

УДК:616.98:578.828+615.37+616.993.192.1

Грижак І.Г.

Застосування специфічної імуноглобулінотерапії у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на хронічний токсоплазмоз

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна, ihgryzhak@ukr.net

Резюме. Мета роботи: вивчити ефективність комплексного лікування ВІЛ-інфікованих осіб, які не в стадії СНІДу, із середньо-тяжкою формою токсоплазмозу з використанням азитроміцину та імуноглобуліну людини проти *Toxoplasma Gondii*.

Матеріали і методи дослідження. Під спостереженням перебували 60 ВІЛ-інфікованих осіб в І, II і III клінічній стадії із хронічним токсоплазмозом середньої тяжкості, який не був розцінений як СНІД-індикаторна хвороба. Застосовували імуно-ферментний метод для визначення титрів специфічних протитоксоплазмозових IgG та IgM, а також ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, TNF-2 α , IgM, IgA, IgG. Група пацієнтів І (30 осіб) отримувала азитроміцин всередину в дозі 1,0 гр на добу - 21 день, а II група (30 осіб) - отримувала азитроміцин по 1,0 г/добу - 21 день та імуноглобулін людини від *Toxoplasma Gondii* в дозі 3,0 мл внутрішньом'язово через день, №5.

Результати роботи. Вагомими симптомами токсоплазмозу були: збільшення лімфатичних вузлів (90,0%), субфебрильна температура тіла (63,33%), нейроциркуляторна дистонія (86,67%), помірний гепато-лієнальний синдром (58,33%), слабкість і втомлюваність (81,67%), м'язеві болі (36,67%), міокардит (6,67%), хоріоретиніт (3,33%).

Після курсу лікування в обох групах хворих відзначено позитивні клінічні зміни. Для більш переконливого уявлення ефективності двох схем лікування був застосований умовний бал активності токсоплазмозу (УБАТ). УБАТ представляв середньоарифметичний відсоток шести симптомів (субфебрильна температура, нейроциркуляторна дистонія, слабкість, м'язеві болі, міокардит, хоріоретиніт). До лікування УБАТ становив 46,39 \pm 6,4%, а після лікування він достовірно знизився до 16,67 \pm 6,8% тільки в групі хворих, які отримали азитроміцин і протитоксоплазмозовий людський імуноглобулін (P<0,05).

У всіх хворих виявлено підвищений рівень ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, TNF-2 α . Після курсу лікування із застосуванням азитроміцину та імуноглобуліну відбулося зниження рівнів ІЛ-2 та TNF-2 α до норми, на відміну від пацієнтів, які отримали тільки азитроміцин.

Висновки

1. Застосування специфічного імуноглобуліну людини від *Toxoplasma Gondii* підвищує ефективність лікування азитроміцином ВІЛ-інфікованих осіб, які не перебувають в стадії СНІДу, що хворіли на середньо-тяжку форму токсоплазмозу. Ефективність лікування проявлялась у зменшенні комплексу симптомів токсоплазмозу.

2. Активність прозапальних інтерлейкіну-2 та TNF-2 α , прогизапальних інтерлейкінів-4 та 10 зростали у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на токсоплазмоз. Після лікування із використанням протитоксоплазмозового імуноглобуліну та азитроміцину рівні інтерлейкіну - 2 та TNF-2 α знизилися, що свідчило про завершення запального імунологічного процесу.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, лікування токсоплазмозу, азитроміцин, імуноглобулін проти *Toxoplasma Gondii*.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Первинне зараження призводить до генералізації токсоплазмозової інфекції протягом перших 3-6 тижнів. Після фіксації збудника в органах-мішенях формуються псевдоцисти під тиском імунної системи господаря. Бразидіоїти токсоплазми, перебуваючи в псевдоцистах, практично недосяжні для більшості антипаразитарних засобів та імунологічних препаратів. Антипротозойна терапія латентного токсоплазмозу є необґрунтована через знижений метаболізм бразидіоїтів та недосяжність токсоплазм у псевдоцистах для впливу ліків [4]. Хіміотерапія гострого чи хронічного токсоплазмозу доцільна тому, що відбувається активне внутрішньоклітинне розмноження тахізоїтів і вихід їх в міжклітинний простір. Однак і в цьому разі, доступ хіміопрепаратів до збудника також є обмеженим. Тривалі курси лікування препаратами піриметаміну, сульфаніламідів, тетрациклінів супроводжуються токсичними та можливими тератогенними ефектами, тому їх застосування мусить бути ретельно зваженим [4, 9]. Деякі

антибактерійні засоби здатні створювати високі концентрації у внутрішньоклітинному середовищі і можуть мати велике значення для лікування хронічного токсоплазмозу. Ці препарати належать до групи макролідів та азалідів – кларитроміцин, спіраміцин, азитроміцин, кліндаміцин [5, 6, 7, 12]. У ВІЛ-інфікованих осіб, коли імунодефіцит відсутній або помірний, можливий розвиток субклінічної, легкої чи середньо-тяжкої форми хронічного токсоплазмозу, подібно як у ВІЛ-негативних. Небезпека полягає в тому, що з бігом часу ВІЛ-індукований імунодефіцит поглибитися і будуть усунені перепони для інтенсивного розмноження токсоплазм. У такому разі може відбутися реактивація бразидіоїдів, перетворення їх у тахізоїди із розвитком специфічного токсоплазмозного ураження тканин і органів: хоріоретиніту, лімфаденопатії, гепатиту, міокардиту тощо. Тому у хворих із глибоким імунодефіцитом (CD<100 в 1 мкл крові) спостерігаються важка форма токсоплазмозу у вигляді енцефаліту, пульмоніту, сепсису і часто з летальним наслідком [6]. Хіміотерапія важкої форми токсоплазмозу у хворих на СНІД (церебральний токсоплазмоз) визначається протоколом МОЗ України за 2007 р., яка включає препарати піриметаміну та сульфадіазину. Проте, тільки препарати другого ряду кліндаміцин, азитроміцин, кларитроміцин є доступні в клінічній практиці [7]. Проте, монотерапія менш ефективна, ніж комбінована з використанням двох препаратів. Для підвищення ефективності лікування токсоплазмозу в дорослих та дітей застосовується специфічний імуноглобулін людини проти *Toxoplasma Gondii* [2, 8, 9]. Імуноглобуліни здатні нейтралізувати патогени, блокувати їх адгезію і пенетрацію усередину клітин, і сприяють елімінації мікроорганізмів і, в такий спосіб, часто переривають інфекційний процес. Найважливішою функцією імуноглобулінів є організація клітинно-молекулярних механізмів імунної системи на реалізацію антитілозалежної цитотоксичності у фокусі розмноження токсоплазм. Опсонізовані антитілами трофозоїди та інвазовані клітини розпізнаються макрофагами, природними кіллерами, еозинофілами, які разом із сенсibiliзованими Т-лімфоцитами руйнують уражені клітини та збудники. До того ж, антитіла активують систему комплементу за класичним шляхом, що призводить до руйнування мікроорганізмів та змінених людських клітин шляхом осмотичного лізису [2, 10]. До сьогодні застосування специфічного протитоксоплазмозового імуноглобуліну у ВІЛ-інфікованих хворих поширення не набуло. Крім того, протокол не дає рекомендацій щодо лікування легких та середньо-тяжких форм токсоплазмозу в осіб з I-III стадіями ВІЛ-інфекції [7].

Мета роботи: вивчити ефективність комплексного лікування ВІЛ-інфікованих осіб, які не в стадії СНІДу, із середньо-тяжкою формою токсоплазмозу із застосуванням азитроміцину та імуноглобуліну людини проти *Toxoplasma Gondii*.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням перебували 60 ВІЛ-інфікованих осіб (чоловіків - 24, а жінок - 36) віком 23 - 38 років (в середньому 29 років), але вони не мали стадії СНІДу (44 осіб - з I і II, 16 - з III клінічною стадією ВІЛ-інфекції). У них діагностовано хронічний токсоплазмоз середньої тяжкості. Отримували антиретровірусну терапію (АРТ) 18 осіб упродовж 1-5 років, замісну підтримувальну терапію залежності від опіатів - 7 осіб. Вагітних жінок на час лікування не було. Рівень CD4+Т-лімфоцитів у пацієнтів перебував у межах 290-562 кл в 1 мл крові. Хворі, які отримували АРТ, мали невизначальний рівень вірусного навантаження (<20 РНК копій в 1 мл крові), а особи, які не вживали АРТ, - 32-69 тисяч в 1 мл

крові. Діагностику токсоплазмозу проводили за допомогою тест-систем «Діапрофмед» (Україна) для імуно-ферментного аналізу (ІФА) з визначенням титрів специфічних ІgG та ІgM. Тими ж методами, але з використанням відповідних тест-систем, у хворих виключали наявність цитомегаловірусної, Епштейна-Барр-вірусної інфекцій в активній фазі. У пацієнтів також був виключений туберкульоз як легеневої, так і позалегенової. Методом ІФА з використанням тест систем «Вектор-Бест» (Росія) проводилося визначення імунологічних показників: ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, TNF-2α, ІgM, ІgA, ІgG. Цифровий матеріал оброблений за допомогою програми Exeel, застосовуючи t-критерій Ст'юдента.

Оскільки лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на нетяжкі форми токсоплазмозу, протоколом не передбачено, нами запропоновано схему лікування на основі комплексного застосування азитроміцину та специфічного імуноглобуліну [7, 11]. За схемами лікування хворі із клініко-лабораторними ознаками хронічного токсоплазмозу поділилися на дві групи: І група (30 осіб) отримувала азитроміцин в дозі 1,0 гр на добу 21 день; ІІ група (30 осіб) отримувала азитроміцин по 1,0 г/добу 21 день та імуноглобулін людини проти *Toxoplasma Gondii* в дозі 3,0 мл внутрішньом'язово через день, №5. Клінічний та лабораторний контроль за ефективністю лікування проводили після завершення антибіотикотерапії.

Результати дослідження

Беручи до уваги значні труднощі у клінічній та серологічній діагностиці активної токсоплазмозної інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб, встановлення діагнозу проводилося шляхом визначення ймовірних симптомів хронічного токсоплазмозу та виключення синдромоподібних захворювань [1, 3, 10]. Як впливає з даних, представлених у таблиці 1, помітними симптомами для токсоплазмозу були субфебрильна температура тіла (63,33%), явища нейроциркуляторної дистонії у вигляді головного болю, гіпотонії, неприємних відчуттів в ділянці серця, тахікардії, дратівливості (86,67%), слабкість і втомлюваність (81,67%), помірний гепатолієнальний синдром (58,33%), м'язеві болі (36,67%), електрокардіографічні ознаки кардіосклерозу (31,64%), міокардит (6,67%), хоріоретиніт (3,33%), який поєднувався зі старими рубцевими змінами очного дна після перене-

сеного запалення без анамнезу та дегенерація зорового нерву (1,67%). Важливим рівнем ІgG для діагностики активності процесу вважали титр більшим за 200 Од/мл [3], що реєструвався у всіх пацієнтів. У разі поєднання перелічених 3-х симптомів та при наявності титру антитіл проти токсоплазм ІgG>200 Од/мл була підстава для діагностики хронічного токсоплазмозу середньої тяжкості [10].

Після курсу лікування в обох групах хворих відзначено позитивні клінічні зміни. Актуальною ознакою одужання було зникнення субфебрилітету і тільки в деяких осіб залишилося підвищення температури тіла (у групі І - 20,0% та у групі ІІ - 6,67%), що було пов'язано не тільки з токсоплазмозною інфекцією, але й з іншими опортуністами або патологічними станами, які залишилися на той час нез'ясованими. Зменшилися прояви нейроциркуляторної дистонії, проте у частини вони утримувалися в 46,67% хворих у І групі пацієнтів, натомість, у ІІ групі - тільки в 20,0% ($P_1 < 0,05$). Скарги на слабкість після лікування залишилися у 56,67% пацієнтів у І групі та 20,0% - у ІІ групі ($P_1 < 0,05$); болі у м'язах утримувалися в 13,33% хворих з І групи і в 3,33% - ІІ групи. Зникли симптоми міокардиту у всіх хворих, проте залишилися явища міокардіосклерозу. Тому, після лікування кількість осіб з кардіосклерозом збільшилася до 40,0% в групі І і до 36,67% - у ІІ-й (див. табл. 1). Гепатолієнальний синдром залишився у 35 хворих в обох групах як до, так і після лікування, однак розміри печінки дещо зменшувалися. Практично незмінним залишився симптом полілімфаденопатії, який був пов'язаний не тільки з токсоплазмозом а, насамперед, з ВІЛ-інфекцією. У пацієнта з хоріоретинітом на тлі лікування азитроміцином й імуноглобуліном візуальні ознаки запалення повністю минули наприкінці курсу лікування, а в пацієнта з аналогічною патологією, який отримував тільки азитроміцин, зміни на очному дні утримувалися, що змусило продовжити його лікування до 6-ти тижнів. Визначення ефективності лікування токсоплазмозу, за окремими неспецифічними симптомами, є непереконливою. Тому, була застосована умовна бальна оцінка активного токсоплазмозу в обох групах хворих. Умовний

бал активного токсоплазмозу (УБАТ) був розрахований, як середній відсоток шести актуальних симптомів чи синдромів: субфебрильна температура, явища нейроциркуляторної дистонії, слабкість, м'язеві болі, міокардит, хоріоретиніт (див. табл. 1). Так, показник УБАТ у всій групі пацієнтів до лікування становив 46,39±6,4%, після лікування у І групі хворих він зменшився і становив 23,33±7,7% ($P > 0,05$), а в ІІ групі хворих, які додатково отримали специфічний імуноглобулін - 16,67±6,8% ($P < 0,05$). Зниження УБАТ після лікування відображає ефективність лікування як у І-й, так і ІІ-й групі, але тільки в пацієнтів, які отримали азитроміцин та специфічний імуноглобулін, його зниження було достовірним, порівняно з показником до лікування.

Досліджено динаміку змін імунологічних параметрів таких, як інтерлейкіни 2, 4, 10 і TNF та рівні трьох класів імуноглобулінів (ІgG, ІgM, ІgA) до й після курсу лікування. Порівняно зі здоровими особами, як видно з даних, представлених у таблиці 2, виявлено підвищений рівень ІЛ-2 (4,79±0,33 пг/мл, порівняно з 2,70±0,37 пг/мл у донорів, $P_1 < 0,001$) та TNF-2± (4,22±0,29 пг/мл, порівняно з 1,9±0,44 пг/мл у донорів, $P < 0,001$). Підвищеними були також і

Таблиця 1. Прояви хронічного токсоплазмозу середньої тяжкості у ВІЛ-інфікованих осіб

Симптоматика	До лікування		Після лікування		Після лікування	
	N=60		Група І N=30		Група ІІ N=30	
	абс	%	абс	%	абс	%
1. Полілімфаденопатія	54	90,0±3,9	26	86,67±6,2	25	83,33±6,8
2. Субфебрильна температура тіла	38	63,33±6,2	6	20,0±7,3 $P < 0,001$	2	6,67±4,6 $P < 0,001$
3. Нейроциркуляторна дистонія (головний біль, коливання АТ, біль в ділянці серця, тахікардія, дратівливість)	52	86,67±4,4	14	46,67±9,1 $P < 0,001$	6	20,0±7,3 $P_1 < 0,05$
4. Помірний гепатолієнальний синдром	35	58,33±6,4	16	53,33±9,1	19	63,33±8,8
5. Слабкість	49	81,67±5,0	17	56,67±9,0 $P < 0,05$	6	20,0±7,3 $P_1 < 0,01$
6. М'язеві болі	22	36,67±6,2	4	13,33±6,2	1	3,33±3,3
7. Кардіосклероз	19	31,67±6,0	12	40,0±8,9	11	36,67±8,8
8. Міокардит	4	6,67±3,2	0	0	0	0
9. Хоріоретиніт	2	3,33±2,3	1	3,33±3,3	0	0
10. Залишкові явища після перенесеного хоріоретиніту	2	3,33±2,3	1	3,33±3,3	2	6,67±4,6
11. Дегенерація зорового нерву	1	1,67±0,7	1	3,33±3,3	0	0
УБАТ, %	46,39±6,4		23,33±7,7 $P > 0,05$		16,67±6,8 $P < 0,05$	

Примітки: група І - хворі, які отримували тільки азитроміцин; група ІІ - хворі, які отримували азитроміцин та імуноглобулін проти *Toxoplasma gondii*; УБАТ - умовний бал активності токсоплазмозу; P - достовірність різниці значень даного показника до і після лікування; P₁ - достовірність різниці між значеннями показника в обох групах хворих після лікування

рівні прогизапальних цитокінів: ІЛ-10 ($9,86 \pm 1,14$ проти $6,70 \pm 0,73$ у донорів, $P < 0,01$) та ІЛ-4 ($2,38 \pm 0,34$, порівняно з $0,81 \pm 0,09$ у донорів, $P < 0,001$). Після курсу лікування із застосуванням азитроміцину та імуноглобуліну відбулося зниження рівня ІЛ-2 до норми ($2,37 \pm 0,26$ пг/мл, порівняно із $4,79 \pm 0,33$ пг/мл до лікування, $P_1 < 0,05$, при показнику у здорових осіб – $2,70 \pm 0,37$ пг/мл, $P > 0,05$) та TNF-2 α ($2,20 \pm 0,14$ пг/мл, порівняно із $4,22 \pm 0,29$ пг/мл до лікування, $P_1 < 0,001$, при показнику у здорових осіб – $1,90 \pm 0,44$ пг/мл, $P > 0,05$). Рівень ІЛ-10 та ІЛ-4 достовірних змін після лікування не зазнали. У групі осіб, які отримали тільки азитроміцин, при повторному обстеженні після завершення лікування істотних змін рівнів досліджуваних інтерлейкінів не було – вони залишалися вищими від норми. Порівнюючи показники в обох групах хворих після лікування, виявлено нижчі рівні прогизапальних цитокінів ІЛ-2 ($2,37 \pm 0,36$ проти $4,15 \pm 0,56$, $P_2 < 0,05$) та TNF-2 α ($2,20 \pm 0,14$ пг/мл проти $3,46 \pm 0,39$ пг/мл, $P_2 < 0,001$) у пацієнтів, які отримували додатково імуноглобулін, ніж у пацієнтів, які отримували тільки азитроміцин. Така динаміка прогизапальних показників свідчила про завершення імунологічних реакцій і запалення в локусі активного токсоплазмозного процесу в групі хворих, які отримували азитроміцин та імуноглобулін. Упродовж лікування рівні основних класів імуноглобулінів (IgM, IgG, IgA) не мали суттєвих коливань (див. табл. 2).

Обговорення

У ВІЛ-інфікованих осіб хронічний токсоплазмоз часто реактивується, однак, тяжкість його залежить від ступеня імунодефіциту. У хворих, які не мають глибокої імуносупресії, перебіг цієї патології нагадує перебіг у ВІЛ-негативних пацієнтів. Проведене адекватне лікування хворим має велике значення у профілактиці виникнення тяжкого ураження головного мозку – токсоплазмозного енцефаліту. Застосування антибіотиків, які мають протитоксоплазмозну дію, може бути ефективним, але на тлі імунодефіциту, що поглиблюється, запобігання рецидиву може не вдатися. З метою підвищення якості одужання до схеми лікування токсоплазмозу було включено імуноглобулін людини проти *Toxoplasma Gondii*. В результаті його застосування спостерігалася не тільки більш виразна редукція симптоматики хронічного токсоплазмозу, але також регуляція цитокінового статусу імунної системи у хворих. Підвищені рівні прогизапальних цитокінів ІЛ-2 та TNF-2 α , що спостерігалися у хворих, свідчили про наявність активного імунного запалення у відповідь на активне розмноження токсоплазм в тканинах орга-

нізму. Підвищений рівень прогизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10, яке спостерігається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, створює загальне сприятливе тло для росту збудників-опортуністів [6]. Зменшення активності прогизапальних цитокінів у хворих, які отримували імуноглобулін можна розцінити як важливий критерій повноти одужання, оскільки відображають затухання специфічного запального процесу. Проте, незмінно підвищеними в обох групах пацієнтів залишалися рівні прогизапальних цитокінів – ІЛ-4, ІЛ-10. Маючи потужний пригнічувальний ефект на клітинну специфічну цитотоксичність стосовно клітин, які інфіковані вірусами і паразитами, вони створюють сприятливі умови до подальших рецидивів і прогресування опортуністичних інфекцій, в тому числі й хронічного токсоплазмозу.

Висновки

1. Застосування специфічного імуноглобуліну людини проти *Toxoplasma Gondii* у ВІЛ-інфікованих, які не мали стадії СНІДу, хворих на середньо-тяжку форму токсоплазмозу, підвищує ефективність лікування азитроміцином. Ефективність лікування полягала у зменшенні проявів симптоматичного токсоплазмозу.
2. Активність прогизапальних інтерлейкіну-2 та TNF-2 α , прогизапальних інтерлейкіну-4 та ІЛ-10 на тлі токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих осіб була підвищеною. Після лікування із використанням азитроміцину та протитоксоплазмозного імуноглобуліну рівні інтерлейкіну-2 та TNF-2 α у хворих після лікування знизилися, що свідчило про завершення запальних реакцій.

Перспективи подальших досліджень

Імуноглобуліни проти токсоплазм застосовані пасивно є ефективним засобом лікування тільки в короткочасній перспективі, оскільки після нетривалої циркуляції захисні антитіла зникають. Завдяки складній імунопатології (зниження рівня CD4+ Т-лімфоцитів, утримання високих рівнів прогизапальних та прогизапальних цитокінів) створюється сприятливе тло для подальшої реактивації токсоплазмозу. Тому й надалі потрібно проводити дослідження стосовно пошуку нових засобів для більш корисного впливу на баланс цитокінів імунної системи.

Література

1. Алгоритм діагностики токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку та лікувальна тактика / І.Г. Грижак, Б.М. Дикий, О.Є. Кондрин [та ін.] // Профілактична медицина. - 2012. - №1. - С. 27-30.
2. Бодня Е.И. Иммуноглобулин против *Toxoplasma Gondii* человека: перспективы применения в комплексном лечении токсоплазмоза / Е.И. Бодня, С.С. Коцина, О.В. Боброва. - Харьков, 2011. - 64 с.
3. Бондаренко А.Н. Диагностика токсоплазмоза у беременных / А.Н. Бондаренко, А.А. Бондаренко // Сучасні інфекції. - 2008. - №4. - С. 11-24.
4. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: навчальний посібник [для студ. вищ. мед. навч. закл.] в 3 т. / Ж.І. Возіанова – К.: Здоров'я, 2002. - Т.3. - 2002. - С.285-315.
5. Веселов А.В. Азитроміцин: современные аспекты клинического применения / А.В. Веселов, Р.С. Козлов // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. - 2006, Том 8, №1. - С.18-32.
6. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.І. Аряев [2-ге видання перероб. і доп.] – К.: "Здоров'я", 2004 р. – 636 с.
7. Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків / Затверджено наказом МОЗ України 13.04.2007. - 46 с.
8. Марков І.С. Лікування і профілактика токсоплазмозу препаратом токсобін-специфічним імуноглобуліном людини проти токсоплазм / І.С. Марков // Маг.наук.-практ.конф. і пленуму асоц. Інфекціоністів України (5-6 травня 2004 р., м. Тернопіль). - Тернопіль. - 2004. - С.268-272.
9. Писарева С.П. Применение специфического иммуноглобулина для лечения токсоплазмоза у беременных / С.П. Писарева,

Таблиця 2. Імунологічні показники у ВІЛ-інфікованих хворих до і після лікування хронічного токсоплазмозу

Показники	Групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів			
	Донори n=30	Всі хворі до лікування n=60	Після лікування I група n=30	Після лікування II група n= 30
ІЛ-2 (пг/мл)	2,70±0,37	4,79±0,33 P<0,001	4,15±0,56	2,37±0,36 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
ІЛ-4 (пг/мл)	0,81±0,09	2,38±0,34 P<0,001	1,64±0,90	1,59±0,77
ІЛ-10 (пг/мл)	6,70±0,73	9,86±1,14 P<0,01	6,98±1,81	8,18±2,03
TNF-2 α (пг/мл)	1,90±0,44	4,22±0,29 P <0,001	3,46±0,39	2,20±0,14 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
IgG (г/л)	10,3±3,14	15,72±2,38	16,82±3,81	17,90±3,01
IgA (г/л)	2,51±1,12	2,22±0,50	2,04±0,31	3,17±0,53
IgM (г/л)	2,31±0,37	2,09±0,65	2,05±0,28	2,76±0,27

Примітки: P₁-достовірність різниці показника із аналогічним у донорів; P₂ - достовірність різниці значень показників до і після лікування; P₃ – достовірність різниці значень показників у групах I і II після лікування

С.Н. Толкач, С.К. Литвинов // Здоровье женщины. – 2004. – № 3(19). – С. 1-5.

10. Казмирчук В.Е. Иммуноглобулины и иммуноглобулинотерапия/ В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев. – К.: В-во «Феникс», 2010. – 207 с.

11. Пат. на винахід 106190 Україна МПК (2014.01) А61В 10/00, G01N33/48 (2006.01). Спосіб діагностики токсоплазмозової інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб та визначення терапевтичної тактики за допомогою діагностичної таблиці /Дикий Б.М., Грижак І.Г., Пришляк О.Я., Кондрин О.Є., Остяк Р.С.; заявник патенто-власник ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». - № 2012 12029, заявл. 19.10.2012; опубл. 25.07.2014, Бюл. №14.

12. Toxoplasmosis (Toxoplasma Infection) //Center for Disease Control and Prevention. Resources for Health Professionals [Електронний ресурс]. URL: http://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/health_professionals/index.html#tx

Грижак І.І.

Применение специфической иммуноглобулинотерапии хронического токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных лиц

ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ, Україна, ihryzhak@ukr.net

Резюме. Цель работы. Изучить эффективность комплексного лечения хронического токсоплазмоза средней тяжести у ВИЧ-инфицированных лиц, которые не в стадии СПИДа, с применением азитромицина и иммуноглобулина человека против *Toxoplasma Gondii*.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 60 ВИЧ-инфицированных лиц в I, II и III клинической стадии с хроническим токсоплазмозом средней тяжести, который не рассматривался как СПИД-индикаторный. Методом иммуноферментного анализа определяли титры специфических противотоксоплазменных IgG и IgM, а также ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, TNF-2α, IgM, IgA, IgG. I группа пациентов (30 человек) получала азитромицин вовнутрь в дозе 1,0 г на сутки -21 день, а II группа (30 человек) - азитромицин по 1,0 г / сут - 21 день и иммуноглобулин человека против *Toxoplasma Gondii* в дозе 3,0 мл внутримышечно через день №5.

Результаты работы. Важными симптомами токсоплазмоза были: полилимфаденопатия (90,0%), субфебрилитет (63,33%), нейроциркуляторная дистония (86,67%), умеренный гепатолиенальный синдром (58,33%), слабость и утомляемость (81,67%), мышечные боли (36,67%), миокардит (6,67%), хориоретинит (3,33%).

После курса лечения в обеих группах больных отмечены положительные клинические изменения. Для более убедительной иллюстрации эффективности двух схем лечения был применен условный балл активности токсоплазмоза (УБАТ), представлявший собой средне-арифметический процент шести симптомов (субфебрильная температура, нейроциркуляторная дистония, слабость, мышечные боли, миокардит, хориоретинит). УБАТ до лечения составлял 46,39±6,4%, а после лечения он достоверно снизился до 16,67±6,8% только в группе больных, получивших специфический иммуноглобулин (P<0,05). У всех больных выявлен повышенный уровень ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и TNF-2α. После курса лечения с применением азитромицина и иммуноглобулина произошло снижение уровней ИЛ-2 и TNF-2α к норме, в отличие от пациентов, получивших только азитромицин.

Выводы

1. Применение специфического иммуноглобулина человека против *Toxoplasma Gondii* повышает эффективность лечения азитромицином средне-тяжелой формы хронического токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые находились не в стадии СПИДа. Эффективность лечения заключалась в уменьшении симптоматики токсоплазмоза у больных.

2. Активность провоспалительных интерлейкина-2 и TNF-2α,

противовоспалительных интерлейкина - 4 и 10 на фоне токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных лиц имели повышенную активность. После лечения с использованием протитоксоплазменного иммуноглобулина и азитромицина уровни интерлейкина-2 и TNF-2α у больных снизились, что свидетельствовало о завершении воспалительного иммунологического процесса.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, лечение токсоплазмоза, азитромицин, иммуноглобулин против *Toxoplasma Gondii*.

I.H. Hryzhak

Application of the Specific Immunoglobulin Therapy in The HIV Infected Persons with Chronic Toxoplasmosis

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Abstract. The objective of the research was to study the effectiveness of complex treatment of HIV-infected patients with moderate chronic toxoplasmosis using azithromycin and human immunoglobulin against *Toxoplasma Gondii*. The patients were not at the AIDS stage.

Materials and methods of the research. 60 patients with I, II and III clinical stage of the HIV-infection who had moderate chronic toxoplasmosis were under observation. Moderate form of toxoplasmosis was not considered as AIDS indicator disease. The immunoenzyme method was used to determine titers of specific anti-Toxoplasma IgG and IgM, and IL-2, IL-4, IL-10, TNF-2α, IgM, IgA, IgG.

The I group of patients (30 individuals) received azithromycin inside for 21 days in a dose of 1.0 g/day, and the second group (30 persons) received azithromycin for 21 days in a dose of 1.0 g / day and human immunoglobulin against *Toxoplasma Gondii* every second day number 5 in a dose of 3.0 ml intramuscularly.

Results. Substantial symptoms of the toxoplasmosis included swollen lymph nodes (90.0%), low-grade fever (63.33%), neurocirculatory dystonia (86.67%), moderate hepato-splenic syndrome (58.33%), weakness and fatigue (81.67%), muscle pain (36.67%), myocarditis (6.67%), chorioretinitis (3.33%).

Both groups of patients had positive clinical changes after treatment. The conditional score of toxoplasmosis activity (CSAT) was applied to illustrate the effectiveness of two treatment regimens more clearly. CSAT was the average percentage of six symptoms (fever, neurocirculatory dystonia, weakness, muscle pain, myocarditis, chorioretinitis). Before treatment CSAT constituted 46.39±6.4% and after treatment it decreased significantly to 16.67±6.8% only in patients who received azithromycin and human immunoglobulin against *Toxoplasma Gondii* (P<0.05).

Increased levels of IL-2, IL-4, IL-10, TNF-2α were detected in all the patients before treatment. After course of treatment with azithromycin and immunoglobulin the levels of IL-2 and TNF-2α decreased to normal in contrast to the patients who received only azithromycin.

Conclusions

1. Application of the specific human immunoglobulin against *Toxoplasma Gondii* increased the effectiveness of treatment of moderate chronic toxoplasmosis with the use of azithromycin in the HIV-positive patients not at AIDS stage. The effectiveness of treatment manifested in the decrease in toxoplasmosis symptoms complex.

2. The activity of proinflammatory Interleukin-2 and TNF-2α and anti-inflammatory Interleukins-4 and 10 increased in the HIV-infected persons with toxoplasmosis. After the treatment with azithromycin and human immunoglobulin against *Toxoplasma Gondii* the levels of IL-2 and TNF-2α decreased indicating the completion of immune inflammation process.

Keywords: HIV-infection, toxoplasmosis treatment, azithromycin, immunoglobulin against *Toxoplasma Gondii*.

Надійшла 26.06.2015 року.