

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПРОТИВОДИФТЕРИЙНОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ДЕТЕЙ НА ЭТАПАХ ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА А

Канд. мед. наук А. С. ПОДРОЖНАЯ

*Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина*

**Проанализированы показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей на этапах течения гепатита А и их влияние на состояние активного искусственного антитоксичного иммунитета к дифтерии у ранее привитых пациентов в возрасте до 14 лет. Отмечено, что полученные результаты можно применять на этапах клинико-эпидемиологического мониторинга, в частности в предвакцинальном периоде, с целью иммунологического определения показаний для выполнения прививок.**

*Ключевые слова: дети, гепатит А, клеточный и гуморальный иммунитет.*

Несмотря на успехи в борьбе с дифтерийной инфекцией, проблема ее профилактики в настоящее время остается актуальной не только в Украине, но и во всем мире [1, 2]. Сегодня течение дифтерии среди детей характеризуется увеличением удельного веса ее тяжелых форм и осложнений, что в значительной степени предопределено снижением реактивности организма, наличием первичных и вторичных иммунодефицитных состояний вследствие действия разнообразных факторов, которые приводят к возрастанию числа детей со сниженным уровнем противодифтерийного иммунитета; доказано, что не у всех привитых против дифтерии в достаточной мере вырабатывается иммунитет [2–4]. До сих пор не решены проблемные вопросы формирования иммунного ответа и сохранения вакциноиндуцированного иммунитета против дифтерии у детей, переболевших гепатитом А (ГА). На сегодняшний день показатели заболеваемости ГА, регистрируемые среди детей, значительно выше, чем среди взрослого населения. В связи с актуальностью проблемы ГА детского населения, а также учитывая длительный период реконвалесценции после этого заболевания, пациенты, переболевшие ГА, нуждаются в индивидуальном подходе к назначению профилактических прививок и мониторинге их поствакцинального иммунитета [5].

Цель данного исследования — анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета (КГИ), а также применение полученных результатов в практике эпидемического надзора для индивидуализации тактики иммунизации детей, которые переболели ГА.

Обследованы 405 детей основной группы (больных и переболевших ГА) в возрасте от 1 года до 14 лет, которые находились на лечении в Харьковской областной областной клинической инфекционной больнице № 8. Исследования проводились в динамике, а именно — при госпитализации, при

выписке из стационара и через 6 мес после возникновения заболевания. Контрольную группу составили 146 здоровых детей, которые по возрасту соответствовали пациентам основной группы. У обследованных детей определялись уровень титров специфических антител к дифтерии, содержание Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, концентрация иммуноглобулинов классов А (IgA), М (IgM) и G (IgG) в периферической крови.

Для анализа степени иммунных расстройств использовалась адаптированная методика определения расстройств неспецифического иммунитета [6]. Значение показателей в пределах (1,0÷33,0)% соответствовало I степени иммунных расстройств, при (33,1÷66,0)% — II степени, а выше 66,1% — III степени. Для разработки гистерезисограмм — стандартизованного отображения формулы расстройств иммунной системы (ФРИС) — у больных мы использовали коэффициент диагностической ценности  $K_j$ . Для определения ФРИС с помощью  $K_j$  выбирали три более диагностически ценных параметра. При этом знак «минус» верхнего индекса показывал уменьшение показателя, а «плюс» — его увеличение, нижний индекс — степень расстройств иммунной системы. При анализе результатов исследования использовались лицензионные программы Statistica, Excel с добавочным набором программ на ПЭВМ, что обеспечило необходимую стандартизацию процесса и процедуру клинико-эпидемиологического анализа полученных данных [7].

На этапах клинико-эпидемиологического мониторинга (КЭМ) обследуемых детей было показано, что восстановление проанализированных показателей КГИ характеризуется закономерными изменениями (табл. 1).

В процессе анализа показателей КГИ обнаружено, что степень его расстройств и их разнообразность зависят от этапа эпидемического надзора. Наиболее значимые расстройства зафиксированы

**Динамика состояния и изменений расстройств  
неспецифической иммунной защиты детей на этапах течения ГА**

Возраст, лет	Формулы иммунной системы и ее расстройств	Этапы мониторинга			
		первый	второй	третий	
1–6	ФРИС <sub>1–6</sub>	III ст.	—	—	—
		II ст.	—	II IgA <sup>-</sup>	II IgA <sup>-</sup> II IgG <sup>+</sup>
		I ст.	I IgA <sup>-</sup> I IgM <sup>-</sup> I IgG <sup>+</sup>	I CD4 <sup>-</sup> I CD3 <sup>+</sup>	I IgM <sup>-</sup>
	ФИС <sub>1–6</sub>	I IgA <sup>-</sup> I IgM <sup>-</sup> I IgG <sup>+</sup>	II IgA <sup>-</sup> I CD4 <sup>-</sup> I CD3 <sup>+</sup>	II IgA <sup>-</sup> II IgG <sup>+</sup> I IgM <sup>-</sup>	
7–10	ФРИС <sub>7–10</sub>	III ст.	III IgA <sup>+</sup>	—	—
		II ст.	II IgM <sup>+</sup>	II IgA <sup>+</sup> I CD4/CD3 <sup>+</sup> II IgM <sup>+</sup>	II CD4/CD8 <sup>+</sup> II IgG <sup>+</sup>
		I ст.	I CD4/CD8 <sup>+</sup>	—	I CD8 <sup>-</sup>
	ФИС <sub>7–10</sub>	III IgA <sup>+</sup> II IgM <sup>+</sup> I CD4/CD8 <sup>+</sup>	II IgA <sup>+</sup> I CD4/CD3 <sup>+</sup> II IgM <sup>+</sup>	II CD4/CD8 <sup>+</sup> II IgG <sup>+</sup> I CD8 <sup>-</sup>	
11–14	ФРИС <sub>11–14</sub>	III ст.	III IgM <sup>+</sup>	—	—
		II ст.	II CD8 <sup>+</sup> II IgA <sup>+</sup>	II CD3 <sup>-</sup>	—
		I ст.	—	II g <sup>-</sup> I IgA <sup>+</sup>	I IgM <sup>+</sup> I CD8 <sup>+</sup> I IgA <sup>+</sup>
	ФИС <sub>11–14</sub>	III IgM <sup>+</sup> I CD8 <sup>+</sup> II IgA <sup>+</sup>	II CD3 <sup>-</sup> I g <sup>-</sup> I IgA <sup>+</sup>	I IgM <sup>+</sup> I CD8 <sup>+</sup> I IgA <sup>+</sup>	

на уровне гуморального иммунитета в возрастных группах детей 7–10 лет (III IgA<sup>+</sup> — увеличение уровня сывороточного иммуноглобулина более чем на 30,0%) и 11–14 лет (III IgM<sup>+</sup> — увеличение уровня сывороточного иммуноглобулина более чем на 30,0%), тогда как в возрасте от 1 до 6 лет расстройства КГИ характеризовались I–II степенью изменений. При этом следует отметить, что в зависимости от возраста детей расстройства КГИ на втором этапе КЭМ достигали II степени. Одновременно с изменениями КГИ среди больных в возрасте от 1 года до 6 лет изменялся и удельный вес детей с уровнем противодифтерийного иммунитета (учитывались только титры свыше 1:80) в пределах (25,0÷50,0) %.

В старшей возрастной группе (11–14 лет), в отличие от группы 1–6 лет, наоборот: на третьем этапе КЭМ зарегистрированы расстройства КГИ только I степени, которые демонстрируют клинико-эпидемиологическую гетерогенность детского контингента и подтверждают первоочередную необходимость в возрастной индивидуализации тактики формирования искусственного иммунитета в отдаленном периоде после перенесенного ГА. На момент выписки из стационара наблюдалось уменьшение удельного веса детей с достаточным уровнем противодифтерийной защищенности. В то же время наиболее стойкие (на этапах КЭМ) и глубокие (по степени) изменения отмечены в возрастной группе 7–10 лет, они проявляются наибольшей частотой расстройств II степени и сопровождаются уменьшением удельного веса защищенных к минимальным значениям для этой возрастной группы. Именно для отображения этих закономерностей применяются формулы иммунной системы (ФИС) для каждой возрастной группы на каждом этапе течения ГА. В частности, если у детей в возрасте от 1

до 6 лет при госпитализации (первый этап КЭМ) наблюдаются расстройства на уровне гуморального звена иммунитета — ФРИС = I IgA<sup>-</sup> I IgM<sup>-</sup> I IgG<sup>+</sup> (снижение уровня IgA и IgM на фоне роста IgG до 10,0%), то на момент выписки из стационара (второй этап КЭМ) имеет место дисиммуноглобулинемия одновременно с расстройствами на уровне клеточного иммунитета — ФИС = II IgA<sup>-</sup> I CD4<sup>-</sup> I CD3<sup>+</sup>, тогда как отдаленный период (третий этап КЭМ) характеризуется углублением расстройств на уровне гуморального иммунитета — ФИС = II IgA<sup>-</sup> II IgG<sup>+</sup> I IgM<sup>-</sup>.

Изучение и оценка динамики противодифтерийной защищенности детей на этапах течения ГА проведены с применением корреляционного анализа (парной корреляции) статистических взаимосвязей между показателями КГИ и удельным весом детей (в %), у которых активный искусственный антитоксический иммунитет (АИАИ) имел уровни титров антител не менее 1:80. При этом выявлено, что в зависимости от возраста детей и этапа КЭМ уровень АИАИ характеризовался разными по направленности и силе корреляционными взаимосвязями. У детей в возрасте 1–6 лет установлена прямая сильная корреляционная взаимосвязь с относительным содержанием клеток следующих классов: CD4 ( $r_{XY} = +0,860$ ), CD8 ( $r_{XY} = +0,853$ ), CD3 ( $r_{XY} = +0,835$ ), а также с уровнем сывороточного IgA ( $r_{XY} = +0,883$ ); наибольшие показатели корреляции обнаружены с индексным показателем CD4/CD8 ( $r_{XY} = +0,926$ ). Средней силы обратная взаимосвязь определяется между АИАИ и относительным содержанием CD21 ( $r_{XY} = -0,304$ ), слабая — с содержанием IgG ( $r_{XY} = +0,220$ ).

У детей в возрасте 7–10 лет зависимость между относительным составом отдельных классов иммуноглобулинов и уровнем АИАИ, в от-

**Корреляционная взаимосвязь между уровнем противодифтерийной защиты детей и состоянием неспецифической иммунной защиты**

Показатель состояния неспецифической иммунной защиты	Корреляционная взаимосвязь между уровнем противодифтерийной защиты детей, больных гепатитом А								
	Возраст, лет								
	1–6			7–10			11–14		
	$0,3 \leq  r_{XY} $	$0,3 >  r_{XY}  < 0,7$	$ r_{XY}  \geq 0,7$	$0,3 \leq  r_{XY} $	$0,3 >  r_{XY}  < 0,7$	$ r_{XY}  \geq 0,7$	$0,3 \leq  r_{XY} $	$0,3 >  r_{XY}  < 0,7$	$ r_{XY}  \geq 0,7$
CD3	—	—	0,835	—	—	0,891	—	0,510	—
CD4	—	—	0,860	—	-0,617	—	—	—	0,876
CD8	—	—	0,853	—	—	-0,982	—	—	0,937
CD21	—	-0,304	—	—	—	-0,953	—	-0,498	—
CD4/CD8	—	—	0,926	—	0,615	—	—	-0,495	—
IgA	—	—	0,883	—	—	-0,786	—	0,662	—
IgM	—	—	-0,764	—	—	-0,752	—	—	0,948
IgG	0,220	—	—	—	0,624	—	—	-0,357	—

личие от детей младшей возрастной группы, характеризовалась обратной сильной взаимосвязью с CD8 ( $r_{XY} = -0,982$ ), CD21 ( $r_{XY} = -0,953$ ) и обратной сильной взаимосвязью с содержанием сывороточного IgA ( $r_{XY} = -0,786$ ) и IgM ( $r_{XY} = -0,752$ ). Средней силы обратная взаимосвязь установлена между АИАИ и относительным содержанием CD4 ( $r_{XY} = -0,617$ ), прямая — с CD4/CD8 ( $r_{XY} = +0,615$ ) и составом IgG ( $r_{XY} = +0,624$ ).

У детей в возрасте 11–14 лет взаимосвязь между уровнем АИАИ и показателями КГИ (табл. 2.) имеет выраженную, преимущественно среднюю, обратную силу.

Обнаружена прямая сильная взаимосвязь с относительным содержанием CD4 ( $r_{XY} = +0,876$ ), CD8 ( $r_{XY} = +0,937$ ) и содержанием IgM ( $r_{XY} = +0,948$ ) и средней силы с относительным содержанием CD3 ( $r_{XY} = +0,510$ ), CD21 ( $r_{XY} = -0,498$ ), CD4/CD8 ( $r_{XY} = -0,495$ ).

Следовательно, на основе проведенного анализа можно сделать вывод об относительно большей

опосредованности АИАИ в младшей возрастной группе детей по сравнению со старшей, чем частично и объясняются разные темпы восстановления уровня АИАИ в отдаленном периоде КЭМ. Нами проработана индикативная модель оценки динамики АИАИ по показателям КГИ у детей на этапах КЭМ.

Приведенные индикаторы можно применять на этапах КЭМ, в частности в предвакцинальном периоде, с целью иммунологического определения показаний для выполнения прививок. Учитывая предложенные нами ФРИС детей разного возраста, целесообразным и оправданным является исключение пациентов с выявленными нарушениями ввиду тесной взаимосвязи между АИАИ и КГИ, так как безопасность и эффективность прививок будут низкими. Именно поэтому этапность решения вопроса о формировании АИАИ у детей должна быть дополнена индикативным анализом состояния КГИ по определенным для каждой возрастной группы показателям.

#### Список литературы

1. Багмут И. Ю. Аспекты эпидемиологического прогноза заболеваемости дифтерией / И. Ю. Багмут, А. С. Подорожная // Медицина третьего тысячелетия: тез. доп. міжвуз. конф. молодих учених; 16–17 сіння, 2007 р., Харків.— Х., 2007.— С. 98–99.
2. Печінка А. М. Епідемія дифтерії та вакцинація / А. М. Печінка // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.— 2008.— № 6–8 (17–19).— С. 17–18.
3. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова, В. М. Земсков.— К.: Здоровье, 1995.— 210 с.
4. Наказ МОЗ України від 04.07.2006 р. № 441 «Про затвердження методичних вказівок «Організація і проведення імунологічного моніторингу за інфекціями, які контролюються засобами специфічної профілактики (дифтерія, правець, кашлюк та кір)» [Електронний ресурс].— Режим доступа: www.moz.gov.ua/dn\_20060704\_441.htm
5. Влияние вирусного гепатита А в период рекон-

- валесценции на сохранение поствакцинального иммунитета к дифтерии / А. С. Подорожная, И. Ю. Багмут // *Международ. мед. журн.*— 2013.— Т. 19, № 2.— С. 111–115.
6. *Караулов А. В.* Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособ. для системы послевуз. подгот. врачей / А. В. Караулов, А. М. Земсков, В. М. Земсков; под ред. А. В. Караулова.— М.: МИА, 2002.— 650 с.
7. *Гудман С. Н.* На пути к доказательной биостатистике.— Ч. 2: Баесовский критерий / С. Н. Гудман // *Международ. журн. мед. практики.*— 2002.— № 2.— С. 5–14.

**КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ ПРОТИДИФТЕРІЙНОГО  
НЕСПЕЦИФІЧНОГО ІМУННОГО ЗАХИСТУ ДІТЕЙ НА ЕТАПАХ ПЕРЕБІГУ ГЕПАТИТУ А**

А. С. ПОДОРОЖНА

Проаналізовано показники клітинного та гуморального імунітету в дітей на етапах перебігу гепатиту А та їх вплив на стан активного штучного антитоксичного імунітету до дифтерії у раніше щеплених пацієнтів віком до 14 років. Зазначено, що отримані результати можна застосовувати на етапах клініко-епідеміологічного моніторингу, зокрема у передвакцинальному періоді, з метою імунологічного визначення показань для виконання щеплень.

*Ключові слова:* діти, гепатит А, клітинний та гуморальний імунітет.

**CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF ANTIDIPHThERIA NONSPECIFIC  
IMMUNE PROTECTION IN CHILDREN ON THE STAGES OF HEPATITIS A**

A. S. PODOROZHNA

The indices of cellular and humoral immunity in children on the stages of hepatitis A and their influence on the state of active artificial antitoxic immunity to diphtheria in the previously vaccinated children under 14 were analyzed. The obtained findings can be applied on the stages of clinical epidemiological monitoring, in particular in a prevaccination period with the purpose of immunological determination of indications for vaccination.

*Key words:* children, hepatitis A, cellular and humoral immunity.

Поступила 19.05.2015