

**Проф. К.І. Бодня¹, Ю.В. Танчук²**¹ Харківський національний медичний університет² КНП ХОР Обласна клінічна інфекційна лікарня України

Показники імунітету і функціонального стану центральної нервової системи при хронічному набутому токсоплазмозі

В останні роки знову зріс інтерес до проблем хронічного набутого токсоплазмозу (ХНТ), що значною мірою пов'язане з його повсюдним поширенням (інфікованість населення від 20 до 90 % у різних регіонах світу), тривалим перебігом, що супроводжується частковою або повною втратою працездатності, та його роллю у формуванні імунodefіцитних станів [1, 2].

Незважаючи на численні публікації, присвячені ХНТ, дотепер відсутні досить повні уявлення про механізми формування та характер клінічних проявів [3–6].

Серед причин неоднорідності думок може бути вивчення окремих органів і систем при ХНТ без урахування загальної реакції організму хазяїна у відповідь на інвазію, стан його резистентності та захисно-приспосувальних можливостей, що в значній мірі, як показали наші дослідження [7], визначають взаємовідносини макро- та мікроорганізмів.

До теперішнього часу чітко обґрунтовано роль імунного дисбалансу у розвитку токсоплазмозу [8–10]. Публікацій про компенсаторно-приспосувальні реакції організму людини при цій інвазії в доступній нам літературі ми не зустрічали. Недостатньо розроблено доступні та найбільш інформативні методи оцінки перебігу захворювання та результатів лікування, а також критерії прогнозу.

Мета роботи — визначення сучасних науково обґрунтованих, доступних та найбільш інформативних методів оцінки перебігу захворювання та критеріїв прогнозу на підставі вивчення захисно-приспосувальних реакцій шляхом комплексного дослідження клініко-імунологічних, гормональних та електрофізіологічних показників у хворих на хронічний набутий токсоплазмоз.

Матеріали та методи. Обстежено у динаміці 100 хворих на ХНТ (44 чоловіків та 56 жінок) у віці від 16 до 55 років (90 % хворих у віці до 40 років).

Для порівняння та контролю обстежено 15 чоловіків та 20 жінок відповідного віку. Наявність ХНТ у хворих та його відсутність у контрольній групі, а також відсутність синдромоподібних захворювань (грип, гострі респіраторні захворювання, гепатит та інші) в обох групах суворо верифіковано.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, всім хворим проводилося ультразвукове сканування внутрішніх органів.

Для оцінки стану імунної системи досліджували клітинний та гуморальний імунітет. З метою підвищення інформативності показників гуморального імунітету, крім визначення у крові рівня імуноглобулінів класу А, М, G, визначали їх процентний вміст та обчислювали сумарні імуноглобуліни, а також співвідношення Ig G до Ig A.

Виходячи з того, що при ХНТ у формуванні реакції організму у відповідь на інвазію важливу роль відводять лімфоцитам [11, 12], як інтегральному показнику функціонування імунної системи, визначали не просто кількість лімфоцитів, а проводили якісну оцінку структури співвідношення форм індексу інтоксикації (ЛІІ) [13, 14].

Виходячи з того, що біоелектрична активність головного мозку адекватно відображає його функціональний стан як в цілому, так і окремих його структур [15, 16], для оцінки стану центральної нервової системи (ЦНС) проводили електроенцефалографічне обстеження (ЕЕГ) у всіх стандартних відведеннях із застосуванням функціональних навантажень (світло та трихвилинна гіпервентиляція), а також ЕХО-ЕЕГ. При аналізі отриманих результатів оцінювали не просто той чи інший показник, а отримані дані в сукупності, що дозволило встановити особливості їх співвідношень в кожного хворого.

Усі отримані дані статистично опрацьовані із застосуванням спеціальної програми. У ряді випадків використовувався метод статистичного аналізу із за-

стосуванням критерію χ^2 . Враховуючи, що середні значення багатьох показників істотно не відрізнялися від прийнятої норми, був застосований найбільш інформативний у подібних випадках спосіб – аналіз частоти зустрічальності порушень показника у відсотках [17]. Критичний рівень достовірності становив $P < 0,05$.

Внаслідок клініко-лабораторного обстеження у всіх хворих було встановлено загострення ХНТ.

Тривалість захворювання у 12 з них не перевищувала 1 року, 34 особи вважали себе хворими протягом 1–2 років, а решта 54 хворих були інвазовані 3–6 років тому.

При аналізі суб'єктивних клінічних симптомів встановлено, що лише у 3-х із 100 обстежених хворих не було скарг, та ХНТ у них було виявлено під час огляду окуліста.

У всіх трьох був діагностований хоріоретиніт та увеїт. У решти хворих відзначалися різноманітні скарги у різному поєднанні. Найчастіше хворі скаржилися на підвищену стомлюваність та зниження працездатності (95 осіб), головний біль (86 осіб), запаморочення (67 осіб), зниження пам'яті (51), артралгії та міалгії (56 та 51 відповідно), судомні скорочення м'язів (32 особи). При об'єктивному обстеженні у 74 осіб було відзначено субфебрилітет, у 79 — лімфоденопатія різного ступеня вираженості, у 93 осіб пальпувалася печінка, у 18 з них — відзначалася спленомегалія. При ультразвуковому скануванні виявлено помірне збільшення печінки у 93 хворих. У 19 із них відзначалося збільшення селезінки.

Хореоретиніт був виявлений у 26 хворих, який у 10 із них поєднувався з увеїтом. У 10 із 26 хворих також поряд зі свіжими осередками були виявлені старі осередки. Порушення серцево-судинної системи у вигляді дифузних змін у міокарді, що поєднуються з порушенням провідності та/або розладом ритму, виявлено у 84±4% хворих.

У клінічному аналізі крові у 60±5% хворих відзначався лімфоцитоз, а у 52±5% — незначна (від 5% до 9%) еозинофілія.

На відміну від еозинофілів ЛПІ був частіше змінений: у 46±5% ЛПІ був підвищений, у 29 5% — знижений і лише у чверті хворих залишався в межах норми. Було встановлено, що чим нижчий вміст еозинофілів у крові, то вище ЛПІ. Підвищення ЛПІ при низькому рівні еозинофілів свідчить про переважання мононуклеарної реакції у відповідь на інвазію.

Таким чином, визначення ЛПІ дозволило уточнити характер і спрямованість змін у крові, що відображають динамічність реакції макроорганізму у відповідь.

Зміни Т-і В-клітинного імунітету поєднувалися у різних варіантах.

Середні показники клітинного імунітету були в межах норми, однак за частотою змін було встановлено, що CD3 в межах норми були у 68 хворих, а у 32 були нижче норми. Т-активні лімфацити майже в рівній кількості хворих були в межах норми та підвищені (у 48 та 52 хворих відповідно). CD 8 у межах норми знаходилися у 52 хворих, а у 48 хворих на CD8

були підвищені. У той час як CD4 тільки у 16 були в межах норми, а у 84 хворих — знижені. Показник їх співвідношення (IPI) в більшості хворих перебував у межах норми, а в 40 осіб було знижено.

В-лімфоцити (CD19) частіше знаходилися в межах норми і тільки у 1/3 хворих були нижчими за норму. Зміни Т- і В-клітинного імунітету поєднувалися в різних варіантах і свідчать про те, що у відповідь на інвазію відбувається складна перебудова взаємодії між цими системами, що забезпечує різноманітність імунної відповіді та відображає різний ступінь порушення імунної реактивності та зниження резистентності у хворих на ХНТ.

У розвитку реалізації імунної відповіді поряд із клітинним імунітетом відбуваються і різноспрямовані зміни гуморального імунітету. На відміну від середніх значень, які достовірно не відрізняються від норми, процентний вміст Ig G та Ig M частіше був зниженим (у 66±5% і 70±5% хворих відповідно), а Ig A — у 94±2% хворих частіше був підвищеним, що призвело до зниження показника Ig G/Ig A у 68±5% хворих.

Завдяки різноспрямованій зміні рівня імуноглобулінів сумарний їх вміст у 64±5% знаходився в межах норми, і лише у 36±5% хворих значно перевищував норму. Зміни процентного вмісту імуноглобулінів, а також зниження показника ставлення IgG до IgA у хворих на ХНТ свідчить про дисбаланс сироваткових імуноглобулінів, що є однією з ознак імунодефіциту.

Зміни ЛПІ, дисбаланс імунологічних показників, кількісні та функціональні зміни лімфоцитів, порушення нормальних співвідношень клітинних популяцій, дисімуноглобулінемія свідчать про різний рівень порушення імунологічної реактивності та зниження резистентності організму при ХНТ.

Це узгоджується з думкою про розвиток імунної депресії при більшості паразитозів [8]. Дисбаланс та дискоординація взаємодії імунологічних показників можуть призвести до різноманітних дефектів імунітету, що зумовлює, мабуть, різноманітність клініко-імунологічних проявів при ХНТ.

Аналіз ЕЕГ показав, що біоелектрична активність головного мозку в межах норми знаходилася лише у 6±2% хворих. Зміни ЕЕГ, що свідчать про порушення функціонального стану ЦНС, спостерігалися у 96±6% хворих.

Ці зміни у 80±4% хворих проявлялися в дифузних порушеннях чергування і просторового розподілу основних ритмів. На фоні дезорганізації ритмів у 49±5% хворих періодично виникали розряди епілептичної активності переважно у скроневих та скронево-тім'яних відведеннях. У 68±5% хворих були періодичні спалахи високовольтних однотипних повільних хвиль одночасно у всіх відведеннях без просторової відмінності з обох сторін.

У відповідь на трихвилинну гіпервентиляцію у більшості хворих на ЕЕГ посилювалася десинхронізація та дизритмія, підвищувалася частота розрядів загострених хвиль та комплексів пік-хвиля, а також спалахів білатеральної високоамплітудної повільної активності.

При фотостимуляції відмічалось просторове переміщення низьких частот у передні відділи мозку. У $25 \pm 4\%$ хворих була відсутня реакція на застосовувані подразники або вона була перевернута.

Порушення реактивності також як і характер змін фонової ЕЕГ свідчать про дифузні порушення функціонального стану головного мозку з переважним розладом функцій серединних структур (діенцефально-стовбурових та лімбіко-ретикулярних) головного мозку.

Зміни ЕХО-ЕЕГ у $91 \pm 3\%$ хворих свідчили про розширення шлуночкових систем мозку та наявність внутрішньочерепної лікворної гіпертензії. Лише у $9 \pm 3\%$ хворих ЕХО-ЕЕГ була в межах норми.

Найчастіше ураження гіпоталамічної області та середнього мозку при ХНТ узгоджується з описаним тропізмом токсоплазм до клітин ретикуло-ендотеліальної системи та хоріоїдальної тканини [5, 10]. Крім того, переважне ураження серединних структур мозку дозволяє припустити, що субфебрилітет при ХНТ, обумовлений не тільки і не стільки інтоксикацією, як вважають багато дослідників, а порушенням центральної регуляції. Це підтверджується нашими дослідженнями. У 26 хворих, які не мали зміни на ЕЕГ, характерні для ураження діенцефально-стовбурових структур, субфебрилітет був відсутній.

Виходячи з того, що характер перебігу ХНТ визначається станом імунітету макроорганізму [9], а ЛП розцінюється як інтегральний показник функціонування імунної системи, з метою виявлення закономірностей, що дозволили б виділити критерії оцінки тяжкості перебігу ХНТ у 97 хворих, всі клініко-лабораторні та інструментальні дослідження були поділені на 3 групи залежно від характеру зміни ЛП.

До першої групи увійшли 40 хворих, у яких ЛП перевищувало норму, до другої — 22 хворих з ЛП в межах норми, і до третьої — 25 хворих з ЛП значно нижче норми.

Було проведено порівняння частоти зміни характеру показників, що вивчаються у виділених групах (для порівняння включалися вимірювані або інструментально підтверджені показники).

Порівняльний аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що багато показників, що вивчаються, змінювалися однаково часто у всіх хворих.

У той же час деякі показники імунітету (CD3, IPI, сумарні імуноглобуліни), еозинофіли крові та функ-

ціональний стан ЦНС (зміна ЕЕГ за діенцефально-стволовим типом) з високим ступенем достовірності відрізнялися у хворих першої та третьої груп. Ці зміни поєднувалися із достовірними відмінностями деяких клінічних симптомів (субфебрилітет, зміни ЕКГ).

Проведене дослідження показало, що при ХНТ відбувається складна перебудова функціонального стану основних інтегративних та регулюючих систем (ЦНС та імунної), що забезпечує різноманіття реакції у відповідь на інвазію.

Залежно від характеру та ступеня тяжкості дискоординації інтегральних систем можна виділити 3 основних типи реагування.

Виявлені відмінності у зміні показників, що вивчаються, у хворих різних груп є об'єктивним відображенням характеру і ступеня порушення захисно-приспосувальних реакцій і резистентності організму у відповідь на інвазію.

Саме ці реакції можуть стати патогенетичною основою для розвитку різних функціональних порушень та ушкоджень органів та систем та їх клінічних проявів. А показники можуть бути критеріями оцінки тяжкості захворювання, а також прогнозування її подальшого перебігу.

Найнесприятливішим є поєднання низького ЛП зі зниженими показниками CD3 і IPI та підвищенням сумарних імуноглобулінів, коефіцієнта напруги та змінами ЕЕГ.

З цього випливає, що лікувальні заходи мають проводитися диференційовано з урахуванням можливих патогенетичних порушень та клінічних ситуацій.

Висновки:

1. При ХНТ реакція організму хазяїна у відповідь на інвазію має різний перебіг залежно від початкового стану захисно-приспосувальних можливостей організму, які є одним із визначальних факторів хазяїно-паразитарних відносин та клінічних проявів цього захворювання.

2. Опорними критеріями, що визначають адаптаційно-компенсаторні можливості організму при ХПТ є ЛП, CD3, IPI, сумарні імуноглобуліни, коефіцієнт напруги, порушення ЕЕГ за діенцефально-стволовим типом, що дозволяють з високою ймовірністю судити про тяжкість захворювання та характер його подальшого перебігу.

Список використаної літератури

- Chemoh W. Toxoplasma gondii infection: What is the real situation? W. Chemoh, N. Sawangjaoren, V. Nissapatorn [et al.]. *Exp Parasitol*. 2013. N 135 (4). P. 9–13.
- Abd El-Rehim El-Henawy A. Is toxoplasmosis a potential risk factor for liver cirrhosis? A. Abd El-Rehim El-Henawy, A. Abdel-Razik, S. Zakaria [et al.]. *Asian Pac J Trop Med*. 2015. Oct; 8(10). P. 784–91. doi: 10.1016/j.apjtm.2015.09.003
- Colosi H. A. Influence of Toxoplasma gondii Infection on Male Fertility: A Pilot Study on Immunocompetent Human Volunteers. H. A. Colosi, B. Jalali-Zadeh, I. A. Colosi, [et al.]. *Iran J Parasitol*. 2015. Jul-Sep;10(3). P. 402–9.
- Dalimi A. Latent Toxoplasmosis and Human. A. Dalimi, A. AbdoliIranian. *J Parasitol*. 2012. Vol. 7. N 1. P. 1–17. Режим доступу: <http://ijpa.tums.ac.ir>
- Dukaczewska A. Experimental Models of Ocular Infection with Toxoplasma Gondii. A. Dukaczewska, R. Tedesco, O. Liesenfeld. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2015. Dec 4;5(4). P. 293–305. doi: 10.1556/1886.2015.00045. eCollection 2015 Dec.
- Ferreira A. I. C. Risk factors for ocular toxoplasmosis in Brazil. A. I. C. Ferreira [et al.]. *Epidemiol. Infect*. 2014. 142. P. 142–148. doi:10.1017/S0950268813000526.

7. Бодня К.І. Порушення процесів адаптації та їх корекція при хронічному описторхозі. Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.13. Київський науково-дослідний інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського. Київ, 1999. 42 с.
8. Bonfa G. CCR5 Controls Immune and Metabolic Functions during *Toxoplasma gondii*. G. Bonfa, L. Benevides [et al.]. *Infection*. PLoS ONE. 2014. 9 (8). e104736. doi:10.1371/journal.pone.0104736
9. Dlugonska H. Immunity in *Toxoplasma gondii* infections. H. Dlugonska. *Post. Hig. Med. Dosw.* 2000. Vol. 54, N 1. P. 53–65.
10. Flatt A. Seroprevalence and risk factors for toxoplasmosis among antenatal women in London: a re-examination of risk in an ethnically diverse population. A. Flatt, N. Shetty. *Eur J Public Health*. 2013. 23 (4). P. 648–52. doi: 10.1093/eurpub/cks075.
11. Походенько-Чудакова І.О., Сурін А.В. Интегральные индексы интоксикации при одонтогенных синуситах верхнечелюстной пазухи. Современное состояние вопроса. (Аналитический обзор литературы). Экспериментальная та клінічна стоматологія. 2018. № 2 (3). С. 15–18.
12. Сурін А.В., Походенько-Чудакова І.О. Информативность интегральных индексов интоксикации у пациентов с хроническим одонтогенным синуситом верхнечелюстной пазухи. Український журнал медицини, біології та спорту. Том 3, № 6 (15). С. 234–239.
13. Амбарцумян Р.Г., Бекбергенів Б.М. Определение лейкоцитарного индекса интоксикации в препаратах крови с зонной сухой красителя. Лаб. дело. 1986. № 9. С. 534–535.
14. Сипливій В.А., Конь Е.В., Евтушенко Д.В. Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита. Клінічна хірургія. 2009. № 9. С. 21–26.
15. Кудратова, Н., Умарова, М., Джурабекова, А., & Абдуллаева, Н. (2017). Электроэнцефалография в норме и при эпилепсии в различных возрастных группах. Журнал проблемы биологии и медицины, (4 (97), 56–60. извлечено от https://inlibrary.uz/index.php/problems_biology/article/view/3269
16. Kumar G. G. Eccentric target sign in cerebral toxoplasmosis: neuropathological correlate to the imaging feature. G.G. Kumar, A. Mahadevan, A.S. Guruprasad [et al.]. *J Magn Reson Imaging*. 2010. 31 (6). P. 1469–1472. doi: 10.1002/jmri.22192.
17. Генес В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. М.: Наука, 1967. 208 с.

Показники імунітету і функціонального стану центральної нервової системи при хронічному набутому токсоплазмозі

Проф. К.І. Бодня¹, Ю.В. Танчук²

¹ Харківський національний медичний університет

² КНП ХОР Обласна клінічна інфекційна лікарня

Вперше при хронічному набутому токсоплазмозі виявлено закономірності змін у співвідношенні показників імунітету — лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), CD3, імунорегуляторний індекс (ІРІ), сумарні імунoglobulіни, адаптаційно-компенсаторних реакцій (коефіцієнт напрути) та функціонального стану центральної нервової системи (ЦНС) — зміни електроенцефалографічне дослідження (ЕЕГ) за стовбурово-діенцефальним типом — за допомогою доступних інформативних методів, що дозволили оцінити тяжкість перебігу, намітити лікування та прогнозувати результат захворювання, не вдаючись до складних методів дослідження. Встановлено, що хазяїно-паразитарні відносини та клінічні прояви при хронічному набутому токсоплазмозі багато в чому залежать від захисно-приспосувальних реакцій та компенсаторних можливостей організму людини.

Ключові слова: токсоплазмоз, показники імунітету, центральна нервова система, адаптаційні реакції, компенсаторні можливості, хазяїно-паразитарні відносини.

Indicators of immunity and functional state of the central nervous system with chronic acquired toxoplasmosis

Prof. K.I. Bodnia¹, Yu.V. Tanchuk²

Kharkiv National Medical University

KNP CHOR Regional Clinical Infectious Disease Hospital

For the first time, patterns of changes in the ratio of immunity indicators were revealed in chronic acquired toxoplasmosis — leukocyte intoxication index (LII), CD3, immunoregulatory index (IRI), total immunoglobulins, adaptive and compensatory reactions (tension coefficient) and functional state of the central nervous system (CNS) — changes in electroencephalographic research (EEG) according to the

stem-diencephalic type — with the help of available informative methods, which allowed to assess the severity of the course, plan treatment and predict the outcome of the disease, without resorting to complex research methods. It has been established that the host-parasite relationship and clinical manifestations in chronic acquired toxoplasmosis largely depend on the protective and adaptive reactions and compensatory capabilities of the human body.

Keywords: toxoplasmosis, indicators of immunity, central nervous system, adaptive responses, compensatory possibilities, host-parasite relations.

Контактна інформація: Бодня Катерина Ігорівна —
професорка кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб,
паразитології, фтизіатрії та пульмонології
Харківського національного медичного університету,
м . Харків, 61022, пр . Науки, 4, +380 67 956 75 78; +380 50 343 73 43

Стаття до редакції надійшла 13.12.2022 р .