



Особенности иммунных сдвигов при малярии у детей

Н.М. Ходжаева, Л.А. Бабаева

Кафедры детских инфекционных болезней; пропедевтики детских болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В статье представлены результаты исследования клеточного и гуморального звена иммунитета при малярийной инфекции у детей, которые проведены в динамике заболевания и в зависимости от тяжести патологического процесса. Установлено, что наиболее существенные сдвиги клеточно-гуморальных факторов защиты развиваются при тропической малярии, в силу наиболее выраженных антигенных модификаций возбудителя и вызываемых цитотоксических реакций. В периоде манифестации клинических симптомов тропической малярии выявлена депрессия Т-лимфоцитов и CD4+, вследствие чего снижался индекс иммунорегуляции, а также угнетение синтеза специфических антител при высоких значениях ЦИК. Иммунные сдвиги при трёхдневной малярии отражали адекватность иммунного ответа, чему в известной степени содействовали адекватные механизмы образования ЦИК с образованием крупных комплексов, легко элиминирующихся макрофагальной системой.

Ключевые слова: малярия, клеточный и гуморальный иммунитет

АКТУАЛЬНОСТЬ. Малярия, как одно из самых распространённых заболеваний, регистрируемая более чем в 100 странах мира, продолжает волновать не только клиницистов, но и эпидемиологов в связи с массовым завозом инфекции в другие страны и формированием местных очагов передачи, возвращением прежних эндемичных регионов [1-4,6].

Несмотря на проводимые противоэпидемические мероприятия в рамках Национальной программы по борьбе с тропическими болезнями, в настоящее время на территории Республики Таджикистан регистрируются как случаи трёхдневной (*Plasmodium vivax*), так и тропической малярии (*Plasmodium falciparum*).

Установлено, что при малярии, способной дезорганизовать иммунный ответ хозяина, нередко происходит развитие рецидивов и формирование бессимптомного паразитоносительства, в основе которых лежит дисбаланс иммунорегуляторных механизмов. Кроме того, до настоящего времени остаются недостаточно изученными многие стороны патогенеза малярии, особенно вопросы формирования в детском возрасте специфического иммунитета, что, по мнению многих исследователей в этой области, обусловлено как многообразием и вариабельностью антигенов возбудителя (особенно у *P.falciparum*), так и неспособностью организма хозяина сохранять стойкую иммунологическую память [3,5-8].

Из многих иммунокомпетентных клеток наибольшую противомаларийную активность проявляют макрофаги, Т-лимфоциты и ряд выделяемых ими цитокинов. Известно, что клеточный иммунитет функционирует только в содружестве с иммунитетом гуморальным и при участии системы комплемента. Данные по этим вопросам и активности фагоцитов при малярии у детей в настоящее время в научной литературе практически отсутствуют, а результаты отдельных фрагментарных исследований по данной проблеме касаются только взрослых больных и весьма противоречивы.

ЦЕЛЮ настоящего исследования явилось изучение патогенетической и прогностической роли нарушений клеточного и гуморального иммунитета у больных малярией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Нами обследовано 126 больных с трёхдневной и 124 пациентов с тропической малярией в возрасте от 6 мес. до 14 лет, находившихся на стационарном лечении в ГКИБ, ДКИБ г.Душанбе, а также в ЦРБ Хатлонской области Таджикистана. Большинство заболевших составили дети школьного возраста (56%). При анализе заболеваемости выявлена сезонность, пик заболеваемости регистрировался в июле-августе и начале осени (сентябрь-октябрь). У обследованных пациентов преобладала лёгкая и среднетяжёлая форма забо-



левания (34 и 47,6% соответственно). Клинические проявления малярии зависели от возраста детей: в раннем возрасте преобладали симптомы интоксикации, диспепсические расстройства, диарея, лихорадка чаще носила неправильный характер, а также отсутствовал типичный малярийный пароксизм. Клиника малярии у детей старших возрастных групп мало чем отличалась от взрослых.

Верификация диагноза была основана на клинических, эпидемиологических данных и результатах микроскопии крови. У всех пациентов наряду с общепринятыми клинико-лабораторными исследованиями проводили исследование ряда показателей иммунного статуса: Т-звена иммунитета, содержания сывороточных иммуноглобулинов трёх основных классов, уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), С3-комплемента.

Для количественного определения Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+) и В-лимфоцитов (CD20+) использовали коммерческие наборы моноклональных антител фирмы «ORTON» (США), определение производили на цитометрическом счётчике (FACSVAN). Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G и третьего компонента комплемента определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови – в реакции с полиэтиленгликолем.

Лёгкая форма трёхдневной малярии диагностирована у 46 детей, средней степени тяжести – у 59, тяжёлая – у 21 больного. Изучение иммунного статуса проводили в динамике заболевания и оценивали в зависимости от форм тяжести и стадии инфекционного процесса. В качестве контроля использовали аналогичные показатели 100 практически здоровых детей того же возрастного состава.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета при трёхдневной малярии зависела от периода и тяжести заболевания. Как видно из таблицы 1, у больных со среднетяжёлой и тяжёлой формами трёхдневной малярии только в период разгара болезни отмечались относительно низкие значения Т-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой ($45,9 \pm 6,5$ против $66,7 \pm 4,7\%$ в контрольной группе, $p < 0,01$ и $43,9 \pm 10,0$ против $66,6 \pm 4,7\%$, соответственно, $p < 0,05$) при сохранном уровне CD4+ и CD8+.

Наблюдалась достаточно ранняя активация показателей гуморального звена иммунитета, причем более существенная при среднетяжёлой и тяжёлой формах

болезни. При лёгкой форме достоверное повышение уровня антител классов М и G было выявлено, начиная с периода ранней реконвалесценции ($2,7 \pm 0,5$ против $1,02 \pm 0,07$ г/л в контроле, $p < 0,001$ и $15,1 \pm 0,7$ против $11,2 \pm 0,35$ г/л в контроле, $p < 0,001$ соответственно). Достоверная разница в содержании IgA при данной форме болезни не установлена. В период поздней реконвалесценции при отсутствии плазмодиев в периферической крови уровень IgG оставался ещё достоверно повышенным ($12,9 \pm 0,4$ против $11,2 \pm 0,35$ г/л в контроле, $p < 0,01$). Поздняя продукция антител при лёгкой форме заболевания, очевидно, связана с меньшим антигенным раздражением иммунокомпетентных клеток паразитарными антигенами.

Достоверной разницы содержания В-лимфоцитов в зависимости от форм тяжести и динамики болезни не установлено.

В полном соответствии с характером клеточного иммунологического реагирования находились изменения в механизмах образования ЦИК: у всех больных с трёхдневной малярией на высоте клинических проявлений в крови резко повышалась концентрация иммунных комплексов (ИК), при этом возрастала их комплементсвязывающая активность (КСА). Необходимо отметить, что в этом периоде болезни в крови циркулировали, преимущественно, комплексы крупных размеров, в составе которых преобладали IgM (79,4%). Такие ИК, как правило, легко связывают комплемент, довольно быстро выводятся клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы (МФС). Восстановление уровня ЦИК к периоду поздней реконвалесценции наблюдалось только при лёгкой форме заболевания ($0,9 \pm 0,03$ против $0,84 \pm 0,04$ г/л, $p > 0,05$).

Таким образом, установленные иммунные сдвиги при трёхдневной малярии у детей не были пролонгированы во времени и отражали адекватность иммунного ответа. Они способствовали достаточно быстрой элиминации инфицированных эритроцитов и возбудителей, чему в известной степени содействовали также адекватные механизмы образования ЦИК, обеспечивающие быстрое связывание антигенов плазмодия, преимущественно, антителами класса IgM, с образованием крупных комплексов, легко элиминирующихся макрофагальной системой. Совокупность всех этих механизмов обеспечивала развитие инфекционного процесса без риска возникновения осложнённых форм и летальных исходов. Иммунный статус больных с тропической малярией представлен в таблице 2.

У 39 больных диагностирована лёгкая форма болезни, у 60 – среднетяжёлая и у 25 – тяжёлая. Как пока-


**ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА
У БОЛЬНЫХ С ТРЁХДНЕВНОЙ МАЛЯРИЕЙ**

Показатели	Периоды болезни			Контроль
	Разгар	Ранней реконвалесценции	Поздней реконвалесценции	
Число исследований				
I	46	34	21	100
II	59	51	44	
III	21	21	21	
Т-лимфоциты, %				
I	59,6 ± 7,2	58,1 ± 8,5	62,2 ± 10,6	66,7 ± 4,7
II	45,9 ± 6,5**	52,4 ± 7,0	56,1 ± 7,5	
III	43,9 ± 10,0*	50,4 ± 10,9	52,1 ± 10,9	
CD4+				
I	37,8 ± 7,1	39,9 ± 8,4	44,6 ± 10,8	46,3 ± 5,0
II	35,4 ± 6,2	38,1 ± 6,8	42,7 ± 7,5	
III	34,8 ± 10,6	36,2 ± 10,5	39,5 ± 10,7	
CD8+				
I	17,9 ± 5,7	17,1 ± 6,5	16,5 ± 8,1	16,7 ± 3,7
II	18,8 ± 5,1	18,4 ± 5,0	16,9 ± 5,6	
III	19,4 ± 8,6	19,6 ± 8,7	17,1 ± 8,2	
CD4+/ CD8+				
I	2,1	2,3	2,7	2,77
II	1,96	2,2	2,5	
III	1,94	2,1	2,36	
В-лимфоциты, %				
I	13,2 ± 5,0	13,8 ± 5,9	15,4 ± 7,8	13,9 ± 3,5
II	14,2 ± 4,5	14,8 ± 5,0	14,4 ± 5,3	
III	14,2 ± 7,6	13 ± 7,3	13,6 ± 7,5	
Ig A, г/л				
I	2,2 ± 0,3*	2,3 ± 0,5	1,98 ± 0,4	1,65 ± 0,89
II	2,1 ± 0,37**	1,8 ± 0,5**	1,65 ± 0,4	
III	2,0 ± 0,3**	1,9 ± 0,5**	1,8 ± 0,1**	
Ig M, г/л				
I	2,0 ± 0,24	2,7 ± 0,5***	2,9 ± 0,5***	1,02 ± 0,07
II	2,2 ± 0,3***	2,7 ± 0,58***	1,35 ± 0,36	
III	2,5 ± 0,3***	1,9 ± 0,3*	1,78 ± 0,36*	
Ig G, г/л				
I	11,9 ± 0,6	15,1 ± 0,7***	12,9 ± 0,4**	11,2 ± 0,35
II	13,9 ± 0,1***	15,1 ± 0,2***	12,6 ± 1,1	
III	13,2 ± 0,1***	14,5 ± 1,2***	12,9 ± 1,1	
ЦИК, г/л				
I	2,1 ± 0,13***	2,1 ± 0,2***	0,9 ± 0,03	0,84 ± 0,04
II	2,2 ± 0,2***	2,38 ± 0,3***	1,25 ± 0,04***	
III	2,53 ± 0,2***	2,45 ± 0,3***	1,3 ± 0,04***	
C3, усл.ед.				
I	1,2 ± 0,23	2,2 ± 0,4**	2,4 ± 0,7	1,02 ± 0,08
II	2,1 ± 0,1***	2,28 ± 0,2***	1,9 ± 0,4*	
III	2,4 ± 0,3***	2,45 ± 0,4	2,0 ± 0,7	

Примечание: Р- различия в группах достоверно значимы (***- $p < 0,001$; **- $p < 0,01$; *- $p < 0,05$)

I – лёгкая форма, II – среднетяжёлая форма, III – тяжёлая форма



**ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА
У БОЛЬНЫХ С ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИЕЙ**

Показатели	Периоды болезни			Контроль
	Разгар	Ранней реконвалесценции	Поздней реконвалесценции	
Число исследований				
I	39	34	24	100
II	60	51	30	
III	25	24	20	
T-лимфоциты, %				
I	54,6 ± 8,0*	56,7 ± 8,5	59,1 ± 10,0	66,7 ± 4,7
II	43,1 ± 6,4***	49,4 ± 7,0**	52,1 ± 9,1	
III	42,4 ± 9,9**	44,5 ± 10,1*	50,4 ± 11,2	
CD4+				
I	31,2 ± 7,4	32,6 ± 8,0	35,9 ± 9,8	46,3 ± 5,0
II	18,6 ± 5,0***	28,1 ± 6,3**	36,6 ± 9,8	
III	14,7 ± 7,1***	24,0 ± 8,7*	32,7 ± 10,5	
CD8+				
I	15,4 ± 5,8	10,5 ± 5,3	11,9 ± 6,6	16,7 ± 3,7
II	7,6 ± 3,4	9,0 ± 4,0	11,6 ± 5,8	
III	7,5 ± 5,3	9,6 ± 6,0	11,7 ± 7,2	
CD4+/ CD8+				
I	2,0	3,1	3,1	2,77
II	2,4	3,1	3,2	
III	1,96	2,5	2,8	
B-лимфоциты, %				
I	30,7 ± 6,0*	19,8 ± 6,3	14,7 ± 7,2	13,9 ± 3,5
II	14,3 ± 4,5	14,0 ± 4,9	13,4 ± 6,2	
III	15,4 ± 7,2	16,2 ± 7,5	14,9 ± 8,0	
Ig A, г/л				
I	3,02 ± 0,2	2,7 ± 0,5	1,8 ± 0,4	1,65 ± 0,89
II	2,85 ± 0,37	2,0 ± 0,5	1,65 ± 0,4	
III	3,1 ± 0,3	2,6 ± 0,5	2,2 ± 0,1	
Ig M, г/л				
I	1,35 ± 0,9	1,4 ± 0,5	1,8 ± 0,5**	1,02 ± 0,07
II	1,8 ± 0,3**	1,6 ± 0,58**	1,65 ± 0,36	
III	1,3 ± 0,3	1,5 ± 0,58	1,4 ± 0,36	
Ig G, г/л				
I	12,6 ± 0,6	13,6 ± 0,7**	12,9 ± 0,4**	11,2 ± 0,35
II	22,6 ± 1,1***	17,0 ± 1,2*	13,1 ± 1,1	
III	12,1 ± 0,1	12,9 ± 1,2	13,9 ± 1,1*	
ЦИК, г/л				
I	2,4 ± 0,13***	2,1 ± 0,13***	0,8 ± 0,03	0,84 ± 0,04
II	2,56 ± 0,2***	2,38 ± 0,3***	1,1 ± 0,04***	
III	2,43 ± 0,2***	2,15 ± 0,3***	1,3 ± 0,04***	
C3, усл.ед.				
I	1,2 ± 0,23	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,7	1,02 ± 0,08
II	1,1 ± 0,1	1,38 ± 0,2	1,56 ± 0,4	
III	0,61 ± 0,3	1,0 ± 0,4	1,2 ± 0,7	

Примечание: P-различия в группах достоверно значимы (***- $p < 0,001$; **- $p < 0,01$; *- $p < 0,05$)

I – лёгкая форма, II – среднетяжёлая форма, III – тяжёлая форма



зали проведённые исследования (табл.2), у больных с лёгкой формой болезни показатели клеточного звена иммунитета на всех стадиях болезни практически не отличались от таковых из контрольной группы ($p > 0,05$), но индекс иммунорегуляции (ИИР) в разгар болезни был сниженным (2,0).

Низкая продукция ранних антител (IgM) на начальных стадиях заболевания способствовала снижению индекса активности антителогенеза (ИАА). Высокие уровни IgG и ЦИК постепенно снижались к периоду реконвалесценции, но и на стадии поздней реконвалесценции при отсутствии плазмодиев в периферической крови они ещё достоверно превышали контрольный уровень. В стадии разгара лёгкой формы тропической малярии в состав ЦИК входили иммуноглобулины класса G, что, по-видимому, было связано с более активным связыванием IgG одной из антигенных детерминант малярийного плазмодия. Об этом также свидетельствовал достоверно повышенный уровень абсолютного содержания В-клеток в этот период болезни ($30,7 \pm 6,0$ против $13,9 \pm 3,5$ %, $p < 0,05$), что, очевидно, связано с выраженным неоантигенным раздражением В-клеточной системы иммунитета. Значения СЗ сыворотки крови во все периоды болезни оставались нормальными.

Динамика показателей клеточного и гуморального звена иммунитета у больных с лёгкой формой тропической малярии свидетельствовала о слабой иммунной перестройке организма вследствие непродолжительного раздражения иммунной системы антигенами паразита. Очевидно, с этим и связано более частое возникновение рецидивов и повторных случаев болезни после перенесенных лёгких форм тропической малярии (77,3%).

Изменения иммунного статуса при среднетяжёлой форме тропической малярии значительно отличались от таковых при лёгком течении. Наиболее выраженные изменения наблюдались в периоды разгара и ранней реконвалесценции: достоверно снижалось абсолютное количество Т-лимфоцитов и CD4+.

В указанные стадии заболевания отмечалась активация гуморального звена иммунитета, выражающаяся в достоверном увеличении концентрации IgM ($1,8 \pm 0,3$ и $1,6 \pm 0,58$ г/л соответственно против $1,02 \pm 0,07$ г/л, $p < 0,01$), IgG ($22,6 \pm 1,1$ и $17,0 \pm 1,2$ г/л, против $11,2 \pm 0,35$ г/л в контроле, $p < 0,05$) и индекса ИАА (12,6 и 10,9; $p < 0,01$). В отличие от лёгкой формы болезни в разгар среднетяжёлого течения в составе ЦИК преобладали комплексы крупных размеров, содержащие IgM. Сохраняющаяся активная иммунная перестройка при среднетяжёлых формах болезни

предопределяет благоприятный исход заболевания, о чем свидетельствует отсутствие случаев рецидивов и формирования бессимптомного паразитоносительства.

Тяжёлая форма тропической малярии характеризовалась практически такими же количественно-качественными изменениями клеточного звена иммунитета, как и в случаях среднетяжёлого течения, но сниженным ИИР в периоде разгара. Показатели гуморального звена иммунитета не отличались от таковых у здоровых детей, что свидетельствовало о низкой продукции антител классов A, M и G при данной форме и тяжести болезни. В период разгара отмечалось достоверное увеличение ЦИК, причём и при среднетяжёлой форме, а также преобладали иммунные комплексы крупных размеров, содержащие IgM. Депрессия клеточно-гуморальных факторов защиты на фоне высоких значений ЦИК требует проведения иммунокорригирующей терапии.

Таким образом, тропическая малярия характеризовалась депрессией Т-клеточного звена иммунитета, степень которой зависела от тяжести патологического процесса. Обращают внимание низкие показатели Т-лимфоцитов при среднетяжёлых и тяжёлых формах болезни, значительное снижение Т-лимфоцитов-хелперов при относительно сохранном уровне Т-лимфоцитов-супрессоров и угнетение показателей гуморального звена иммунитета. Указанные изменения наиболее выражены при среднетяжёлой форме заболевания, и, кроме того, они сопровождаются существенным увеличением функциональной активности клеток, обладающих киллерной цитотоксической активностью. Эти изменения можно считать закономерными и адекватными, поскольку они обеспечивают саногенез и полное выздоровление при тропической малярии при условии проведения своевременной и эффективной химиотерапии, а также обусловлены генетически детерминированной иммунной реакцией адаптации организма, направленной на связывание и элиминацию возбудителя и его антигенов.

Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных тропической малярией является объективным дополнительным критерием при оценке тяжести инфекционного процесса.

При сравнительном анализе иммунного статуса больных тропической малярией от такового при трёхдневной малярии выявлены существенные различия. Так, тропическая малярия в силу специфических антигенных модификаций возбудителя и развития цитотоксических реакций, вызывала более выраженную депрессию Т-клеточного звена имму-



нитета, преимущественно, за счёт Т-лимфоцитов-хелперов ($21,5 \pm 3,7$ против $35,7 \pm 4,3\%$ соответственно, $p < 0,01$), а также способствовала образованию различных иммунных комплексов, в составе которых встречались как IgG, так и IgM-антитела, которые не могут быть эффективно элиминированы макрофагальной системой, в связи с чем возрастает риск развития рецидивов и паразитоносительства. Очевидно также, что паразитарные антигены *P.falciparum* активируют Т- и В-системы иммунитета в большей степени, чем *P.vivax*. В ходе этого процесса возникает характерное перераспределение субпопуляций Т-лимфоцитов, направленное на организацию адекватного иммунного ответа, элиминацию инфицированных эритроцитов, нейтрализацию паразитарных антигенов, саногенез и выздоровление.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бажанова Е.В. Завозная тропическая малярия у детей / Е.В. Бажанова // Педиатрия. №9. – 1990. – С.58-60
2. Баранова А.М. Малярия: возврат через 40 лет после ликвидации / А.М.Баранова // Качество жизни. Медицина // -М. -2005. - № 1(8).- С.51-57
3. Камардинов Х.К. Тропическая малярия в Таджикистане / Х.К.Камардинов, С.П.Алиев // Монография. - Душанбе. -2006. -101 с.
4. Лысенко А.Я. Маляриология / А.Я.Лысенко, А.В.Кондрашин, М.Н.Ежов // Руководство. -Копенгаген.- 2003.- 510 с.
5. Озерецковская Н.Н. Молекулярные основы патогенеза малярии и возможности их использования в разработке комплексной терапии инфекции / Н.Н.Озерецковская // Мед. паразитология и паразитар. болезни. -№4. -1991. -С.3-6
6. Попов А.Ф. Малярия / А.Ф.Попов, А.К.Токмалаев, Н.Д.Никифоров // Монография. -М.-2004.- 271 с.
7. Филиппов А.М. Паразитологические и иммунологические параллели у больных с лекарственно-чувствительной и лекарственно-устойчивой завозной тропической малярией: автореф.дис... канд. мед. наук./ А.М. Филиппов// 1994г.
8. Peripheral T-cell non-responsiveness in individuals exposed to *Plasmodium falciparum* malaria. By L. Hviid. APMIS. Supplementum N 53- 1995 (APMIS. Supplementum)

Summary

Features of the immune changes at malaria in children

N.M. Khodjayeve, L.A. Babaeva

The article presents the results of the study of cellular and humoral immunity in malarial infection in children, which are held in the course of the disease and, depending on the severity of the pathological process. Found that the most significant changes of cell-humoral defense factors develop during tropic malaria, in view of the most expressed antigenic modifications of the pathogen and induced cytotoxic responses.

In the period of the manifestation of clinical symptoms of malaria, tropical depression of T-lymphocytes and CD4 +, thereby reducing the immune regulator' index, as well as inhibition of synthesis of specific antibodies at high values of circulate immune complexes (CIC). Immune changes during three-day malaria reflect the adequacy of the immune response, which to some extent contributed to adequate mechanisms for the formation of the CIC with the formation of large complexes, easily eliminated macrophage system.

Key words: malaria, cellular and humoral immunity

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Н.М. Ходжаева – доцент кафедры детских инфекций ТГМУ;
Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки - 139. E-mail: nigina51@rambler.ru