

ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ ТОКСОПЛАЗМИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА

Лобзин Ю.В. *, Калинина Н.М. **,
Васильев В.В. *, Сысоев К.А. **

Российская Военно-медицинская академия, Всероссийский центр экстремальной
и радиационной медицины, * - кафедра инфекционных болезней Российской Военно-медицинской академии,
** - Всероссийский центр экстремальной и радиационной медицины

Резюме. До 90 % населения в различных регионах мира инфицированы *Toxoplasma gondii* и переносят латентную форму хронического токсоплазмоза. Реактивация болезни развивается в результате нарушения состояния иммунной системы, в основном – снижения уровня IFN- γ , как показано в экспериментах на животных. Рекомендуемые повторные курсы антипаразитарной терапии не всегда приводят к положительному результату. Выраженная эффективность в клинических условиях токсоплазмина до последнего времени не имела научного обоснования. Обследованы 70 пациентов с признаками обострения хронического токсоплазмоза при отсутствии ВИЧ-инфекции с целью обоснования механизма действия токсоплазмина. Установлено, что обострения токсоплазмоза развиваются на фоне снижения концентрации IFN- γ , что приводит к дифференцировке специфических Th0 в Th2 и к началу цитолиза клеток, инфицированных токсоплазмами. Токсоплазмин, являясь комплексом антигенов токсоплазм, выполняет роль специфического иммуномодулятора, активирует выработку IFN- γ специфическими CD-4⁺, стимулирует дифференцировку Th0 в Th1, а также – микробицидную активность макрофагов в отношении фагоцитированных токсоплазм.

Ключевые слова: токсоплазмоз; иммунология; лечение.

Lobsin Yu.V., Kalinina N.M., Vasilyev V.V., Syssoev K.A.

IMMUNOMODULATION BY TOXOPLASMIN IN CHRONIC TOXOPLASMOSIS TREATMENT

Abstract. Up to 90 percent of worldwide population are infected by *Toxoplasma gondii* in a latent form of chronic toxoplasmosis. The disease reactivation develops due to immune system disturbances, basically the reduced levels of IFN γ (as shown in experiments on animals). Recommended recurrent courses of antiprotozoan therapies do not always lead to positive results. Toxoplasmin is a very effective medicine in clinical conditions but it has not been scientifically proved yet. Seventy patients with the signs of reactivated chronic toxoplasmosis (without HIV) were examined in order to explain some mechanisms of Toxoplasmin action. It has been established, that the reactivation of latent toxoplasmosis develops on the background of reduced concentrations IFN γ that leads to differentiation of Th0 into Th2 and initiates cytolysis of toxoplasma-infected cells. Toxoplasmin (complex of Toxoplasma's antigens) plays a role of specific immunopotentiator, activates IFN γ production by specific CD4⁺, stimulates differentiation of Th0 into Th1 and besides that it activates microbicidal activity of macrophages against engulfed toxoplasmas. (*Med.Immunol.*, 2000, vol.2, N 3, pp 299-304)

Токсоплазмоз – зоонозное протозойное заболевание с преимущественно хроническим латентным течением, протекающее с признаками поражения нервной системы, органов ретикулоэндотелиальной системы, поперечно-полосатой мускулатуры и органа зрения.

Возбудитель - *Toxoplasma gondii* - облигатный внутриклеточный паразит со сложным жизненным циклом, в котором человек и более 300 видов животных и птиц являются промежуточными хозяевами.

Актуальность изучения токсоплазмоза продиктована, в первую очередь, связью данной патологии

с иммунодефицитными состояниями (особенно с ВИЧ-инфекцией). Кроме того, описаны водные и пищевые вспышки заболевания [7]. Учитывая высокую частоту инфицированности населения (от 20 до 90 % в различных регионах мира) и полиэтиологичность иммунодефицитов (в том числе пролонгированная глюкокортикоидная, цитостатическая терапия, воздействие ионизирующего излучения и т.д.), представляется важным исследование причин реактивации латентно протекающего процесса.

Доказано, что характер течения токсоплазмоза определяется состоянием иммунной системы макроорганизма [2]. Острый токсоплазмоз (ОТ) развивается в результате первичного инфицирования ток-

Адрес для переписки:

Лобзин Юрий Владимирович

Тел.: (812) 329-71-65, 248-34-33.

соплазмами неиммунного макроорганизма [4]. Развивающийся при ОТ комплекс приспособительных реакций макро- и микроорганизма заканчивается формированием нестерильного иммунитета.

Многолетняя персистенция возбудителя сопровождается “плавающими” концентрациями специфических антител, продуцируемых клоном антиген-специфических В-лимфоцитов памяти [1]. Эта фаза заболевания называется хроническим токсоплазмозом (ХТ) и является закономерным исходом острого процесса.

Наличие достаточного количества Т- и В-клеток памяти обуславливает отсутствие клинических проявлений заболевания (латентное течение ХТ). Однако в ряде случаев (1-5 % от числа инфицированных) происходит реактивация латентной инфекции [3]. В эту категорию входят “иммуноскомпрометированные” лица, в том числе с вторичными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, а также ятрогении - неконтролируемая антибактериальная, цитостатическая, глюкокортикоидная терапия и т.д.).

Известно, что основная роль в предупреждении активации латентного ХТ принадлежит клеточному звену иммунной системы. Ведущим звеном в предупреждении реактивации является синтез значительного количества интерферона-гамма (ИФН-γ) Т-лимфоцитами, сенсibilизированными антигенами токсоплазм [5].

Начиная с 1958 г. в клинике инфекционных болезней Российской Военно-медицинской академии проводятся исследования различных аспектов ХТ. Внедренный А.П. Казанцевым (1961) метод специфической десенсибилизации токсоплазмином позволяет достичь стойкой ремиссии у 90 % больных после однократного курса. Однако, только в последние годы, появилась возможность исследования состояния иммунной системы больных ХТ с использованием адекватных иммунологических методов.

Цель исследования

Научное обоснование механизма действия токсоплазмينا на основании комплексной оценки результатов клинико-лабораторного и иммунологического мониторинга больных хроническим токсоплазмозом.

Материалы и методы

Обследованы 70 больных с клиническими проявлениями обострения ХТ (реактивация латентной формы ХТ). Диагноз устанавливался на основании наличия клинической картины периода обострения, исключения других синдромосходных заболеваний, обнаружения инфицированности токсоплазмами (наличие специфических IgG к токсоплазмам, выявленных иммуноферментным анализом), выраженной гиперчувствительности замедленного типа к антигенам токсоплазм по результатам внутрикожной пробы с токсоплазмином, разведенным в 10 раз 0,85 % раствором хлорида натрия.¹

У всех больных определяли количество CD4⁺, CD8⁺, В-IgG⁺ (моноклональными антителами по Л.А.-Кожемякину с соавт., 1987), IgG к токсоплазмам (ИФА, тест-система “La Roche”), показатель РТМЛ с токсоплазменным антигеном (по George et Vaughan, 1962 в модификации Ю.И Буланькова с соавт., 1993), “активный” интерферон (далее – IFN-акт), “активный” интерферон-гамма (далее – IFN-γ-акт) и “активный” интерферон-альфа (далее – IFN-α-акт) биологическим методом. Также определяли концентрацию общего IFN-γ (далее – IFN-γ-общ) и интерлейкина-4 (далее – IL-4) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем ООО “Протеиновый контур” (Санкт-Петербург) и “Цитокин” (Санкт-Петербург). Чувствительность метода составила 10 пг/мл. Дополнительно (контрольная группа) обследованы 10 пациентов без клинических проявлений токсоплазмоза в анамнезе (латентная форма ХТ).

Все пациенты распределены на группы в соответствии с эффективностью терапии. Группа 1 – 58 больных с переходом заболевания в латентную фазу (циклическое течение манифестной формы хронического токсоплазмоза), группа 2 – 12 больных с повторным обострением ХТ в течение ближайшего года после лечения (рецидивирующее течение манифестной формы хронического токсоплазмоза). Контрольная группа – 10 клинически здоровых лиц с наличием IgG к токсоплазмам (первично-латентное течение заболевания). Группы сопоставимы по половому, возрастным признакам, характеру питания, социальному статусу, преморбидному фону.

Обследование больных проводили в динамике: в период обострения, непосредственно после проведения иммуномодуляции токсоплазмином (внутрикожно в разведениях с нарастающей концентрацией в общей дозе до 0,3 мл нативного препарата) и через 4 недели после окончания курса лечения. Ни в одном случае не наблюдалось побочных реакций на введение токсоплазмينا. Подробно методика применения токсоплазмينا в лечении ХТ изложена в [1]. Показатели клеточного иммунитета, концентрации активного интерферона также изучали через 3-6 месяцев после лечения.

Для статистической обработки результатов использована программа “Statgraphics pro Win, ver. 3.0” с применением одно- и многовариантного анализа, анализа подгрупп (subsets analysis), сравнения двух выборок (параметрический и непараметрический), а также факторный пошаговый анализ ($p \leq 0,05$, F-to-enter = 4).

¹ Токсоплазмин представляет собой комплекс антигенов наружной поверхности клеточной мембраны *T. gondii* (штамм RH) белковой природы (т. н. SAG), полученный методом водно-эфирной экстракции (Одесское предприятие по производству бактериальных препаратов).

Результаты исследований

Установлено, что в период обострения (табл. 1) у больных ХТ наблюдаются существенные изменения изученных иммунологических показателей (в таблицах X – средняя величина, δ - стандартное отклонение). Так, несмотря на отсутствие достоверных статистических различий у пациентов с циклическим течением болезни по сравнению с рецидивирующим, у первых наблюдаются заметно более высокое содержание CD8⁺, несколько большее количество В-лимфоцитов, продуцирующих IgG (далее – В-IgG⁺). У них

же повышена концентрация специфических IgG (далее – IgG tox), IFN-акт, IFN-α-акт и IL-4. Также отмечается отсутствие IFN-γ-акт, более низкая концентрация IFN-γ-общ и показателя РТМЛ. В сравнении с показателями иммунного статуса при латентной форме ХТ, период обострения (реактивации) при циклическом течении характеризуется статистически достоверным увеличением количества CD8⁺, IFN-α-акт (p<0,05), снижением количества В-IgG⁺ (p<0,05), общего IFN-γ (p<0,01) и IgG tox (p>0,05), а также ростом индекса РТМЛ (на 15 %). У

Табл. 1. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Группы Показатель	Контрольная		Циклическое течение		Рецидивирующее течение	
	X	δ	X	δ	X	δ
CD4 ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,60	0,02	0,66	0,03	0,62	0,03
CD8 ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,33	0,02	0,5*	0,03	0,41*	0,04
В-IgG ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,47	0,06	0,22	0,09	0,18*	0,05
IgG к T. gondii, МЕ/мл	69,4	23,7	52,1	19,6	39,5	19,9
IFN-акт, у.е.	82,9	8,3	51,3	5,53	33,3	2,34
IFN-γ-общ (ИФА), пг/мл	1143,7	134,7	326,9**	58,8	626,3	112,1
IFN-γ-акт, у.е.	0	0	0	0	6,5	2,3
IFN-α-акт, у.е.	82,9	8,3	51,3*	19,6	26,8*	5,7
IL-4, пг/мл	56,3	11,4	162,5	37,6	38,6	11,2
РТМЛ с антигенами токсоплазм, %	72,1	13,6	82,3	7,14	97,7	7,3

*- p<0,05, ** - p<0,01 (сравнение с контрольной группой).

Табл. 2. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСОПЛАЗМИНОМ

Группы Показатель	Контрольная		Циклическое течение		Рецидивирующее течение	
	X	δ	X	δ	X	δ
CD4 ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,60	0,02	0,63	0,04	0,44*/*	0,05
CD8 ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,33	0,02	0,44	0,03	0,38	0,02
В-IgG ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,47	0,06	0,22*	0,03	0,19	0,02
Ig G к T. gondii, МЕ/мл	69,4	23,7	63,4	10,2	41,0	8,21
IFN-акт, у.е.	82,9	8,3	22,0*	5,38	33,3	5,69
IFN-γ общ (ИФА), пг/мл	1143,7	134,7	586,4	111,4	403,8	121,7
IFN-γ-акт, у.е.	0	0	4,6	2,13	9,8	2,9
IFN-α-акт, у.е.	82,9	8,3	17,4	4,31	27,0	3,78
IL-4, пг/мл	56,3	11,4	243,7*/*	62,58	39,1	11,5
РТМЛ с антигенами токсоплазм, %	72,1	13,6	99,1	11,2	103,2	11,6

/ - p<0,05 (сравнение с контрольной группой), / - p<0,05 (сравнение между группами с циклическим и рецидивирующим течением ХТ)

Табл. 3. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ ЧЕРЕЗ 1 МЕСЯЦ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ.

Группы Показатель	Контрольная		Циклическое течение		Рецидивирующее течение	
	X	δ	X	δ	X	δ
CD4 ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,60	0,02	0,68	0,04	0,58	0,02
CD8 ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,33	0,02	0,38	0,02	0,45*/	0,03
B-IgG ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,47	0,06	0,2	0,03	0,16	0,03
IgG к T. gondii, ME/мл	69,4	23,7	53,7	11,4	37,4	9,43
IFN-акт, у.е.	82,9	8,3	44,1	9,32	36,8	8,47
IFN-γ-общ (ИФА), пг/мл	1143,7	134,7	716,2	105,4	406,3	104,7
IFN-γ-акт, у.е.	0	0	7,8	0,26	10,8	2,31
IFN-α-акт, у.е.	82,9	8,3	36,3	6,32	26,0	6,4
IL-4, пг/мл	56,3	11,4	213,0*	43,2	34,3	11,7
РТМЛ с антигенами токсоплазм, %	72,1	13,6	97,3	2,34	98,2	1,69

* / - $p<0,05$ (сравнение с контрольной группой), / * - $p<0,05$ (сравнение между группами с циклическим и рецидивирующим течением ХТ).

Табл. 4. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ ЧЕРЕЗ 3-6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ.

Группы Показатель	Контрольная		Циклическое течение		Рецидивирующее течение	
	X	δ	X	δ	X	δ
CD4 ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,60	0,02	0,69	0,02	0,58	0,03
CD8 ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,33	0,02	0,41	0,02	0,62*/	0,04
B-IgG ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,47	0,06	0,19*/	0,04	0,19*/	0,02
Ig G к T. gondii, ME/мл	69,4	23,7	62,3	9,44	42,1	11,3
IFN-акт, у.е.	82,9	8,3	67,2	5,71	40,3*/	4,23
IFN-γ-акт, у.е.	0	0	0	0	5,8	1,12
IFN-α-акт, у.е.	82,9	8,3	67,2	5,71	24,5*/	4,65
РТМЛ с антигенами токсоплазм, %	72,1	13,6	79,5	6,19	99,1	7,16

* / - $p<0,05$ (сравнение с контрольной группой), / * - $p<0,05$ (сравнение между группами с циклическим и рецидивирующим течением ХТ).

пациентов данной группы не обнаруживался в сыворотке крови активный IFN-γ (как и при латентном токсоплазмозе).
Состояние иммунной системы в период обострения у пациентов с рецидивирующим течением ХТ характеризовалось менее выраженным увеличением количества CD8⁺ ($p<0,05$) и активного IFN-акт ($p>0,05$), более заметным снижением количества B-IgG⁺, IgG tox, IFN-α-акт ($p<0,05$), наличием в сыворотке IFN-γ-акт, резким снижением IL-4 и ростом РТМЛ на 28 %.
Анализ данных табл. 2-4, показывает, что, наряду с общими для обеих групп больных ХТ изменениями иммунной системы, наблюдались существенные различия в динамике изученных показателей, нарастающие во времени.

Непосредственно после проведения иммуномодуляции у всех пациентов наблюдали рост ИФН-γ-акт, IL-4 (более выраженный при циклическом течении болезни), снижение CD4⁺ и CD8⁺. Однако, если при циклическом течении болезни CD4⁺ снижались на 5 %, а CD8⁺ - на 11 %, то при рецидивирующем течении зарегистрирована обратная тенденция: CD4⁺ снижаются на 25 %, а CD8⁺ - на 10 %. Эти изменения сопровождались разнонаправленной динамикой ИФН-γ-общ: его концентрация возрастала на 85 % при циклическом течении ХТ и снижалась на 38 % у больных с рецидивирующей формой заболевания.
В течение месяца у пациентов изученных групп динамика показателей ИС приобретала все большие различия. При циклическом течении болезни про-

должался отчетливый (40-120 %) рост концентраций ИФН- γ -акт и ИФН- γ -общ, возрастало количество $CD4^+$ до величин, превышавших период обострения, наблюдалось дальнейшее снижение количества $CD8^+$, отмечалось снижение IL-4. В то же время, у пациентов с рецидивирующим течением ХТ рост $CD4^+$ сопровождается заметным нарастанием $CD8^+$ (на 30 %). Незначительный рост концентрации ИФН- γ -общ (до 1 %) у этих больных был связан с увеличением концентрации "активных" форм ИФН (их величины увеличивались на 10 %).

У пациентов обеих групп отмечалась однонаправленная динамика концентраций B-IgG⁺ и IgG tox (снижение числа лимфоцитов, продуцирующих Ig G и концентрации специфических иммуноглобулинов).

Особого внимания заслуживают результаты комплексного (клинико-иммунологического) обследования пациентов через 3-6 месяцев после лечения.

Результаты обследования больных манифестными формами ХТ через 6 месяцев после проведения курсового лечения показывают, что:

1. При циклическом течении болезни (однократный курс терапии приводит к стойкой ремиссии болезни – переходу заболевания в хроническую латентную форму) отмечается практически полная клиническая ремиссия – исчезают жалобы, проявления поражения органов ретикулоэндотелиальной системы, восстанавливается социальная адаптация пациентов.

2. Динамика клинических проявлений ХТ прямо коррелирует с ростом $CD4^+$, ИФН- γ -акт (положительно) и выраженным снижением показателя РТМЛ с токсоплазмином (отрицательно). Росту $CD4^+$ соответствует пропорциональное увеличение количества $CD8^+$, нарастает концентрация IgG tox. Большинство изученных иммунологических показателей не отличается от таковых при латентной форме ХТ.

3. Рецидивирующее течение манифестной формы ХТ в эти сроки обследования характеризуется сохранением реакций дизадаптации (снижена трудоспособность, выражена эмоциональная неустойчивость, имеются объективные признаки отсутствия ремиссии), резким ростом количества $CD8$, повторным увеличением показателя РТМЛ с антигенами токсоплазм, снижением концентрации IgG tox, низкими концентрациями активного интерферона.

Обсуждение

Проведенные исследования показывают, что, иммунные процессы, обуславливающие клинические проявления реактивации ХТ, характеризуются определенными различиями у пациентов со стойким положительным эффектом иммунокоррекции и больных с рецидивирующим течением данной клинической формы заболевания.

В совокупности с имеющимися на сегодняшний день данными литературы результаты собственных исследований позволяют предложить объяснение некоторых проявлений инфекционного процесса приобретенного токсоплазмоза.

Известно, что основным элементом предотвращения реактивации латентного токсоплазмоза является синтез высоких уровней ИФН- γ , который препятствует распаду цист. Данное явление изучено в экспериментах [6]. Показано также, что при латентном токсоплазмозе специфические $CD4^+$ секретируют как ИФН- γ , так и IL-4, что характерно для Th0 клеток [9].

В некоторых работах экспериментально было доказано, что инфицирование макрофагов токсоплазмами приводит к снижению экспрессии молекул класса МНС-II и ИФН- γ -зависимой презентации молекул МНС-I, что может являться одним из факторов, определяющих персистенцию возбудителя. Также показано, что в реактивации латентной инфекции в эксперименте важная роль принадлежит $CD8^+$, которые лизируют инфицированную клетку, но не уничтожают сами токсоплазмы [4,8].

Механизм обострения ХТ может быть представлен следующим образом. На фоне развивающейся иммуносупрессии снижается концентрация ИФН- γ (в результате прямого ингибирующего действия либо в результате истощения синтеза). Снижение ИФН- γ может приводить к дифференцировке специфических Th0 в Th2, что ведет к началу цитолиза клеток, инфицированных токсоплазмами (псевдоцист). Поступающие во внеклеточное пространство паразиты, частично лизируются специфическими антителами в присутствии комплемента. Часть возбудителей подвергается фагоцитозу, носящему незавершенный характер. Внутри клетки возбудитель образует собственную оболочку, угнетает антигенпрезентирующую функцию и, тем самым, создает условия для своего сохранения, так как даже в случае лизиса клетки он остается живым. Этот процесс поддерживается за счет хронического недостатка ИФН- γ . В условиях обратимости иммунодефицита возможна спонтанная ремиссия, если концентрация ИФН- γ возрастет и иммунный ответ будет реализовываться по Th1-типу. В случае углубления иммунодефицита (при СПИДе) Th1-контроль полностью теряется, функцию неспецифической защиты берут на себя нейтрофилы и активируется Th2-ответ. В результате развивается поликлональная активация В-лимфоцитов с гиперпродукцией неспецифических антител, что приводит к генерализации инфекции с развитием паразитарного сепсиса (менингоэнцефалит, абсцессы, пневмония, гепатит, миокардит и т.д.).

В большинстве случаев (90 %) токсоплазмоз выполняет роль специфического иммуномодулятора, механизм действия которого, вероятно, связан с активацией выработки ИФН- γ специфическими $CD4^+$. В пользу данного механизма свидетельствуют как рост числа $CD4^+$ и концентраций ИФН- γ , так и отсутствие значимой динамики показателей гуморального зве-

на иммунитета. Антиген, вводимый внутрикожно, вероятно сорбируется на антигенпрезентирующих клетках кожи, перерабатывается и представляется Т-хелперам, которые реагируют на него выработкой дополнительного количества IFN- γ . В свою очередь, IFN- γ стимулирует дифференцировку Th0 в Th1. Таким образом, прекращается цитоллиз инфицированных клеток с уже сформировавшейся псевдоцистой, а при отсутствии последней внутриклеточно расположенные токсоплазмы уничтожаются активированными IFN- γ макрофагами.

Примерно в 10 % случаев введение токсоплазмы не приводит к развитию стойкой ремиссии. Относительно высокие исходные уровни IFN- γ (в том числе активного IFN- γ) могут отражать то, что у этих пациентов отсутствует точка его приложения (не экспрессируются рецепторы). Снижение количества CD4⁺ и IFN- γ на фоне дополнительной антигенной нагрузки, последующий рост CD8⁺ типичны для хронических вирусных инфекций (например, хронические вирусные гепатиты). Однако в этом случае цитоллиз носит незавершенный характер, а микробицидная активность макрофагов, вероятно, не возрастает.

Способность иммунокомпетентных клеток к синтезу IFN- γ под влиянием специфической антигенной стимуляции определяет и прогноз дальнейшего течения ХТ. Оказалось, что у всех без исключения больных с циклическим течением заболевания через 4 недели после лечения токсоплазмином уровень общего IFN- γ превышал исходный, в то время как при рецидивирующем течении ХТ в это время концентрация общего IFN- γ у 80 % больных снижалась.

Очевидно, что интерферон играет важную роль в процессе реактивации латентного токсоплазмоза. Механизм развития обострений ХТ, вероятно, сложнее, что подтверждается корреляцией динамики клинических проявлений с показателями РТМЛ с токсоплазменными антигенами. РТМЛ является интегративным показателем, отражающим взаимодействие иммунокомпетентных клеток с продуцируемыми ими цитокинами, обладающими многообразными одно- и разнонаправленными биологическими эффектами. Четкая положительная динамика у больных с переходом заболевания в стойкую ремиссию и повторное появление признаков обострения у другой категории пациентов по времени совпадает с явными различиями показателя РТМЛ. Через 3-6 месяцев после лечения показатель сенсibilизации снижается в первой группе и нарастает во второй.

Выводы

1. В патогенезе обострений хронического токсоплазмоза человека одним из ведущих факторов явля-

ется снижение уровня IFN- γ и связанная с этим активация Th2-ответа.

2. В 90 % случаев дополнительная антигенная нагрузка при внутрикожном введении токсоплазмы приводит к стимуляции выработки IFN- γ , активации микробицидных механизмов макрофагов, прекращению цитотоксических эффектов, восстановлению толерантности и трансформации заболевания в латентную форму через переключение на Th1-ответ.

3. Значительно реже (до 10 %) специфическая антигенная нагрузка не приводит к переключению на Th1-ответ, что может быть связано с генетическими дефектами как продукции IFN- γ , так и механизмов реализации его биологических эффектов.

4. Токсоплазма (комплекс антигенов токсоплазм) является специфическим иммуномодулятором, основной механизм действия которого связан со стимуляцией синтеза IFN- γ и пролиферацией антигенспецифических Т-хелперов 1-го типа.

Список литературы

1. Лобзин Ю.В., Буланьков Ю.И., Казанцев А.П., Васильев В.В. Хронический токсоплазмоз: радионуклидная терапия. // Российские медицинские вести. - 1997. - N 2. - т. 2. - с. 67-69.
2. Beazley D.M., Egerman R., S. Toxoplasmosis // Semin. Perinatal. -1998. -Vol. 22, № 4. -P. 332-8.
3. Bossi P., Caumes E., Astagneau P., Li T.S., Paris L., Mengual X., Katlama C., Bricaire F. Caracteristiques epidemiologiques des toxoplasmoses cerebrales chez 399 patients infectes par le VIH suivis entre 1983 et 1994 // Rev. Med. Interne. -1998 May; -Vol.19, №5. -P. 313-7.
4. Darrel O., Ho-yen, Alex W.L. Joss. Human toxoplasmosis. - New-York: University Press, 1992. - 432 p.
5. Denkers E.Y., Gazzinelli R.T. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection // Clin. Microbiol. Rev. -1998. -Vol. 11, №4. -P. 569-88.
6. Hunter C.A., Subauste C.S., Remington J.S. The role of cytokines in toxoplasmosis // Biotherapy. -1994., -Vol.7, №№3-4. -P. 237-47.
7. Isaac-Renton J., Bowie W.R., King A., Irwin G.S., Ong C.S., Fung C.P., Shokeir M.O., Dubey J.P. Detection of *Toxoplasma gondii* oocysts in drinking water // Appl. Environ. Microbiol. -1998. -Vol.64, №6. -P. 2278-80.
8. Luder C.G., Lang T., Beuerle B., Gross U. Down-regulation of MHC class II molecules and inability to up-regulate class I molecules in murine macrophages after infection with *Toxoplasma gondii* // Clin. Exp. Immunol. - 1998., Vol. 112, №2. -P. 308-16.
9. Prigione I., Facchetti P., Ghiotto F., Tasso P., Pistoia V. *Toxoplasma gondii*-specific CD4⁺ T cell clones from healthy, latently infected humans display a Th0 profile of cytokine secretion // Eur. J. Immunol. -1995. -Vol. 25, №5. -P. 1298-305.

поступила в редакцию 20.04.2000
принята к печати 14.09.2000