

УДК 616,98:579,842.14-097

Г. ОНАЛБАЕВА, А. ТАБАЕВА, Г. КУТТЫКУЖАНОВА

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗАХ, ВЫЗВАННЫХ РЕДКИМИ СЕРОВАРАМИ САЛЬМОНЕЛЛ

(Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова)

С помощью реакции агглютинации с аутоштаммом проведены иммунологические исследования у 17 детей с сальмонеллезом редких групп и у 13 контактных с ними в очаге в динамике (в период госпитализации и в катамнезе в течение года). У всех обследованных отмечено формирование иммунной реакции в течение всего периода наблюдения за счет синтеза О- и Н-агглютининов, причем титр последних достоверно был выше. Отмечена связь между наличием у сальмонелл e,n,z15 антигена, интенсивной продукцией к нему Н-агглютининов и их стабилизацией на высоком уровне в течение всего периода наблюдения у детей, перенесших сальмонеллез, и наличием у них дисбактериоза кишечника. Положительные результаты иммунологического обследования у контактных указывают на наличие инфекционного процесса, позволяют диагностировать сальмонеллез даже при отрицательном бактериологическом исследовании и помогают дифференцировать носительство, субклинические и латентные формы в ретроспективной диагностике инфекционного заболевания, устанавливать очередность заражения у больных и контактных.

Современный период в инфектологии характеризуется изменением этиологической структуры инфекционных заболеваний, связанным в первую очередь с увеличением среди населения числа иммунокомпрометированных лиц и изменчивостью возбудителей в процессе эволюции [1,2]. Проявлением этой тенденции, видимо, следует считать повсеместное возрастание в последние десятилетия удельного веса сальмонелл редких групп в этиологии сальмонеллезов [3–5]. Рост заболеваемости населения сальмонеллезами, вызванными сальмонеллами редких групп, актуализирует необходимость изучения специфики патогенеза и иммунитета к возбудителям этих инфекций в целях коррекции существующих схем диагностики, лечения и профилактики.

Настоящая работа посвящена изучению некоторых аспектов формирования специфического гуморального иммунного ответа при сальмонеллезах, вызванных редкими серотипами сальмонелл.

**Материал и методы.** Нами были обследованы 17 детей до 14 лет, прошедших курс стационарного лечения на базе ГДКИБ г. Алматы по поводу сальмонеллеза редких групп (табл. 1).

Обследования проводились в динамике: в момент госпитализации и в катамнестический период – через 3, 6, 9, 12 месяцев после выписки из стационара. Для выяснения эпидемиологических вопросов на предмет наличия инфицированности и источника инфекции нами были также обследованы контактные – 13 чел. (12 матерей, одна сестра больного).

Для характеристики иммунитета мы выбрали развернутую реакцию агглютинации (РА) с аутоштаммами сальмонелл редких групп, выделенных от самих больных. Для обследования контактных ввиду отсутствия у них бактериовыделения были использованы штаммы возбудителей, выделенных от больных в очагах. Несмотря на технологический прорыв в области диагностических лаборатор-

Таблица 1. Серовары сальмонелл редких групп, выделенные от больных

Серовары	Кол-во штаммов	Серовары	Кол-во штаммов
<i>Atento</i> O11:b:1,2	1	<i>Tomegbe</i> O 1,42:b:e,n,z15	1
II O11:c:e,n,z15	1	<i>Antwerpen</i> O 1,42:c:e,n,z15	1
<i>Abuja</i> O11:g,m:1,5	1	II O42:z:e,n,x,z15	1
<i>Bahati</i> O13,22:b:e,n,z15	1	<i>Ursenbach</i> O 1,42:z:1,6	1
<i>Borbeck</i> O13,22:l,v:1,6	1	<i>Dahlem</i> O48:k:e,n,z15	1
<i>Bristol</i> O13,22:z:1,7	1	II O48:d:z6	1
<i>Ndjamena</i> O1,6,14,25:b:1,2	2	IIIb O48:l,v:z	2
<i>Oran</i> O38:a:e,n,z15	1	<b>Итого</b>	<b>17</b>

ных исследований, из-за отсутствия коммерческих специфических реагентов РА с аутоштаммами является практически единственным высокоспецифичным, чувствительным и доступным методом серологической диагностики сальмонеллеза редких групп. В РА определяли О- и Н-агглютинины. Учет производили визуально в крестах по общепринятой пятибалльной системе (-; +; ++; +++; ++++). Диагностическую оценку реакции проводили по титру сыворотки с наибольшим разведением, обуславливающим агглютинацию в ++ креста и более.

Для сопоставления результатов РА, полученных у больных и у контактных в разные сроки наблюдения, проводили расчет среднегеометрических величин титров О- и Н-антител [6].

**Результаты и их обсуждение.** Средние титры О- и Н-антител существенно отличались в группах исследования (табл. 2). Расчетные данные позволяют отметить, что средние титры антител у больных сохранялись на диагностически значимом уровне в течение всего года после перенесения острой формы сальмонеллеза. Аналогичная картина была и у контактных. Нарастание титра агглютининов к аутоштаммам, выделенным от больных, дает основание считать, что именно выделенные штаммы этих больных являлись причиной инфекционного процесса и у контактных. Сопоставление средних титров у больных и контактных в течение всего

периода наблюдения показывает, что более значительной активностью антителообразования была у контактных ( $P < 0,001$ ). Это связано, скорее всего, с возрастом пациентов. Больные – дети с незрелой, несовершенной иммунной системой, вероятно, поэтому при одних и тех же антигенных раздражителях инфекционный и постинфекционный иммунный ответ у них формируется не столь выраженно, как у взрослых контактных. Характерно также, что средний титр Н-агглютининов как у больных, так и у контактных практически на всех этапах обследования превышал титр О-агглютининов.

Однако при детальном анализе характера иммунной реакции в каждом конкретном случае (у отдельно взятого больного или контактного) общей характерной картины нами не выявлено. Анализ показателей в зависимости от серовара возбудителя выраженного сходства в формировании иммунной реакции при одном и том же этиологическом агенте у разных больных также не обнаружил.

Тем не менее мы попытались сгруппировать случаи со сходной тенденцией изменения титров агглютининов. В итоге получилось 5 типовых вариантов.

**Тип № 1.** Выраженный рост титра О-антител в течение года после заболевания с одновременным снижением титра Н-антител с последующей стабилизацией его уровня (рис. 1, 2). Выявлен у 4 детей (3,5 %) и 2 контактных (15,4 %).

Таблица 2. Средние титры антител в РА с аутоштаммом

Титры	Сроки наблюдения				
	Госпитализация	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.	Через 12 мес.
<b>Титры у больных (n=17):</b>					
<i>О-антитела</i>					
Минимальные и максимальные титры антител	1:50-1:800	1:50-1:400	1:50-1:800	1:100-1:1600	1:100-1:1600
Средние титры антител	70,0±0,2	75,0±0,33	175,0±0,32**	305,0 ±0,30**	265,0 ±0,40**
<i>Н-антитела</i>					
Минимальные и максимальные титры антител	1:50-1:1600	1:50-1:1600	1:400-1:800	1:50-1:800	1:50-1:1600
Средние титры антител	565,0±0,54	245,0±0,22*	490,0±0,64	200,0±0,61	275,0±0,20
<b>Титры у контактных (n=13):</b>					
<i>О-антитела</i>					
Минимальные и максимальные титры антител	1:50-1:1600	1:100-1:400	1:200-1:1600	1:100-1:1600	1:200-1:1600
Средние титры антител	240,0±0,23**	215,0±0,44**	565,0±0,62**	470,0±0,37***	450,0±0,58**
<i>Н-антитела</i>					
Минимальные и максимальные титры антител	1:50-1:1600	1:200-1:1600	1:200-1:1600	1:100-1:1600	1:50-1:1600
Средние титры антител	920,0±0,78**	855,0±0,44**	565,0 ± 0,62**	605,0±0,49**	565,0±0,5**

\*  $P < 0,05$ .

\*\*  $P < 0,001$  – показатели достоверности по срокам исследования.

\*\*\*  $P < 0,001$  – показатель достоверности по группам исследования.

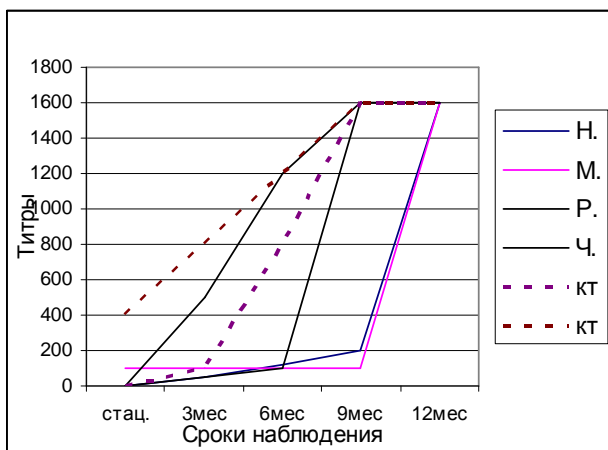


Рис. 1. Тип 1 О-агглютинации. Здесь и далее штрихами показана кривая титров антител у контактных

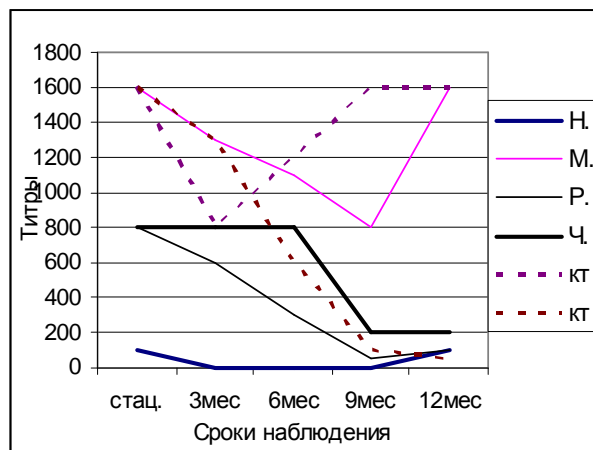


Рис. 2. Тип 1 Н-агглютинации

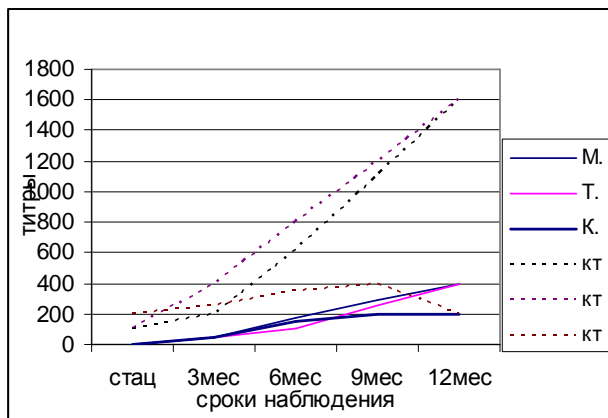


Рис. 3. Тип 2 О-агглютинации

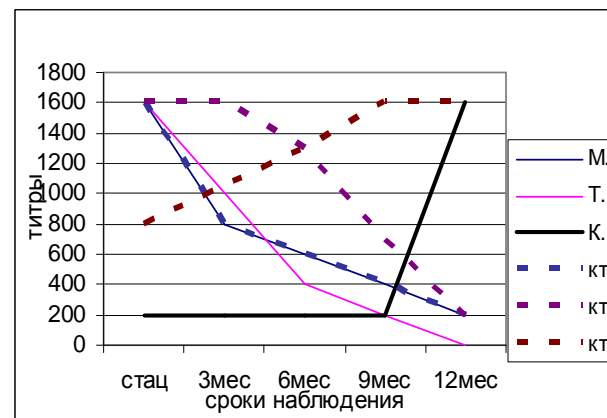


Рис. 4. Тип 2 Н-агглютинации

Этот тип был характерен для пациентов с сероварами возбудителей *Bristol* O13,22:z:1,7; *Ndjamena* O1,6,14,25:b:1,2; *Antwerpen* O1,42:c:e,n,z15; *Dahlem* O48:k:e,n,z15 и контактных двух матерей. Как видно из рис. 1, титр О-антител в течение года после перенесения инфекции в острой форме постоянно нарастал и к 12 месяцам катamnестического наблюдения достигал максимума – 1:1600. Аналогичны результаты и у двух контактных матерей. Кривые по Н-агглютинации, напротив, характеризуются преимущественно нисходящим распределением, исключая больного с сероваром возбудителя *Antwerpen* O1,42:c:e,n,z15 и контактную – мать ребенка, у которого был выделен *Dahlem* O48:k:e,n,z15. У них титр Н-антител к концу периода катamnестического наблюдения вновь возрастал до максимального уровня.

**Тип № 2.** Маловыраженный рост О-антител, резкое снижение титра Н-антител (рис. 3, 4). Выявлен у 3 детей (17,6 %) и 3 контактных (23,1 %).

Тип №2 наблюдался у пациентов с сероварами

возбудителей *Atento* O11:b:1,2; *П* O42:z:e,n,x,z15; *Шв* O48:l,v:z и их контактных. В сравнении с предыдущим типом формирования иммунной реакции титр О-агглютининов нарастал медленно и незначительно, особенно у детей. Вероятно, это связано с более низкой антигенностью штаммов. У контактных выраженность реакции была более значительна (зрелая иммунная система). Уровень продукции Н-антител, как и у предыдущей группы обследованных, в катamnезе снижался, исключая больного ребенка, у которого был выделен серовар *П* O42:z:e,n,x,z15, и его мать. У них титр Н-антител к концу наблюдения возрастал до максимума.

**Тип № 3.** Перемежающийся характер синтеза О-антител, титр Н-антител variabelен (рис. 5, 6). Выявлен у 5 больных (29,4 %) и 3 контактных (23,1 %).

Такой тип обнаруживался у больных с сероварами *П* O11:c:e,n,z15; *Borbeck* O13,22:l,v:1,6; *Oran* O38:a:e,n,z15; *Tomogbe* O1,42:b:e,n,z15; *Шв* O48:l,v:z и их контактных. Концентрация О-антител то снижалась, то нарастала в динамике исследования. У

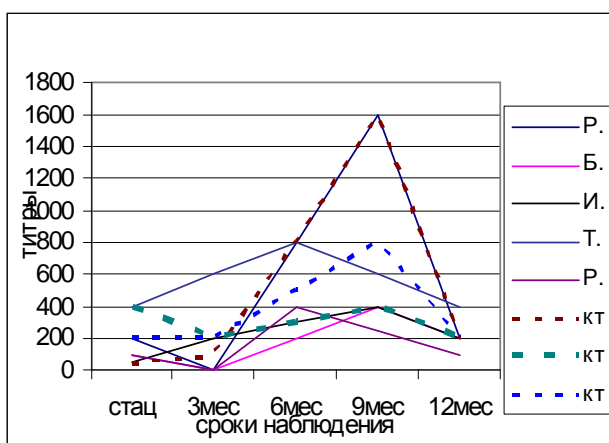


Рис. 5. Тип 3 О-агглютинации

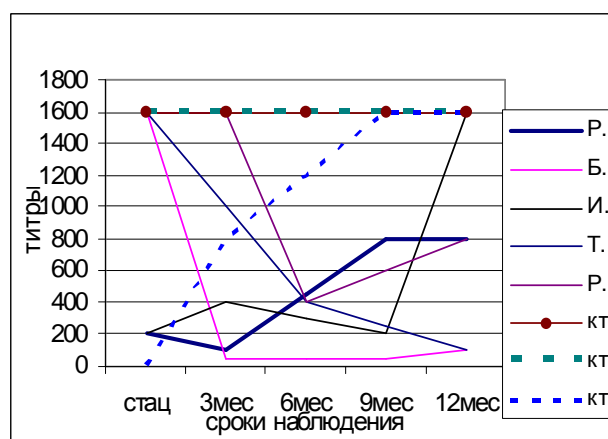


Рис. 6. Тип 3 Н-агглютинации

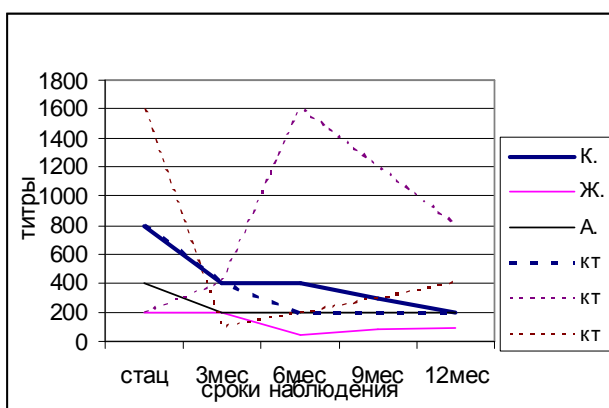


Рис. 7. Тип 4 О-агглютинации

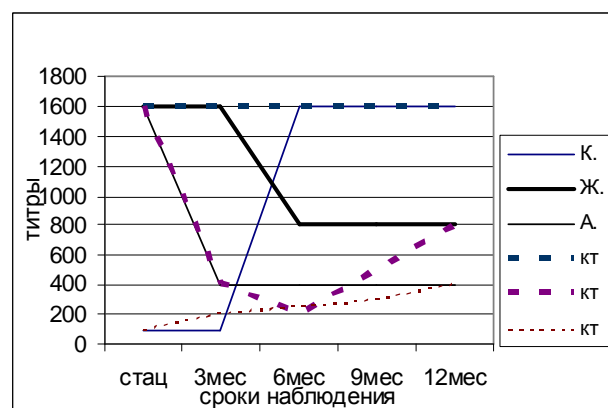


Рис. 8. Тип 4 Н-агглютинации

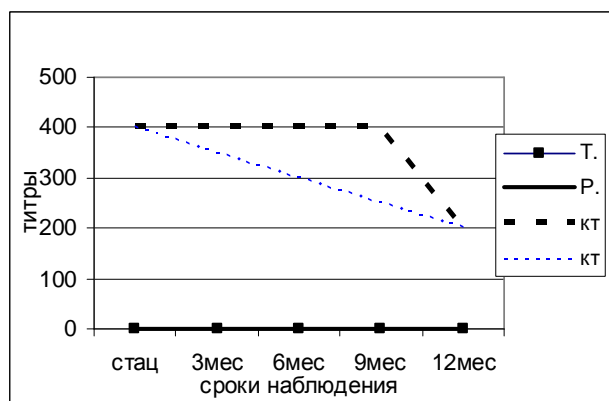


Рис. 9. Тип 5 О-агглютинации

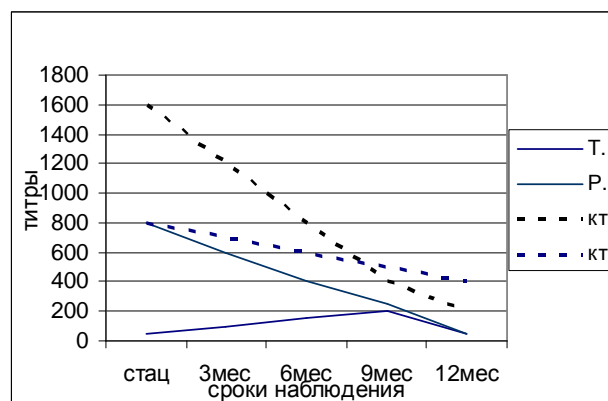


Рис. 10. Тип 5 Н-агглютинации

двух контактных матерей, дети которых выделяли П О11:с:е,n,z15 и *Borbeck* O13,22:l,v:1,6, титр Н-антител изначально и стабильно держался на максимальном уровне – 1:1600. У ребенка с высевом *Oran* O38:а:е,n,z15 и его матери титр Н-антител постоянно нарастал и достигал максимума к 9–12 месяцам наблюдения. Колебания титра О-антител на фоне стабильно высокой либо постоянно нарастающей концентрации Н-антител, скорее, свидетель-

ствуют о сохранении в организме возбудителя, его персистенции.

**Тип № 4.** Снижение уровня О-антител после выписки из стационара, стабилизация либо нарастание Н-антител (рис. 7, 8). Выявлен у 3 больных (17,6 %) и 2 контактных (15,4 %).

Подобный тип отмечался у пациентов с возбудителями *Bahati* O13,22:b: е,n,z15; *Ndjamena* O1,6,14,25:b:1,2; П O48:d:z6 и у двух контактных ма-

терей. Максимальный уровень Н-антител наблюдался у ребенка с сероваром *Bahati* O13,22:b: e,n,z15 и его матери.

**Тип № 5.** Отсутствие О-антител у больных и снижение у контактных в течение всего периода наблюдения, снижение Н-антител (рис. 9,10). Выявлен у 2 больных (11,8 %) и их контактных (15,4 %).

Отмечался у больных с возбудителями *Abuja* O11:g,m:1,5, *Ursenbach* O 1,42:z:1,6 и их контактных. Тип характеризует угасание иммунной реакции. У больных, как видим, иммунитет изначально слабо-напряженный (а к О-антигенам отсутствует вовсе), у контактных – напряженный кратковременный.

Мы проанализировали также клиническую картину заболевания и ее зависимость от серовара возбудителя. Тяжелые формы сальмонеллеза вызывались сероварами *Atento* O11:b:1,2 (1), *II O11:c:e,n,z15* (1), *Ndjamena* O1,6,14,25:b:1,2 (2), *Antwerpen* O 1,42:c:e,n,z15 (1), *II O42:z:e,n,x,z15* (1), *IIIb O48:l,v:z* (1). При этом на момент госпитализации титр Н-агглютининов практически у всех тяжело больных детей был на высоком уровне (1:1600 – 29,4 %, 1:800 – 5,9 %, 1:200 – 5,9 %), а титр О-антител был минимальным (0 – 17,6 %, 1:100 – 11,8 %, 1:400 – 11,8 %).

Таким образом, проведя исследование гуморального иммунитета у пациентов, перенесших сальмонеллез редких групп в клинически выраженной (больные дети) или латентной либо субклинической форме (контактные), мы можем сформулировать наиболее общие закономерности:

1. Средние титры антител сохраняются на диагностически значимом уровне в течение как минимум 12 месяцев (период наблюдения) после перенесения заболевания.

2. Титры антител у контактных значительно превышают титры у больных ( $P < 0,001$ ), что, вероятно, связано с возрастом и зрелостью иммунной системы.

3. Серотипы сальмонелл, вызывавшие интенсивное образование Н-агглютининов с тенденцией к сохранению титра на высоком уровне, как правило, содержали жгутиковый антиген e,n,z15. По-видимому, этот антиген обеспечивает сальмонеллам персистенцию в макроорганизме. Кроме того, у всех больных, возбудители которых содержали e,n,z15, выявлялся декомпенсированный дисбактериоз кишечника с высевом условно-патогенной микрофлоры в КОЕ  $10^6$ - $10^8$ . Это подтверждает известный научный факт о выраженном синергизме сальмонелл редких серогрупп с нормальной и условно-па-

тогенной микрофлорой кишечника [7], дополняя его значимостью Н-антигенного фактора.

4. Клинически тяжелые формы сальмонеллеза вызывались серотипами *Atento* O11:b:1,2 (1); O11:c:e,n,z15 (1); *Ndjamena* O1,6,14,25:b:1,2 (2); *Antwerpen* O1,42:c:e,n,z15 (1); *II O42:z:e,n,x,z15* (1); *III b O48:l,v:z* (1). При этом на момент госпитализации титр Н-агглютининов практически у всех тяжело больных детей был на высоком уровне (1:1600 – 29,4 %, 1:800 – 5,9 %, 1:200 – 5,9 %), а титр О-антител был минимальным (0 – 17,6 %, 1:100 – 11,8 %, 1:400 – 11,8 %).

5. В 15,4 % случаях начальные титры антител у детей и у матерей совпадали, что, указывает на одномоментность их заражения. У 23,1 % контактных Н-агглютинины в течение всего периода наблюдения (12 мес.) оставались на максимальном уровне – 1:1600, что, скорее всего, свидетельствует о носительстве сальмонелл. В 61,5 % характер антителообразования указывает на то, что на момент заболевания детей матери уже были инфицированы и перенесли заболевание, возможно, в субклинической форме, и явились источником заражения своих детей.

6. Реакция агглютинации с аутоштаммом позволяет установить уровень истинной циркуляции сальмонелл редких групп в группе исследования. Спорадический характер заболеваемости, легкое либо субклиническое течение инфекции затрудняют клиническую диагностику заболевания. Бактериологическое исследование порой не дает результата. К примеру, у 12 контактных и у одного больного с клиническим диагнозом сальмонеллеза при отрицательном бактериологическом исследовании нами выявлены в диагностических титрах антитела к сальмонеллам редких групп. Поистине неопределимое значение имеет реакция агглютинации с аутоштаммами для подтверждения этиологической роли сероваров, выделенных от больных детей, в инфекционном процессе у матерей (контактных).

7. С момента попадания в организм сальмонелл редких сероваров первоначально синтезируются Н-антитела, затем О-антитела. Нарастание О-антител с одновременным снижением Н-антител указывает на формирование напряженного специфического антисальмонеллезного иммунитета. Параллельное нарастание О- и Н-антител, скорее, свидетельствует о хронизации инфекционного процесса и сохранении (персистенции) в организме возбудителя. Снижение титра О-антител на фоне нарастания Н-анти-

тел с последующей их стабилизацией, вероятно, приводит к формированию носительства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Черкасский Б. Механизмы эволюции эпидемического процесса // Вестник РАМН. 2000. № 11. С. 21-25.
2. Сергиев В., Малышев Н., Дрынов И. Человек и паразиты: пример сочетанной эволюции // Там же. С. 15-18.
3. Reptile-associated salmonellosis – selected states, 1996-1998 / CDC // Morbid. Mortal. Wkly Rep. 1999. V. 48, N44. P. 1009-1012.
4. Бухарин О., Каган Ю., Бурмистрова А. Сальмонеллы и сальмонеллезы. Екатеринбург: УрОРАН, 2000. 258 с.
5. Табаева А., Котова А. Сальмонеллы редких групп. Алматы, 2001. 193 с.
6. Сайдуллин Т. Основы серологии. Алматы: Ғылым, 1992. 272 с.
7. Табаева А. Характер симбиотического взаимодействия сальмонелл редких групп с кишечной микрофлорой // Мат-лы международ. конф. «Медицина и образование в 21-м веке», посвящ. 70-летию КазНМУ (24-25 мая 2001). Алматы, 2001. С. 65-67.

#### Резюме

Сирек кездесетін сальмонеллалармен шақырылған сальмонеллезбен ауырған 17 балада және олармен ошақта қарым-қатынаста болған 13 адамдарда ағымда (госпитализация кезеңінде және 1 жыл бойы жүргізілген катамнезінде) аутоштаммен агглютинация реакциясы көмегімен иммунологиялық зерттеулер жүргізілді. Бақылаудың барлық кезеңдерінде зерттеуден өткендердің барлығында О - және Н-агглютининдердің синтезіне байланысты иммундық реакцияның пайда болуы бай-

қалды, соның ішінде Н- агглютининдердің титрі өте жоғары. Сальмонеллезбен ауырған балаларда сальмонеллаларда е, n, z 15 антигеннің болуы Н - агглютининнің қарқынды түзілуіне және бақылаудың барлық кезеңінде жоғары деңгейде сақталуына, ішек дисбактериозының анықталуына байланысты екендігі анықталды. Қарым - қатынаста болған адамдарда иммунологиялық зерттеу нәтижесінің оң болуы инфекциялық процестің бар екендігін бактериологиялық зерттеудің нәтижесі теріс болуына қарамай сальмонеллез диагнозын қоюға және жұқпалы аурудың ретроспективті диагностикасында тасымалдаушылық, субклиникалық және латенттік түрін, сырқаттардың және қарым-қатынаста болғандардың жұқтыру кезектілігін анықтауға мүмкіндік береді.

#### Summary

Immunologic studies in 17 children with salmonellosis of rare groups and in 13 contacting with them people in the focus in dynamics (during hospitalization and catamnesis in the course of a year) were held with the held of agglutination reaction with autostrain. All patient population showed a formation of immune reaction during the total period of monitoring owing to synthesis of O- and H- agglutinin, and the titer of last ones was significantly higher. There was also a connection between the presence in salmonellas of antigen e,n,z,15, intensive production of N-agglutinins to it, their stabilization on the high level and the presence of intestine dysbacteriosis in children who had salmonellosis during the whole period of monitoring. The positive results of immunologic study in contact people indicate the presence of infectious process, allow to diagnose salmonellosis even at negative bacteriological study and help to differentiate carriers, subclinical and latent forms in retrospective diagnosis of infectious disease, to determine the order of contamination in patients and contacts.

УДК 547.94

М. А. ГАЗАЛИЕВА, М. Ж. ЖУРИНОВ, М. К. ИБРАЕВ

## ЭФЕДРИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Рассмотрена биологическая активность эфедриновых алкалоидов и их производных, выявлен их огромный фармакологический потенциал. Для целенаправленного поиска лекарственных форм показана необходимость использования методов компьютерного биоскрининга.

Нахождение химических соединений, обладающих биологической активностью, полезной для человека, является одной из актуальных проблем современной фармакологии и органической химии. Решение этой задачи позволит решать такие глобальные проблемы современного общества, как профилактика и лечение трудноизлечимых или неизлечимых в настоящее время хронических болезней,

повышение устойчивости по отношению к острым инфекционным и особенно вирусным заболеваниям и их лечение, исправление наследственных дефектов, расширение физиологических и интеллектуальных возможностей человека, регулирование рождаемости.