

**ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В РЕАКЦИИ ТОРМОЖЕНИЯ  
МИГРАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ С АНТИГЕНОМ КУ-РИККЕТСИЙ И ЛЁГОЧНЫМ  
ЭКСТРАКТОМ ПРИ КОКСИЕЛЛЁЗЕ**

С. Ф. КАРПЕНКО

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханская государственная медицинская академия». 414000, г. Астрахань, Бакинская, 121*

**Аннотация.** В настоящей работе обобщены данные клинико-лабораторного обследования 168 больных со среднетяжёлым течением коксиеллёза, у которых изучали особенности формирования гиперчувствительности замедленного типа в реакции торможения миграции лейкоцитов с антигеном Ку-риккетсий и лёгочным экстрактом в зависимости от возраста. У большинства больных коксиеллёзом моложе 50 лет торможение миграционной активности лейкоцитов с антигеном Ку-риккетсий отмечалось уже в период разгара болезни, а у пациентов старше 50 лет – в период ранней реконвалесценции. Торможение миграции лейкоцитов с лёгочным экстрактом у больных моложе 50 лет чаще выявлялось в период ранней реконвалесценции. У больных старше 50 лет торможение и ускорение миграции лейкоцитов выявлялось в динамике болезни с одинаковой частотой и не зависело от периода болезни.

**Ключевые слова:** коксиеллёз, возраст, реакция торможения миграции лейкоцитов, лёгочный экстракт, антиген Ку-риккетсий.

**PECULIARITIES OF CELLULAR IMMUNITY IN THE INHIBITION OF LEUKOCYTE MIGRATION  
WITH Q-RICKETTSIA ANTIGEN AND PULMONARY EXTRACT AT COXIELLES**

S. F. KARPENKO

*Astrakhan State Medical Academy*

**Abstract.** This paper summarizes clinical and laboratory examinations of 168 patients with moderate course of coxielles at which the peculiarities of delayed-type hypersensitivity at the inhibition of leukocyte migration with Q- Rickettsia antigen and pulmonary extract depending on age. Most of the patients with coxiellosis younger than 50 years the inhibition of migration activity of leukocytes with the Q- Rickettsia antigen were marked at the peak of the disease, and in patients older than 50 years- in the period of early reconvalescence. Inhibition of leukocytes migration with pulmonary extract in patients younger than 50 years were more prevalent during the early reconvalescence. In patients older than 50 years braking and acceleration of migration of white blood cells were detected in the dynamics of the disease at the same rate and did not depend on the period of illness.

**Key words:** coxielles, age, inhibition of leukocyte migration, pulmonary extract, Q- Rickettsia antigen.

Коксиеллёз (лихорадка Ку) – острая риккетсиозная болезнь из группы природно-очаговых зоонозов. Возбудитель – грамотрицательная внутриклеточная бактерия *Coxiella burnetii*. Это одно из тех редких заболеваний, когда при аэрогенном инфицировании один микроорганизм может привести к болезни [4]. При аэрогенном механизме передачи почти всегда возникают выраженные изменения в органах дыхания. Коксиеллёз является единственным представителем четвёртой группы пневмотропных риккетсиозов. Хотя суждения о поражении лёгких при коксиеллёзе весьма спорны. Частота пневмоний при коксиеллёзе варьирует от 5 до 70% и зависит от путей инфицирования [9, 10, 12]. Некоторые авторы утверждают, что острая форма коксиеллёза с поражением лёгких встречается наиболее часто [5, 8]. Другие исследователи отмечают, что современные данные дают достаточно четкое представление о том, что поражения лёгких при коксиеллёзе, до настоящего времени классифицируемого как пневмориккетсиоз, относятся к нечастым проявлениям болезни [4]. Следует отметить, что большую роль в клинических проявлениях заболевания играют возраст, пол и сопутствующие заболевания [11, 12].

Определение Т-клеточно-опосредованной миграционной активности лейкоцитов в *реакции торможения миграции лейкоцитов* (РТМЛ) является одним из основных тестов выявления функциональной активности Т-клеток. Торможение миграции лейкоцитов может быть весьма значительным при состоянии повышенной активности лимфоцитов. Если Т-лимфоциты не сенсибилизированы к данному антигену, реакции торможения не происходит. Тест характеризует активность воспалительного процесса [6].

**Цель исследования** – изучение особенностей формирования гиперчувствительности замедленного типа в РТМЛ к антигену Ку-риккетсий и лёгочному экстракту при коксиеллёзе в зависимости от периода заболевания и возрастного статуса больных.

**Материалы и методы исследования.** В настоящей работе обобщены данные клинико-лабораторного обследования 168 больных со среднетяжёлым течением коксиеллёза, госпитализированных в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» в 2006-2012 гг. Среди наблюдавшихся больных коксиеллёзом мужчин было 137 (81,6%), женщин – 31 (18,4%). Преобладали лица от 17 до 56 лет. Больные коксиеллёзом были распределены на 2 группы. Первая группа (118 человек) – это больные в возрасте моложе 50 лет. Вторая группа пациентов (50 человек) – это лица старше 50 лет.

Диагноз лихорадки Ку ставился на основании эпидемиологических, клинико-anamnestических данных и результатов специальных методов исследования: РСК с антигеном Бернета, иммуноферментного анализа для выявления антител классов М и G к антигенам коксиелл Бернета и определения специфических последовательностей нуклеиновых кислот возбудителей коксиеллеза в полимеразной цепной реакции.

Сопутствующие заболевания были выявлены у 8 больных лихорадкой Ку (4,8%). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась патология со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, 4 больных страдали хроническим гастритом, 1 – язвенной болезнью желудка, 2 – хроническим бронхитом, 1 – ишемической болезнью сердца.

Всем больным лихорадкой Ку назначалась общепринятая терапия, включавшая этиотропное и патогенетическое лечение. Пациенты с первых дней поступления в стационар находились на полупостельном режиме и получали полноценную щадящую диету. В качестве этиотропной терапии назначался доксициклин ежедневно в 1-й день лечения по 200 мг, затем по 100 мг в течение 8,0±0,1 дней. При отсутствии эффекта в течение 2-3 дней при пероральном назначении доксициклина, его назначали парентерально внутривенно. Кроме этого, больные получали жаропонижающие и антигистаминные средства, витамины, спазмолитики, ферментные препараты. Дезинтоксикационную терапию проводили в объеме 1,0-1,5 л в сутки внутривенным капельным введением кристаллоидных растворов и 5% раствора глюкозы.

Общепринятыми лабораторными методами исследовали у больных общий анализ крови и мочи, общий билирубин, активность АЛТ. Наблюдались лейкоцитоз (9,4-16,4·10<sup>9</sup>/л) у 42 (25,0%), лейкопения (2,7-3,5·10<sup>9</sup>/л) у 38 (23,0%), эритроцитопения (2,9-3,4·10<sup>12</sup>/л) у 17 (10,0%), тромбоцитопения (118-177·10<sup>9</sup>/л) у 8 (4,7%), понижение гемоглобина (94-118г/л) у 42 (25%), ускоренная СОЭ (20-60 мм/ч) у 49 (29,1%), увеличенная АЛТ (50,0-375,1 Ед/л) у 127 (75,5%), гипербилирубинемия (30,8-217,5 мкмоль/л) у 71 (42,2%) больных коксиеллёзом. В моче отмечались изменения у 18 пациентов (10,7%): белок от 0,066 до 0,135%, лейкоциты от 10 до 20 в поле зрения.

Рентгенография органов грудной клетки позволила определить у 14 пациентов (8,3%) патологию со стороны дыхательной системы. Так, у 5 больных (2,9%) была выявлена пневмония, у 2 (1,2%) – плевропневмония и у 7 (4,2%) – бронхит.

Комплексное обследование больных лихорадкой Ку проводили в динамике: в период разгара заболевания (1-2 недели болезни) и в период ранней реконвалесценции (3-4 недели болезни), то есть при поступлении в стационар и перед выпиской. Материалом исследования служила венозная кровь, забираемая из локтевой вены в утренние часы.

Для изучения особенностей формирования гиперчувствительности замедленного типа к антигену Куриккетсий и ткани лёгкого у больных коксиеллёзом проводили реакцию торможения миграции лейкоцитов по методу Clausen I. в модификации Toge T. в агаровой среде [7]. Использовали корпускулярный антиген Куриккетсий (Санкт-Петербургский НИИЭМ им. Пастера) и лёгочный экстракт, полученный по методу Китаева М.И. [2]. Учёт 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 ИМ менее 80% и более 100% учитывали в виде положительного результата реакции.

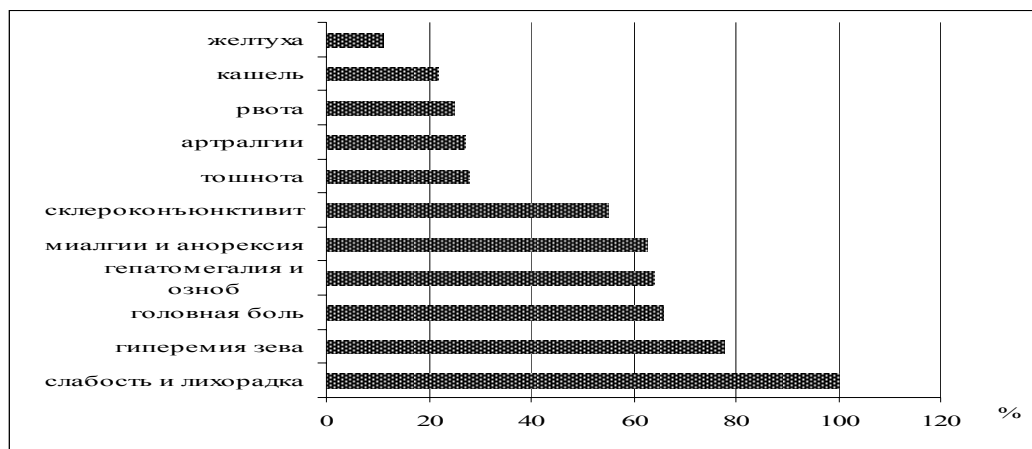
Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Excel. Определяли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Для оценки статистической значимости различий между сопоставляемыми средними величинами использовали критерий Стьюдента (t). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Как показали наши исследования, больные лихорадкой Ку поступали в стационар в среднем на 6,6±0,5 день болезни. Статистически значимых различий по частоте встречаемости клинических симптомов в зависимости от возраста не отмечалось.

Одними из ведущих были жалобы на слабость и лихорадку (100,0%) (рис. 1).

Лихорадочная реакция у 108 больных (64,3%) сопровождалась ознобами, у 53 пациентов (31,5%) наблюдалась потливость. Поражение сердечно-сосудистой системы отмечалось в виде тахикардии у 110 (65,4%), брадикардии у 13 (7,7%), гипотонии у 78 (46,4%), приглушенных или глухих тонов сердца у 91 (54,2%) больных коксиеллёзом.

Тошнота, рвота и гепатомегалия отмечались соответственно у 49 (29,1%), 42 (25,0%) и 108 (64,3%) пациентов. У 66 (39,2%) больных была установлена картина риккетсиозного гепатита, сопровождавшегося желтухой на коже и видимых слизистых, увеличением общего билирубина и АЛТ.

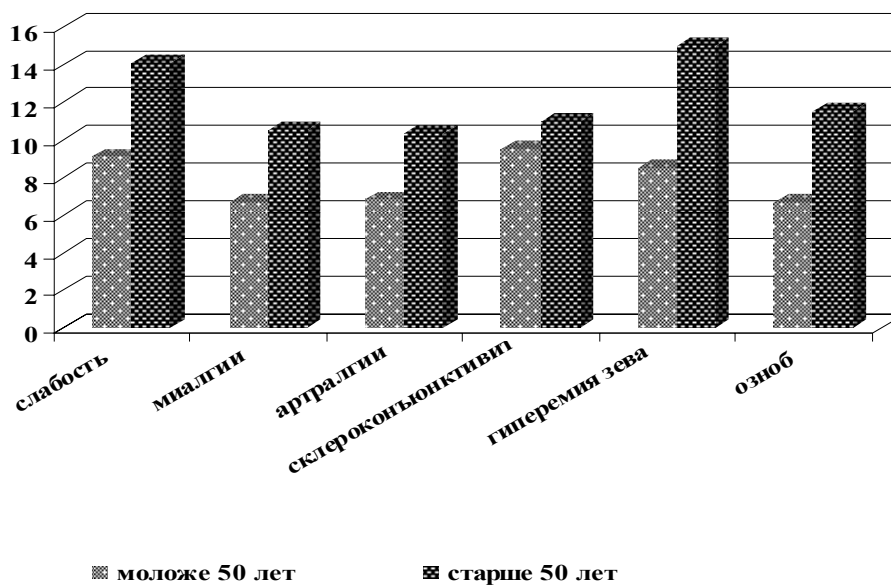


*Рис. 1.* Частота встречаемости клинических симптомов у больных лихорадкой Ку (%)

У 18 больных коксиеллёзом (10,7%) на 3-16 дни болезни выявлялась экзантема в виде пятнистых, пятнисто-папулезных и геморрагических элементов, локализирующихся на верхних и нижних конечностях, спине, груди и ягодицах.

37 больных (22%) предъявляли жалобы на кашель, сухой или с мокротой, боли или чувство стеснения в груди. При этом у 81 пациента (47,9%) аускультативно на фоне жесткого дыхания выслушивались сухие хрипы.

Различия в клинических проявлениях коксиеллёза в зависимости от возраста пациентов выявлялись по длительности основных симптомов (рис. 2).



*Рис. 2.* Длительность клинических проявлений у больных лихорадкой Ку в зависимости от возраста, (дни болезни)

Оказалось, что у лиц старше 50 лет наблюдались дольше, чем у пациентов моложе 50 лет, гиперемия зева ( $p < 0,001$ ), озноб ( $p < 0,05$ ), миалгии ( $p < 0,01$ ), слабость ( $p < 0,01$ ) и артралгии ( $p < 0,05$ ). При этом длительность заболевания в старшей возрастной группе была в 1,4 раза больше, чем у больных моложе 50 лет ( $p < 0,01$ ).

Гиперчувствительность замедленного типа в РТМЛ с антигеном Ку-риккетсий определялась у 70 больных коксиеллёзом. Первая группа больных – это 45 пациентов моложе 50 лет. Вторую группу составили 25 больных старше 50 лет.

Как показали наши исследования, в период разгара заболевания у 55,5% больных первой группы (25 чел.) отмечалось торможение миграции лейкоцитов. Индекс миграции был равен  $64,3 \pm 1,1\%$ . Ускорение миграции лейкоцитов было выявлено у 44,4±7,4% больных (20 чел.). Индекс миграции повышался до  $120,9 \pm 1,5\%$ . В период ранней реконвалесценции торможение миграции лейкоцитов выявлялось у 66,7±8,6% пациентов (20 чел.). Индекс миграции составил  $60,3 \pm 7,2\%$ . У 33,3±8,6% больных (10 чел.) развивалось ускорение миграции лейкоцитов. Индекс миграции достигал  $107,9 \pm 0,6\%$  и был в 1,1 раза меньше, чем в разгар болезни ( $p < 0,001$ ). При этом ускорение миграции лейкоцитов выявлялось в период ранней реконвалесценции в 2,0 раза реже, чем торможение ( $p < 0,02$ ). В период разгара болезни у пациентов старше 50 лет индекс миграции лейкоцитов повышался у  $40,0 \pm 9,8\%$  больных (10 чел.) в среднем до  $213,3 \pm 10,7\%$  и был в 1,8 раза выше, чем у пациентов первой группы ( $p < 0,001$ ). В этот период у  $20,0 \pm 8,0\%$  (5 чел.) больных индекс миграции достигал в среднем  $95,7 \pm 0,6\%$ , то есть формирования гиперчувствительности замедленного типа к антигену Ку-рикетсий не наблюдалось. Торможение миграции лейкоцитов определялось у  $40,0 \pm 9,8\%$  больных (20 чел.), индекс миграции понижался до  $62,5 \pm 0,7\%$ .

В период ранней реконвалесценции ускорение миграции лейкоцитов отмечалось у  $25,0 \pm 9,7\%$  больных (5 чел.) второй группы. Индекс миграции повышался до  $105,6 \pm 0,4\%$  и был в 2,0 раза меньше, чем в период разгара болезни ( $p < 0,001$ ). Торможение миграции лейкоцитов в этот период выявлялось в 1,9 раза чаще, чем в период разгара болезни ( $p < 0,02$ ) и наблюдалось у  $75,0 \pm 9,7\%$  пациентов (15 чел.). Индекс миграции понижался до  $60,1 \pm 2,8\%$ . При этом торможение миграции лейкоцитов встречалось в период ранней реконвалесценции в 3,0 раза чаще, чем ускорение ( $p < 0,01$ ).

Гиперчувствительность замедленного типа в РТМЛ с лёгочным экстрактом определялась у 150 больных лихорадкой Ку. Больные были распределены на две группы. Первую группу пациентов составили 100 больных моложе 50 лет. Вторая группа больных – это 50 пациентов старше 50 лет.

В период разгара болезни у  $65,0 \pm 4,8\%$  больных (65 чел.) первой группы выявлялось ускорение миграционной активности лейкоцитов. Индекс миграции повышался до  $131,5 \pm 2,2\%$ . Торможение миграции лейкоцитов наблюдалось в 2,6 раза реже, чем ускорение ( $p < 0,001$ ), и отмечалось у  $25,0 \pm 4,3\%$  больных (25 чел.) первой группы. Индекс миграции понижался в среднем до  $45,7 \pm 2,7\%$ . У  $10,0 \pm 3,0\%$  пациентов (10 чел.) аутоенсибилизации к лёгочной ткани не выявлялось, индекс миграции достигал в среднем  $89,1 \pm 0,6\%$ .

В период ранней реконвалесценции ускорение миграционной активности лейкоцитов выявлялось в 2,4 раза реже, чем в период разгара болезни ( $p < 0,001$ ), и в 2,0 раза реже, чем торможение ( $p < 0,01$ ). Ускорение миграционной активности лейкоцитов выявлялось у  $27,3 \pm 4,3\%$  больных (15 чел.). Индекс миграции повышался до  $177,1 \pm 0,9\%$ . Торможение миграции лейкоцитов наблюдалось в 2,2 раза чаще, чем в предыдущий период ( $p < 0,001$ ) и отмечалось у  $54,5 \pm 6,7\%$  больных (30 чел.). Индекс миграции понижался до  $57,1 \pm 2,0\%$ . У  $18,2 \pm 5,2\%$  больных (10 чел.) индекс миграции не отличался от контрольных значений и был равен  $95,1 \pm 1,0\%$ .

У  $40,0 \pm 6,9\%$  больных (20 чел.) второй группы в период разгара болезни наблюдалось ускорение миграции лейкоцитов. Индекс миграции достигал  $204,6 \pm 8,7\%$ . Торможение миграционной активности лейкоцитов выявлялось в 2,0 раза чаще, чем у пациентов моложе 50 лет ( $p < 0,01$ ), и отмечалось у  $50,0 \pm 7,1\%$  больных (25 чел.). Индекс миграции понижался до  $52,4 \pm 2,4\%$ . У  $10,0 \pm 4,2\%$  больных (5 чел.) второй группы развития гиперчувствительности замедленного типа в РТМЛ с лёгочным экстрактом не наблюдалось. Индекс миграции составлял в среднем  $97,7 \pm 1,2\%$ .

В период ранней реконвалесценции частота обнаружения ускорения, торможения и нормальных показателей миграционной активности лейкоцитов составили соответственно  $44,4 \pm 7,4\%$  (20 чел.),  $44,4 \pm 7,4\%$  (20 чел.) и  $11,1 \pm 4,7\%$  (5 чел.). При ускорении миграции лейкоцитов индекс миграции повышался в среднем до  $156,0 \pm 7,1\%$  и был в 1,3 раза ниже, чем в период разгара болезни ( $p < 0,001$ ). При торможении миграции лейкоцитов индекс миграции понижался до  $52,7 \pm 2,2\%$ . При отсутствии аутоенсибилизации к лёгочной ткани индекс миграции был равен  $91,4 \pm 1,4\%$ .

Особенностью патогенеза данного острого ретикулоэндотелиоза является развитие очагов воспаления в паренхиматозных органах и аллергической перестройкой организма [3]. Гиперчувствительность замедленного типа относится к аллергическим реакциям IV типа и запускается после взаимодействия сенсибилизированных Т-лимфоцитов с антигенами. По данным литературы, при изучении гиперчувствительности замедленного типа в РТМЛ с специфическими антигенами у больных рожей, шигеллёзами, иерсиниозами, кампилобактериозом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки ускорение миграционной активности лейкоцитов отмечалось в ранние сроки заболевания. Длительное сохранение ускорения миграции наблюдалось при затяжном течении. Затем ускорение сменялось на торможение, что соответствовало началу периода выздоровления и формирования иммунитета, накоплению специфических антител, снижению уровня антигена в организме. Быстрый переход миграции лейкоцитов из фазы ускорения в фазу торможения характеризовало формирование полноценного иммунного ответа, соответствовало благоприятному течению заболевания. Отсутствие перехода миграции лейкоцитов в фазу торможения в период ранней реконвалесценции говорило о задержке формирования иммунного ответа к возбудителю [1, 6]. У большинства больных лихорадкой Ку моложе 50 лет торможение миграционной активности лейкоцитов в РТМЛ с антигеном Ку-рикетсий отмечалось уже в период разгара болезни. У пациентов старше 50 лет торможение ми-

грации лейкоцитов в РТМЛ с антигеном Ку-риккетсий чаще выявлялось в период ранней реконвалесценции, что очевидно, связано с более поздним иммунным ответом в этой возрастной группе.

Несколько иначе развивалась гиперчувствительность замедленного типа с лёгочным экстрактом. У пациентов первой группы в период разгара болезни торможение миграционной активности лейкоцитов выявлялось реже, чем ускорение. Торможение миграции лейкоцитов в РТМЛ с лёгочным экстрактом у больных моложе 50 лет чаще выявлялось в период ранней реконвалесценции. У больных второй группы торможение и ускорение миграции лейкоцитов выявлялись в динамике болезни с одинаковой частотой и не зависели от периода болезни.

Таким образом, показатели РТМЛ с антигеном Ку-риккетсий и лёгочным экстрактом отражали уровень клеточной аутоенсибилизации при коксиеллёзе и зависели от периода заболевания и возраста больных.

#### Выводы:

1. Длительность клинических проявлений коксиеллёза зависела от возраста и наблюдалась дольше у больных старше 50 лет.

2. У большинства больных лихорадкой Ку моложе 50 лет торможение миграционной активности лейкоцитов в РТМЛ с антигеном Ку-риккетсий отмечалось уже в период разгара болезни. У пациентов старше 50 лет торможение миграции лейкоцитов в РТМЛ с антигеном Ку-риккетсий чаще выявлялось в период ранней реконвалесценции.

3. Торможение миграции лейкоцитов в РТМЛ с лёгочным экстрактом у больных моложе 50 лет чаще выявлялось в период ранней реконвалесценции. У пациентов второй группы торможение и ускорение миграции лейкоцитов выявлялись в динамике болезни с одинаковой частотой и не зависели от периода болезни.

#### Литература

1. Оценка клеточного иммунитета в скрининговом тесте клеточной миграции / О.Ф. Белая [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика.– 2001.– № 9.– С. 29.
2. Китаев, М.И. Тканевая терапия при токсикозе беременных / М.И. Китаев, С.М. Лехтман // Акушерство и гинекология.– 1973.– № 9.– С. 15–17.
3. Лобан, К.М. Риккетсиозы человека / К.М. Лобан, Ю.В. Лобзин, Е.П. Лукин.– М.-СПб.: Издательство ЭЛБИ., 2002.– 397 с.
4. Инфекционные болезни: учебник для медицинских вузов. / Ю.В. Лобзин [и др.]– СПб.: СпецЛит, 2001.– 543 с.
5. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник для медицинских вузов / В.И. Покровский [и др.]– М.: ГЕОТАР-МЕД, 2003.– 816 с.
6. Т-клеточная реактивность на специфические антигены стрептококка группы А у больных рецидивирующей рожей / Ю.В. Юдина [и др.]// Клиническая лабораторная диагностика.– 2008.– № 4.– С. 14–18.
7. Clausen, I. Tuberculin-induced migration inhibition of human peripheral leucocytes in agarose medium / I. Clausen // Acta Allergol.– 1971.– Vol. 26.– P. 56–80.
8. Cone, L.A. Q fever presenting with intractable diarrhea and fever with both responding to indomethacin. / L. A. Cone, S. Saeed // Anti-microb. Infect. Dis. Newsletter.– 2000.– № 18.– P. 38–40.
9. Atypical Q fever in US soldiers / I.D. Hartzell [et al.] // Emerg. Infect Dis.– 2007.– Vol. 13.– № 8.– P. 1247–1249.
10. Krol, V. Q fever bioprosthetic aortic valve endocarditis (PVE) successfully treated with doxycycline monotherapy / V. Krol, V. Kogan, B.A. Cunha // Heart Lung. Mar App.– 2008.– Vol. 37.– № 2.– P. 157–160.
11. Parker, N.R. Q fever / N.R. Parker, J.N. Barralet, A.M. Bell // Lancet.– 2006.– Vol. 367.– № 9511.– P. 679–688.
12. Raoult, D. Natural history and pathophysiology of Q fever/ D. Raoult, T. Marrie, I. Mege // Lancet Infect Dis.– 2005.– Vol. 5.– № 4.– P. 219–226.