

**РЕЗЮМЕ**

**КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИИ У ДЕТЕЙ**

**Н.М. Ходжаева, Н.Ф. Файзуллоев, А.К. Токмалаев**  
**ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Таджикистан,**  
**Национальная академия наук Таджикистана,**  
**Российский университет дружбы народов, г.Москва**

*В статье представлены данные по нарушениям иммунорегуляторных механизмов при тропической малярии у детей. Ранее было установлено, что при тропической малярии возникает ряд нарушений со стороны клеточного и гуморального иммунитета, а также цитокинового дисбаланса, выражающегося в усиленной продукции провоспалительных цитокинов, свидетельствующего о преобладании в течение болезни Th-1 типа иммунного ответа. Полученные данные послужили обоснованием применения при тропической малярии иммуностропных препаратов направленного действия, ингибирующих выброс из активированных макрофагов провоспалительных цитокинов. В статье показана эффективность иммуностропного препарата «тамерит» в лечении тропической малярии у детей.*

**Ключевые слова:** тропическая малярия, дети, иммунные нарушения, иммунокоррекция

**ХУЛОСА**

**ИСЛОҲИ ТАҒЙИРОТҲОИ МЕХАНИЗМҲОИ ИМУНОРГУЛЯТОРИИ ВАРАҶАИ ТРОПИКӢ ДАР КУДАКОН**

**Н. М. Хоҷаева, Н.Ф. Файзуллоев, А.К. Токмалаев**  
**Муассисаи давлатии таълимии «ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино», Тоҷикистон,**  
**Академияи миллии илмҳои Тоҷикистон,**  
**Университети دوستии халкҳои Россия, Москва**

*Дар мақола маълумот оид ба вайроншавии механизмҳои иммунорегулятсия дар вараҷаи тропикӣ дар кӯдакон оварда шудааст. Қаблан муайян карда шуда буд, ки дар вараҷаи тропикӣ як қатор ихтилолҳо дар иммунитети ҳуҷайравӣ ва гуморалӣ, инчунин номутавозунии ситокинҳо ба амал меоянд, ки дар афзоиши истеҳсоли ситокинҳои зидди илтиҳобӣ ифода карда мешаванд, ки бартарияти навъи Th-1-и аксуламали иммуниро дар давоми давраи беморӣ нишон медиҳанд. Маълумоти ба даст овардашуда ҳамчун асос барои истифодаи доруҳои мақсадноки иммуностропӣ, ки озодишавии ситокинҳои илтиҳобиро аз макрофагҳои фаъолишуда дар вараҷаи тропикӣ бозмедорад. Дар мақола самаранокии доруи иммуностропии "Тамерит" дар табобати вараҷаи тропикӣ дар кӯдакон нишон дода шудааст.*

**Калимаҳои калидӣ:** вараҷаи тропикӣ, кӯдакон, ихтилоли иммунӣ, иммунокоррекция

**ABSTRACT**  
**CORRECTION OF DISORDERS OF IMMUNOREGULATORY MECHANISMS IN  
TROPICAL MALARIA IN CHILDREN**

**N.M. Khodjaeva, N.F. Faizulloev, A.K. Tokmalaev**

**State Educational Institution "Avicenna Tajik State Medical University ", Tajikistan,  
National Academy of Sciences of Tajikistan,  
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow**

*The article presents data on disorders of immunoregulatory mechanisms in tropical malaria in children. It was previously established that in tropical malaria a number of disorders occur in the cellular and humoral immunity, as well as cytokine imbalance, expressed in increased production of pro-inflammatory cytokines, indicating the predominance of the Th-1 type of immune response during the disease. The data obtained served as a rationale for the use of targeted immunotropic drugs that inhibit the release of proinflammatory cytokines from activated macrophages in tropical malaria. The article shows the effectiveness of the immunotropic drug "Tamerit" in the treatment of tropical malaria in children.*

**Keywords:** tropical malaria, children, immune disorders, immunocorrection

**Актуальность.** Малярия – одна из важных проблем здравоохранения в 95 странах мира ввиду высокого уровня заболеваемости и развития тяжелых осложнений, нередко приводящим к смертельным исходам. В 2001 – 2010 гг. в Европейском регионе ВОЗ было зарегистрировано 426 смертельных случаев от тропической малярии [1]. В тропических странах с высоким уровнем эндемии малярия остаётся одной из главных причин заболеваемости и смертности детей. От 5 до 15% всех случаев смерти приходится на эту болезнь [2]. Наиболее часто и тяжело болеют дети в возрасте от 6 мес. до 4-5 лет. В последние годы возросли случаи и завозной малярии в Российской Федерации, при этом отмечается 2-3 случая со смертельным исходом [3,5]. Данная проблема актуальна и для Республики Таджикистан в связи с высокой заболеваемостью в приграничных с Афганистаном регионах и возможным формированием местных очагов передачи инфекции [5].

По современным представлениям иммунологии развитие различных клинических вариантов инфекции (от бессимптомных до тяжелых и злокачественных), обусловлено дисбалансом иммунорегуляторных механизмов в связи с чем выяснение роли возникающих иммунных нарушений, в частности, цитокинового статуса, механизмов фагоцитоза и окислительного стресса в патогенезе малярии представляет одну из актуальных проблем маляриологии [5,6,7]. Динамика продукции сывороточных цитокинов на фоне иммунокомплексного лечения при малярии изучена недостаточно. Между тем, этот вопрос имеет большое теоретическое и практическое значение, так как цитокины являются ключевыми медиаторами воспалительного процесса и формирования специфического иммунитета. Кроме того, изучение цитокинового статуса во взаимосвязи с показателями клеточного повреждения у больных малярией (гемолиз эритроцитов, ПОЛ/АОЗ) и его изменений на фоне иммунной терапии, несомненно, позволит совершенствовать существующие схемы лечения. В научной литературе подчеркиваются сложности и в диагностике, и в лечении тропической малярии [8].

**Целью** исследования явилось определение эффективности иммунотропного средства «Тамерит» в комплексном лечении тропической малярии и выяснение его роли в регуляции нарушенных иммунных механизмов.

Препарат относится к группе аминокетогидразидов и обладает иммуностимулирующим и противовоспалительным свойствами (разрешён к клиническому применению Госфармкомитетом РФ в 2000 г.; регистрационное удостоверение № 2000/113/5 от 3.04. 2000г.). Его основные фармакологические эффекты обусловлены способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов. Противовоспалительное действие препарата обусловлено его способностью обратимо на 10-12 часов ингибировать избыточную продукцию гиперактивированными макрофагами ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, нитросоединений, активных форм кислорода и других провоспалительных факторов, определяющих степень местных и общих воспалительных реакций и выраженность интоксикации. Антиоксидантное действие реализуется за счет уменьшения потребления кислорода гиперактивированными макрофагами с последующим снижением генерации кислородных радикалов. Иммуномодулирующие свойства проявляются в восстановлении нормальной антигенпрезентирующей и секреторной функций клеток моноцитарно-макрофагального ряда, стимуляции микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов и цитотоксической активности естественных киллеров, а также иммунокорригирующим действием в отношении клеточного и гуморального иммунитета [9].

Данный препарат использован в лечении больных тропической малярией, учитывая его фармакологические свойства, а также низкую токсичность, отсутствие тератогенных свойств и способности вызывать хромосомные аберрации, что немаловажно в педиатрической практике.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 96 больных с тропической малярией в возрасте от 4-14 лет, госпитализированных в Детскую клиническую инфекционную больницу и ЦРБ района А. Джоми в период 2003-2005 гг. Диагноз подтверждён обнаружением *P.falciparum* микроскопией препаратов крови. Больные были разделены на две группы: в 1-ю группу были включены 68 пациентов с различными формами тяжести тропической малярии, находившихся на базисной терапии. Во 2-ю опытную группу вошли 28 больных, получивших наряду с базисной терапией Аминокетогидрид/Тамерит (АФГ) по 200 мг (первоначальная доза), затем через 12 часов – 100 мг препарата, в последующие 5-7 дней по 100 мг внутримышечно 1 раз в день. Результат оценивали как отличный, если за первые 3 суток купировались все основные симптомы интоксикации и не возобновлялись малярийные пароксизмы, как хороший – на 4 сутки и удовлетворительный – на 5-7 сутки.

Отличный эффект препарата (во 2 группе) отмечен у 19 больных (67,9%), у 7 (25,0%) – хороший и у остальных – 2 (7,1%) удовлетворительный.

Из числа обследованных больных, взятых на комплексную иммунотерапию, на первой неделе болезни в инфекционный стационар поступили 16 (57,1%) детей, на второй неделе болезни (42,9%). Курс лечения у детей, поступивших на 1 неделе болезни, составил 5 дней, при позднем поступлении - 7 дней. Наилучший эффект отмечен в группе больных, получивших АФГ в ранние сроки заболевания.

Эффективность лечения иммуномодулятором оценивали по соматическому состоянию больных и общеклиническим показателям, уровню нарушенных биохимических показателей крови, паразитологическому контролю, негативации микроскопии препаратов крови, а также по изменениям клеточного соотношения в иммунном ста-

туса, цитокиновому профилю больных и состоянию перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Для количественного определения Т-лимфоцитов, CD4+, CD8+ и В-лимфоцитов использовали коммерческие наборы моноклональных антител фирмы «ORTON» (США). Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле, концентрацию ЦИК в сыворотке крови – в реакции с полиэтиленгликолем.

Исследования цитокинового профиля включало определение в сыворотке крови содержания фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), интерлейкинов: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2 и IL-4. Исследование уровня цитокинов в пг/мл проводили методом конкурентного и сэндвич-ИФА (ELISA) с использованием коммерческих тест-систем фирмы “ProCon”, Санкт-Петербург; измерение оптической плотности проводили на мультискане MCC-340 фирмы Labssystem, Финляндия. ИФН- $\gamma$  - также методом ИФА с использованием тест-системы «Biosource» (США). Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы и выражали в пг/мл. Группу сравнения составили 30 практически здоровых детей, сопоставимых по возрасту.

Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей оценивали по содержанию в сыворотке крови вторичного продукта окисления липидов малонового диальдегида (МДА) и активности каталазы - фермента антиоксидантной защиты. МДА в сыворотке крови определяли по методу И.Д.Стальной и Т.Г.Горишвили (1977), а активность каталазы - по методу М.И.Королюк, А.И.Ивановой, И.Г.Майоровой (1988).

Иммуномодулятор был предоставлен для проведения клинических испытаний в качестве гуманитарной помощи НИИ иммунопатологии РАЕН (директор – академик РАЕН, проф. Абидов М.Т.).

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Сравнительная клиническая эффективность иммунокомплексной терапии представлена в табл.1.

Табл.1. Клиническая эффективность различных методов лечения при тропической малярии

<b>Клинические симптомы</b>	<b>Сроки исчезновения клинических признаков (на день лечения)</b>		
	<b>1 гр. (контрольная)</b>	<b>2 гр. (основная)</b>	<b>P</b>
Лихорадка	7,08 $\pm$ 0,8	2,8 $\pm$ 0,4	<0,001
Слабость	9,6 $\pm$ 1,2	4,2 $\pm$ 0,2	<0,001
Головная боль	7,1 $\pm$ 0,3	2,9 $\pm$ 0,3	<0,001
Артралгии	5,5 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,02	<0,001
Миалгии	5,3 $\pm$ 0,2	3,5 $\pm$ 0,3	<0,001
Нарушение сна	7,1 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,01	<0,001
Боли в конечностях	4,5 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,02	<0,001
Менингеальные симптомы	4,1 $\pm$ 0,01	-	
Судороги	3,2 $\pm$ 0,1	-	
Кашель	3,2 $\pm$ 0,1	-	
Насморк	2,4 $\pm$ 0,3	-	
Лимфаденопатия	10,4 $\pm$ 2,1	4,2 $\pm$ 0,1	<0,001
Герпетическая сыпь	4,1 $\pm$ 0,2	-	

Приглушение сердечных тонов	$6,1 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,2$	
Тахикардия	$6,1 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,2$	$<0,001$
Систолический шум	$4,5 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,03$	$<0,001$
Гипотония	$5,8 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,03$	$<0,001$
Нарушение аппетита	$6,8 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,4$	$<0,001$
Боли в животе	$6,5 \pm 1,2$	$2,0 \pm 0,3$	$<0,001$
Диарея	$5,8 \pm 1,4$	$1,5 \pm 0,04$	$<0,001$
Тошнота	$5,3 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,5$	$<0,001$
Рвота	$3,6 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,04$	$<0,001$
Увеличение печени	$15,2 \pm 2,5$	$5,8 \pm 0,2$	$<0,001$
Увеличение селезенки	$10,5 \pm 1,2$	$6,2 \pm 1,4$	$<0,001$
Желтуха	$5,1 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,4$	$<0,001$

Из приведенной таблицы следует, что при сопоставлении сроков нормализации температуры тела при проведении базисного лечения и терапии с включением иммуномодулятора выявлено достоверное отличие ( $p < 0,001$ ). Нормализация температуры в первые 3 дня от начала комплексной терапии наблюдалась у 20 (71,4%) больных, на 3-5 день – у 6 (21,4%) и у 7,1% детей на 6-7 день, преимущественно при тяжелой форме. При включении в комплексную терапию АФГ у большинства детей (85,7%) сокращалась не только продолжительность лихорадочного периода до  $2,8 \pm 0,4$  дней, но и выраженность малярийного пароксизма в целом.

Из таблицы видно, что при включении в комплексную терапию иммуномодулятора быстрее происходило и купирование симптомов интоксикации, чем при традиционном лечении ( $p < 0,001$ ). Кроме того, при применении АФГ в ранние сроки болезни не отмечался синдром нейротоксикоза, что является хорошим предвестником течения тропической малярии вследствие предотвращения нарушений микроциркуляции в сосудах головного мозга.

Следует отметить также довольно быстрое сокращение размеров печени и селезенки у больных 2 группы, а также сроков исчезновения диспепсических проявлений ( $p < 0,001$ ).

При применении фталгидрозида значительно сокращались как продолжительность болезни до  $11,2 \pm 1,3$  дней против  $18,4 \pm 2,1$  дней в контрольной группе, так и сроки пребывания больных в стационаре ( $9,8 \pm 1,2$  и  $14,5 \pm 2,2$  дней соответственно,  $p < 0,001$ ).

Полученные данные свидетельствуют об эффективности препарата. Активизация микробицидной системы макрофагов способствует полной элиминации возбудителя из организма, о чём свидетельствует более раннее исчезновение паразитемии у пролеченных больных.

Последующие результаты паразитологического обследования реконвалесцентов свидетельствовали, что процент паразитоносителей, из числа наблюдаемых больных, находившихся на традиционной терапии, составил 4,9%; из числа больных, получавших комплексную иммунотерапию, бессимптомных носителей не выявлено.

Довольно быстрое купирование симптомов интоксикации при применении препарата, снижение паразитемии подтверждает мнение учёных о возможном участии и даже ведущей роли некоторых цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ и других реакционно-способных радикалов) в развитии синдрома интоксикации и других негативных явлений, связанных с действием биологически активных веществ, продуцируемых гиперактивированными макрофагами [5,9]. Уникальный механизм действия препарата,

основанный на ингибировании синтеза гиперактивированными макрофагами ключевых цитокинов, позволяет по-иному взглянуть на патогенез малярии и других инфекционных заболеваний.

Сведения о показателях иммунного статуса при различных методах лечения у больных тропической малярией представлены в табл.2.

В периоде разгара в 1-й группе отмечены достоверное увеличение индекса иммунорегуляции (ИИР), абсолютного количества В-клеток, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), IgG, причем в состав иммунных комплексов входили преимущественно комплексы промежуточных размеров, содержащие IgG. Наряду с этим на фоне резкого снижения индекса активности антителогенеза (ИАА) и сывороточного СЗ (третьего компонента комплимента) выявлен достаточно высокий индекс активности фагоцитоза (ИАФ), что совпадает с данными некоторых авторов [5,7].

В периоде реконвалесценции отмечалась тенденция к нормализации уровней ЦИК, СЗ и ИАФ. На фоне проводимой традиционной терапии восстановление показателей отмечалось только в периоде поздней реконвалесценции, в связи с чем возрастает риск развития рецидивов и формирования паразитоносительства.

При применении комплексной иммунотерапии уже в периоде ранней реконвалесценции отмечалось значительное повышение абсолютного числа Т-лимфоцитов, как за счет CD 4, так и CD 8, ИИР, т.е. очевидно восстановление нарушений клеточного иммунитета. В то же время, как и в 1-й группе, наблюдалась активация гуморального звена на фоне низких значений ЦИК и повышения комплементсвязывающей активности крови, что свидетельствует об адекватных механизмах иммунологического реагирования, направленных на саногенез и выздоровление.

**Таблица 2. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных тропической малярией при различных методах лечения**

		Т-лимф.	CD 4+	CD 8+	CD 4/8	В-лимф.	Ig A	Ig M	Ig G	ЦИК	СЗ
		%				%	г/л				усл.ед.
<b>Базисная терапия</b>											
	<b>Разгар</b>										
	30	43,2 ± 9,0	29,5 ± 8,3	10,8 ± 5,7	2,7	15,1 ± 2,4	2,9 ± 0,2	1,39 ± 0,5	16,1 ± 1,1	2,49 ± 0,1	0,82 ± 0,2
Ранняя реконвалесценция	30	48,7 ± 9,1	31,6 ± 8,5	12,3 ± 6,0	2,6	15,9 ± 1,6	2,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3	14,6 ± 2,1	2,2 ± 0,4	1,12 ± 0,3
Поздняя реконвалесценция	26	52,5 ± 9,8	35,5 ± 9,4	13,8 ± 6,8	2,6	13,7 ± 1,2	1,9 ± 1,1	1,51 ± 0,4	13,1 ± 1,5	1,1 ± 0,05	1,34 ± 0,6
<b>Иммуно-терапия</b>											
	<b>Разгар</b>										
	28	49,0 ± 9,4 p > 0,05	32,4 ± 8,8 p > 0,05	11,4 ± 5,2 p > 0,05	2,8	15,1 ± 2,2 p > 0,05	2,8 ± 0,1 p > 0,05	2,0 ± 0,2 p > 0,05	15,6 ± 0,3 p > 0,05	2,5 ± 0,2 p > 0,05	1,5 ± 0,1 p > 0,05
Ранняя реконвалесц.	28	64,9 ± 9,0	46,5 ± 9,3	14,8 ± 6,7	3,1	13,9 ± 0,2	2,0 ± 0,4	2,5 ± 0,1	13,4 ± 0,1	0,84 ± 0,02 p < 0,01	1,26 ± 0,1
Поздняя реконвалесц.	20	84,1 ± 8,1 p <sub>2</sub> < 0,05	66,8 ± 10,5 p <sub>2</sub> < 0,05	16,0 ± 8,2	4,1	13,8 ± 1,1	1,6 ± 0,5	1,1 ± 0,02	11,4 ± 1,2	0,82 ± 0,4	1,1 ± 0,2

Примечание: p – статистическая значимость различий в сравниваемых группах в периоде разгара болезни; p<sub>1</sub> - в сравниваемых группах в периоде ранней реконвалесценции; p<sub>2</sub> - в сравниваемых группах в периоде поздней реконвалесценции.

Несмотря на преобладание в составе ЦИК при тропической малярии комплексов промежуточных размеров, трудно элиминирующихся системой мононуклеарных фагоцитов, применение производных АФГ в ранние сроки болезни способствовало

ускорению выведения иммунных комплексов из организма, о чем свидетельствуют нормальные показатели ЦИК в периоде ранней реконвалесценции.

Сравнительный анализ показателей иммунитета в периоде реконвалесценции в изучаемых группах выявил достоверные различия ( $p < 0,01$ ), свидетельствующих о преимуществах комплексной терапии с использованием иммуномодулятора.

Общеизвестно, что иммунные реакции осуществляются в тесном содружестве между Т-, В-клетками, макрофагами и выделяемыми ими цитокинами [9,10].

Учитывая выявленный нами ранее дисбаланс цитокинового статуса при тропической малярии, нами изучена динамика показателей цитокинов в зависимости от методов лечения (табл. 3).

По результатам табл.3 у больных в процессе лечения АФГ отслеживаются динамические изменения показателей цитокинов. Применение препарата способствовало устранению дисбаланса в интерфероновом статусе и цитокиновой регуляции, в результате чего снижаются повышенные уровни исследуемых цитокинов по отношению к норме и выраженное по отношению к базовой терапии. Увеличение содержания сывороточного ИФН под действием иммуномодулятора показывает активацию не только системы неспецифической резистентности, но и иммунологических механизмов защиты.

Наблюдаемые повышенные показатели противовоспалительных цитокинов в разгар тропической малярии свидетельствуют об активации Th2-типа иммунного ответа, направленный на усугубление гемолиза и других цитолитических процессов. Не исключается аутоиммунный механизм развития данного феномена. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных тропической малярией в 64% случаев отмечено одновременное увеличение содержания всех исследуемых цитокинов, свидетельствующее о выраженной активности заболевания. Высокое содержание цитокинов при малярии может быть обусловлено не только увеличением их синтеза, но и нарушением клиренса, а также инактивации цитокинов поврежденной печенью.

**Таблица 3. Концентрация сывороточных цитокинов при тропической малярии в зависимости от методов лечения (пг/мл)**

Периоды заболевания	n	TNF- $\alpha$	IL - 1 $\beta$	IL - 6	IFN- $\gamma$	IL - 2	IL - 4
<b>Базисная терапия</b>							
Разгар	30	150,5 $\pm$ 6,3	216,2 $\pm$ 40,1	160,6 $\pm$ 3,4	7,2 $\pm$ 1,2	16,3 $\pm$ 1,7	271,1 $\pm$ 9,4
Ранняя реконвалесценция	30	60,7 $\pm$ 2,1	89,1 $\pm$ 8,7	68,2 $\pm$ 2,3	11,2 $\pm$ 1,2	72,2 $\pm$ 3,7	104,6 $\pm$ 5,7
Поздняя реконвалесценция	26	23,4 $\pm$ 1,3	31,4 $\pm$ 2,5	38,8 $\pm$ 1,5	16,8 $\pm$ 1,3	130,4 $\pm$ 9,6	32,6 $\pm$ 2,2
<b>Базисная тер. + АФГ</b>							
Разгар	28	146,9 $\pm$ 1,1	195,0 $\pm$ 10,6	149,7 $\pm$ 0,8**	10,2 $\pm$ 1,2	14,6 $\pm$ 1,7	256,5 $\pm$ 12,6
Ранняя реконвалесценция	28	23,7 $\pm$ 3,5***	38,7 $\pm$ 3,4***	34,8 $\pm$ 4,4***	16,7 $\pm$ 1,6**	92,4 $\pm$ 7,1*	48,9 $\pm$ 2,1***
Поздняя реконвалесценция	20	21,0 $\pm$ 2,8	25,3 $\pm$ 1,6*	30,8 $\pm$ 1,3***	17,4 $\pm$ 1,1	168,4 $\pm$ 9,5**	22,4 $\pm$ 2,7**

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ - статистическая значимость в сравниваемых группах в соответствующие периоды болезни.

Избыточное количество цитокинов, их чрезмерный выброс может стать фактором прогрессирования патологического процесса, оказывать прямое повреждающее действие на клетки-мишени, вызывая пирогенный эффект, анемию, снижение массы тела, диарею [11,12].

Проводимая адекватная и своевременная терапия способствовала снижению концентрации изучаемых цитокинов, но наилучший результат отмечен только во 2-ой группе. Равноценная продукция регуляторных цитокинов, обусловленная действием иммуномодулятора, приводила к выравниванию баланса содержания Th1 и Th2 и нормальному функционированию иммунной системы. Все это делает препаратом выбора иммуномодулятор АФГ в терапии малярии любой этиологии, как препарата, обладающего мощным противовоспалительным, антиоксидантным, иммунокорригирующим, гепатопротекторным действиями.

Динамика содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты при различных методах лечения представлена в табл. 4.

Таблица 4. Содержание продуктов ПОЛ в сыворотке больных тропической малярией в зависимости от методов лечения

Группы обследованных	n	Содержание малонового диальдегида (мкмоль/мл)		Активность каталазы (мкмоль/л)	
		Xmin - Xmax	M ± m	Xmin - Xmax	M ± m
<b>I. Базисная терапия</b> Разгар	30	<b>0,258 – 0,420</b>	<b>0,355 ± 0,04*</b>	<b>74,8 – 128,9</b>	<b>90,3 ± 3,2*</b>
Ранняя реконвалесценция	30	<b>0,216 – 0,362</b>	<b>0,298 ± 0,03*</b>	<b>100,7 – 148,9</b>	<b>124,8 ± 2,5*</b>
Поздняя реконвалесценция	26	<b>0,125 – 0,326</b>	<b>0,220 ± 0,01*</b>	<b>120,3 – 171,6</b>	<b>142,1 ± 2,2*</b>
<b>II. Базисная терапия +</b> <b>тамерит</b> Разгар	28	<b>0,301 – 0,400</b>	<b>0,369 ± 0,05*</b>	<b>77,9 – 118,5</b>	<b>104,4 ± 3,2*</b>
Ранняя реконвалесценция	28	<b>0,108 – 0,288</b>	<b>0,211 ± 0,06</b>	<b>120,7 – 179,1</b>	<b>157,3 ± 4,5</b>
Поздняя реконвалесценция	20	<b>0,110 – 0,300</b>	<b>0,208 ± 0,07</b>	<b>118,1 – 177,0</b>	<b>155,6 ± 5,1</b>
<b>Здоровые</b>	<b>17</b>	<b>0,117-0,304</b>	<b>0,210 ± 0,02</b>	<b>122,7-186,5</b>	<b>156,4 ± 5,3</b>

Примечание:\* - статистическая значимость различий всех групп со здоровыми (p<0,05), P<sub>1</sub>- достоверность различий между I-й и II-й группами в периоде разгара (p>0,05); P<sub>2</sub> - в периоде ранней реконвалесценции (p<0,001), P<sub>3</sub> – в периоде поздней реконвалесценции (p<0,001).

Тропическая малярия в периоде разгара характеризовалась накоплением в сыворотке крови вторичных токсичных продуктов перекисления – малонового диальдегида и снижением концентрации фермента каталазы, свидетельствующих о нарушениях процессов ПОЛ.

Как видно из таблицы 4 традиционная химиотерапия способствовала снижению повреждающего воздействия паразитарных факторов и уменьшению концентрации токсичных продуктов ПОЛ, но лучший результат отмечен при применении иммуномодулятора.

Воздействуя на моноцитарно-макрофагальное звено, иммуномодулятор ингибирует выработку иммунокомпетентными клетками целого ряда токсичных метаболитов и свободных радикалов, препятствуя тем самым повышенной деструкции клеточных мембран. Результаты проведенных нами исследований в выяснении роли механизмов деструкции липидов мембран эритроцитов во взаимодействии с биохимическими, иммунными процессами при малярии могут быть использованы для дальнейшего совершенствования методов диагностики, прогнозирования, оптимизации лечения и профилактики неблагоприятных исходов тропической малярии.

При исследовании взаимодействий между показателями процессов ПОЛ в сыворотке крови и параметрами цитокинового профиля выявлена средняя корреляционная связь, что доказывает наличие прямой зависимости между активацией иммунологических показателей и механизмами деструкции клеточных биомембран.

Нормализуя функционально-метаболический процесс в макрофагах, иммуномодулятор эффективно воздействовал на иммунологическую реактивность, снижал степень аутоагрессии и повышал толерантность организма больного к возбудителям. При этом ключевая роль в развитии эффективного ответа при лечении иммуномодулятором больных малярией, вероятно, принадлежит рестриктированным по HLA-II CD4+, Т-лимфоцитам, а также цитотоксическим лимфоцитам.

Таким образом, определенные сдвиги иммунологического реагирования при тропической малярии, коррелирующие с уровнем цитокинов, продуктами ПОЛ, в избытке вырабатываемых гиперактивированными макрофагами, требуют включения иммуностропных средств направленного действия в программу комплексной терапии малярии различной этиологии.

Полученные данные о закономерных изменениях биохимических показателей крови, положительной клинической динамики, активизация исходно сниженного клеточного звена иммунитета (стабилизация и / или нормализация CD3+, CD4+, ИИР), иммунокорригирующее воздействие на гуморальный иммунитет (стабилизация содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов А, М, G) и выравнивание нарушенного тонкого баланса между разными цитокинами свидетельствуют об эффективности иммуномодулятора Тамерит в терапии больных тропической малярией.

#### Список литературы

1. Баранова АМ. Элиминация малярии: мониторинг и оценка. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2010; 3: 26-28.
2. Попов АФ, Токмалаев АК, Никифоров НД. Малярия. М., 2004: 271.
3. Баранова АМ, Гузеева ТМ, Морозова ЛФ. Смертельные исходы от тропической малярии (2004-2008). *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2009; 3: 11-14.
4. Новак КЕ, Эсауленко ЕВ, Дьячков АГ. Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности течения завозных случаев малярии на территории Северо-Западного Федерального округа. *Журнал инфектологии*. 2017; 9(1):91-99.
5. Ходжаева НМ, Файзуллоев НФ, Токмалаев АК. Цитокиновый профиль при малярии у детей. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*, М., 2008; 4: 22-26.
6. The prognostic and pathophysiologic role of pro-and anti-inflammatory cytokines in severe malaria / N.P. Day [et al.]. *J.Infect. Dis*. 2009; 180: 1288-1297.
7. Нагоев БС. Очерки о нейтрофильном гранулоците. *Нальчик*, 1986.
8. Коваленко АН, Мусатов ВБ, Соловьев АИ, Капачына ВА. Сложности терапии *P. falciparum*-малярии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2019; 91, 11: 75-80.
9. Абидов МТ. Тамерит корректирует функции нейтрофилов при экспериментальной травме глаза. Физиология иммунной системы: тезисы I Всероссийской конф. по иммунотерапии. Сочи, 2003: 243.

10. Никифоров НД, Попов АФ, Санин БИ, Мороков ВС. Клиническое значение показателей клеточного и гуморального иммунитета при тропической малярии. *Клиническая медицина*, 2000; 2: 33-35.
11. Anti-TNF therapy inhibits fever in cerebral malaria / D. Kwiatkowski [et al.]. *Q. J. Med.* 1993; 86: 91-98.
12. Serum levels of the proinflammatory cytokines interleukin-1 beta (IL-1beta), IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor alpha, and IL-12(p70) in Malian children with severe *Plasmodium falciparum* malaria and matched uncomplicated malaria or healthy controls / Lyke K.E. [et al.]. *Infect. Immun.* 2014; Oct; N72(10): 5630-7.

### References

1. Baranova AM. Eliminatsiya malyarii: monitoring i otsenka [Elimination of malaria: monitoring and evaluation]. *Meditinskaya parazitologiyai parazitarnyye bolezni*. 2010; 3: 26-28.
2. Popov AF, Tokmalayev AK, Nikiforov ND. Malyariya [Malaria]. M., 2004: 271.
3. Baranova AM, Guzeyeva TM, Morozova LF. Smertel'nyye iskhody ot tropicheskoy malyarii (2004-2008) [Fatal outcomes from tropical malaria (2004-2008)]. *Meditinskaya parazitologiyai parazitarnyye bolezni*. 2009; 3: 11-14.
4. Novak KYe, Esaulenko YeV, D'yachkov AG. Epidemiologicheskiye i kliniko-laboratornyye osobennosti techeniya zavoznykh sluchayev malyarii na territorii Severo-Zapadnogo Federal'nogo okruga [Epidemiological and clinical laboratory features of the course of imported cases of malaria in the Northwestern Federal District]. *Zhurnal infektologii*. 2017; 9(1):91-99.
5. Khodzhayeva NM, Fayzulloyev NF, Tokmalayev AK. Tsitokinovyy profil' pri malyarii u detey [Cytokine profile in malaria in children]. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*, M., 2008; 4: 22-26.
6. The prognostic and pathophysiologic role of pro-and anti-inflammatory cytokines in severe malaria / N.P. Day [et al.]. *J. Infect. Dis.* 2009; 180: 1288-1297.
7. Nagoyev BS. Ocherki o neytrofil'nom granulotsite [Essays on the neutrophil granulocyte]. Nal'chik, 1986.
8. Kovalenko AN, Musatov VB, Solov'yev AI, Kapatsyna VA. Slozhnosti terapii *P. falciparum*-malyarii v Rossiyskoy Federatsii [Difficulties in the treatment of *P. falciparum* malaria in the Russian Federation]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91, 11: 75-80.
9. Abidov MT. Tamerit korriruyet funktsii neytrofilov pri eksperimental'noy travme glaza [Tamerit corrects the functions of neutrophils in experimental eye injury]. *Fiziologiya immunnoy sistemy: tezisy I Vserossiyskoy konf. po immunoterapii*. Sochi, 2003: 243.
10. Nikiforov ND, Popov AF, Sanin BI, Morokov VS. Klinicheskoye znacheniye pokazateley kletochnogo i gumoral'nogo immuniteta pri tropicheskoy malyarii [Clinical significance of cellular and humoral immunity indicators in tropical malaria]. *Klinicheskaya meditsina*, 2000; 2: 33-35.
11. Anti-TNF therapy inhibits fever in cerebral malaria / D. Kwiatkowski [et al.]. *Q. J. Med.* 1993; 86: 91-98.
12. Serum levels of the proinflammatory cytokines interleukin-1 beta (IL-1beta), IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor alpha, and IL-12(p70) in Malian children with severe *Plasmodium falciparum* malaria and matched uncomplicated malaria or healthy controls / Lyke K.E. [et al.]. *Infect. Immun.* 2014; Oct; N72(10): 5630-7.

#### **Сведения об авторах:**

Ходжаева Нигина Мурадовна – доктор медицинских наук, доцент; кафедра детских инфекционных болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». ORCID 0000-0003-0471-4871

Файзуллоев Нусратулло Файзуллоевич – академик НАН РТ, доктор медицинских наук, профессор.

Токмалаев Анатолий Карпович – доктор медицинских наук, профессор; кафедра инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

#### **Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

**Конфликт интересов:** отсутствует.