В. Лобзин. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. – 319 с.
10. Врожденные перинатальные и неонатальные инфекции: Пер с англ. / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. – М.: Медицина, 2000. – 288 с.

TOXOPLASMIN APPLICATION FOR ANTIRECURRENT TREATMENT OF PATIENTS WITH TOXOPLASMOSIS

I.V. Lipkovska, A.I. Sydiachenko, V.A. Sydiachenko

SUMMARY. Essence of toxoplasmin application is reflected with the purpose of patients specific desensibilisation with the recurrent form of chronic toxoplasmosis. Toxoplasmin combination is nosotropic grounded with antioxidants and etiotropic treatment.

*Taking into account that toxoplasmosis is most frequent AIDS-associated disease, an endermic test from toxoplasmin can be made to order for districting of infected *T. gondii* persons with the purpose of official register them in Ukraine, that is especially important in the conditions of swift growth of morbidity HIV-infection in the South region of Ukraine.*

Key words: *endermic test, toxoplasmin, treatment of toxoplasmosis.*

Отримано 15.12.2014 р.