

УДК 616.927+616.927.7

ОСОБЕННОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНОГЕНЕЗА ПРИ БРЮШНОМ ТИФЕ У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Мохаммад Хлейф

Гродненский государственный медицинский университет



Мохаммад Хлейф - аспирант
кафедры инфекционных
болезней ГГМУ

Изучены показатели специфического иммуногенеза у 79 детей разных возрастных групп при брюшном тифе в динамике болезни. Установлена закономерность в динамике антителогенеза на О- и Н-антигены Sal. typhi. Диагностический титр антител к О- и Н-антигенам наблюдался на 2 неделе болезни, на 4 неделе уровень антител сохранялся в низких титрах. Более полноценный иммунный ответ зарегистрирован у больных в возрастной группе 8-14 лет, имеющих более высокие титры антител к О-антигену и более короткие сроки элиминации возбудителя из организма. Показано, что показатели динамики антител к О- и Н-антигенам Sal. typhi могут быть использованы в качестве критериев полноты выздоровления при брюшном тифе.

Ключевые слова: брюшной тиф, дети, специфический иммуногенез.

The findings of specific immunogenesis in 79 children of different age groups, who suffered from typhoid fever, have been studied within the course of the disease. Regularity in dynamic changes of antibody genesis to O- and H-antigens of Sal. Typhi has been defined. Diagnostic titer of antibodies to O- and H-antigens was revealed by the second week following the onset of the disease while by the end of the fourth week the level of antibodies remained in low titers. More valuable immune response was registered in patients aged 8-14 years, who had higher titers of antibodies to O-antigen and shorter periods of elimination of causative agent from the body. It has been proved that findings of dynamic changes in antibodies to O- and H-antigens Sal. Typhi can serve as the criteria for evaluation of completeness of recovery of patients with typhoid fever.

Key words: typhoid fever; children, specific immunogenesis.

Введение. Функционирование иммунной системы (иммунологической реактивности и неспецифических факторов защиты) зависит от возраста ребенка, что, в конечном итоге, влияет на особенности проявлений, течение и исход инфекционного процесса в разных возрастных группах [1, 5]. Сведения о динамике специфического иммуногенеза у детей разных возрастных групп при брюшном тифе противоречивы, однозначным является заключение о наличии раннего увеличения титра антител к «О»- антигену Sal. typhi в острую фазу (диагностический титр 1:200 и более), снижении его в период реконвалесценции, постепенное нарастание титра антител к «Н»- антигену (1:200 и более) и длительное их сохранение, свидетельствующее о перенесенной болезни [3, 6, 7].

Целью исследования стал анализ динамики показателей уровня антител к соматическому (О)

и жгутиковому (Н) антигенам Sal. Typhi, характеризующим состояние специфического иммуногенеза у детей больных брюшным тифом в разных возрастных группах.

Материал и методы. Под наблюдением находился 71 ребенок с брюшным тифом (БТ). Все дети находились на стационарном лечении детского госпиталя Аль-Рази (Сирия) в 2003 году. Диагноз БТ больным установлен клинически и подтвержден бактериологически выделением возбудителя из крови, мочи или испражнений. Положительная гемокультура на 1 неделе болезни была выделена у 86% больных, на 2 неделе - у 20%, на 3 и 4 неделях - у 5% больных. Копрокультура подтвердила этиологию болезни на 1 неделе у 41% больных, на 2 неделе - у 25%, на 3 неделе - у 5%, на 4 неделе отмечен отрицательный результат. Посевы мочи (уринокультура) оказались положи-

тельными на 1 неделе у 59%, на 2 - у 60%, на 3 - у 13%, на 4 неделе - у 2% больных.

Для реализации цели исследований дети были распределены на 3 возрастные группы: от 0 до 3 лет (младшая, n=24), 4 - 7 лет (средняя, n=13) и от 8 до 14 лет (старшая, n=34). Во всех группах преобладали мальчики (свыше 60%). Инфекция чаще развивалась у детей, проживающих в городе (свыше 60%). Приблизительно 1/3 больных относились к неорганизованным контингентам, 60% детей посещали школу и 7% - детские дошкольные учреждения.

Характер иммунного ответа в динамике болезни оценивался в реакции агглютинации по титрам антител к соматическому и жгутиковому антигенам *Sal. typhi*. Достаточным уровнем антител, характеризующим оптимальное «напряжение» специфического антителогенеза, считался диагностический титр 1:160 и более. Более низкие титры антител в динамике болезни признавались недостаточными [2,8]. Исследования проведены на 1, 2, 3 и 4 неделях болезни, включая сроки догоспитального пребывания больных (на дому). Различное количество обследованных больных на 1 и 4 неделях связано с поздним поступлением ряда больных в стационар и ранней выпиской части больных (по клиническим показаниям).

Результаты и обсуждение. Как показали исследования, в самой младшей возрастной группе (табл. 1) на 1 неделе диагностические титры анти-О были выявлены у 3 из 8 больных (37,5%), на 2 неделе частота высоких титров составила максимальную цифру (87,5%). Начиная с 3 недели, вы-

Таблица 1. Титры антител (анти-О) у детей в возрасте от 0 до 3 лет при брюшном тифе в динамике болезни (кол-во больных)

Неделя болезн и	Кол-во больны х	Титры антител				
		1:20	1:40	1:80	1:160	1:320
1	8	-	2	3	1	2
2	16	-	-	2	9	5
3	15	-	3	3	8	1
4	9	2	2	3	2	-

Таблица 2. Титры антител (анти-О) у детей в возрасте от 4 до 7 лет при брюшном тифе в динамике болезни (кол-во больных)

Неделя болезн и	Кол-во больны х	Титры антител				
		1:20	1:40	1:80	1:160	1:320
1	5	-	1	2	2	-
2	20	-	1	-	12	7
3	20	-	3	4	10	3
4	19	4	7	7	1	-

сокие титры стали выявляться реже (60,0%), а на 4 неделе их частота составила 22,2% (2 больных).

Следует обратить внимание, что низкие титры антител сохранялись у больных младшей группы в течение всего периода болезни и на 4 неделе были зафиксированы у 7 (77,8%) больных.

В средней возрастной группе показатели напоминали результаты младшей группы (табл. 2): на 1 неделе диагностические титры установлены у 2 из 5 (40,%) больных, максимальное число больных с высокими титрами зарегистрировано на 2 неделе (95,0%), на 3 неделе количество больных с высокими титрами снизилось до 65,0%, на 4 неделе - до 5,2%, что было несколько меньше, чем в младшей группе. С другой стороны, недиагностические титры на 4 неделе наблюдались у 18 (94,7%) больных, что превышало результаты младшей группы.

В старшей возрастной группе (табл. 3) в динамике антител выявлены отличия от младших групп, которые заключались в значительном увеличении больных с высокими титрами на 2 неделе болезни (26 из 27 или 96,2%). На 3 неделе показатель частоты таких титров снизился до 60,0%, на 4 - до 9,1%. Не диагностические титры на 4 неделе были выявлены у 90,1% больных.

Таблица 3. Титры антител (анти-О) у детей в возрасте от 8 до 14 лет при брюшном тифе в динамике болезни (кол-во больных)

Неделя болезн и	Кол-во больны х	Титры антител				
		1:20	1:40	1:80	1:160	1:320
1	5	1	1	2	1	-
2	27	-	1	-	14	12
3	28	-	4	7	14	3
4	22	6	10	4	2	-

Таким образом, во всех возрастных группах максимальное накопление диагностических титров антител к соматическому антигену *Sal. typhi* происходит на 2 неделе болезни. Более полноценный иммунный ответ на антигенный раздражитель зафиксирован в возрастной группе 8-14 лет, что предполагает более благоприятное течение и исход болезни [10,11].

Результаты исследования антител к Н-антигену в младшей возрастной группе (табл. 4) показали, что уже на 1 неделе болезни у всех обследованных больных отмечена стимуляция продукции «поздних» антител, причем у 16 детей (80,0%) титр был диагностическим (1:160 и более). На 2 неделе число детей с диагностическими титрами увеличилось до 22 (91,7%). С 3 недели произошло сни-

Таблица 4. Титры антител (анти-Н) у детей в возрасте от 0 до 3 лет при брюшном тифе в динамике болезни (кол-во больных)

Неделя болезни	Кол-во больных	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320
1	20	1	1	2	14	2
2	24	1	1	5	16	1
3	22	1	8	11	2	-
4	10	4	2	3	-	1

жение числа пациентов с высокими титрами до 2 (9,0%), на 4 неделе до 1 больного (10,0%).

Таким образом, максимальный подъем антител в титрах 1:160 и более зафиксирован на 2 неделе, в то же время недиагностические титры (1:20, 1:40 и 1:80) сохранялись более поздние сроки [22].

В табл. 5 представлена динамика титров антител в средней возрастной группе. Как видно из табл. 5, на 1 неделе болезни у 11 больных была зафиксирована стимуляция антителогенеза, причем только у 3 (27,3%) отмечен высокий титр, на 2 неделе диагностический титр выявлен у 8 (61,5%), на 3 - у 2 (20%), а на 4 неделе антитела в высоком титре не определялись.

Таблица 5. Титры антител (анти-Н) у детей в возрасте от 4 до 7 лет при брюшном тифе в динамике болезни (кол-во больных)

Неделя болезни	Кол-во больных	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320
1	11	1	7	2	2	1
2	13	-	-	5	7	1
3	10	-	7	1	1	1
4	7	3	1	3	-	-

Эти данные свидетельствовали о менее значительной реакции иммунной системы детей средней возрастной группы, чем в младшей, и сохранении стереотипности иммунного ответа в динамике болезни, т.е. максимальном напряжении на 2 неделе болезни.

В старшей возрастной группе также отмечены различия по сравнению с показателями более молодых пациентов (табл. 6).

Таблица 6. Титры антител (анти-Н) у детей в возрасте от 7 до 14 лет при брюшном тифе в динамике болезни (кол-во больных)

Неделя болезни	Кол-во больных	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320
1	11	1	7	2	2	1
2	13	-	-	5	7	1
3	10	-	7	1	1	1
4	7	3	1	3	-	-

Как видно из табл. 6, на 1 неделе лишь у 1 из 3 больных отмечены антитела в титре 1:160. На 2 неделе у 13 (59,1%) выявлен высокий титр, на 3 неделе число больных сохранилось - 19 (55,9%), и лишь на 4 неделе антитела в высоком титре определялись у 1 (5,0%) больного. В данной возрастной группе максимальный пик высокого содержания антител сохранялся в течение 2 и 3 недель, в отличие от 1 и 2 групп больных, среди которых высокий уровень антител сохранялся в течение 2 недели.

Таким образом динамика антител к «Н»-антигену позволяет отнести данный класс антител к категории ранних, характеризующих динамику инфекционного процесса. Не исключено, что более активная продукция антител отмеченная в младшей возрастной группе (от 0 до 3 лет) в течение первых двух недель, в отличие от средней и старшей групп, в которых число детей с высокими титрами было меньшим, вероятно была связана с наличием определенного количества материнских иммуноглобулинов [13]. С другой стороны, наличие у большинства детей (свыше 90%) всех возрастных групп низких титров антител к «Н»-антигену (1:20, 1:40, 1:80) на 4 неделе болезни, совпадение этого периода болезни с элиминацией возбудителя из организма, связано с наличием в общем пуле анти-Н иммуноглобулинов класса G, характеризующих стадию клинического выздоровления, реконвалесценции и сероконверсии.

Интересным представлялось исследование, позволяющее подтвердить или опровергнуть данное заключение путем изучения влияния показателей иммунного ответа на сроки бактериовыделения (элиминации) *Sal. typhi* из организма. Результаты представленные в табл. 7, свидетельствуют о заметной зависимости сроков элиминации возбудителя от характера, в частности от силы иммунного ответа на антигены *Sal. typhi*. Четко прослежи-

Таблица 7. Сроки элиминации *Sal. typhi* при брюшном тифе у детей с учетом характера иммунного ответа

Анти-тела	Титры	Сроки бактериовыделения (недели)				Итого:
		1	2	3	4	
Анти-О	1:20-1:80	12???? (70,6%)	4 (6,3%)	13 (33,3%)	47 (92,2%)	86
	1:160-1:320	5 (29,4%)	59 (93,7%)	26 (66,7%)	4 (7,8%)	
Итого: 100%		17	63	39	51	
Анти-Н	1:20-1:80	15 (42,9%)	21 (35,6%)	37 (63,8%)	34 (94,4%)	107
	1:160-1:320	20???? (57,1%)	38 (64,4%)	21 (36,2%)	2 (5,6%)	
Итого: 100%		35	59	58	36	

вается стереотипный ответ, заключающийся в том, что максимальное бактериовыделение по срокам, более ранняя санация организма произошли на 2-3 неделях у пациентов с наличием диагностических (высоких) титров антител к обоим антигенам. В отличие от этих больных более медленная элиминация возбудителя на 4 неделе происходила у пациентов, имеющих низкие (недиагностические) титры антител.

Следует оговориться, что высокий процент отсутствия возбудителя на 1 неделе болезни не был связан с ранней элиминацией, а обусловлен патогенетическими особенностями брюшнотифозной инфекции, в соответствии с которыми выделение *Sal. typhi* с испражнениями начинается в более поздние сроки.

Полученные результаты могут быть использованы в качестве прогностических критериев санации больных от возбудителя, так как у больных, имеющих в разгар болезни высокие титры антител (более 1:160), можно прогнозировать благоприятное завершение инфекционного процесса.

Выводы.

- Во всех возрастных группах детей с брюшным тифом максимальное накопление диагностических титров антител к соматическому антигену *Sal. typhi* происходит на 2 неделе болезни. Более полноценный иммунный ответ на антигенный раздражитель зафиксирован в возрастной группе 8-14 лет, что предполагает более благоприятное течение и исход болезни.

- Антитела к «Н»-антигену относятся к категории ранних Ig, характеризующих динамику инфекционного процесса.

- Максимальное бактериовыделение (санация) происходят на 2-3 неделях у пациентов с наличием диагностических титров антител к О- и Н-антигенам. Более медленная элиминация возбудителя (4 неделя) происходила у пациентов, имеющих низкие (недиагностические) титры.

- У больных, имеющих в разгар болезни высокие титры антител (более 1:160), можно прогнозировать благоприятное завершение инфекционного процесса.

Литература

1. Ахмедов Д. Р., Зульпукарова Н. М.-Г., Аминов М.-Р. Х. и др. Состояние мононуклеарно-фагоцитарной системы у больных брюшным тифом: Сб. науч. тр. - Махачкала, 1996. - С. 108-109.
2. Белозеров Е.С., Продолобов Н.В. Брюшной тиф и паратифы. - Л.: Медицина, 1978. - 192 с.
3. Еровиченков А. А. Диагностическое и клинко-патогенетическое значение инфекционной О-антигенемии, авидности сывороточных О-антител у больных брюшным тифом, паратифами А и В. - М. - 1988. - С. 143.
4. Жаворонкова М. И., Михайлова Л. М., Лорисов А. В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности и лечение тифопаратифозных заболеваний // Рос. мед. журн. - 1996. - N 5. - С. 17-19.
5. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей. - М.: Медицина, 1990. - 624 с.
6. Постовит В.А. Брюшной тиф. - Л., 1988. - 240 с.
7. Тимченко В. Н., Субботина М. Д., Херодинов Б. И., Воробьев М. М., Кордубайло Л. В. Брюшной тиф и паратифы у детей : Учеб.-метод. пособие С.-Пб. гос. педиатр. мед. акад. - СПб., 1999. - 32 с.
8. Юшук Н.Д., Ахмедов Д.Р., Фролов В.М. и др. Иммунный статус у больных брюшным тифом // ЖМЭИ. - 1994. - №4. - С. 92-96.
10. Kempe C.H., Silver H.K., O'Brien D. Typhoid fever & paratyphoid fever // Current Pediatric diagnosis & Treatment. - 1882. - 7th edition. - P. 774-776.
11. Mahle W.T., Levine M.M. Salmonella typhi infection in children younger than five years of age // Pediatr. Infect. J. - 1993. - №12. - P. 627-631.
12. St Geme J.W., Hodes H.L., Macy M. et al. Consensus management of Salmonella infection in the first year of life // - Pediatr. Infect. J. - 1988. - №7. - P. 615-621.
13. Griffith J.P.C., Osteimer M. Typhoid fever in children of two and a half years and under // Am. J. Med. Sci. - 1902. - №124. - P. 868-885.

Summary

THE PECULIARITIES OF SPECIFIC IMMUNOGENESIS IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE GROUPS WHO SUFFER FROM TYPHOID FEVER

Mohammad Hleif

Grodno State Medical University

The regularity in immune response of children with typhoid fever to O- and H-antigens of *Sal. Typhi* is conditioned by stereotypical dynamics of both groups of antibodies in different age groups. The maximal accumulation rate of antibodies was observed by the second week following the onset of the diseases; it enabled to attribute the H-antibodies to early antibodies. More rapid and stable level of antibodies (full value immune response) was registered in patients aged 8-14 years who tended to have higher titers of antibodies to O-antigen and shorter periods of elimination of a causative agent from the body. Control of dynamic changes in antibodies and its comparison with the period of elimination of a causative agent from the body enabled to come up with an additional criterion for prognosis of the end of the infection process in the human body.