

*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.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У зв'язку з цим видається важливим вивчення взаємозв'язків окремих ланок імунітету, що є необхідним для пошуку способів оцінки тяжкості перебігу, прогнозування наслідків, розробки перспективних методів лікування, що здатні впливати на результати хвороби.

Метою дослідження стало вивчення динаміки прозапальних цитокінів – ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$  у сироватці крові хворих на ТМ.

### Пацієнти і методи

Під нашим спостереженням знаходилося 38 пацієнтів із ТМ. Клінічний діагноз встановлювали на підставі комплексної оцінки, що включала дані епідеміологічного анамнезу, клінічної картини захворювання, об'єктивного огляду хворих і лабораторних аналізів; діагноз підтверджувався мікроскопією крові з виявленням у мазках *Pl. falciparum*. Хворі були з категорії миротворців, що знаходилися в Ліберії (Західна Африка) і поступали на лікування у 1-2-у добу від початку хвороби. Залежно від тяжкості перебігу форми середньої тяжкості було діагностовано у 27 осіб, тяжкі – у 11. Крім того, вперше на ТМ хворіли 28 осіб, повторно – 10.

Проаналізувавши структуру повторних випадків, ми встановили, що у 8 із 10 випадків відзначався середньотяжкий перебіг ТМ та лише у 2 – тяжкий. При «первинній» ТМ середньотяжкі форми були відзначені у 19 пацієнтів, тяжкі – у 9. Таким чином, тяжкі форми зустрічалися у кожного третього пацієнта, який хворів на ТМ вперше, а у випадку повторного захворювання – тільки у кожного п'ятого.

З 1-го дня госпіталізації хворим призначали дериват артемізину артеметр, внутрішньом'язово за наступною схемою: у 1-й день – 160 мг однократно, на 2-5-й дні – по 80 мг один раз на добу. Також призначали ще доксициклін по 100 мг 2 рази в день. Після закінчення основної терапії хворі однократно приймали фансидар (3 таблетки).

Комплексне обстеження пацієнтів разом із загальноприйнятими клінічними та лабораторними дослідженнями включало визначення в сироватці крові вмісту фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну 1b (ІЛ-1b). Показники ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1b вивчали на 1-й, 4-й та 7-й дні перебування в стаціонарі.

Дослідження рівня цитокінів проводили методом ІФА з використанням комерційних тест-систем фірми «Вектор-бест» (Росія), вираховували на рідері PICON (Німеччина). Розрахунки кількості цитокінів проводили шляхом побудови калібрувальної кривої за допомогою комп'ютерної програми і виражали в пг/мл. Групу порівняння склали 23 практично здорових особи, яких можна порівнювати за віком.

### Результати досліджень та їх обговорення

Вміст прозапального цитокіну ІЛ-1b у сироватці хворих на ТМ був вірогідно ( $p < 0,05$ ) підвищеним у періоди розпалу (1-й та 4-й дні госпіталізації) та ранньої реконвалесценції (7-й день), тобто протягом перебування в стаціонарі (табл. 1).

У перший день госпіталізації (1-2-й дні хвороби) існувала вірогідна різниця ( $p < 0,05$ ) показників цитокіну ІЛ-1b у хворих із середньотяжкими та тяжкими формами захворювання, причому у перших середнє значення цього показника було вищим. На 4-й день госпіталізації (4-5-й дні хвороби) у хворих із середньотяжким перебігом хвороби відбувалося стрімке зростання вмісту цитокіну ІЛ-1b у сироватці, в той час як при тяжкому – підвищення відбувалося повільніше. Тому різниця показників між ними також була достовірною ( $p < 0,05$ ).

У період ранньої реконвалесценції (7-й день госпіталізації; 7-8-й дні хвороби) в обох групах хворих на ТМ показники ІЛ-1b були високими, але вірогідної різниці між ними вже не було ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 1

Вміст цитокіну ІЛ-1b (пг/мл) у сироватці крові у хворих на тропічну малярію ( $M \pm m$ )

Перебіг/кратність захворювання	День госпіталізації/ хвороби		
	1-й / 1-2-й	4-й / 4-5-й	7-й / 7-8-й
Середньої тяжкості	5,55 $\pm$ 0,43*	16,94 $\pm$ 1,23*	15,73 $\pm$ 1,79*
Тяжкий	3,39 $\pm$ 0,63* °	4,52 $\pm$ 0,71* °	18,81 $\pm$ 1,42*
Вперше	3,10 $\pm$ 0,76*	6,25 $\pm$ 1,31*	17,41 $\pm$ 2,12*
Повторно	6,48 $\pm$ 0,47* °°	14,21 $\pm$ 2,32* °°	13,97 $\pm$ 1,56*
Контроль	0,44 $\pm$ 0,14		

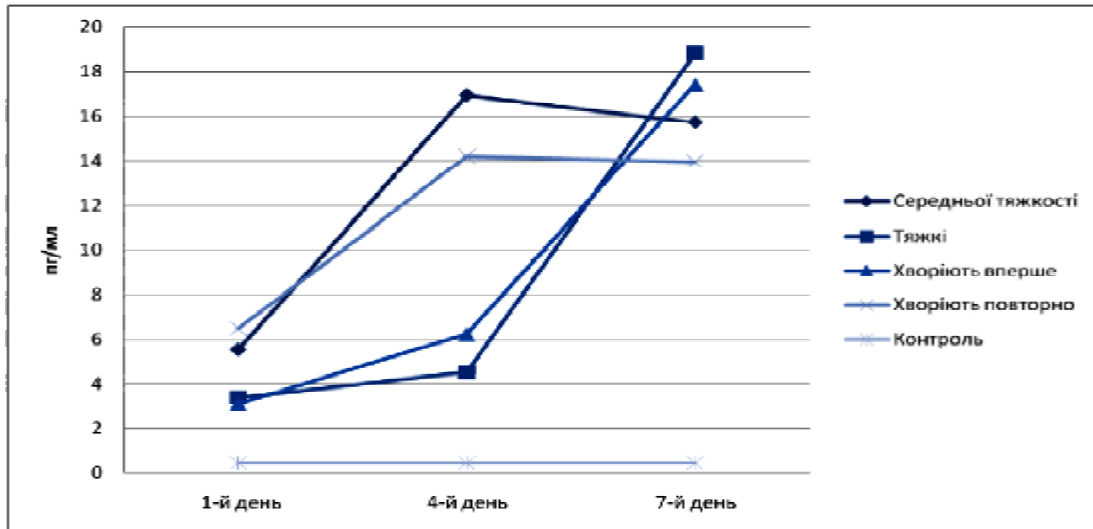
Примітки (тут і далі): \* – вірогідність ( $p < 0,05$ ) різниці показників порівняно з контрольною групою; ° – між середньотяжкими і тяжкими формами; °° – між тими, які хворіли на ТМ вперше, і тими, що хворіли повторно.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Схожу динаміку показників цитокіну ІЛ-1b було відзначено і в іншій категорії хворих – тих, хто хворів на ТМ вперше, та тих, хто хворів повторно.

Характер змін вмісту цитокіну у пацієнтів, що хворіли вперше, був схожий на такий, який відзна-

чався при тяжких формах захворювання. Відповідно, зміни показників при повторних захворюваннях нагадували такі при середньотяжких формах (мал. 1).



Мал. 1. Динаміка ІЛ-1b у хворих на тропічну малярію.

У період розпаду динаміка вмісту ФНП-α у сироватці крові у хворих на ТМ (табл. 2) дещо відрізнялася від показників ІЛ-1b. Вона характеризувалася стрімким зростанням рівня ФНП-α вже з перших днів хвороби. Найвищим цей показник був на 4-й день госпіталізації ( $p < 0,05$  з контролем), але вірогідної різниці в групах не відзначалося ( $p > 0,05$ ), хоча слід зазначити, що показники у хворих із тяжкими формами та тих пацієнтів, що хворіли вперше, були вищими.

У період ранньої реконвалесценції (7-й день госпіталізації; 7-8-й хвороби) у групах показники ФНП-α мали тенденцію до зниження, але залишалися підвищеними порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Саме в ці строки хвороби було встановлено вірогідну ( $p < 0,05$ ) різницю між показниками тих, що хворіли на ТМ вперше, і тими, що хворіли повторно.

Таблиця 2

Вміст цитокіну ФНП-α (пг/мл) у сироватці крові у хворих на тропічну малярію

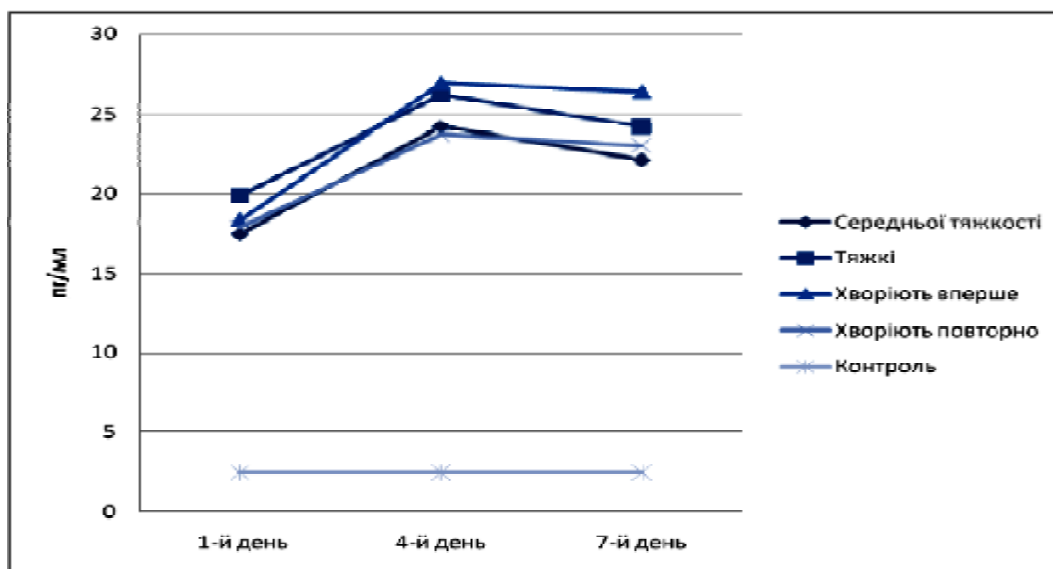
Перебіг/кратність захворювання	День госпіталізації / хвороби		
	1-й / 1-2-й	4-й / 4-5-й	7-й / 7-8-й
Середньої тяжкості	17,45±2,39*	24,18±2,49*	22,15±1,47*
Тяжкі	19,84±2,85*	26,23±1,61*	24,23±1,64*
Вперше	18,31±2,14*	26,94±1,45*	26,41±1,11*
Повторно	17,87±1,96*	23,75±2,18*	23,04±1,01* °°
Контроль	2,48±0,82		

Відобразивши динаміку ФНП-α на графіку (мал. 2), ми встановили, що її характер в усіх групах хворих був схожим.

Таким чином, нами було встановлене підвищення вмісту в сироватці крові хворих на ТМ про-

запальних цитокінів ФНП-α та ІЛ-1b протягом періодів розпаду та ранньої реконвалесценції. Зростання зазначених показників уже в гострому періоді свідчило про розвиток імунної відповіді Th1-типу. Такий напрямок імунного захисту при-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Динаміка ФНП-α у хворих на тропічну малярію.

зводить до активізації цитотоксичних Т-лімфоцитів, які беруть участь у відповіді на локалізованих внутрішньоклітинно паразитів [8, 9]. Слід зазначити, що підвищення вмісту ІЛ-1b та ФНП-α в період розпалу свідчить про формування активного протипаразитарного захисту, тому що саме ці цитокіни забезпечують активацію нейтрофілів, цитотоксичних лімфоцитів, НК-клітин, підвищують експресію рецепторів, що опосередковують фагоцитоз, сприяють міграції імунокомпетентних клітин до вогнища запалення. Саме так проявляється яскраво виражена протипаразитарна активність цитокінів ФНП-α та ІЛ-1b [1, 2].

Можна припустити, що особливу роль у патогенезі формування тяжкості при ТМ відіграє ІЛ-1b. Його швидке підвищення (в 3 і більше рази) у перші дні хвороби знижувало тяжкість її перебігу, в той час як у пацієнтів із тяжкими формами зростання рівня ІЛ-1b у сироватці крові відбувалося значно повільніше.

Th1-шляхом можна пояснити розвиток слабого та нетривалого гуморального імунітету у хворих на ТМ, адже відомо, що формування гуморальної імунної відповіді відбувається за Th2-типом [3, 9].

Таким чином, проведене дослідження підтверджує, що малярія є імунопатологічним захворюванням, яке характеризується порушенням низки імунорегуляторних механізмів із різним ступенем виразності та спрямованості. Показана

важлива роль прозапальних цитокінів (ФНП-α та ІЛ-1b) у патогенезі ТМ.

### Висновки

1. У хворих на тропічну малярію розвиток імунної відповіді відбувається Th1-шляхом, тобто через клітинну ланку імунітету, про що свідчить зростання рівнів ФНП-α та ІЛ-1b у сироватці крові.

2. Швидке підвищення рівня ІЛ-1b у сироватці крові в перші дні ТМ зменшує тяжкість хвороби, сприяє формуванню доброякісного перебігу.

### Література

1. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication / [B.M. Greenwood, D.A. Fidock, D.E. Kyle et al.] // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118. – P. 1266-1276.
2. Clinical and Laboratory Features of Human Plasmodium knowlesi Infection / [C. Daneshvar, T.M.E. Davis, J. Cox-Singh et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49. – P. 852-860.
3. Perlmann P. Malaria and the Immune System in Humans: Malaria Immunology / P. Perlmann, M. Troye-Blomberg // Chem. Immunol. (Basel, Karger). – 2002. – Vol. 80. – P. 229-242.
4. Махнев М.В. Особенности начала клинического течения малярии у военнослужащих, прибывших в тропики из немалярийных регионов / М.В. Махнев, А.В. Махнев // Воен.-мед. журн. – 2004. – № 7. – С. 26-34.
5. Трихліб В.І. Тяжкий перебіг тропічної малярії / В.І. Трихліб, В.Ф. Сморгунова // Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці: Матеріали наук.-практ. конф. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – С. 295-297.
6. Шкурба А.В. Особенности течения тропической малярии, ее осложнений и их лечение / А.В. Шкурба, П.А. Овчаренко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 5-6. – С. 15-20.

7. Ходжаева Н.М. Цитокиновый профиль при малярии у детей / Н.М. Ходжаева, Н.Ф. Файзулов, А.К. Токмалаев // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2008. – № 4. – С. 22-26.

8. Clusters of cytokines determine malaria severity in Plasmodium falciparum-infected patients from endemic areas of Central India / [D. Prakash, C. Fesel, R. Jain et al.] // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194, N 2. – P. 198-207.

9. Schofield L. Immunological processes in malaria pathogenesis / L. Schofield, G.E. Grau // Nat. Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 5. – P. 722-735.

## PROINFLAMMATORY CYTOKINES DYNAMICS IN PATIENTS WITH TROPICAL MALARIA

O.K. Polukchy, V.I. Trykhlil, V.V. Kondratiuk, S.B. Pavlov

**SUMMARY.** *The role of proinflammatory cytokines tumor necrosis factor – alpha and interleukin 1b in the pathogenesis of tropical malaria. It is established that the development of the immune response occurs at Th 1-type immune response, ie activation of cellular immunity. Found a direct relationship of severity of illness indicator of the level of IL-1b.*

**Key words:** tropical malaria, proinflammatory cytokines.

Отримано 30.12.2011 р.

© Васильєва Н.А., Шкільна М.І., 2013  
УДК 616.993.1/616.995.132.8-085/-097

**Н.А. Васильєва, М.І. Шкільна**

## ПОЄДНАНА ПАРАЗИТАРНА ІНВАЗІЯ АСКАРИДОЗ І ЛЯМБЛІОЗ: ОСОБЛИВОСТІ ІМУНІТЕТУ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Проаналізовано перебіг поєднаної інвазії аскаридоз + лямбліоз. Зміни показників клітинного і гуморального імунітету, а також зниження вмісту лізоциму сироватки крові та слини свідчать про подвійний пригнічувальний вплив обох паразитозів на імунний статус пацієнтів. У комплексне лікування цих поєднаних паразитозів слід включати послідовно обидва препарати цілеспрямованої дії – альбендазол та орнідазол.*

**Ключові слова:** аскаридоз, лямбліоз, імунітет, лікування.

Кишкові паразитози є дуже поширеними хворобами у всьому світі, хоча більшість з них у людини перебігає субклінічно і відповідно рідко діагностується [1]. Інтестинальні паразитози негативно впливають на здоров'я, обтяжують перебіг інших хвороб, поглиблюють імунний дисбаланс в організмі пацієнта.

За даними польських авторів, наявність кишкових паразитів встановлено у 21,6 % обстежених, а у дітей і підлітків північно-східного регіону – навіть у 75 %. Серед пацієнтів з відповідною симптоматикою відсоток паразитопозитивних зразків фекалій сягає 80 [1, 2]. Частота виявлення кишкових паразитозів має неухильну тенденцію до підвищення, що пов'язано, можливо, як зі справжнім зростанням захворюваності, так і, скоріш за все, з визначенням контингентів для цілеспрямованого обстеження і покращенням лабораторної діагностики. Так, якщо за 1976-2000 рр. було виявлено аскаридоз у 3,0 % обстежених, то тільки за півроку 2009 р. – вже у 55,8 %, лямбліоз – відповідно в 1,3 та 12,5 % [2, 3]. Інтенсивні показники виявлення паразитозів у Румунії щорічно сягають: аскаридозу – 194 (90-304) випадки на 100 тис. населення; лямбліозу