

Сыдыкова А.Д.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРЮШНОГО ТИФА

A.D. Sydykova

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF TYPHOID FEVER

УДК:616.927-036.

Обследованы 47 жителей южного региона Кыргызстана, больных брюшным тифом (БТ) в возрасте от 15 до 49 лет, диагноз у которых подтверждён бактериологически (у 18 человек), серологически (у 11 человек) и клинико-эпидемиологически. Все больные имели водный фактор инфицирования. Клиническое течение заболевания по выраженности инфекционного токсикоза и длительности лихорадочного периода было типичным. Для брюшного тифа были характерны выраженные нарушения иммунного статуса по типу относительного супрессорного варианта вторичного иммунодефицита. Сохранение Т-лимфоциты, дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, высокого уровня ЦИК в периоде ранней реконвалесценции является неблагоприятным прогностическим признаком в плане возникновения рецидива брюшного тифа.

47 of residents, having typhoid fever (TF) from the south region of Kyrgyzstan have passed examination, at the age of 15 to 49 y.o., the diagnosis is confirmed bacteriologically (18 patients), serologically (11 patients) and clinically epidemiologically. All the patients had the water factor of contamination. Clinical course of the disease was typical due to intensity of infectious toxicosis and duration of fever period. The frank disorder of immunological status subject to relative immunodeficiency of suppression variant of secondary immunodeficiency is definitive for typhoid fever. Preservation of T-lymphocytes of high level of circulating immune complex within the period of early recovery is an unfavorable prognostic in the context of typhoid fever relapse.

Тифо-паратифозные заболевания являются важной медицинской и социальной проблемой человечества. Брюшной тиф и паратифы А и В распространены повсеместно и нет ни одной страны, где бы они не регистрировались [4]. В многочисленных работах подчёркивается, что большинство заражений брюшным тифом в эпидемиологически расшифрованных случаях происходит от бактериовыделителей [4,7]. В то же время, в сельской местности продолжает сохранять своё ведущее значение водный путь инфицирования при купании в загрязнённых водоёмах, при употреблении недоброкачественной питьевой воды, особенно, если имеются нарушения в системе водоснабжения и канализации, к сожалению, ещё часто регистрируемые в южных регионах Кыргызстана [1,5].

Изменения, происходящие в иммунной системе при тифо-паратифозных инфекциях, расцениваются как адаптационная реакция организма на воздействие сальмонелл и их токсинов. Разрушение клеток

и клеточных органелл в течение длительного времени поддерживает процесс образования эндогенных медиаторов воспаления, что пролонгирует тканевые повреждения, затягивает морфофункциональное восстановление органов и систем, задействованных в инфекционно-патологическом процессе при брюшном тифе. При этом формирование гуморального и клеточного иммунитета при брюшном тифе происходит менее интенсивно, либо генетически детерминирована его дефектность, и полной элиминации возбудителя не происходит, обуславливая обострения и рецидивы заболевания [2,4].

Целью настоящей работы явилось изучение иммунного статуса у больных с различной степенью тяжести брюшного тифа.

Материалы и методы исследования.

Обследованы 47 жителей южного региона Кыргызстана, больных брюшным тифом (БТ) в возрасте от 15 до 49 лет, диагноз у которых подтверждён бактериологически (у 18 человек), серологически (у 11 человек) и клинико-эпидемиологически. Все больные имели водный фактор инфицирования. Клиническое течение заболевания было типичным; по выраженности инфекционного токсикоза и длительности лихорадочного периода тяжёлая форма брюшного тифа диагностирована у 8 больных, среднетяжёлая - у 33, лёгкая - у 6.

Иммунологическое обследование осуществлялось 2 раза (при поступлении и перед выпиской) за время пребывания в стационаре. Его объём включал определение клеточных факторов иммунитета методиками розеткообразования с помощью унифицированных методов и в цито-токсическом тесте с моноклональными антителами (МА) [6]. Исследовался также уровень сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии [2], содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с помощью преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ), концентрация естественного ингибирующего фактора (ЕИФ) в реакции ингибции сывороточных антител (РИА) [3].

Статистическая обработка материалов исследования проводилась путём вычисления относительных показателей, средних величин, регрессионного анализа. Достоверность показателей определялась путём вычисления критериев: "t" - достоверности, "P" - вероятности безошибочного прогноза, коэффициента корреляции Пирсона.

Статистическая обработка базы данных осуще-

ствлялась с помощью компьютерной программы SPSS 11 (аббревиатура англ. «Statistical Package-forthe Social Sciences»- «статистический пакет для социальных наук»).

Результаты и их обсуждение.

При исследовании иммунного статуса больных брюшным тифом в лихорадочном периоде (разгар заболевания) выявлена чёткая зависимость иммунных сдвигов от тяжести течения инфекции (табл. 1).

Среднее число лейкоцитов составляло при лёгком течении $(5,1 \pm 0,24) \times 10^9/\text{л}$, в то время как при тяжелом течении выявлялась чётко выраженная лейкопения $(3,1 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$.

Иммунограмма характеризовалась Т-лимфопенией, степень которой как в абсолютном, так и в относительном исчислении чётко коррелировала ($r=0,685$) со степенью тяжести заболевания, выраженной в алгоритмизированном виде по совокупности симптомов инфекционного токсикоза. Показательно существенное снижение числа Е-РОК у пациентов с тяжелым течением брюшного тифа Углубленный анализ показал, что на высоте интоксикации, особенно при развитии тифозного статуса, который имел место у 6 больных, степень Т-лимфопении была максимальной.

Таблица 1

Показатели иммунного статуса, больных брюшным тифом, в зависимости от тяжести заболевания

Показатели	%	Норма	Течение брюшного тифа		
			абс.	лёгкая (n=6)	среднетяжелая (n=33)
Лимфоциты	%	31±1,1	37,1±2,1	36,3±2,5	41,2±2,8*
	абс.	1,97±0,07	1,8±0,11	1,64±0,12	1,4±0,11
Е-РОК	%	62±2,5	45±2,6*	38,8±2,8*	16±4,5**
	абс.	1,24±0,05	0,81 ±0,05 8	0,64±0,05	0,21±0,06
Многорецепторные РОК	%	10,1±0,2	6,8±0,3	5,4±0,5*	2,2±0,6**
	абс.	0,2±0,04	0,12±0,01	0,09±0,01	0,3±0,01
Неполные РОК	%	12±1,1	26,5±2,3*	23,6±2,8*	41,5±3,2**
	абс.	0,24±0,02	0,48±0,04	0,39±0,05	0,54±0,04
Активные РОК	%	33,2±2,2	28,8±2,5	22,6±2,3	16,9±2,2**
	абс.	0,66±0,04	0,52±0,05	0,37±0,04	0,22±0,03
ГЧ-РОК	%	12±1,1	16,3±2,3	22,8±2,5**	25,2±1,9**
	абс.	0,24±0,02	0,29±0,04	0,38±0,047	0,33±0,02
С-РОК	%	7,8±1,0	15,2±2,5*	18,6±2,8**	22,36±2,5**
	абс.	0,16±0,02	0,27±0,058	0,31 ±0,05	0,29±0,03
ТФР-РОК	%	45,5±2,2	26,1±2,4*	19,2±2,6**	10,3±2,8"
	абс.	0,91±0,04	0,47±0,04	0,32±0,04	0,13±0,04
ТФЧ-РОК	%	16,5±1,2	18,9±2,2	19,6±2,5	5,7±1,9**
	абс.	0,33±0,02	0,34±0,04	0,32±0,04	0,08±0,02
ТФР/ТФЧ		2,9±0,03	1,37±0,03*	0,97±0,04*	1,8±0,11*
ЕАС/РОК	%	18±2,1	23,6±2,4	22,8±2,7	16,4±3,1
	абс.	0,36±0,04	0,42±0,04	0,38±0,05	0,21 ±0,04
0-клетки	%	20±2,2	231,4±2,1*	38,4±2,6*	67,6±5,8**
	абс.	0,4±0,04	0,57±0,04	0,63±0,04	0,88±0,08
IgA	г/л	2,64±0,2	2,88±0,24*	2,22±0,17	1,26±0,27**
IgM	г/л	1,24±0,15	2,45±0,28**	1,16±0,25	0,76±0,18*
IgG	г/л	15,8±1,2	11,11±1,1*	9,7±0,92*	9,1±0,82*
ЦИК	г/л	1,83±0,11	3,23±0,24*	3,88±0,21*	4,92±0,26
ИИ РИА		1,0±0,04	1,33±0,05*	1,39±0,11*	1,74±0,16**

Количество многорецепторных (высокоаффинных) розеток, с 9-ю эритроцитами барана (ЭБ) достоверно снижалось, особенно при тяжелом течении брюшного тифа. Напротив, содержание неполных розеток с одним и двумя ЭБ существенно возрастало. С учётом выраженного снижения числа Е-РОК и одновременным нарастанием количества неполных розеток при тяжелом течении заболевания представляется вероятным, что на фоне выраженной интоксикации Т-лимфоциты частично теряют рецепторы к ЭБ, либо они блокируются иммунными комплексами и другими гуморальными факторами.

Данное положение подтверждается результатами постановки теофиллинового теста. Наряду со снижением количества теофиллин-резистентных Т- лимфоцитов у 3 больных со среднетяжелым и 5 тяжелым

течением брюшного тифа уровень Е-РОК был ниже, чем число ТФР-РОК. В связи с этим в данных случаях не представлялось возможным осуществить подсчёт количества ТФЧ-РОК. Суммарно же с нарастанием тяжести течения брюшного тифа число

ТФЧ-РОК закономерно снижалось (при лёгком течении - в среднем в 1,7 раза, среднетяжелом - в 2,4 раза, тяжелом - в 4,4 раза). Уровень ТФЧ-РОК при лёгкой и среднетяжелой форме заболевания сохранялся в пределах нормы, при тяжелой форме - существенно снижался. Соотношение ТФР/ТФЧ было максимально снижено при среднетяжелой форме брюшного тифа, что свидетельствовало о формировании вторичной иммунологической недостаточности по относительному супрессорному варианту.

Это подтверждалось также результатами иссле-

дования супрессорных субпопуляций – гистаминчувствительных (ГЧ-РОК) и термостабильных (С-РОК), которые имели чётко выраженную тенденцию к повышению.

Количество активных (ранних) РОК снижалось, О-лимфоцитов - повышалось. Уровень В-клеток (ЕАС-РОК) был умеренно повышен при лёгкой форме брюшного тифа и снижен при тяжелой.

Гуморальное звено иммунитета характеризовалось снижением уровня сывороточных иммуно-

глобулинов при тяжелом течении инфекции и существенным повышением уровня ЦИК, (табл.1).

Показатель РИА - индекс ингибиции (ИИ) имел тенденцию к повышению, максимально - при тяжелой форме заболевания.

Исследование иммунных показателей с помощью моноклональных антител показало (табл.2) снижение числа лимфоцитов с фенотипами CD3⁺ и CD11⁺ (Т-клетки), количества CD4⁺- лимфоцитов (Т-хелперы/индукторы) при сохранении близкого к норме числа CD8⁺- клеток (Т-супрессоры/киллеры).

Таблица 2

Показатели иммунного статуса, больных брюшным тифом, в зависимости от тяжести заболевания с использованием моноклональных антител

Показатели		Течение брюшного тифа			
		Норма	лёгкая (n=6)	среднетяжелая (n=33)	тяжелая (n=8)
CD3 ⁺	%	68±2,6	52±2,5*	46±2,2**	38,5±2,8**
	абс.	1,36±0,05	0,94±0,05	0,76±0,01	0,5±0,04
CD11 ⁺	%	72±2,5	56,6±2,8*	48,8±2,5**	41,6±2,3**
	абс.	1,44±0,05	1,02±0,05	0,81±0,04	0,54±0,03
CD4 ⁺	%	47,5±2,2	35,2±2,1*	24,8±2,1**	20,3±1,9**
	абс.	0,95±0,04	0,63±0,04	0,41±0,03	0,26±0,02
CD8 ⁺	%	22,8±1,5	24,1±1,8	26,6±2,2	23,5±1,8
	абс.	0,46±0,03	0,43±0,03	0,44±0,04	0,31±0,02
CD4/CD8		2,08±0,08	1,46±0,06*	0,93±0,05**	0,84±0,03**
	%	23±1,5	25,8±1,2	26,6±1,5	20,2±1,8
CD22 ⁺	абс.	0,46±0,03	0,46±0,02	0,44±0,02	0,26±0,02

При тяжелой форме брюшного тифа количество CD4⁺- клеток умеренно снижалось. Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) закономерно снижался с нарастанием тяжести заболевания (при лёгкой форме - в среднем в 1,4 раза, среднетяжелой - в 2,2 раза, тяжелой - в 2,5 раза). Количество клеток с фенотипом CD22⁺ (В-лимфоциты) при лёгкой и средне-тяжелой формах брюшного тифа колебалось в пределах физиологической нормы, при тяжелом тифе их абсолютное число было снижено в 1,8 раз.

При снижении лихорадки и нормализации клинического состояния иммунологические показатели у большинства обследованных больных брюшным тифом имели тенденцию к улучшению. Исключение представляли больные с тяжелым течением заболевания, у которых и к моменту выписки сохранялись выраженные сдвиги иммунных тестов. Показательно, что наиболее существенное нарушение иммунного статуса имело место у 3 пациентов, у которых в периоде ранней реконвалесценции развились рецидивы брюшного тифа.

Анализ информативности изученных тестов показал, что наибольшее значение для суждения о тяжести заболевания и возможном развитии рецидива имеют: значительная Т-лимфопения (0,45x10⁹/л Е-РОК и ниже), снижение количества активных (ранних) РОК (0,25x10⁹/л и ниже), повышение уровня ЦИК (4,0г/л и более).

Выводы:

1. Дня лихорадочного периода брюшного тифа характерны

выраженные нарушения иммунного статуса по типу относительного супрессорного варианта вто-

ричного иммунодефицита. В периоде реконвалесценции при лёгкой и среднетяжелой форме брюшного тифа отмечается тенденция к нормализации иммунных показателей.

2. Сохранение Т-лимфопении, дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, высокого уровня ЦИК в периоде ранней реконвалесценции является неблагоприятным прогностическим признаком в плане возникновения рецидива брюшного тифа.

Литература:

1. Жолдошев С.Т. Некоторые клинико-иммунологические аспекты брюшного тифа и его лечения: дис. канд. мед. наук. Бишкек: 2003. - 139 с.
2. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология. Руководство для врачей.- СПб., 2001. - С.374-381с.
3. Использование реакции ингибирования активности антител (РИА) в клинической практике для диагностики вторичных иммунодефицитов /Метод. Рекоменд.- М., 1991.
4. Лобзин Ю.В., Цинзерлинг В.А., Коваленко А.Н. Узловые вопросы патогенеза брюшного тифа // Эпидемиол. и инфекц. бол. 2006.-№1.-С.55-59.
5. Тё В.Е, Кутманова А.З. Жолдошев С.Т. Показатели клеточного звена иммунитета у больных брюшным тифом // Учеб. записки. СПб.: 2003. -Т. 10, № 4.- С.70-72.
6. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Методич. рекоменд.- Киев, 1988.
7. Яковлев А.А., Котлярова С.И, Черенкова Г.Ю. Клинико-лабораторная картина брюшного тифа в мегаполисе //Эпидемиол. и инфекц. бол. 2010,-№2,- 27-30.

Рецензент: д.м.н., профессор Кутманова А.З.