

### К вопросу о влиянии возраста на клеточный иммунитет при коксииеллезе

Карпенко С. Ф., канд. мед. наук, НИИ краевой инфекционной патологии  
ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 414004, г. Астрахань,  
Покровская роща, ул. 2-я Загородная, 2а

Галимзянов Х. М., профессор, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

**В работе обобщены данные клинико-лабораторного обследования 100 больных со среднетяжелым течением коксииеллеза и 30 доноров, у которых изучали особенности формирования гиперчувствительности замедленного типа в реакции торможения миграции лейкоцитов с сердечным экстрактом в зависимости от возраста.**

**Ключевые слова:** коксииеллез, возраст, реакция торможения миграции лейкоцитов, сердечный экстракт.

На протяжении многих лет в Астраханской области наблюдается наиболее высокая в России заболеваемость коксииеллезом [5]. При коксииеллезе не представляются достаточно определенными изменения сердечно-сосудистой системы. Однако большинство клиницистов подчеркивают наличие у преобладающего числа больных брадикардии и гипотонии, а также приглушенных тонов сердца. Некоторые авторы утверждают, что эти клинические проявления являются следствием возбуждающего действия токсина риккетсий на окончания *n. vagi* и его ядра и нарушений процессов метаболизма в миокарде, которые ведут к развитию изменений, оцениваемых в клинической практике как «инфекционное сердце». На электрокардиограмме такие изменения в сердечной мышце регистрируются в виде некоторого снижения амплитуды, нарушений ритма, снижения и уплощения зубца Т. Однако эти расстройства не имеют глубокой органической основы, хотя и могут оставаться еще в периоде реконвалесценции. Следует учитывать возрастные особенности больных, а также своевременность и адекватность терапии. Пожалуй, только в таком аспекте, по мнению К. М. Лобана (2002), можно рассматривать возможность развития у больных коксииеллезом миокардита, эндокардита и перикардита [4].

Определение Т-клеточно-опосредованной миграционной активности лейкоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) является одним из основных тестов выявления функциональной активности Т-клеток. Это особый способ элиминации разнообразных внутриклеточных микроорганизмов и одно из проявлений клеточного антиинфекционного иммунитета [1,10]. Если в качестве антигенов использовать специфические структуры тех или иных внутренних органов (например мембраны кардиомиоцитов, печеночных липопротеидов и т. п.), РТМЛ может оказаться полезной для подтверждения местной (органной) гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Нами ранее была установлена ГЗТ в РТМЛ с сердечным экстрактом у больных коксииеллезом моложе 50 лет [2].

Целью настоящего исследования было изучение влияния возраста на особенности клеточного иммунитета в РТМЛ с сердечным экстрактом у больных коксииеллезом.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 100 больных со среднетяжелым течением коксииеллеза в возрасте от 17 до 74 лет (85 мужчин и 15 женщин), госпитализированных в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги» в 2006–2013 гг.

Диагноз коксиеллеза подтверждался эпидемиологическим анамнезом, клиническими данными и результатами ИФА (*Coxiella burnetii* Elisa IgG, IgM, Vircell) и ПЦР (АмплиСенс *Coxiella burnetii*-FL, ФБУН ЦНИИЭ).

Все больные коксиеллезом получали этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение. В качестве этиотропной терапии назначали доксициклин по общепринятой схеме (в первый день по 0,2 г, затем по 0,1 г однократно) в течение  $8,0 \pm 0,1$  дней. Больные были распределены на две группы. Первая группа пациентов (55 человек) – это лица в возрасте от 17 до 49 лет. Вторая группа (45 чел.) – пациенты от 50 до 74 лет. Клиническое наблюдение и обследование больных коксиеллезом проводили в динамике: в период разгара болезни (1–2 недели болезни) и в период ранней реконвалесценции (3–4 недели болезни). Материалом исследования служила венозная кровь, забираемая в утренние часы. В качестве контрольной группы было обследовано 30 доноров.

Для изучения особенностей формирования ГЗТ к ткани сердца у больных коксиеллезом проводили реакцию торможения миграции лейкоцитов по методу Clausen I. в агаровой среде [12]. Использовали сердечный экстракт, полученный по методу Китаева М. И. [3]. Учет реакции проводили под микроскопом МБС-2 при увеличении в 16 раз с помощью окуляр-микрометра. Измеряли диаметры зон миграции лейкоцитов. Результаты реакции оценивали по соотношению площадей миграции в присутствии антигена и без него в виде индекса миграции (ИМ) по стандартной формуле. Контролем качества постановки реакции служила спонтанная миграция. Увеличение площади миграции по сравнению с контролем свидетельствовало об ускорении миграции, уменьшение – о торможении. Относительный индекс миграции (ИМ) менее 80% и более 100% учитывали в виде положительного результата реакции.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы *Microsoft Excel*. Определяли среднюю арифметическую (M), среднюю ошибку средней арифметической (m). Для оценки статистической значимости различий между сопоставляемыми средними величинами использовали критерий Стьюдента (t). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании был равен 0,05.

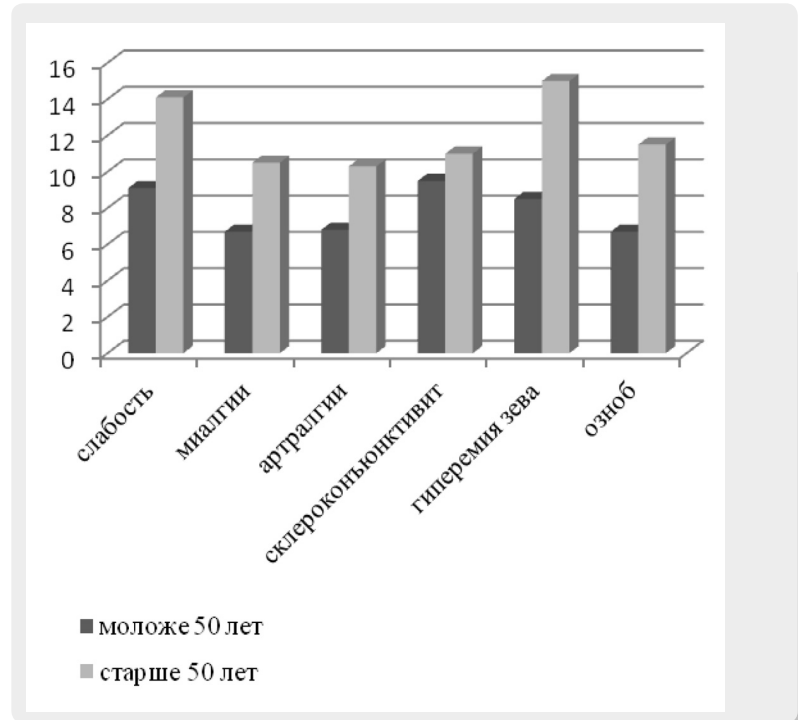


Рис. Длительность клинических проявлений у больных коксиеллезом в зависимости от возраста (дни болезни,  $p < 0,05$ )

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как показали наши исследования, больные коксиеллезом поступали в стационар в среднем на  $6,6 \pm 0,5$  день болезни. Большинство больных выписались из стационара на 2–3-й неделях болезни.

Статистически значимых различий по частоте встречаемости клинических симптомов у больных коксиеллезом в зависимости от возраста не отмечалось. Были выявлены различия в клинических проявлениях коксиеллеза у пациентов различного возраста по длительности основных симптомов, характерных для данного заболевания (рис.). При этом длительность заболевания у больных старше 50 лет была в 1,4 раза больше, чем у больных моложе 50 лет ( $21,0 \pm 0,9$  день против  $15,0 \pm 0,1$  дней,  $p < 0,01$ ).

Поражение сердечно-сосудистой системы отмечалось в виде тахикардии у 65,4%, брадикардии у 7,7%, гипотонии у 46,4%, приглушенных или глухих тонов сердца у 54,2% больных коксиеллезом. У 40,0% пациентов выявлялись изменения ЭКГ: нарушение внутрижелудочковой проводимости, синдром ранней реполяризации,

Таблица

**Динамика средних показателей ИМ в РТМЛ с СЭ у больных кокциеллезом**

Период болезни	Больные			
	Старше 50 лет	n	Моложе 50 лет	n
1 неделя	159,0±3,6 p* < 0,001	6	103,9±10,7	20
2 неделя	88,2±14,8 P <sub>1-2</sub> < 0,001	10	93,8±9,9	34
3 неделя	107,2±12,9 P <sub>1-3</sub> < 0,001	12	84,2±5,2	20
4 неделя	138,3±13,7	12	152,8±24,0 P <sub>2-4</sub> < 0,05 p <sub>3-4</sub> < 0,001	12

**Примечание.** p\* – статистически значимые различия между показателями ИМ в зависимости от возраста

синусовая аритмия, синусовая тахикардия, диффузные изменения миокарда, множественные наджелудочковые экстрасистолы, блокада правой ножки пучка Гиса, блокада левой ножки пучка Гиса, тахисистолическая форма мерцания предсердий.

Установлено, что средние показатели ИМ в РТМЛ с СЭ за весь период болезни в первой и второй группах пациентов составили соответственно 99,8±6,5% и 113,3±7,6%. В динамике болезни средний показатель ИМ в первой группе больных на первой, второй и третьей неделях болезни не отличался от нормального значения (табл.). У больных кокциеллезом с длительностью болезни до четырех недель выявлялось ускорение миграции лейкоцитов. При этом ИМ в 1,6 и 1,8 раза превышал таковой на второй и третьей неделях болезни. У второй группы пациентов уже на первой неделе болезни формировалось ускорение миграционной активности лейкоцитов. ИМ в 1,8 и 1,5 раза превышал таковые на второй и третьей неделях болезни. При этом ИМ на первой неделе болезни у больных старшей возрастной группы оказался в 1,5 раза выше, чем у пациентов моложе 50 лет.

Представляло определенный интерес изучение частоты выявления ГЗТ к сердечной ткани у больных кокциеллезом с формированием ускорения или торможения миграции лейкоцитов в динамике болезни. Оказалось, что у всех больных моложе 50 лет на первой неделе болезни отмечалась ГЗТ в РТМЛ с СЭ. Причем у 50% больных отмечалось ускорение миграции лейкоцитов, а у другой половины пациентов – торможение. ИМ достигал соответственно 156,3±10,8% и 51,7±6,3%. На

второй неделе болезни ГЗТ выявлялась у 76,5% больных. У 29,4±7,8% больных отмечалось ускорение, а у 47,1±8,6% пациентов – торможение миграции лейкоцитов. ИМ при ускорении повышался до 161,6±16,8%, а при торможении понижался до 54,2±3,8%. На третьей неделе болезни у 70,0% больных кокциеллезом формировалась ГЗТ. У 50,0±11,2% пациентов отмечалось ускорение миграции лейкоцитов. ИМ повышался до 121,4±6,3%, но был при этом в 1,3 раза ниже таковых на первой и второй неделях болезни (p < 0,02; p < 0,05). Торможение миграции лейкоцитов наблюдалось у 20,0±8,9% больных. ИМ был равен 65,1±9,5%. Большинство пациентов выписали из стационара на 2–3 неделях болезни. Длительность кокциеллеза до четырех недель отмечали у 21,8% больных первой группы. В этот период ГЗТ к сердечной ткани наблюдалась у 100% пациентов моложе 50 лет. Ускорение миграции лейкоцитов отмечали в 2,3 раза чаще, чем на второй неделе болезни (p < 0,05) и регистрировали у 66,7±13,6% больных. ИМ повышался до 204,3±21,7% и был в 1,7 раза выше, чем на третьей неделе болезни (p < 0,01).

Несколько иначе развивались процессы формирования ГЗТ к сердечной ткани в динамике болезни у больных старшей возрастной группы. На первой, второй и третьей неделях болезни ГЗТ отмечалась у всех больных второй группы. На первой неделе болезни ускорение миграции лейкоцитов у второй группы пациентов наблюдали в 2 раза чаще, чем у первой группы больных (p < 0,001), и отмечали у 100% больных. ИМ повышался до 159,1±3,6%. На второй неделе болезни ускорение миграции лейкоцитов

отмечали в 2,5 раза реже, чем на первой неделе болезни ( $p < 0,001$ ), и наблюдали у  $40,0 \pm 15,5\%$  больных. ИМ повышался до  $133,4 \pm 15,6\%$ . Торможение миграционной активности лейкоцитов выявлялось у  $60,0 \pm 15,5\%$  больных. ИМ был равен  $58,2 \pm 6,4\%$ . На третьей неделе болезни ускорение миграции лейкоцитов встречалось в 2,0 раза реже, чем на первой неделе болезни ( $p < 0,001$ ), и отмечалось у  $50,0 \pm 14,4\%$  пациентов. ИМ был повышен до  $160,8 \pm 6,2\%$ . Торможение миграционной активности лейкоцитов отмечалось у  $50,0 \pm 14,4\%$  больных, ИМ понижался до  $53,8 \pm 3,3\%$ . На четвертой неделе болезни ГЗТ выявлялась у  $66,7\%$  пациентов. Ускорение миграции лейкоцитов наблюдалось у  $50,0 \pm 14,4\%$  больных. ИМ достигал  $192,6 \pm 18,6\%$  и был в 1,4 раза выше, чем на второй неделе болезни ( $p < 0,05$ ). Торможение миграции лейкоцитов встречалось в 3,6 реже, чем на второй неделе болезни ( $p < 0,05$ ). ИМ понижался до  $60,1 \pm 5,4\%$ .

Таким образом, у всех больных коксиеллезом отмечали ГЗТ в РТМЛ с сердечным экстрактом. ГЗТ относится к аллергическим реакциям IV типа и запускается после взаимодействия sensibilizированных Т-лимфоцитов с антигенами. Сенсибилизация организма, протекающая по замедленному типу, как правило, облегчает течение инфекционного процесса, за исключением гиперергических реакций [6]. Установлено, что формирование торможения миграции лейкоцитов соответствует началу периода выздоровления, накоплению специфических антител, снижению уровня антигена в организме [8]. О. А. Паевская с соавторами (2014) утверждают, что с учетом полученных ранее данных реакция ускорения миграционной активности лейкоцитов связана с избыточной стимуляцией Т-клеток [9]. Ряд авторов полагают, что ускорение миграционной активности лейкоцитов в разгар заболевания и переход в фазу торможения в период ранней реконвалесценции является наиболее благоприятным иммунологическим показателем адекватной активности и взаимодействия иммунокомпетентных клеток [7, 11]. У больных коксиеллезом старшей возрастной группы ускорение миграционной активности лейкоцитов отмечали чаще, чем у больных моложе 50 лет. Длительное сохранение ускорения миграции лейкоцитов у больных коксиеллезом независимо от возраста наблюдалось при затяжном течении.

## Список использованной литературы

### References

- 1. Игнатов П. Е.** Иммуитет и инфекция // Изд.-во М.: «Время» – 2002. – 352 с. Ignatov P. E. Immunitet i infekcija // Izd.-vo M.: «Vremja» – 2002. – 352 s.
- 2. Карпенко С. Ф.** Особенности реакции торможения миграции лейкоцитов с сердечным экстрактом у больных коксиеллезом / С. Ф. Карпенко, Х. М. Галимзянов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – №9. – С.18/ Karpenko S. F. Osobennosti reakcii tormozhenija migracii lejkcitov s serdechnym jekstraktom u bol'nyh koksiiellezom / S. F. Karpenko, H. M. Galimzjanov. – Kli-nicheseskaja laboratornaja diagnostika. – 2013. – №9. – S.18.
- 3. Китаев М. И.** Тканевая терапия при токсикозе беременных / М. И. Китаев, С. М. Лехтман // Акушерство и гинекология. – 1973. – № 9. – С. 15 – 17/ Kitaev M. I. Tkanevaja terapija pri toksikoze beremennyh / M. I. Kitaev, S. M. Lehtman // Akusherstvo i ginekologija. – 1973. – № 9. – S. 15 – 17.
- 4. Лобан К. М.** Риккетсиозы человека / К. М. Лобан, Ю. В. Лобзин, Е. П. Лукин. – М.-СПб.: Издательство ЭЛБИ – СПб., 2002. – 397 с. Loban K. M. Rikketsiozy cheloveka / K. M. Loban, Ju. V. Lobzin, E. P. Lukin. – M.-SPb.: Izdatel'stvo JeLBI – SPb., 2002. – 397 s.
- 5. Малеев В. В.** Особенности клинического течения коксиеллеза в Астраханской области / В. В. Малеев, В. В. Василькова, Х. М. Галимзянов. // Инфекционные болезни. – 2004 – Том. 2, № 1. – С.28–36/ Maleev V. V. Osobennosti klinicheskogo techenija koksiielleza v Astrahanskoj oblasti / V. V. Maleev, V. V. Vasil'kova, H. M. Galimzjanov. // Infekcionnye bolezni. – 2004 – Tom. 2, № 1. – S.2–36.
- 6. Медуницын Н. В.** Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней: Учебное пособие. / Н. В. Медуницын, В. И. Покровский // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с. Medunicyn N. V. Osnovy immunoprofilaktiki i immunoterapii infekcionnyh boleznej: Uchebnoe posobie. / N. V. Medunicyn, V. I. Pokrovskij // M.: GJeOTAR-Media, 2005. – 512 s.
- 7. Особенности показателей скринингового теста** клеточной миграции у больных первичной рожей для прогноза рецидивов / Ю. В. Юдина, О. Ф. Белая, Н. Ю. Набокова и др. // Инфекционные болезни – 2010. – Том 8, прил. № 1.

– С. 378/ Osobennosti pokazatelej skringovogo testa kletочноj migracii u bol'nyh pervichnoj rozhej dlja prognoza recidivov / Ju. V. Judina, O. F. Belaja, N. Ju. Nabokova i dr. // Infekcionnye bolezni – 2010. – Tom 8, pril. № 1. – С. 378.

**8. Оценка клеточного иммунитета** в скрининговом тесте клеточной миграции / О. Ф. Белая, И. Е. Герасимова, В. А. Малов и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 9. – С. 29/ Ocenka kletочноgo immuniteta v skringovom teste kletочноj migracii / O. F. Belaja, I. E. Gerasimova, V. A. Malov i dr. // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. – 2001. – № 9. – С. 29.

**9. Паевская О. А., Юдина Ю. В., Белая О. Ф. и др.** Реактивность Т-клеток на иммуномодулятор у здоровых лиц // Инфекционные болезни – 2014. – Том 12, прил. № 1. – С. 238/ Reaktivnost' T-kletok na immunomoduljator u zdorovyh lic / O. A. Paevskaja, Ju. V. Judina, O. F. Belaja i dr. // Infekcionnye bolezni – 2014. – Том 12, прил. № 1. – С. 238.

**10. Хаитов Р. М.** Иммунология // Изд.-во ГЭОТАР – Медиа – 2011. – 320 с. Haitov R.M. Immunologija // Izd.-vo GJeOTAR – Media – 2011. – 320 с.

**11. Юдина Ю. В.** Прогностическое значение показателей миграционной активности лейкоцитов у больных розеей / Ю. В. Юдина, О. Ф. Белая // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 5. – С. 47–49/ Judina Ju. V. Prognosticheskoe znachenie pokazatelej migracionnoj aktivnosti lejkcitov u bol'nyh rozhej / Ju. V. Judina, O. F. Belaja

// Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. – 2008. – № 5. – С. 47–49.

**12. Clausen I.** Tuberculin-induced migration inhibition of human peripheral leucocytes in agarose medium / I. Clausen // Acta Allergol. – 1971. – Vol. 26. – P. 56–80.

### On the effect of age on cell-mediated immunity in coxiellosis

*Karpenko S.F., Ph.D (Med.), Institute of Regional infection pathology of Astrakhan, State Medical Academy, Minzdrav RF, ul. 2 Zagorodnaya, 2a, Pokrovskaya Roscha, Astrakhan, Russia 414004 Galimzyanov Kh. M., professor, Astrakhan State Medical Academy, Minzdrav RF, ul. Bakuninsraya, 121, Astrakhan, 414000*

We summarized the data of clinical and laboratory examination of 100 patients with moderate coxiellosis and the results of investigations of formation the peculiarities of slow-type hypersensitivity in the inhibition of leukocyte migration with heart extract, depending on age in 30 donors.

Keywords: coxiellosis, age, inhibition of leukocyte migration, heart extract

группа компаний



## ВНИМАНИЮ ДЕЗИНФЕКЦИОНИСТОВ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

В г. Астана работает представительство группы компаний «РЭТ», в котором вы можете приобрести продукцию фирмы, а также получить полную информацию по применению средств дезинфекции, дезинсекции и дератизации.

**ТОО «Катод-А», г. Астана**  
**Тел. 8 (7172) 230-950,**

**моб. 8-701-794-60-13 Лапко Сергей Иванович**  
**Тел. 8 (7172) 409-767 Тарасова Елена Викторовна**