



# Особенности клеточного и гуморального иммунитета у детей с висцеральным лейшманиозом

Э.Р. Рахманов, Н.М. Ходжаева, Ш.К. Матинов, А.А. Боймуродов

Кафедра инфекционных и детских инфекционных болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В настоящем исследовании впервые проведена комплексная оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета в динамике инфекционного процесса у 37 детей с различными клиническими формами висцерального лейшманиоза.

Установлена длительная депрессия Т-клеточного звена иммунитета, которая корригировала с тяжестью патологического процесса, а также снижение продукции ранних антител в зависимости от тяжести патологического процесса.

**Ключевые слова:** висцеральный лейшманиоз, клеточный и гуморальный иммунитет

**Актуальность.** Паразитирование простейших в организме человека и животных стимулирует функционирование гуморальных и клеточных механизмов иммунитета. Однако их протективная роль при различных протозойных инфекциях неодинакова. Она в значительной мере обусловлена физиологическими особенностями самих паразитов, их жизненным циклом, а также взаимоотношениями между паразитом и хозяином, формирующимися в процессе эволюционного становления той или иной инфекции [1-4].

При лейшманиозах появление гуморальных антител IgM и IgG свидетельствует о персистенции паразита в организме хозяина в течение какого-то периода времени [1]. При этом антитела не препятствуют успешному размножению паразитов и не оказывают заметного влияния на патогенез болезни. В отличие от сонной болезни и малярии, лейшманиозы характеризуются появлением почти у всех переболевших хорошо выраженного стойкого иммунитета. Полагают, что иммунитет при лейшманиозах имеет «нестерильный» характер, т.е. связан с бессимптомным, латентным персистенцированием паразитов (иногда пожизненным). Развивающийся при лейшманиозах протективный иммунитет, очевидно, не связан с гуморальными антителами. В этих случаях превалирующее значение принадлежит сенсibilизированным лимфоцитам. Последние, воздействуя на макрофаги, стимулируют способность этих клеток противостоять размножению в них амастигот лейшманий. Предполагают также, что сенсibilизированные лимфоциты могут оказывать цитотоксическое действие на заражённые лейшманиями макрофаги и на паразитов, освобождающихся при их разрушении [5-7].

Активность функционирования механизмов клеточного иммунитета, с одной стороны, и состояние иммунологической толерантности – с другой, при лейшманиозах, токсоплазмозах и других протозойных инфекциях выявляют по наличию или отсутствию реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Так, например, отрицательная реакция ГЗТ, как правило, выявляется у больных индийским кала-азаром, эфиопским кожным лейшманиозом и некоторыми другими формами этой группы заболеваний. Антигенная изменчивость в течение жизненного цикла, свойственная многим паразитическим простейшим, а также превалирование клеточных механизмов над гуморальными при формировании протективного иммунитета чрезвычайно осложняют задачу создания эффективных вакцин против протозойных инфекций [3,8,9].

У больных с активной формой висцерального лейшманиоза снижена способность макрофагов к стимуляции Th-клеток, а лимфоциты не способны продуцировать интерферон- $\gamma$  и интерлейкин-2 (U.N.Das et al., 1986).

**Цель исследования:** изучить особенности клеточного и гуморального иммунитета у детей с висцеральным лейшманиозом для прогнозирования течения и исходов болезни.

**Материал и методы.** Нами проведено исследование иммунного статуса у 37 детей больных висцеральным лейшманиозом при среднетяжёлой и тяжёлой формах болезни в динамике инфекционного процесса в Городской клинической инфекционной больнице г. Душанбе за период 2000-2014 гг. Состояние клеточных механизмов защиты оценивалось по

показателям субпопуляций Т-лимфоцитов, а уровень В-лимфоцитов и концентрация секретируемых ими иммуноглобулинов в сыворотке крови больных отражали состояние гуморального звена иммунитета. В качестве контроля использовали сыворотку 30 практически здоровых детей. Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных висцеральным лейшманиозом проводили на базе экспресс-лаборатории «XXI век» г.Душанбе.

**Результаты и их обсуждение.** Динамика показателей клеточного звена иммунитета представлена в таблице 1. Нарушения клеточного звена иммунитета, как показано в таблице, при среднетяжёлой форме висцерального лейшманиоза, преимущественно наблюдались в периоды разгара и ранней реконвалесценции: достоверно снижалось процентное соотношение CD3+ (43,1±12,0% и 49,4±12,1%, соответственно, в динамике болезни, против 82,9±6,9% – в контрольной группе;  $p < 0,01$ ) и CD4+ (24,6±10,4% и 28,1±10,9%, соответственно, против 43,8±9,1% – в группе здоровых детей;  $p < 0,001$ ) с постепенным повышением их количества к периоду поздней реконвалесценции (CD3+ – 52,1±15,1% и CD4+ – 36,6±14,5%).

Другие показатели субпопуляций Т-лимфоцитов (CD 95, CD 16, CD 25, CD 71, CD 32) существенно не отличались от показателей практически здоровых пациентов.

При тяжёлой форме заболевания, как показано в таблице 2, наблюдались практически такие же количественно-качественные изменения клеточного звена иммунитета, как и в случаях среднетяжёлого течения, но с достоверно большим угнетением клеточных механизмов защиты в периоды разгара и ранней реконвалесценции (CD3+ – 38,4±10,9 и 44,5±11,1%, соответственно, в динамике болезни, против 82,9±6,9% – в контрольной группе;  $p < 0,001$ ) и CD4+ – 18,6±8,7 и 24,0±9,5%, соответственно, против 43,8±9,1% – в группе здоровых детей,  $p < 0,001$ ) без тенденции к восстановлению их уровня к периоду поздней реконвалесценции (CD3+ – 49,4±14,4%;  $p < 0,05$ ) и сниженным индексом иммунорегуляции (ИИР) (CD 4/8 – 1,34 и 1,7 против 2,77 – в контрольной группе). Кроме того, в период разгара отмечалось также снижение общего количества В-лимфоцитов (9,3±6,5 против 17,2±6,9% – в контрольной группе;  $p < 0,05$ ).

**ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ СО СРЕДНЕТЯЖЁЛОЙ ФОРМОЙ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА**

Периоды болезни	n	Т-лимф.	CD 4+	CD 8+	CD 4/8	В-лимф.	CD 95	CD 16	CD 25	CD 71	CD 32
		%		%							
Разгар	17	43,1±12,0 $p < 0,01$	24,6±10,4 $p < 0,001$	12,6±8,0	1,95	14,9 ±8,6	11,8±7,8	4,4±2,3	4,2±3,8	4,4±2,3	38,6±11,8
Ранняя реконвалесценция	17	49,4±12,1 $p < 0,05$	28,1±10,9 $p < 0,01$	11,6±7,8	2,4	14,0 ±8,4	12,4±8,1	4,2±2,1	5,5±2,3	6,2±2,3	48,8±10,3
Поздняя реконвалесценция	11	52,1±15,1	36,6±14,5	15,6±10,9	2,3	18,4±11,6	10,8±9,4	6,3±2,4	6,1±4,3	7,1±2,3	49,2±12,3

*Примечание: p – статистическая значимость различий показателей в сравнении с контролем*

**ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЁЛОЙ ФОРМОЙ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА**

Периоды болезни	n	Т-лимф.	CD 4+	CD 8+	CD 4/8	В-лимф.	CD 95	CD 16	CD 25	CD 71	CD 32
		%		%							
Разгар	20	38,4±10,9 $p < 0,001$	18,6 ± 8,7 $p < 0,001$	13,8 ± 7,7	1,34	9,3 ± 6,5 $p < 0,05$	29,9±10,2 $p < 0,05$	3,4±2,3	3,2±3,3	4,0±2,1	23,6±9,5 $p < 0,05$
Ранняя реконвалесценции	20	44,5±11,1 $p < 0,05$	24,0±9,5 $p < 0,01$	14,1±7,8	1,7	12,2±7,3	16,8±8,4	4,1±2,0	5,1±2,5	4,4±2,5	35,6±9,4
Поздняя реконвалесценции	12	49,4±14,4 $p < 0,05$	32,7±13,5	14,7±10,2	2,8	16,9±10,8	13,1±9,7	6,7±3,3	5,9±4,1	5,1±2,4	39,1±14,1
Контроль	30	82,9±6,9	43,8±9,1	16,7±6,8	2,77	17,2±6,9	12,5±6,0	6,5±4,5	6,5±4,5	7,5±4,8	50,8±9,1

*Примечание: p – статистическая значимость различий показателей в сравнении с контролем*


**ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ ПРИ СРЕДНЕТЯЖЁЛОЙ И ТЯЖЁЛОЙ ФОРМАХ БОЛЕЗНИ**

Периоды болезни	n	Ig A	Ig M	Ig G
		г/л		
<i>Среднетяжёлая форма</i>				
Разгар	17	0,96±0,08 p<0,01	2,15±0,5 p<0,01	27,3±1,6 p<0,05
Ранняя реконвалесценция	17	2,0±0,5	2,6±0,58 p<0,01	21,9±1,2 p<0,05
Поздняя реконвалесценция	11	2,6±0,4	1,65±0,36	16,1±1,1
<i>Тяжёлая форма</i>				
Разгар	20	0,85±0,37 p<0,01	1,1±0,3 p<0,05	19,9±1,1
Ранняя реконвалесценция	20	1,6±0,5 p<0,05	1,5±0,58	22,6±1,1
Поздняя реконвалесценция	12	1,9±0,1	1,4±0,36	20,9±1,2
Контроль	30	2,82±0,7	1,83±0,4	18,2±1,1

**Примечание:** p – статистическая значимость различий показателей в сравнении с контролем

Динамика других показателей субпопуляций Т-лимфоцитов свидетельствовала об активации фактора апоптоза, преимущественно, в периоде разгара болезни (CD95 до 29,9±10,2% против 12,5±6,0% – в контрольной группе; p<0,05), что, вероятно, связано с активацией процессов деструкции клеток ретикуло-гистиоцитарной системы и при отсутствии лечения может привести к необратимым угрожающим состояниям.

Динамика показателей гуморального звена иммунитета представлена в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, при среднетяжёлых формах болезни в периоды разгара и ранней реконвалесценции отмечалась активация гуморального звена иммунитета, выражающаяся в достоверном увеличении концентрации Ig M (2,15±0,5 и 2,6±0,58 г/л, соответственно, против 1,83±0,4 г/л; p<0,01), IgG (27,3±1,6 и 21,9±1,2 г/л, против 18,2±1,1 г/л – в контроле; p<0,05) и индекса ИАА (12,6 и 10,9; p<0,01). Кроме того, в разгар болезни наблюдалось достоверное снижение концентрации IgA (0,96±0,08 против 2,82±0,7 г/л – в группе контроля; p<0,01), т.е. подавление выработки IgA происходило на фоне активации специфических поликлональных антител класса IgM и IgG.

Сохраняющаяся активная иммунная перестройка при среднетяжёлых формах болезни предопределяет благоприятный исход заболевания, о чём свидетельствовало отсутствие рецидивов у наблюдаемых больных.

При тяжёлых формах висцерального лейшманиоза наблюдалось более продолжительное угнетение синтеза ранних антител (IgM 1,1±0,3 против 1,83±0,4 г/л – в контрольной группе; p<0,01), а также сни-

жение уровня IgA (0,85±0,37 против 2,82±0,7 г/л – в группе контроля; p < 0,01).

Длительное угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы способствует пролонгированию инфекционного процесса с формированием прогрессивного и хронического течения с частым присоединением интеркуррентных заболеваний, нарушением метаболических процессов, развитием полиорганной недостаточности. Депрессия клеточно-гуморальных факторов защиты в течение длительного времени, в случаях тяжёлого течения болезни, требует, по всей видимости, проведения иммунокорректирующей терапии.

Таким образом, впервые проведена комплексная оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета в динамике инфекционного процесса у детей с различными клиническими формами висцерального лейшманиоза. В результате установлено, что заболевание характеризовалось депрессией Т-клеточного звена иммунитета, степень которой зависела от тяжести патологического процесса. Обращают на себя 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 тяжёлой 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 санагенез и полное выздоровление при висцеральном лейшманиозе, при условии проведения своевременной и эффективной химиотерапии.



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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ломтадзе М.Л. Особенности течения висцерального лейшманиоза на современном этапе – клиника и функциональное состояние системы гемостаза: автореф. дис. . . . канд. мед. наук / М.Л.Ломтадзе. - Тбилиси. - 2004. - 28с.
2. Fernandez - Guerrero M. L. Visceral leishmaniasis in immunocompromised hosts / M.L.Fernandez-Guerrero // Am. J. Med. - 1987. - V.83. - P.1098.
3. Moreira M.A. Comparison of parasitological, immunological and molecular methods for the diagnosis of leishmaniasis in dogs with different clinical signs / M.A.Moreira [et al.] // Vet. Parasitol. - 2007.-Vol. 145 (3-4). - P.245-252.
4. WHO: Control of the Leishmaniases: report of meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010. - P.1-225.
5. Добржанская Р.С. Некоторые результаты иммунологических исследований у людей и животных при кожном лейшманиозе / Р.С.Добржанская // Материалы II Всесоюзного съезда протозоологов Института медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского МЗ СССР. - Киев. - 1976. - С.10-11.
6. Шуйкина Э.Е. Лейшманиозы – паразитарные болезни иммунной системы / Э.Е.Шуйкина // Мед. паразитол. - 1980. - № 6. - С.16-22.
7. Pearson R. D. The immunobiology of leishmaniasis. / R.D.Pearson // Rev. Infect. Dis. - 1983. - V.83. - P.907.
8. Кузьменко Л.Г. Опыт лечения висцерального лейшманиоза у детей с применением тактивина / Л.Г.Кузьменко, Ш.Х.Джамаль // Детские инфекции. - 2005. - № 2. - С.50-53.
9. Motazedian M.A. urine-based polymerase chain reaction method for the diagnosis of visceral leishmaniasis in immunocompetent patients / M. Motazedian [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. - 2008. - Vol. 60 (2). - P.151-54.

## Summary

### Features of cellular and humoral immunity in children with visceral leishmaniasis

**E.R. Rakhmanov, N.M. Khojaeva, Sh.K. Matinov, A.A. Boimurodov**  
*Chair of Infectious and Pediatric Infectious Diseases Avicenna TSMU*

In present study for the first time a comprehensive assessment of cellular and humoral immunity in dynamics of infection process in 37 children with different clinical forms of visceral leishmaniasis is conducted.

Long-term depression of T-cell immunity is revealed that complied to severity of the pathological process, as well as decrease of early antibodies production depending on pathological process severity.

**Key words:** visceral leishmaniasis, cellular and humoral immunity

#### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Рахманов Эркин Рахимович** – заведующий кафедрой инфекционных болезней ТГМУ; Таджикистан, г.Душанбе, ул.Павлова, дом 6  
E-mail: ercin\_rahmonov@mail.ru