

На правах рукописи

КАРПЕНКО
Светлана Федоровна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ
У БОЛЬНЫХ КОКСИЕЛЛЕЗОМ**

14.01.09 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Галимзянов Халил Мингалиевич

Официальные оппоненты:

Никифоров Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, *заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России*

Валишин Дамир Асхатович – доктор медицинских наук, профессор, *заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России*

Конькова-Рейдман Алена Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, *профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России*

Ведущая организация – *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации*

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте www.crie.ru
Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

Горелов Александр Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Актуальность изучения коксииеллеза заключается в его широкой распространенности, полиморфизме клинических проявлений, затрудняющем постановку диагноза, возможности формирования гепатита и пневмонии, подострой и хронической форм болезни [Покровский В.И. и др., 2003, 2011; Малеев В.В. и др., 2004; Онищенко Г.Г., 2011; Галимзянов Х.М. и др., 2015; Лазарева Е.Н. и др., 2015; Angelakis A. et al., 2014]. Крупнейшая эпидемия коксииеллеза в 21 веке была отмечена в Нидерландах, где с 2007 по 2010 годы было выявлено около 4000 случаев инфицирования [Dykstra F. et al., 2012]. В Российской Федерации из 89 административных территорий болезнь отмечается в 50 [Лобан К.М., 2002]. По официальным данным за период с 1957 по 2016 год зарегистрировано 13290 случаев заболевания. При этом более 90% случаев коксииеллеза наблюдалось в Астраханской области [Яковлев Э.А. и др., 2015]. В 2016 году показатель заболеваемости коксииеллезом на 100 тысяч населения составил в России 0,07, а в Астраханской области – 5,39.

Хотя в последние годы произошел существенный прогресс в изучении коксииеллеза, патогенез этого заболевания еще недостаточно выяснен. По данным литературы основную роль в формировании клинических проявлений коксииеллеза играют изменения иммунитета [Жаркова В.В., 2007; Dellacasagrande J. et al., 2000; Kazar I., 2005]. Изучение гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в реакции торможения миграции лейкоцитов при инфекционных заболеваниях является высокоспецифичным и чувствительным иммунологическим тестом [Белая О.Ф. и др., 2001; Юдина Ю.В. и др., 2008]. Одним из индикаторов состояния иммунного статуса организма и аутоиммунных процессов является уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). В развитии иммунокомплексного процесса важны размеры иммунных комплексов [Герасимов И.Г. и др., 2001; Караулов А.В., 2002, Фролов В.М. и др., 2003; Парахонский А.П., 2006; Карпищенко А.И., 2013; Nangaku M. et al., 2005]. Существует зависимость между концентрацией ЦИК и тяжестью патологического процесса [Дышковец А.А. и др., 2001; Рыспаева Д.Э. и др., 2003]. Комплемент является важным гуморальным фактором воспалительных реакций, обладая иммуномодулирующим действием, он участвует в пролиферации и дифференцировке Т-клеток, элиминации ЦИК [Rus H. et al., 2005; Trouw L.A. et al., 2011]. Когда элиминирующие факторы оказываются несостоятельными, ЦИК вызывают множественные патологические процессы, одним из которых является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) [Киселева Р.Е. и др., 2006]. Одним из вторичных соединений свободнорадикального окисления является малоновый диальдегид (МДА), его реакция с тиобарбитуровой кислотой широко используется для оценки состояния ПОЛ [Мирекина Е.В. и др., 2013; Константинов Д.Ю. и др., 2014; Schilpa H.D., 2013; Weiss S.L. et al., 2014]. Избыточное накопление перекисных продуктов является патогенетическим признаком многих заболеваний [Субботина Т.Н. и др., 2004; Соловьева А.Г. и др., 2014;

Ишутина Н.А. и др., 2015; Rodrigo R. et al., 2009, 2011, 2012; Ramond A., 2013]. Физиологический уровень продуктов ПОЛ контролируется антиоксидантной системой защиты (АОЗ) [Арасланова Н.Х. и др., 2004; Терехина Н.А. и др., 2008; Арбулиева Е.А. и др., 2015]. Каталаза препятствует накоплению перекиси водорода в клетках [Габитова Д.М. и др., 2006; Латышин Я.В. и др., 2009; Егоров Д.А., 2011]. Сульфгидрильные соединения (SH-группы), являются ингибитором активных форм кислорода и стабилизатором мембран [Harris C. et al., 2012]. В межклеточном пространстве и в плазме крови основная антиоксидантная роль принадлежит медьсодержащему белку церулоплазмину (ЦП) [Климова Е.В., 2001.; Кантюков С.А. и др., 2003]. Согласно современным данным мочевиная кислота (МК) является антиоксидантом, индуцирует пролиферацию лимфоцитов, повышает адаптивный иммунитет, стимулирует активацию макрофагов [Webb R. et al., 2009; Elefthriadis T. et al., 2013].

Степень разработанности темы. Ряд авторов отмечают поражение печени, легких, сердца и почек при коксиеллезе [Лобан К.М., 2002; Lai C.H. et al., 2010; Marrie T.I. et al., 2010; Ruiz Seco M.R. et al., 2011; Angelakis A. et al., 2014]. Однако подобные поражения не всегда имеют отчетливые клинические проявления, требуют комплексной инструментальной и лабораторной диагностики, что приводит к несвоевременности их выявления и прогрессированию течения заболевания. Определение показателей ГЗТ в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с экстрактами печени, легких, сердца и почек позволит уточнить механизм участия аллергического компонента в патогенезе коксиеллеза, послужит ранним лабораторным диагностическим тестом течения болезни и эффективности проводимой терапии.

Представляют несомненный интерес данные исследователей о выявлении в сыворотке крови морских свинок при коксиеллезе повышенной концентрации ЦИК [Wen V.H. et al., 1987]. Отмечено, что в печеночных дольках животных после введения антигена Ку-риккетсий возникают мелкие ишемические некрозы, вызываемые тромбозом ветвей воротной вены, что, по мнению авторов, характерно для поражения сосудов, обусловленного ЦИК [Полоцкий Ю.Е. и др., 1991]. Показано наличие у большинства больных хронической формой коксиеллеза повышенного содержания ЦИК [Coyle P.V. et al., 1985; Raoult D. et al., 1995]. При этом в литературе по существу не освещен вопрос о содержании ЦИК различной молекулярной массы и характере динамических сдвигов общей комплементарной активности крови при коксиеллезе. Данные литературы о механизмах ПОЛ и АОЗ при данном зоонозе разрозненны и противоречивы. Так, ряд авторов отмечали у больных коксиеллезом повышение уровня МДА и ЦП [Кабачек С.А. и др., 1992]. Другие исследователи показали, что при коксиеллезе уровень МДА повышен в разгар болезни и ниже нормы в период реконвалесценции при пониженной активности каталазы [Лазарева Е.Н. и др., 2010]. Кроме этого, в литературе отсутствуют данные об особенностях активности мембраносвязанной каталазы эритроцитов (КАТм), сульфгидрильных соединений и мочевиной кислоты при коксиеллезе. В соответствии с национальными клиническими рекомендациями (протоколом лечения коксиеллеза) у

взрослых медикаментозное лечение больного включает средства этиотропной, симптоматической, иммунотерапии и иммунокоррекции. Ранее была отмечена высокая эффективность комплексного лечения больных коксиеллезом при сочетанном применении доксициклина с гаммаинтерфероном и имунофаном [Жаркова В.В., 2007; Morisawa Y. et al., 2001]. Для клинического применения на территории Российской Федерации рекомендован циклоферон [Шестакова И.В., 2015]. Циклоферон является низкомолекулярным индуктором интерферонов, что определяет широкий спектр его биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и др.). Кроме этого, согласно инструкции по медицинскому применению циклоферона, данный препарат способен подавлять аутоиммунные реакции. Установлена высокая эффективность препарата в качестве компонента иммунотерапии в комплексной терапии бактериальных, вирусных инфекций и риккетсиозов [Ляпина Е.П. и др., 2006; Боковой А.Г. и др., 2010; Шерышева Ю.В. и др., 2012; Алиева А.А., 2014; Абасова Г.Б. и др., 2014; Петрова А.Г. и др., 2014]. Представляется весьма перспективным оценить результаты комплексной терапии с применением циклоферона при коксиеллезе, анализируя важнейшие клинические и лабораторные показатели в динамике болезни.

Таким образом, представляется актуальным комплексное исследование клинико-патогенетических особенностей коксиеллеза с выявлением существующих взаимосвязей между клиническими проявлениями заболевания и особенностями клеточного иммунитета и неспецифической резистентности, которые позволили бы уточнить патогенез, прогнозировать течение болезни и диагностировать осложнения.

Цель исследования

Определить клинико-патогенетическое и прогностическое значение иммунологических и биохимических маркеров у больных коксиеллезом для оптимизации терапии.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие

Задачи исследования

1. Изучить клиническую картину коксиеллеза в современных условиях.
2. Выявить взаимосвязь органной гиперчувствительности замедленного типа с особенностями клинического течения коксиеллеза.
3. Показать зависимость клинической картины коксиеллеза от содержания общих, высокомолекулярных, средне- и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов и общей комплементарной активности крови.
4. Выявить взаимосвязь течения коксиеллеза с маркерами оксидативного стресса.
5. На основе выявленных изменений изученных параметров представить дополнения в схеме патогенеза коксиеллеза.
6. Установить прогностическую значимость изученных лабораторных показателей.
7. Составить математические модели прогнозирования длительности

коксиеллеза и его ведущего симптома – лихорадки на основе наиболее статистически значимых лабораторных предикторов длительности болезни.

8. Оценить эффективность комплексной терапии коксиеллеза с применением циклоферона и разработать алгоритм лечебных мероприятий.

Научная новизна

В результате проведенных исследований были установлены новые научные данные, позволяющие уточнить патогенетические особенности коксиеллеза.

- Впервые выявлена зависимость развития различных форм и клинических проявлений коксиеллеза от особенностей формирования органной гиперчувствительности замедленного типа; установлено, что аллергические реакции развиваются при коксиеллезе уже в разгар болезни, как при острой, так и при подострой формах коксиеллеза.

- Впервые на основании изучения особенности образования циркулирующих иммунных комплексов различной молекулярной массы установлено у большинства больных независимо от возраста развитие иммунопатологических процессов, сопровождающихся накоплением циркулирующих иммунных комплексов.

- Впервые установлено, что в механизмах поражения печени и легких при коксиеллезе большую роль играют аллергические реакции: при поражении печени отмечается активация иммунокомплексных процессов во все периоды болезни и формирование торможения миграции лейкоцитов преимущественно в разгар болезни, а при пневмонии наблюдается активация образования иммунных комплексов, что свидетельствует об аутоиммунном характере поражения печени и легких.

- Определены неизвестные ранее иммунологические параметры: уровни высокомолекулярных и средне- и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов, которые являются статистически значимыми предикторами длительности болезни и лихорадки при коксиеллезе.

- Впервые при коксиеллезе доказано патогенетическое обоснование и эффективность включения в комплекс терапии циклоферона.

Теоретическая и практическая значимость работы

- * Раскрыты ранее неизвестные особенности коксиеллеза, расширяющие знания о патогенетических аспектах болезни и имеющие практическое значение.

- * Доказана важность комплексного исследования у больных коксиеллезом некоторых факторов резистентности для прогнозирования течения заболевания и коррекции терапии.

- * Внедрение в практическое здравоохранение математических моделей прогнозирования длительности заболевания и лихорадки при коксиеллезе способствуют своевременному назначению больным адекватной терапии.

- * Включение циклоферона в комплексную терапию коксиеллеза способствует сокращению длительности болезни и ее основных симптомов, а разработанный алгоритм лечебных мероприятий позволяет уже при поступлении в

в стационар назначать конкретному пациенту адекватную терапию.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящего исследования явились данные литературных источников, отражающие результаты многочисленных научных исследований ученых в области клинической медицины, инфектологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностики и медицинской статистики. Методология написания диссертации в соответствии с поставленной целью основана на современных принципах научного познания, которые выражались в формально-логическом методе исследования (анализе, гипотезе, синтезе, аналогии). Объект исследования: 326 больных коксиеллезом, госпитализированных в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» города Астрахани в 2006-2014 гг., и 100 здоровых лиц. Предметом исследования явились иммунологические и биохимические маркеры гиперчувствительности замедленного типа, оксидативного стресса, циркулирующих иммунных комплексов различной молекулярной массы, общей комплементарной активности крови и их клиничко-патогенетическое и прогностическое значение у больных коксиеллезом. Для решения задач были использованы методы исследования, разработанные для научных изысканий и апробированные на практике: клинические, лабораторные и статистические.

Положения, выносимые на защиту

1. При подострой форме коксиеллеза чаще, чем при острой форме, развиваются гепатомегалия, желтуха и снижение аппетита. Поражение печени при коксиеллезе наблюдается чаще, чем поражение легких, и выявляется у 18,4% пациентов. У 6,7% больных регистрируется поражение дыхательной системы, причем у 4,6% пациентов – пневмония.

2. Изменение миграционной активности лейкоцитов отмечается у всех больных с подострой формой и у большинства пациентов с острой формой коксиеллеза. В разгар болезни торможение миграционной активности лейкоцитов в РТМЛ с печеночным экстрактом в 60% случаев отмечается при поражении печени с синдромом желтухи, а при формировании ускорения миграции лейкоцитов в этот период болезни поражение печени развивается лишь у 10% больных. Существование коррелятивных связей между индексами миграции лейкоцитов в РТМЛ с экстрактами органов свидетельствует о взаимосвязанном характере сенсбилизации лейкоцитов, определяющих полноценный иммунный ответ.

3. Течение болезни сопровождается максимальным подъемом уровней циркулирующих иммунных комплексов в период ранней реконвалесценции. Гиперпродукция иммунных комплексов в период разгара болезни способствует развитию поражения печени с синдромом желтухи, увеличению продолжительности болезни и формированию подострой формы коксиеллеза.

4. В развитии оксидативного стресса при коксиеллезе наиболее важную роль играет нейтрализация активных метаболитов кислорода в сульфгидрильной и каталазной реакциях. Нормализация активности сульфгидрильных групп в период ранней реконвалесценции сопутствует развитию поражения печени и подострой формы коксиеллеза. Ведущая роль сульфгидрильных

соединений при коксииеллезе определяется наличием связей между их содержанием и другими антиоксидантами и уровнем малонового диальдегида. Существует сильная прямая коррелятивная связь между активностью свободнорадикальных реакций и циркулирующими иммунными комплексами.

5. В патогенезе коксииеллеза особое значение имеют некоторые факторы резистентности: при ускорении миграции лейкоцитов в разгар болезни с переходом в торможение в период реконвалесценции в сочетании с мобилизацией антиоксидантной защиты и нарастающей активностью иммунных комплексов в период реконвалесценции наблюдается формирование острой формы болезни и благоприятный исход; торможение миграции лейкоцитов и гиперактивность иммунных комплексов в разгар болезни приводят к органной патологии, которая в сочетании с истощением компенсаторных возможностей антиоксидантной защиты способствует развитию подострой формы болезни.

6. Предиктором длительности коксииеллеза и его ведущего симптома – лихорадки на 1-2 неделях болезни у лиц в возрасте до 50 лет является уровень средне-и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов. Показатель высокомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов на 1-2 неделях болезни является предиктором длительности лихорадки у больных старше 50 лет.

7. Применение циклоферона в комплексной терапии коксииеллеза сокращает длительность клинических проявлений заболевания. Циклоферон при коксииеллезе корректирует иммунный ответ: препарат восстанавливает реакции гиперчувствительности замедленного типа, снижает активность иммунокомплексных процессов, проявляя свойства ингибитора аутоиммунных реакций, стимулирует синтез церулоплазмина.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2006-2014 гг. по темам: «Клинико-патогенетические особенности лихорадки Ку в Астраханской области» № государственной регистрации 01200810513, «Оптимизация терапии коксииеллеза циклофероном» № государственной регистрации 01201367357, а также Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме «Изучение клинико-патогенетических закономерностей течения и исходов регионально-значимых трансмиссивных инфекций» № государственной регистрации 01201269400.

Личное участие автора в получении результатов

Личное участие автора заключается в организации всех этапов исследования, отборе больных, работе с медицинской документацией. Автор лично проводила лабораторные исследования по изучению клеточного иммунитета и факторов неспецифической резистентности, диагностике коксииеллеза. Автором был проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, выполнен статистический анализ, интерпретация и

изложение полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Внедрение результатов исследования

Полученные при выполнении данного исследования результаты внедрены в практику ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» г. Астрахани. Основные положения используются в научно-педагогической деятельности кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н., профессор Галимзянов Х.М.) и кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н., профессор Харченко Г.А.), при проведении научно-практических семинаров для врачей-инфекционистов города Астрахани и Астраханской области, при обучении студентов, клинических ординаторов и интернов. Подана заявка на изобретение «Способ определения длительности болезни при лихорадке Ку на основании биохимических показателей крови» № 2016100335 (000427) приоритет от 11.01.16.

Степень достоверности и апробация работы

Все научные положения, представленные в диссертации, обоснованы, аргументированы и достоверны. Это обусловлено достаточным количеством наблюдаемых больных, применением лабораторных методов исследования, а также проведением статистического анализа с применением компьютерных программ Microsoft Office Excel (Microsoft, США) и BioStat Professional 5.8.4. Материалы диссертации были представлены на I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII Ежегодных Всероссийских конгрессах по инфекционным болезням (Москва, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016); на 86, 87 и 89 итоговых научно-практических конференциях сотрудников медицинской академии, врачей города и области «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2009, 2010, 2012), на XVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2010), на XVI, XVII, XVIII и XIX форумах «Дни национальной лабораторной медицины России» (Москва, 2012, 2013, 2014, 2015), на X съезде Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемического благополучия населения Российской Федерации (Москва, 2012), на VII научно-практической конференции Юга России «Актуальные проблемы клинической иммунологии и аллергологии (Пятигорск, 2012), на научной конференции с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты инфекционной патологии», посвященной 100-летию института эпидемиологии и микробиологии НЦ ПЗСРЧ СО РАМН (Иркутск, 2012), на Выездном Пленуме правления Национального научного общества инфекционистов и III Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Астрахань, 2012), на 9-ой международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных задач практического здравоохранения» (Астрахань,

2013), на международной конференции «Молекулярная эпидемиология актуальных инфекций», посвященной 90-летию Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера (Санкт-Петербург, 2013), на IV Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики», посвященной памяти Н.Р. Иванова (Саратов, 2013), на 6-ом съезде инфекционистов Республики Беларусь (Витебск, 2014), на Третьем конгрессе Евро-азиатского общества по инфекционным болезням (Екатеринбург, 2014), на Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Рязань, 2014), на Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Казань, 2014), на XV Всероссийском научном форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока» (Иркутск, 2015), на научно-практической конференции «Социально-значимые нозологии в инфектологии» (Астрахань, 2015), Межрегиональном Форуме специалистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Краснодар, 2016), на межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний на юге России» (Ростов-на-Дону, 2016), на научно-практической конференции «Природно-очаговые инфекции в современной практике врача» (Астрахань, 2016), на заседаниях членов Астраханского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов, паразитологов (Астрахань, 2011, 2012, 2013, 2017), на клинических конференциях ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» и врачей-инфекционистов г. Астрахани и Астраханской области (Астрахань, 2010, 2012, 2013, 2015, 2016), на межкафедральной конференции с участием сотрудников кафедр инфекционных болезней и эпидемиологии, детских инфекций, фтизиатрии, микробиологии и НИИ краевой инфекционной патологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ МЗ РФ (Астрахань, 2016).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 59 печатных работ, в том числе 24 печатных работы в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 250 листах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы, списка использованной литературы (332 источника, в том числе 169 отечественных и 163 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 43 таблицами, 32 рисунками и 10 выписками из историй болезни.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в научно-исследовательском институте краевой инфекционной патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2006-2014 гг. в соответствии с планом научных исследований университета. Для достижения цели и решения поставленных задач проведено клинико-лабораторное обследование 326 больных со среднетяжелым течением кокциеллеза, госпитализированных в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» города Астрахани (главный врач Шишлонов А.М.), и 100 здоровых лиц. При анализе клиники была использована клиническая классификация кокциеллеза, предложенная В.И. Покровским и К.М. Лобаном в 1986 году. Определяемая тяжесть течения кокциеллеза соответствовала критериям тяжести, изложенным в клинических рекомендациях «Лихорадка Ку у взрослых», утвержденных решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 года. Больные кокциеллезом были распределены на группы в зависимости от формы, клинических проявлений болезни и проводимой терапии. Учитывая данные литературы о влиянии возраста на клинические проявления риккетсиозов и кокциеллеза и эффективность терапии [Жаркова В.В., 2007; Бедлинская Н.Р., 2012; Tissot-dupont H., 2007; Anderson A.D., 2009;], были выделены группы пациентов в зависимости от возраста (Таблица 1). Исследование проводилось в четыре этапа. Критериями включения пациентов в исследование были: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, пациенты с лабораторно подтвержденным диагнозом кокциеллеза, больные в возрасте от 18 до 72 лет. Критериями исключения больных из исследования были: отсутствие согласия пациента на проведение исследования, сопутствующая патология органов и систем с функциональной недостаточностью, онкологические заболевания, беременность и лактация, наличие ВИЧ, гепатитов В и/или С, туберкулеза. Среди наблюдавшихся больных кокциеллезом мужчин было 258 (79,2%), женщин – 68 (20,8%). Преобладали лица от 18 лет до 61 года. 234 пациента были в возрасте до 50 лет, а 92 больных – старше 50 лет. Средний возраст пациентов составил $40,9 \pm 0,7$ лет. Отягощенный преморбидный фон был выявлен у 70 больных кокциеллезом (21,5%). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась патология со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта. 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 $8,0 \pm 0,1$ дней. При отсутствии эффекта в течение 2-3 дней при пероральном назначении доксициклина, его назначали парентерально внутривенно. При этом 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. Был проведен анализ результатов комплексной терапии с применением циклоферона (ООО «НТФФ «Полисан», Россия), который назначался 100 больным кокциеллезом на фоне стандартной терапии по 2 мл внутримышечно в 1, 2, 4, 6 и 8 дни лечения. Для оценки результатов комплексной терапии с применением циклоферона больные были рандомизированы в группы с помощью случайных цифр. Группы сравнения были сопоставимы между собой по полу, возрасту, срокам поступления в стационар и назначения лечения, наличию сопутствующей патологии. Кроме этого все пациенты получали одинаковую стандартную терапию.

Таблица 1

Дизайн исследования

I этап. Изучение клинических особенностей кокциеллеза в современных условиях	I часть. Клиническая характеристика больных кокциеллезом (n = 326)
	II часть. Исследование в зависимости от формы кокциеллеза (n = 326): острая форма (n = 288), подострая форма (n = 38)
	III часть. Исследование в зависимости от клинических проявлений (n = 326): больные с синдромом желтухи (n = 60), больные без синдрома желтухи (n = 266); больные с пневмонией (n = 15), больные без пневмонии (n = 311)
	IV часть. Исследование в зависимости от возраста больных кокциеллезом при стандартной терапии (n = 226): 1 группа – лица в возрасте до 50 лет (n = 166), 2 группа – лица старше 50 лет (n = 60)
II этап. Изучение показателей клеточного иммунитета и неспецифической резистентности у больных кокциеллезом	I часть. Исследование при стандартной терапии (n = 226): 1 группа – лица в возрасте до 50 лет (n = 166), 2 группа – лица старше 50 лет (n = 60);
III этап. Прогнозирование длительности болезни и лихорадки при кокциеллезе	I часть. Изучение коррелятивных связей между длительностью болезни и лихорадки и показателями клеточного иммунитета и неспецифической резистентности у больных кокциеллезом при стандартной терапии (n = 226)
	II часть. Выявление статистически значимых предикторов длительности болезни и лихорадки (n = 226)
	III часть. Математические модели прогнозирования длительности болезни и лихорадки при кокциеллезе.
IV этап. Оценка эффективности циклоферона в комплексной терапии кокциеллеза	I часть. Анализ клинической эффективности проводимой терапии (n = 326). группа А – стандартная терапия (n = 226): 1 группа – лица в возрасте до 50 лет (n = 166), 2 группа – лица старше 50 лет (n = 60); группа В – стандартная терапия + циклоферон (n = 100); 3 группа – лица в возрасте до 50 лет (n = 68), 4 группа – лица старше 50 лет (n = 32)
	II часть. Изучение влияния проводимой терапии на показатели клеточного иммунитета и неспецифической резистентности при кокциеллезе
	III часть. Алгоритм лечебных мероприятий, разработанный с учетом прогнозирования на ранних сроках болезни длительности кокциеллеза и его ведущего симптома – лихорадки

Клиническое наблюдение за больными осуществлялось с момента поступления в стационар и до выписки. Полученные данные на каждого больного заносились в специально разработанную учетную карту, в которой фиксировали данные анамнеза жизни и сопутствующие заболевания, особенности эпидемиологического анамнеза. Кроме этого ежедневно отмечали данные о течении заболевания и результаты лабораторно-инструментальных обследований. Параметрами клинического сравнения служили следующие средние показатели: длительность болезни, лихорадки, слабости, головной боли, потливости, склероконъюнктивита, экзантемы, кашля, миалгий, артралгий, тошноты, рвоты, снижения аппетита, гепатомегалии и желтухи. Учитывалась также частота выявления вышеперечисленных симптомов. Проводилась работа с медицинской документацией (медицинские карты стационарных больных форма N 003/у, 326 штук). Диагноз коксиеллеза ставился на основании эпидемиологических, клинико-анамнестических данных и результатов специальных лабораторных методов исследования. Общепринятое лабораторное обследование пациентов, включавшее общие анализы крови, мочи, кала, а в случае необходимости биохимические анализы крови, РСК с антигеном Бернета, ИФА для выявления антител классов М и G к антигенам коксиелл Бернета («Coxiella burnetii Elisa IgG, IgM», Vircell, Испания), ПЦР для выявления ДНК коксиелл Бернета «Ампли-Сенс Coxiella burnetii-FL» ФБУН «ЦНИИЭ» (Россия), микроскопические, бактериологические, серологические исследования проводились в лаборатории ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» г. Астрахани (зав. лабораторией Бабаева М.А.). Кроме этого, молекулярно-генетический метод верификации коксиелл Бернета проводился в 2011-2012 гг. с применением набора реагентов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера (Россия) в лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера (зав. лабораторией д.м.н., проф. Токаревич Н.К.). Всего для подтверждения диагноза было проведено 837 исследований. Объем общепринятых лабораторных методов исследования представлен в таблице 2. С целью дифференциальной диагностики коксиеллеза с заболеваниями, протекающими с длительной лихорадкой и похожими клиническими проявлениями, некоторым пациентам были проведены дополнительные лабораторные методы исследования крови (Таблица 3).

Объектом для лабораторного исследования некоторых факторов резистентности у больных коксиеллезом служила кровь в период разгара болезни (1-2 недели болезни) и в период ранней реконвалесценции (3-6 недели болезни). Для изучения особенностей формирования органной ГЗТ у больных коксиеллезом проводили реакцию торможения миграции лейкоцитов в агаровой среде [Clausen J., 1971] с экстрактами печени, легких, сердца и почек, полученных по методу М.И. Китаева (1973). Контролем качества постановки реакции служила спонтанная миграция. Относительный индекс миграции (ИМ) менее 80% и более 100% учитывали в виде положительного результата реакции.

Исследование общей комплементарной активности крови проводили микрогемолитическим методом [Козлов Л.В., 1985]. Циркулирующие

иммунные комплексы определяли в сыворотке крови методом осаждения в растворах полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000) [Haskova V., 1977]. В 4% растворе ПЭГ выделяли общие ЦИК, крупные ЦИК (высокомолекулярные) осаждали в 3% растворе ПЭГ. По разнице концентраций ЦИК, полученных в 3,75% и 3% растворах ПЭГ, определяли содержание средних и малых агрегатов (средне- и низкомолекулярных иммунных комплексов) [Газиева И.А., 2004].

Таблица 2

Объем общепринятых лабораторных методов исследования у больных коксидиозом

Методы исследований	Субстрат	Количество больных	Количество проб
гемограмма	кровь	326	619
общий анализ мочи	моча	326	340
копрограмма	кал	326	326
билирубин	кровь	221	298
аланинаминотрансфераза	кровь	233	392
глюкоза	кровь	46	59
креатинин	кровь	45	72
тимоловая проба	кровь	44	62
протромбиновый индекс	кровь	25	33
Общее количество проведенных исследований			2201

Таблица 3

Объем дополнительных лабораторных методов исследования крови больных коксидиозом

Методы исследования	Количество больных	Количество проб
бактериологический анализ крови для подтверждения ее стерильности	50	80
бактериологический анализ крови для выявления возбудителей тифо-паратифозной группы	88	120
определение антител к вирусу Лихорадки Западного Нила	41	82
микроскопия толстой капли крови для выявления возбудителя малярии	78	78
ИФА для определения HBS-антигена, anti-HCV и anti-HAV	40	40
реакция Пауля-Буннеля	20	24
РТГА для выявления антител к вирусам гриппа и парагриппа	20	40
РСК для выявления антител к аденовирусам и респираторно-синцитиальному вирусу	20	40
реакция Райта-Хеддельсона	9	9
РСК с антигеном Провачека	9	9
Общее количество проведенных исследований	522	

Интенсивность перекисного окисления липидов исследовали определением количества МДА сыворотки крови методом, основанном на образовании окрашенного комплекса при взаимодействии МДА с тиобарбитуровой кислотой [Стальная И.Д., 1977].

Антиоксидантную защиту изучали путем определения активности ряда антиоксидантов. Так определяли активность каталазы эритроцитов и сыворотки крови (Королюк М.А., 1988), мембраносвязанную каталазу эритроцитов (Кашулина А.П. и др., 1995), содержание общих сульфгидрильных групп крови (Фолломеев В.Ф., 1981), церулоплазмина (Равин Х.А., 1961), мочевой кислоты в сыворотке крови колориметрическим методом без депротеинизации.

Объем исследований, проведенных у больных коксиеллезом, представлен в таблице 4.

Таблица 4

Методы и объем проведенных исследований у больных коксиеллезом

Методы исследований	Субстрат	Количество больных	Количество проб
циркулирующие иммунные комплексы: общие, высокомолекулярные, средне- и низкомолекулярные	кровь	180	244
	кровь	175	230
	кровь	170	222
общая комплементарная активность	кровь	163	197
каталаза сыворотки крови	кровь	195	250
каталаза эритроцитов	кровь	147	184
мембраносвязанная каталаза эритроцитов	кровь	125	142
церулоплазмин	кровь	180	226
мочевая кислота	кровь	130	148
общие сульфгидрильные группы	кровь	178	197
малоновый диальдегид	кровь	127	154
индекс миграции с печеночным экстрактом	кровь	143	165
индекс миграции с легочным экстрактом	кровь	110	168
индекс миграции с сердечным экстрактом	кровь	101	145
индекс миграции почечным экстрактом	кровь	129	161
Общее количество проведенных исследований			2833

В качестве контроля было обследовано 100 здоровых лиц в возрасте от 18 до 60 лет (58 мужчин и 42 женщины).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Office Exel (Microsoft, США) и BioStat Professional 5.8.4. Определяли среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней арифметической (m) – формат (M ± m), процентное выражение ряда данных (%). Корреляционный анализ проводился по методу Пирсона, в зависимости от величины коэффициента корреляции (r) оценивали выраженность взаимосвязи: 0,7 и более – сильная, 0,4-0,69 – умеренная, 0,39 и менее – слабая. С помощью регрессионного анализа определяли стандартизированные регрессионные коэффициенты, их стандартные ошибки, значения t-критерия

(t-статистика) и уровни значимости (p). Проводили сравнение средних двухвыборочным Т-тестом с разными дисперсиями (гетероскедастический). Параметрический критерий Стьюдента (t) использовали для оценки статистической значимости различий между сопоставляемыми средними величинами. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании был меньше 0,05, различия считались высоко статистически значимыми при $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

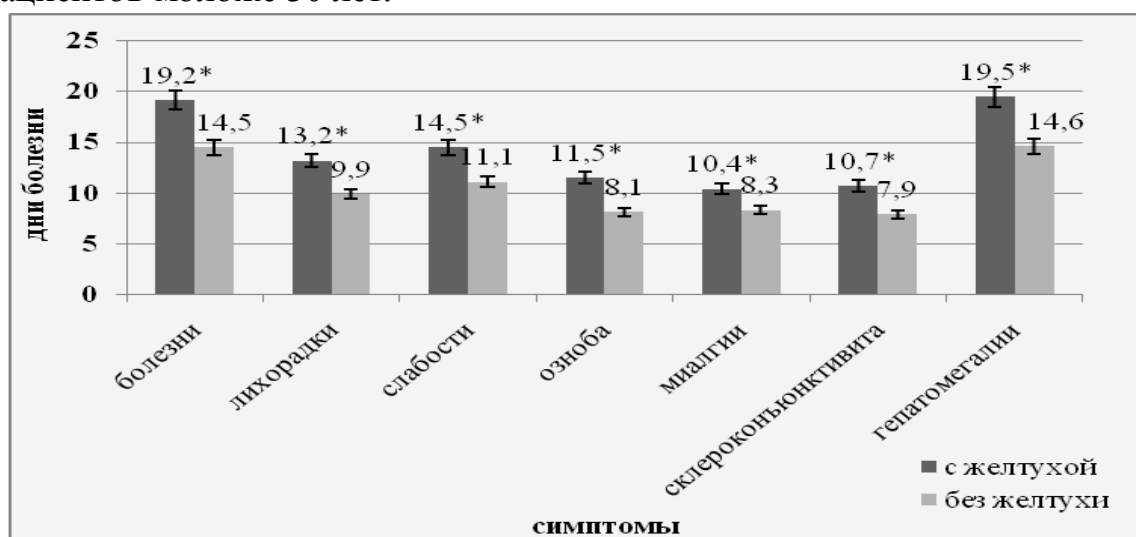
Современные особенности клиники кокциеллеза

Как показали наши исследования, больные кокциеллезом поступали в среднем на $6,2 \pm 0,2$ день болезни. Ведущим симптомом, регистрируемым у всех больных, была лихорадка. Отмечался полиморфизм клинических проявлений, не позволивший выделить патогномоничные для кокциеллеза симптомы. Все клинические проявления были разделены на 2 группы: часто встречающиеся и редко встречающиеся симптомы. Наиболее часто наблюдались слабость (96,6%), головная боль 81,6%, миалгии (69%), гиперемия ротоглотки (62,6%), озноб (50,6%), гепатомегалия (50%), склероконъюнктивит (46,6%), снижение аппетита (42,3%). Редко отмечались артралгии (38,9%), кашель (27,6%), желтуха (18,4%), потливость (16,6%), боли в животе (15%), тошнота (14,7%), рвота (8,6%), кровотечения (5,8%), экзантема (5,5%).

У 288 пациентов регистрировалась острая форма кокциеллеза, а у 38 больных отмечалась подострая форма заболевания. Длительность болезни и ее основных симптомов, кроме длительности рвоты, кровотечений и экзантемы, при подострой форме кокциеллеза была больше, чем при острой форме ($p < 0,05$). У больных с подострой формой кокциеллеза выявлялись чаще гепатомегалия ($p < 0,05$), желтуха ($p < 0,01$) и снижение аппетита ($p < 0,001$).

У 60 пациентов течение кокциеллеза сопровождалось поражением печени, которое проявлялось сочетанием гепатомегалии с желтухой и повышением АЛТ, что связано с развитием острого гранулематозного гепатита. Среди 234 больных в возрасте до 50 лет и 92 пациентов старше 50 лет поражение печени с синдромом желтухи формировалось соответственно в 18,4% (43 чел.) и 18,5% (17 чел.) случаев. Эти результаты не совпадают с данными других исследователей, которые регистрировали поражение печени при кокциеллезе чаще у молодых пациентов [Raoult D. et al., 2000]. Длительность желтухи составила $15,8 \pm 0,8$ дней. У больных кокциеллезом с синдромом желтухи увеличивались длительность болезни и ее симптомов (Рисунок 1). У 6,7% пациентов отмечалось поражение дыхательной системы. У 4,6% больных регистрировалась пневмония, которая у 2 человек осложнилась развитием плеврита. У 2,1% пациентов наблюдался острый бронхит. У 1,2% больных поражение дыхательной системы сочеталось с поражением печени. Было отмечено влияние возраста на развитие воспалительных изменений в дыхательной системе. Так средний возраст пациентов при регистрации пневмонии достигал 48 лет и в 1,8 раза

превышал таковой при формировании острого бронхита ($p < 0,001$). 85,7% случаев с острым бронхитом составили лица моложе 30 лет. Лишь 1 больному из этой группы было 43 года. 46,7% больных с пневмонией были старше 50 лет. А 53,3 % пациентов были в возрасте до 50 лет. В группе больных с пневмонией не было пациентов моложе 30 лет.



Примечание: * – показаны различия показателей при $p < 0,05$

Рисунок 1. Длительность коксиеллеза и его симптомов в зависимости от выявления у больных желтухи (дни болезни, n=326)

Различия в длительности клинических проявлений коксиеллеза выявлялись в зависимости от возраста пациентов (Таблица 5).

Таблица 5

Длительность клинических проявлений у больных коксиеллезом в зависимости от возраста, ($M \pm m$, дни болезни)

Симптомы	Больные				p <
	до 50 лет (n = 234)	n	старше 50 лет (n = 92)	n	
Лихорадка	9,7 ± 0,3	234	12,7 ± 0,7	92	0,001
Слабость	10,9 ± 0,4	227	13,7 ± 0,7	88	0,001
Головная боль	8,8 ± 0,3	194	11,0 ± 0,6	72	0,01
Гиперемия ротоглотки	8,0 ± 0,3	144	9,3 ± 0,6	60	0,05
Озноб	8,1 ± 0,4	112	10,4 ± 0,8	53	0,01
Миалгии	8,0 ± 0,3	162	9,7 ± 0,7	63	0,05
Артралгии	7,6 ± 0,4	83	10,3 ± 1,0	44	0,05
Снижение аппетита	8,6 ± 0,4	95	11,7 ± 0,9	43	0,01
Склероконъюнктивит	7,9 ± 0,3	124	10,2 ± 1,0	28	0,05

Кроме этого длительность болезни в старшей возрастной группе достигала $17,2 \pm 0,7$ дней и в 1,2 раза превышала таковую у лиц младшей возрастной группы ($p < 0,001$). При этом не было получено статистически значимых различий в длительности кашля, желтухи, болей в животе, гепатомегалии и тошноты в зависимости от возраста пациентов. Было отмечено, что у больных в возрасте

до 50 лет при сравнении с больными старше 50 лет отмечались чаще кашель ($p < 0,001$) и склероконъюнктивит ($p < 0,001$). При этом в старшей возрастной группе наблюдались чаще артралгии ($p < 0,05$).

Большинство больных выписались из стационара на 2-3 неделях болезни. Длительность коксиеллеза более 3-х недель отмечалась у 38 больных коксиеллезом (11,7%).

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования больных коксиеллезом

При проведении лабораторно-инструментальных исследований было выявлено, что особое внимание в гемограмме больных коксиеллезом обращала на себя тромбоцитопения, которая регистрировалась в половине случаев наблюдения (Таблица 6).

Таблица 6

Динамика частоты гематологических изменений у больных коксиеллезом при стандартной терапии, ($M \pm m$, %)

Показатели	периоды болезни			
	разгар болезни		реконвалесценция	
	$M \pm m$, %	n/n ₁	$M \pm m$, %	n/n ₁
эритропения	$6,3 \pm 1,5^{***}$	252/16	$31,5 \pm 6,3$	54/17
понижение гемоглобина	$13,8 \pm 2,5^{***}$	188/26	$40,7 \pm 6,4$	59/24
тромбоцитопения	$50,7 \pm 4,2$	140/71	$53,8 \pm 13,8$	13/7
лейкоцитоз	$20,5 \pm 2,4$	273/56	$21,0 \pm 4,7\triangle\triangle$	75/28
лейкопения	$16,1 \pm 2,2^{**}$	273/44	$5,3 \pm 2,3$	75/4
лимфоцитоз	$24,2 \pm 2,9$	223/54	$26,2 \pm 5,5$	65/17
лимфопения	$4,5 \pm 1,4\triangle\triangle\triangle$	223/10	$7,7 \pm 3,3\triangle\triangle$	65/5
моноцитоз	$12,1 \pm 2,5$	165/20	$5,3 \pm 2,9$	57/3
моноцитопения	$15,8 \pm 2,8$	165/26	$13,2 \pm 4,6$	53/7
нейтрофилез	$9,1 \pm 1,9$	219/20	$17,5 \pm 4,8$	63/11
нейтропения	$10,9 \pm 2,1$	219/24	$14,3 \pm 4,4$	63/9
повышение СОЭ	$31,7 \pm 2,9^{***}$	249/79	$60,3 \pm 6,2$	63/38

Примечание: n – число всех исследований, n₁ – число исследований с гематологическими изменениями, * – различия между показателями в зависимости от периода болезни при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$; $\triangle\triangle$ – различия частоты выявления пониженных и повышенных показателей при $p < 0,01$, $\triangle\triangle\triangle$ – при $p < 0,001$

Были проведены биохимические исследования крови. Общий билирубин определялся у 221 больного (67,8%). Гипербилирубинемия отмечалась у 60 пациентов (27,1%). АЛТ исследовалась у 233 пациентов (71,5%), при этом увеличение АЛТ было отмечено у 194 обследованных больных (59,5%). То есть цитолитический синдром отмечался у большинства больных независимо от наличия гипербилирубинемии. Некоторые авторы утверждали, что при коксиеллезе наблюдается повышение трансаминаз при неизмененных показателях тимоловой пробы [Пашанина Т.П., 2004]. Тимоловая проба определялась у 44 пациентов (13,5%). Оказалось, что у 19 больных (43,2%) тимоловая проба была повышена, что свидетельствует о сдвигах в белковом составе крови, которые возникают при нарушении синтетической функции печени.

Рентгенография органов грудной клетки позволила определить у 43 пациентов из 160 обследованных (26,9%) патологию со стороны дыхательной системы. Так, у 15 больных была выявлена пневмония, которая у 2 пациентов осложнилась плевритом. У 7 больных отмечался острый бронхит, у 10 – хронический бронхит, у 11 – пневмофиброз.

Электрокардиография проводилась 63 пациентам. У 32 больных коксиеллезом из 63 обследованных (50,7%) выявлялись изменения ЭКГ: нарушение внутрижелудочковой проводимости, синдром ранней реполяризации, синусовая аритмия, синусовая тахикардия, диффузные изменения миокарда, множественные наджелудочковые экстрасистолы, блокада правой ножки пучка Гиса, блокада левой ножки пучка Гиса, тахисистолическая форма мерцания предсердий.

При изучении данных УЗИ органов брюшной полости у 100 больных (30,7%) обращало на себя внимание наличие у большинства пациентов с синдромом желтухи деформации желчного пузыря. Возможно, эта анатомическая особенность играла определенную роль при поражении печени при коксиеллезе. Кроме этого были выявлены признаки характерные для панкреатита, который мог быть обусловлен прямым воздействием коксиелл или имел реактивный характер, либо выявленные изменения со стороны поджелудочной железы связаны с антибактериальной терапией, на фоне которой проводились исследования.

Особенности развития органной гиперчувствительности замедленного типа

Развитие очагов воспаления в паренхиматозных органах и аллергическая перестройка организма являются особенностью патогенеза коксиеллеза. Согласно классификации Кумбса и Джелла ГЗТ относится к IV типу аллергических реакций [Караулов А.В., 2002]. Уже в разгар болезни у всех больных с подострой формой коксиеллеза и у большинства пациентов с острой формой развивались гиперергические реакции органной ГЗТ. В этот период болезни у больных подострой формой коксиеллеза в РТМЛ с ПЭ ИМ при торможении миграции лейкоцитов оказался ниже, чем у больных острой формой болезни ($p < 0,001$). У 60% больных коксиеллезом с синдромом желтухи в разгар болезни развивалось торможение миграционной активности лейкоцитов в РТМЛ с ПЭ. У некоторых пациентов очевидно торможение миграции лейкоцитов в сочетании с другими реакциями иммунного ответа приводило к усилению воспаления, повреждению органа и нарушению его функции, следовательно, торможение миграционной активности лейкоцитов в РТМЛ с ПЭ в разгар болезни у больных коксиеллезом можно рассматривать в качестве дополнительного прогностического теста поражения печени. Следует отметить, что в период разгара болезни у пациентов без синдрома желтухи в 4,9 раза чаще, чем у больных с желтухой, формировалось ускорение миграционной активности лейкоцитов в РТМЛ с ПЭ ($p < 0,01$). У пациентов без желтухи в этот период болезни ИМ был выше нормы ($p < 0,05$). В РТМЛ с ЛЭ в разгар болезни уровень ИМ при ускорении у больных с подострой формой коксиеллеза оказался в 1,5 раза выше,

чем у больных с острой формой болезни ($p < 0,05$). У больных с пневмонией показатель ИМ за весь период болезни был ниже, чем у пациентов без пневмонии ($p < 0,05$). Причем уровень ИМ у больных без пневмонии был выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$). Оказалось, что в разгар болезни показатели ИМ у пациентов с пневмонией и без пневмонии статистически не отличались друг от друга и от нормы. А в период ранней реконвалесценции у больных с пневмонией развивалось торможение миграции лейкоцитов, а у больных без пневмонии – ускорение миграции лейкоцитов. В период ранней реконвалесценции гиперергические реакции ГЗТ регистрировались у больных с пневмонией чаще, чем в период разгара болезни и выявлялись в 100% случаев ($p < 0,01$).

У больных с острой формой кокциеллеза в динамике болезни ИМ в РТМЛ с СЭ не отличался от контрольного значения. А у пациентов с подострой формой кокциеллеза в период ранней реконвалесценции превалировало ускорение миграции лейкоцитов. Подобные изменения регистрировались и в РТМЛ с НЭ. Возраст оказывал влияние на процессы формирования ГЗТ при кокциеллезе: у пациентов старше 50 лет чаще развивалось ускорение миграции лейкоцитов. Следует учитывать, что у больных старшей возрастной группы изменяется гормональный статус, а также часто выявляется сопутствующая патология. Ведь у больных старше 50 лет преморбидный фон был отягощен в 5,9 раз чаще, чем у пациентов моложе 50 лет ($53,3 \pm 6,4\%$ против $9,0 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$). Очевидно, эти особенности организма пациентов старше 50 лет способствовали секреции сенсibilизированными Т-лимфоцитами медиатора, ускоряющего миграцию лейкоцитов. Существуют различные мнения о причинах возникновения стимуляции миграционной активности лейкоцитов. Одни исследователи утверждают, что ускорение миграционной активности лейкоцитов обусловлено повышением функциональной активности Т-клеток [Караулов А.В., 2002; Паевская О.А. и др., 2014]. А другие авторы считают, что развитие альтернативного торможению миграции лейкоцитов ускорения миграции ассоциирует с угнетением клеточного иммунитета, повышением активности супрессорных механизмов [Белая Ю.А. и др., 1998]. Прийти к консенсусу довольно сложно. Мы согласны с мнением некоторых исследователей [Белая О.Ф. и др., 2001; Юдина Ю.В. и др., 2008, 2010] о том, что переход от ускорения миграции лейкоцитов в период разгара болезни к торможению миграционной активности лейкоцитов в период ранней реконвалесценции соответствует началу периода выздоровления и формирования иммунитета, накоплению специфических антител, снижению уровня антигена в организме и является наиболее благоприятным иммунологическим показателем адекватной активности и взаимодействия иммунокомпетентных клеток.

У пациентов 1 группы на 2 неделе болезни была выявлена прямая умеренная коррелятивная связь между значениями ИМ в РТМЛ с СЭ и НЭ ($r = 0,611$, $p < 0,001$). На 4 неделе болезни были обнаружены прямые сильные коррелятивные связи между показателями ИМ в РТМЛ: НЭ с СЭ ($r = 0,982$, $p < 0,01$), НЭ с ЛЭ ($r = 0,818$, $p < 0,05$). У больных 2 группы на 2 неделе

болезни отмечалась прямая сильная коррелятивная связь между значениями ИМ: ЛЭ с СЭ ($r = 0,779$, $p < 0,01$). На 3 неделе болезни наблюдалась прямая сильная коррелятивная зависимость между уровнями ИМ в РТМЛ с ПЭ и НЭ ($r = 0,823$, $p < 0,05$). На 4 неделе болезни выявлялась прямая сильная коррелятивная связь между значениями ИМ в РТМЛ с ПЭ и ЛЭ ($r = 0,842$, $p < 0,05$). Существование коррелятивных связей между показателями, характеризующими особенности формирования органной ГЗТ при коксииеллезе, свидетельствует о взаимосвязанном характере органной аутоенсибилизации при данном зоонозе. Это способствует быстрейшему освобождению организма от возбудителя коксииеллеза. Хронизации инфекционного процесса не наблюдалось, все больные при выздоровлении были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Содержание циркулирующих иммунных комплексов различной молекулярной массы и общая комплементарная активность крови при коксииеллезе

Уровень ЦИК является одним из индикаторов состояния иммунного статуса организма и аутоиммунных процессов. При этом в развитии иммунного комплексного процесса большую роль играют размеры иммунных комплексов. Как показано на рисунке 2, у больных с подострой формой коксииеллеза за весь период болезни содержание ЦИК_{общ.} и ЦИК_{выс.} оказалось выше, чем у пациентов с острой формой болезни. При этом независимо от формы коксииеллеза уровни ЦИК были выше нормы, что свидетельствует о немаловажной роли аллергического компонента в патогенезе коксииеллеза.



Примечание: * – различия между показателями больных с острой и подострой формой коксииеллеза при $p < 0,01$; Δ – различия между показателями больных и здоровых лиц при $p < 0,001$

Рисунок 2. Сравнительный анализ показателей циркулирующих иммунных комплексов за весь период болезни в зависимости от формы коксииеллеза (усл. ед.)

В разгар болезни содержание ЦИК_{общ.} у больных с подострой формой оказалось выше, чем у пациентов с острой формой коксиеллеза ($p < 0,05$). В период ранней реконвалесценции у больных с острой формой коксиеллеза уровень ЦИК_{общ.} был в 1,8 раза выше такового в предыдущий период болезни ($p < 0,001$). А у больных с подострой формой болезни уровень ЦИК_{общ.} был одинаково высоким во все периоды болезни. Следует отметить, что в динамике болезни уровни ЦИК_{выс.} и ЦИК_{ср.-н.} зависели от формы болезни. В период разгара болезни повышенные показатели ЦИК_{выс.} и ЦИК_{ср.-н.} регистрировались с одинаковой частотой независимо от формы коксиеллеза у большинства пациентов. А в период ранней реконвалесценции у больных с острой формой коксиеллеза чаще, чем у пациентов с подострой формой, выявлялись повышенные уровни ЦИК_{выс.} ($p < 0,05$) и ЦИК_{ср.-н.} ($p < 0,05$). Очевидно у больных с острой формой коксиеллеза усиленное образование в период ранней реконвалесценции ЦИК_{выс.} и ЦИК_{ср.-н.} способствовало скорейшей элиминации коксиелл из организма больных.

У пациентов с желтухой в динамике болезни количество ЦИК было одинаково высоким и в разгар болезни и период ранней реконвалесценции (Таблица 7). При этом, у больных без желтухи в разгар болезни содержание ЦИК_{общ.} и ЦИК_{выс.} оказалось ниже, чем у больных с желтухой, а значительная активация иммунокомплексных процессов отмечалась в период ранней реконвалесценции.

Таблица 7

Динамика уровней циркулирующих иммунных комплексов у больных коксиеллезом в зависимости от наличия желтухи (M ± m, усл. ед.)

Периоды болезни	Группы	Циркулирующие иммунные комплексы		
		ЦИК _{общ.}	ЦИК _{выс.}	ЦИК _{ср.-н.}
	контроль	60,3 ± 2,7 n = 50	17,2 ± 2,4 n = 20	8,1 ± 1,5 n = 20
Разгар	больные с желтухой	193,7 ± 21,3* \diamond	125,0 ± 23,3* \diamond	48,2 ± 14,8*
	больные без желтухи	123,2 ± 10,0* \triangle	70,2 ± 7,6* $\triangle\triangle$	37,9 ± 5,2*
Реконвалесценция	больные с желтухой	259,6 ± 25,9*	122,9 ± 18,5*	75,4 ± 18,3*
	больные без желтухи	209,4 ± 23,1*	114,3 ± 13,3*	39,9 ± 6,2*

Примечание: * – различия между показателями больных и здоровых лиц при $p < 0,001$, \triangle – различия между показателями в зависимости от периода болезни при $p < 0,05$, $\triangle\triangle$ – при $p < 0,001$, \diamond – различия между показателями у пациентов с желтухой и больных без желтухи при $p < 0,05$, $\diamond\diamond$ – при $p < 0,01$

Гиперпродукция иммунных комплексов в период разгара болезни способствовала развитию гепатита, увеличению продолжительности болезни и формированию подострой формы коксиеллеза. Возраст больных коксиеллезом не оказывал влияния на содержание циркулирующих иммунных комплексов.

Общая комплементарная активность крови в динамике коксииеллеза понижалась у большинства больных, причем наиболее выражено в период ранней реконвалесценции, когда уровни иммунных комплексов были наиболее высокие на фоне дефицита комплемента, что свидетельствует о выраженной реакции иммунной системы. В период разгара болезни у больных с желтухой общая комплементарная активность крови была ниже, чем у пациентов без желтухи ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении синтетической функции печени при формировании гепатита.

На 3 неделе болезни у пациентов 1 группы была обнаружена обратная умеренная коррелятивная связь между содержанием ЦИК_{выс.} и общей комплементарной активностью крови ($r = -0,578$, $p < 0,05$). А у больных 2 группы на 3 неделе болезни была обнаружена обратная сильная коррелятивная связь между содержанием ЦИК_{общ.} и общей комплементарной активностью крови ($r = -0,720$, $p < 0,01$), что свидетельствовало об активном участии комплемента в образовании ЦИК.

Роль оксидативного стресса в патогенезе коксииеллеза

Известно, что накопление ЦИК приводит к повреждению тканей, что сопровождается активацией ПОЛ [Караулов А.В., 2002]. В настоящее время принята перекисная концепция патогенеза многих заболеваний, согласно которой развивается дисбаланс между продуктами ПОЛ и АОЗ. Особенности развития оксидативного стресса при коксииеллезе определяли клинические проявления и форму болезни (Таблица 8). Так, вторичный продукт свободнорадикального окисления МДА за весь период болезни превышал норму у пациентов острой и подострой формами коксииеллеза. Отмечалось повышение количества сульфгидрильных соединений за весь период болезни у пациентов независимо от формы коксииеллеза. Наблюдалась активация каталазной активности сыворотки крови и эритроцитов. Причем активность КАТс за весь период болезни у больных с подострой формой болезни оказалась выше, чем у пациентов с острой формой коксииеллеза. При острой форме коксииеллеза в динамике болезни отмечалось повышение активности КАТс и КАТэ ($p < 0,05$, $p < 0,01$), активация сульфгидрильных групп ($p < 0,01$) при нормальных показателях ЦП, МК и КАТм. А у больных с подострой формой коксииеллеза в период разгара болезни наблюдалось повышение в 2 раза активности КАТс и КАТэ ($p < 0,01$) и содержания сульфгидрильных групп ($p < 0,05$) при нормальных показателях мочеислого обмена и понижении уровня ЦП ($p < 0,05$). Причем в этот период болезни каталазная активность крови у больных подострой формой коксииеллеза оказалась выше, чем у пациентов с острой формой болезни ($p < 0,05$). Общеизвестно, что фагоцитоз приводит к многократному увеличению содержания свободных радикалов в фагоцитирующих клетках [Курашвили В.А., 2001]. В период ранней реконвалесценции свободнорадикальные реакции активнее протекали у больных с острой формой коксииеллеза ($p < 0,05$), что очевидно связано с большей активностью фагоцитов у больных острой формой болезни. В период ранней реконвалесценции у больных подострой формой коксииеллеза

отмечалась нормализация уровней ЦП, сульфгидрильных групп и МК при повышенной каталазной активности крови, что может быть расценено как истощение компенсаторных возможностей АОЗ. Очевидно, одной из причин формирования подострой формы болезни могла быть несостоятельность АОЗ у некоторых больных коксиеллезом. В то же время более выраженная каталазная активность крови у больных с подострой формой коксиеллеза в разгар болезни по сравнению с каталазной активностью крови у пациентов с острой формой болезни в конечном итоге приводила к снижению интенсификации процессов пероксидации у больных с подострой формой коксиеллеза в период ранней реконвалесценции. Очевидно, это можно рассматривать как один из адаптационных механизмов организма человека, препятствующих переходу подострой формы коксиеллеза в хроническую форму.

Таблица 8

Маркеры оксидативного стресса за весь период болезни у больных острой и подострой формами коксиеллеза (M±m)

Показатели, единицы измерения	Контрольные значения	Больные	
		с острой формой	с подострой формой
МДА, мкмоль/л	1,2 ± 0,1 n = 30	2,1 ± 0,1*** n = 108	1,7 ± 0,1**△△ n = 46
КАТс, мкат/л	15,7 ± 0,5 n = 50	21,6 ± 1,1*** n = 191	34,3 ± 2,1***△△△ n = 59
КАТэ, мкат/л	74,7 ± 0,9 n = 30	81,8 ± 0,9*** n = 147	86,5 ± 3,1** n = 37
КАТм, %	11,1 ± 1,2 n = 24	13,2 ± 0,9 n = 112	14,2 ± 2,2 n = 30
ЦП, мг/л	366,9 ± 13,5 n = 30	389,9 ± 9,5 n = 172	394,1 ± 13,6 n = 54
МК, мкмоль/л	333,2 ± 21,9 n = 20	305,3 ± 8,2 n = 113	294,6 ± 18,1 n = 35
SH-группы, ммоль/л	12,4 ± 0,2 n = 30	16,8 ± 0,6*** n = 159	16,3 ± 1,3** n = 38

*Примечание: ** – различия показателей при сравнении с контрольной группой при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$; △△ – различия между показателями в зависимости от формы коксиеллеза при $p < 0,01$, △△△ – при $p < 0,001$*

При поражении печени у больных коксиеллезом процессы пероксидации были активны в разгар болезни и нормализовались в период реконвалесценции. У пациентов без синдрома желтухи высокая активность МДА регистрировалась во все периоды болезни. Инициация свободнорадикальной цепной реакции приводила к активации восстановительных процессов в виде напряжения отдельных звеньев АОЗ. В период разгара болезни в обеих сравниваемых группах больных отмечалась повышенная активность каталазы и восстановленных серосодержащих соединений. Но при этом количество сульфгидрильных групп у больных с синдромом желтухи оказалось выше. А в период ранней реконвалесценции у пациентов без синдрома желтухи отмечалась активация каталазной активности крови и сульфгидрильных соединений, причем наблюдалась

активация КАТм, активность которой была выше нормы. При этом количество КАТм у больных без синдрома желтухи оказалось выше, чем у пациентов с синдромом желтухи (Таблицы 9, 10).

Таблица 9

Динамика каталазной активности крови у больных коксиеллезом в зависимости от выявления синдрома желтухи (M±m)

Периоды болезни	Обследованные лица	Каталаза		
		КАТс, мкат/л	КАТэ, мкат/л	КАТм, %
Разгар болезни	больные с желтухой	17,8 ± 4,0 $\diamond\diamond$ n = 18	85,8 ± 2,4** n = 12	11,9 ± 2,9 n = 7
	больные без желтухи	22,3 ± 1,5** \diamond n = 88	82,2 ± 1,5** n = 67	11,8 ± 1,2 n = 46
	контроль	15,7 ± 0,5 n = 50	74,7 ± 0,9 n = 30	11,1 ± 1,2 n = 24
Реконвалесценция	больные с желтухой	38,2 ± 2,7** n = 23	85,8 ± 6,1 n = 14	10,3 ± 1,8 \triangle n = 12
	больные без желтухи	30,9 ± 3,1** n = 34	80,1 ± 3,3 n = 20	17,5 ± 2,9* n = 19
	контроль	15,7 ± 0,5 n = 50	74,7 ± 0,9 n = 30	11,1 ± 1,2 n = 24

Примечание: * – статистически значимые различия показателей больных и здоровых лиц при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,001$; \triangle – различия между показателями больных с желтухой и пациентов без желтухи при $p < 0,05$; \diamond – различия между показателями в зависимости от периода болезни при $p < 0,05$, $\diamond\diamond$ – при $p < 0,001$

Таблица 10

Динамика показателей церулоплазмينا, мочевой кислоты и сульфгидрильных групп у больных коксиеллезом в зависимости от выявления синдрома желтухи (M±m)

Периоды болезни	Обследованные лица	ЦП, мг/л	МК, мкмоль/л	SH-группы, моль/л
Разгар	больные с желтухой	366,7 ± 42,4 n = 12	312,8 ± 43,8 n = 7	25,2 ± 2,4** $\triangle\diamond$ n = 16
	больные без желтухи	365,9 ± 13,5 n = 71	316,5 ± 10,7 n = 47	15,5 ± 0,8** n = 71
	контроль	366,9 ± 13,5 n = 30	333,2 ± 21,9 n = 20	12,4 ± 0,2 n = 30
Реконвалесценция	больные с желтухой	424 ± 20,8* n = 20	302,9 ± 37,5 n = 13	14,8 ± 1,7 n = 15
	больные без желтухи	402,9 ± 18,8 n = 33	293,1 ± 20,4 n = 22	17,3 ± 1,7** n = 23
	контроль	366,9 ± 13,5 n = 30	333,2 ± 21,9 n = 20	12,4 ± 0,2 n = 30

Примечание: * – статистически значимые различия показателей больных и здоровых лиц при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,001$; \triangle – различия между показателями больных с желтухой и пациентов без желтухи при $p < 0,001$; \diamond – различия между показателями в зависимости от периода болезни при $p < 0,01$

Поскольку конечным результатом действия АОЗ является сохранение клеточных мембран, повышение активности мембраносвязанной каталазы эритроцитов можно рассматривать как один из признаков восстановления антиоксидантного благополучия организма. А у больных с синдромом желтухи в этот период болезни наблюдалось повышение активности КАТс и ЦП при нормализации количества SH-групп.

Согласно теории В.В. Соколовского (1979) поскольку тиолы присутствуют в клетке в двух формах – восстановленной и окисленной, они представляют собой единую тиолдисульфидную систему. А в неспецифической адаптивной реакции большое значение имеет взаимопревращение этих форм [Соколовский В.В., 1996]. Это означает, что уменьшение содержания восстановленных SH-групп обычно сопровождается увеличением количества окисленных серосодержащих соединений. Снижение активности реакций антиоксидации с участием восстановленных серосодержащих соединений у больных с желтухой свидетельствует о декомпенсаторном напряжении этого важного звена АОЗ в период ранней реконвалесценции при повышении оксидантного потенциала над антиоксидантным. Основным источником ЦП в организме является печень. Повышение уровня ЦП в период выздоровления у больных с гепатитом свидетельствует о восстановлении синтетической функции печени.

Возраст оказывал влияние на механизмы развития оксидативного стресса. У больных коксиеллезом моложе 50 лет реакции ПОЛ активно протекали в разгар болезни и нормализовались в период ранней реконвалесценции. А у пациентов старше 50 лет активация свободнорадикальных реакций чаще отмечалась в период ранней реконвалесценции. Активность ЦП и МК была одинакова в обеих группах больных и не отличалась от нормы.

Особая роль в АОЗ при коксиеллезе отводится каталазе и сульфгидрильным соединениям. Каталазная активность крови повышена у большинства больных коксиеллезом независимо от возраста. Многие исследователи отмечали снижение содержания общих SH-групп при бактериальных и вирусных инфекциях: при внебольничной пневмонии [Малоземова В.А., 2010], лептоспирозе [Городин В.Н., 2003], вирусном гепатите В [Отараева Б.И. и др., 2016], бактериальной ангине [Нагоева М.Х., 2016] и бруцеллезе [Ахмедов Д.Р., 2016]. Особенностью патогенеза коксиеллеза является повышенная активность восстановленных серосодержащих соединений. Был проведен коррелятивный анализ между изучаемыми показателями антиоксидантов. Связующим звеном между антиоксидантами оказались общие сульфгидрильные группы. Так, у больных 1 группы на 1 неделе болезни были выявлены прямая сильная коррелятивная связь между активностью КАТэ и уровнями SH-групп ($r = 0,705$, $p < 0,01$) и обратная умеренная коррелятивная связь между показателями ЦП и SH-групп ($r = -0,575$, $p < 0,05$). На 2 неделе болезни были обнаружены прямая слабая коррелятивная связь между активностью КАТэ и содержанием SH-групп ($r = 0,359$, $p < 0,05$) и прямая умеренная коррелятивная связь между значениями SH-групп и МК ($r = 0,468$, $p < 0,05$). На 3 неделе

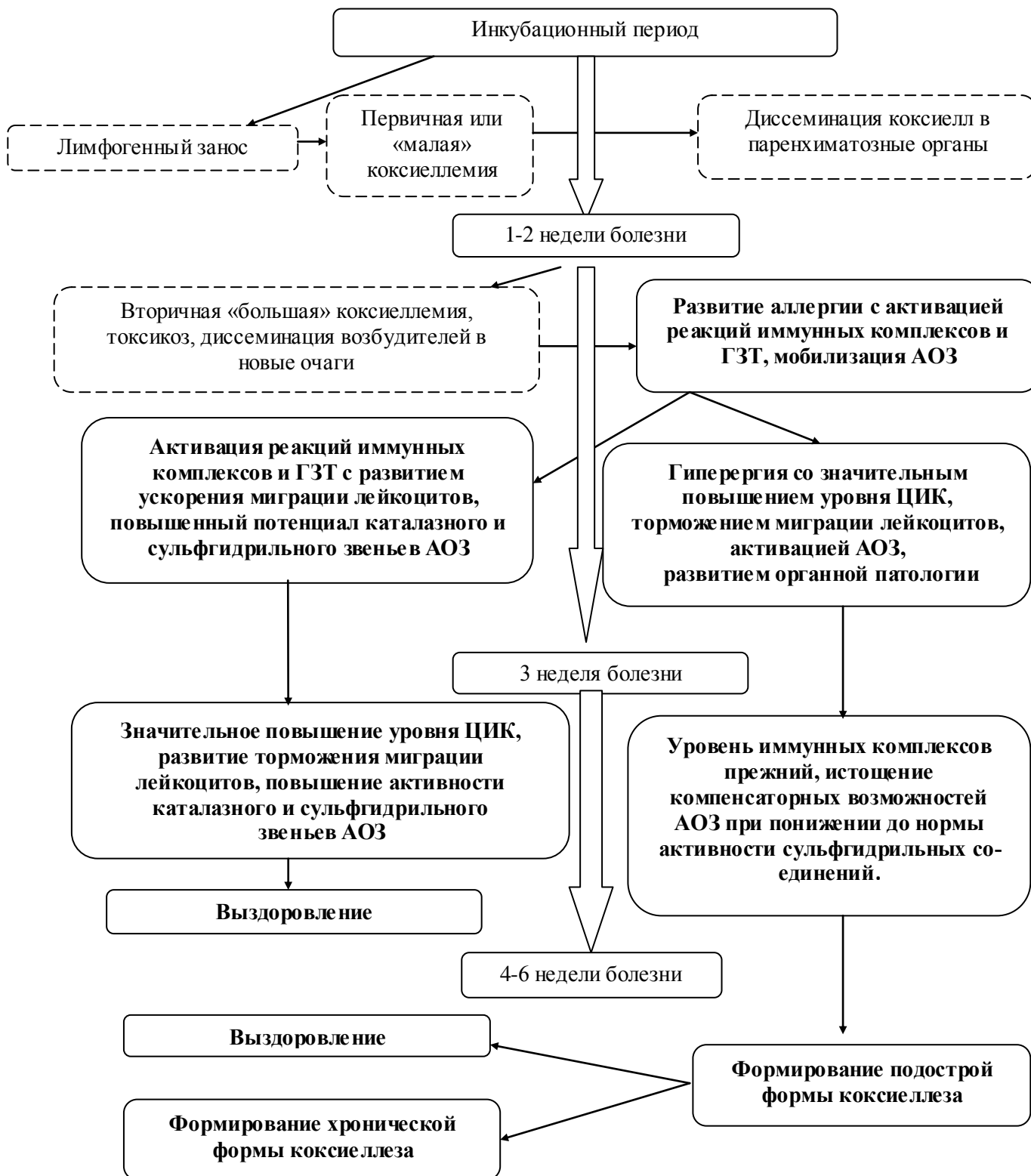
болезни наблюдалась обратная умеренная коррелятивная связь между показателями SH-групп и МК ($r = -0,669$, $p < 0,05$). На 4 неделе болезни была обнаружена прямая сильная коррелятивная зависимость между активностью КАТэ и уровнями ЦП ($r = 0,816$, $p < 0,05$).

У пациентов 2 группы в период разгара болезни коррелятивные связи между антиоксидантами не выявлялись. На 3 неделе болезни были обнаружены прямая умеренная коррелятивная связь между активностью КАТм и уровнем МК ($r = 0,677$, $p < 0,05$) и обратная сильная коррелятивная связь между показателями КАТм и ЦП ($r = -0,795$, $p < 0,05$). А на 4 неделе болезни наблюдались прямая сильная коррелятивная связь между уровнями SH-групп и активностью КАТс ($r = 0,846$, $p < 0,05$). У больных 1 группы были обнаружены также прямые сильные коррелятивные связи между уровнем МДА и содержанием SH-групп на 3 ($r = 0,741$, $p < 0,05$) и 4 ($r = 0,936$, $p < 0,01$) неделях болезни, что свидетельствует о взаимосвязи между активностью свободнорадикальных окислительных процессов и сульфгидрильных антиоксидантов в период ранней реконвалесценции. А это в свою очередь подтверждает ведущую роль SH-групп в компенсаторных механизмах предотвращения последствий оксидативного стресса при коксиеллезе. Эти данные совпадают с мнением С. Harris et al. (2012) о том, что тиоловые белки играют центральную роль в окислительно-восстановительном регулировании и контроле [Harris C. et al., 2012].

Оказалось, что у больных коксиеллезом в возрасте до 50 лет формировались связи между МДА и ЦИК. Так, в 1 группе больных на 1 неделе болезни наблюдалась прямая сильная коррелятивная связь между содержанием МДА и показателями ЦИК_{общ.} ($r = 0,781$, $p < 0,05$). Активация ПОЛ и связь между уровнем МДА и количеством ЦИК подтверждает существующее мнение о повреждающем действии ЦИК на органы и ткани организма, провоцирующем повышение активности свободнорадикальных реакций.

О роли некоторых факторов резистентности в патогенезе коксиеллеза

Существует общее представление о патогенезе коксиеллеза, состоящем из последовательных фаз. Однако ряд данных о патогенетических особенностях данного зооноза неоднозначны и противоречивы. Нет консенсуса в вопросе участия аллергии при острой форме коксиеллеза. Одни авторы считают, что при остром течении болезни участие аллергического компонента, прежде считавшегося бесспорным, вызывает сомнение, причем даже в патогенезе обострения инфекции [Лобан К.М., 2002]. А другие исследователи рассматривают развитие аллергических реакций с образованием иммунных комплексов в разгар болезни как одну из фаз патогенеза коксиеллеза [Ющук Н.Д. и Венгеров Ю.Я., 2009]. При этом мнение и тех и других оппонентов об участии аллергии в формировании затяжных и хронических форм коксиеллеза совпадает. Мы считаем возможным, основываясь на данных других авторов и результатов наших исследований, представить нашу модификацию патогенеза коксиеллеза (Рисунок 3).



Примечание: жирным шрифтом выделены дополнения к схеме патогенеза коксиеллеза

Рисунок 3. Схема патогенеза коксиеллеза

Внедрение коксиелл в организм человека приводит к началу первого периода инфекционного процесса – инкубационного, который состоит из трех фаз: лимфогенного заноса, первичной или «малой» коксиеллемиа, диссеминации коксиелл в паренхиматозные органы. Никакие дополнения на этом этапе

патогенеза кокциеллеза нами не добавляются. Период начала и разгара болезни сопровождается размножением кокциелл в макрофагах и гистиоцитах, выход большого количества возбудителей в кровь, приводящий к вторичной или «большой» кокциеллемии с диссеминацией в новые очаги с формированием органной патологии и токсикоза. Анализ результатов наших исследований позволил внести дополнения в следующую фазу патогенеза кокциеллеза, которая, по нашему мнению, сопровождается развитием аллергии с активацией реакций иммунных комплексов и гиперчувствительности замедленного типа. При этом отмечается напряжение адаптивного иммунитета в виде усиления активности каталазного и сульфгидрильного звеньев АОЗ. При нормальном развитии защитной реакции организма исходом болезни является выздоровление пациента. При этом развитие органной ГЗТ сопровождается переходом ускорения миграции лейкоцитов в период разгара болезни в торможение миграции лейкоцитов в период реконвалесценции, когда значительно усиливается активность образования ЦИК и сохраняется повышенный потенциал сульфгидрильных соединений. В случае формирования гиперергических защитных реакций развиваются осложнения и подострая форма кокциеллеза. Так, если в период разгара болезни наблюдается клеточный иммунный ответ в виде торможения миграционной активности лейкоцитов, отмечается повышенная активность образования ЦИК, то возможно возникновение органной патологии, например гепатита. При этом наблюдается повышенная мобилизация сульфгидрильных соединений, активность которых в период ранней реконвалесценции понижается до нормы, что может быть расценено как истощение компенсаторных возможностей АОЗ. Все эти изменения при присоединении уменьшения в период разгара болезни уровня ЦП приводят к формированию подострой формы кокциеллеза. Это свидетельствует о важной роли некоторых факторов резистентности в патогенезе кокциеллеза.

Особенности формирования коррелятивных связей между некоторыми факторами резистентности и длительностью кокциеллеза и его ведущего симптома – лихорадки

Представляло научный и практический интерес изучить взаимосвязи между изучаемыми показателями клеточного иммунитета, неспецифической резистентности и длительностью кокциеллеза и его ведущего симптома – лихорадки. Оказалось, что у пациентов 1 группы на 1 неделе болезни выявлялась прямая умеренная коррелятивная связь между длительностью болезни и величиной ИМ в РТМЛ с ЛЭ ($r = 0,595$, $p < 0,05$) и обратная умеренная коррелятивная связь между длительностью болезни и активностью КАТс ($r = -0,595$, $p < 0,05$). А на 2 неделе болезни наблюдались прямые слабые коррелятивные связи между длительностью болезни и уровнями ЦИК_{общ.} ($r = 0,316$, $p < 0,05$), ЦИК_{выс.} ($r = 0,316$, $p < 0,05$), а также прямая умеренная коррелятивная связь между длительностью болезни и содержанием ЦИК_{ср.-н.} ($r = 0,531$, $p < 0,001$). В этот период также выявлялись прямые умеренные

коррелятивные связи между длительностью болезни и активностью КАТс ($r = 0,426$, $p < 0,01$) и КАТм ($r = 0,600$, $p < 0,01$).

У больных 1 группы на 1 неделе болезни была обнаружена прямая умеренная коррелятивная зависимость между длительностью лихорадки и показателями ИМ в РТМЛ с ЛЭ ($r = 0,648$, $p < 0,05$) и НЭ ($r = 0,548$, $p < 0,05$) и прямая умеренная коррелятивная связь между длительностью лихорадки и количеством ЦИК_{ср.-н.} ($r = 0,626$, $p < 0,01$). На 2 неделе болезни длительность лихорадки оказалась статистически значимо коррелятивно связана с содержанием ЦИК: слабо с показателями ЦИК_{общ.} ($r = 0,349$, $p < 0,05$), умеренно с уровнями ЦИК_{выс.} ($r = 0,410$, $p < 0,05$) и сильно с значениями ЦИК_{ср.-н.} ($r = 0,729$, $p < 0,001$). Кроме этого, наблюдались прямые умеренные коррелятивные связи между длительностью лихорадки и активностью КАТс ($r = 0,484$, $p < 0,01$) и КАТм ($r = 0,520$, $p < 0,05$).

У пациентов 2 группы в разгар болезни на 1-2 неделях заболевания была обнаружена прямая умеренная коррелятивная связь между содержанием ЦИК_{выс.} и длительностью лихорадки ($r = 0,508$, $p < 0,05$). В динамике болезни коррелятивные связи между длительностью болезни, лихорадки и каталазной активностью крови не отмечались.

При изучении связей между длительностью болезни, лихорадки и уровнями МДА, ЦП, SH-групп и МК у больных коксиеллезом различных возрастных групп корреляции выявлено не было.

Предикторы длительности коксиеллеза и его ведущего симптома – лихорадки

Выявление коррелятивных связей между длительностью коксиеллеза, его ведущего симптома лихорадки и изучаемыми показателями клеточного иммунитета и неспецифической резистентности в динамике болезни позволяют выделить из изучаемых лабораторных показателей прогностические критерии длительности болезни. Регрессионный анализ связи между значениями 15 изучаемых факторов клеточного иммунитета и неспецифической резистентности и длительностью болезни у больных коксиеллезом в возрасте до 50 лет выявил на 1 и на 2 неделях болезни 7 статистически значимых предикторов. При этом 10 показателей имели связь с длительностью лихорадки. Так как некорректно предлагать практикующим врачам при ведении больных коксиеллезом использовать множество предикторов длительности болезни и лихорадки у пациентов моложе 50 лет, было решено рассчитать предикторы, которые можно было применить одновременно и на 1 и на 2 неделях болезни. При этом выбрать один наиболее статистически значимый лабораторный показатель. Для прогнозирования длительности коксиеллеза и его ведущего симптома лихорадки можно использовать математические модели: $T = B_1 + B_2 \times X$, где T – длительность болезни или лихорадки, B_1 и B_2 – стандартизированные регрессионные коэффициенты, X – предиктор длительности.

Метод регрессионного анализа выявил, что наиболее статистически значимым предиктором длительности коксиеллеза и лихорадки у лиц в возрасте до

50 лет является уровень ЦИК_{ср.-н.}. При определении длительности болезни показатель стандартизованного коэффициента для Y-пересечения (intercept) был равен 11,7692, стандартная ошибка составила 0,836, уровень значимости коэффициента $p = 0$. Значение стандартизованного коэффициента для ЦИК_{ср.-н.} было равно 0,0362, стандартная ошибка составила 0,0075, уровень значимости коэффициента $p = 0,000$. У лиц в возрасте до 50 лет число совпадений при сравнении прогнозируемых и исходных значений составило для длительности болезни 86,5% (Таблица 11). Положительный знак стандартизованного регрессионного коэффициента для ЦИК_{ср.-н.} означает, что с нарастанием уровня ЦИК_{ср.-н.} увеличивается и продолжительность коксиеллеза.

Таблица 11

Исходные и прогнозируемые значения длительности болезни при коксиеллезе у лиц в возрасте до 50 лет (количество дней)

№ исследования (пациент)	Исходное значение	Прогноз. значение	№ исследования (пациент)	Исходное значение	Прогноз. значение
1	12	11,8	27	10	13,0
2	11	11,8	28	11	13
3	8	11,4	29	14,	11,8
4	17	12,7	30	11	11,8
5	9	11,4	31	13	12,1
6	9	12,1	32	10	11,8
7	14	13,9	33	12	12,9
8	15	11,8	34	14	11,8
9	11	13,9	35	12	12,5
10	15	14,7	36	14	12,1
11	22	19,4	37	17	15,7
12	14	17,9	38	16	11,8
13	8	13,1	39	13	12,3
14	14	11,8	40	15	11,8
15	15	11,8	41	10	13,2
16	10	12,1	42	10	11,8
17	10	13,2	43	10	12,1
18	20	13,9	44	20	16,5
19	15	13,9	45	11	12,7
20	14	12,5	46	11	11,9
21	17	11,8	47	11	11,9
22	13	11,8	48	14	14,3
23	12	15,7	49	16	13,3
24	12	15,4	50	13	13,4
25	11	12,7	51	21	17,7
26	10	13,2	52	14	12,5

Примечание: жирным шрифтом выделены несовпадающие значения исходной и прогнозируемой длительности коксиеллеза

Так как у больных коксиеллезом старше 50 лет не удалось выделить предиктор длительности болезни, было решено использовать предиктор длительности ведущего симптома лихорадки, которым оказался уровень ЦИК_{выс.}. При

определении длительности лихорадки у пациентов старше 50 лет показатель стандартизированного коэффициента для Y-пересечения (intercept) был равен 6,3417, стандартная ошибка составила 0,836, уровень значимости коэффициента $p = 0$. Значение стандартизированного коэффициента для ЦИК_{выс.} было равно 0,0166, стандартная ошибка составила 0,0071, уровень значимости коэффициента $p = 0,0315$. Положительный знак стандартизированного регрессионного коэффициента для ЦИК_{выс.} означает, что с нарастанием уровня ЦИК_{выс.} увеличивается и продолжительность лихорадки. При использовании рассчитанных нами математических моделей достигается возможность с точностью до 1-3 дней прогнозировать длительность болезни и лихорадки у больных кокциеллезом. У пациентов старше 50 лет число совпадений при сравнении прогнозируемых и исходных значений длительности лихорадки составило 83,3% (Таблица 12).

Таблица 12

Исходные и прогнозируемые значения длительности лихорадки при кокциеллезе у лиц старше 50 лет (количество дней)

№ исследования (пациент)	Исходное значение	Прогноз. значение	№ исследования (пациент)	Исходное значение	Прогноз. значение
1	7	7	10	8	10,5
2	6	6,3	11	7	6,4
3	3	6,8	12	8	6,3
4	8	6,8	13	3	6,5
5	7	9	14	9	7,2
6	7	7,7	15	13	9,7
7	10	6,8	16	14	9,7
8	6	7,5	17	8	7,2
9	8	9,3	18	8	9,5

Примечание: жирным шрифтом выделены несовпадающие значения исходной и прогнозируемой длительности кокциеллеза

Небольшой процент ошибочных прогнозов подтверждает адекватность модели и целесообразность ее использования для определения длительности болезни и лихорадки при кокциеллезе. Применение в практическом здравоохранении математических моделей прогнозирования длительности болезни и лихорадки при кокциеллезе позволит конкретизировать лечение больных и сократить сроки их пребывания в стационаре.

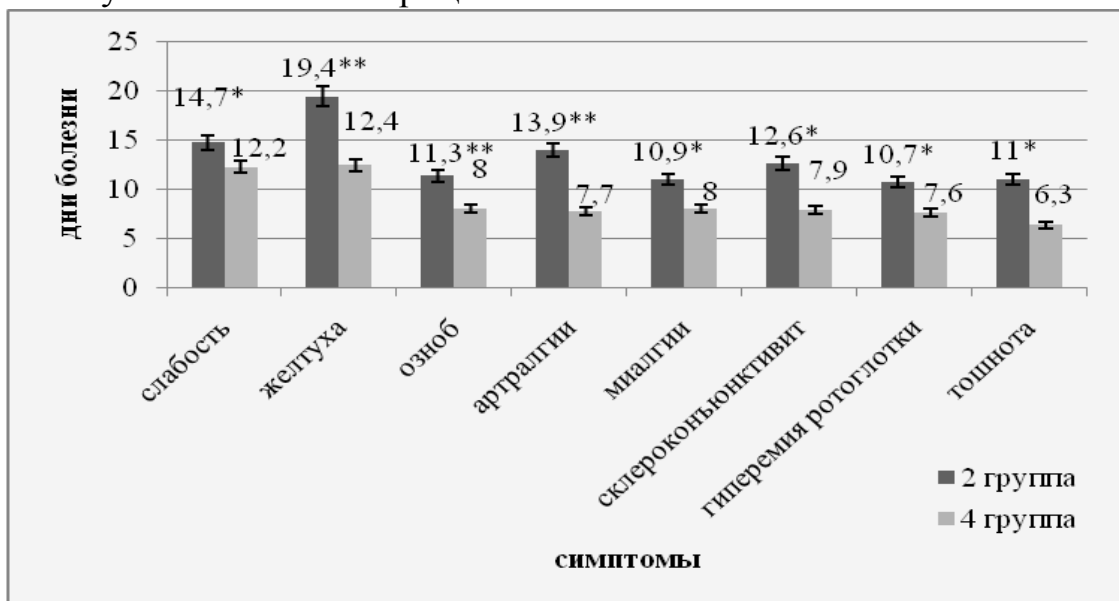
Оценка результатов комплексной терапии с применением циклоферона при кокциеллезе

Результаты наших исследований позволили выявить неизвестные ранее патогенетические особенности изучаемого нами зооноза, которые дополнили общее представление о патогенезе кокциеллеза. Было подтверждено развитие при кокциеллезе аутоиммунных процессов, осуществляемых реакциями иммунных комплексов и органной гиперчувствительности замедленного типа. Циклоферон рекомендован для клинического применения на территории

Российской Федерации [Шестакова И.В., 2015]. Доказано, что циклоферон повышает образование активных форм кислорода фагоцитами, способствуя завершению фагоцитозу с элиминацией захваченных возбудителей, что сочетается с выраженным противовоспалительным эффектом препарата [Исаков В.А., 2003, 2006; Ермоленко Д.К., 2007]. Кроме этого, согласно инструкции по медицинскому применению циклоферона, данный препарат способен подавлять аутоиммунные реакции. Отмечена высокая эффективность препарата в качестве компонента иммунотерапии в комплексной терапии вирусных и бактериальных инфекций, в том числе и при риккетсиозах [Ляпина Е.П., 2006; Боковой А.Г. и др., 2010; Шерышева Ю.В. и др., 2011; Алиева А.А., 2014; Абасова Г.Б. и др., 2014; Петрова А.Г. и др., 2014]. И.И. Долгушин с соавторами (2009) установили способность циклоферона стимулировать образование нейтрофилами нейтрофильных внеклеточных ловушек, что является универсальным механизмом борьбы с бактериями [Долгушин И.И. и др., 2009]. При изучении клинической эффективности циклоферона у больных коксиеллезом было выяснено, что все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных реакций. Оказалось, что у больных группы А при сравнении с пациентами группы В, отмечались дольше гепатомегалия ($p < 0,05$), миалгии ($p < 0,01$), склероконъюнктивит ($p < 0,01$) и гиперемия зева ($p < 0,05$), желтуха ($p < 0,05$) и артралгии ($p < 0,05$), болезненность при пальпации в правом подреберье ($p < 0,01$). Сравнительный анализ клинической эффективности комплексной терапии с применением циклоферона при коксиеллезе в зависимости от возраста пациентов показал, что у больных 1 группы дольше, чем у пациентов 3 группы, отмечались склероконъюнктивит ($p < 0,05$), гепатомегалия ($p < 0,05$) и болезненность при пальпации в правом подреберье ($p < 0,05$). При этом статистически значимых различий в длительности болезни у больных 1 и 3 групп получено не было. Комплексная терапия с применением циклоферона была эффективна и у лиц старше 50 лет (Рисунок 4). Так у больных 2 группы наблюдались дольше болезнь ($p < 0,05$) и ее симптомы. Следует отметить, что у больных коксиеллезом, получавших лишь стандартную терапию, длительность симптомов заболевания зависела от возраста пациентов. При назначении циклоферона лишь лихорадка регистрировалась у больных старше 50 лет дольше, чем у пациентов в возрасте до 50 лет ($p < 0,05$). Статистически значимых различий по длительности болезни и других кроме лихорадки проявлений коксиеллеза в зависимости от возраста у пациентов, пролечившихся циклофероном, выявлено не было.

Применение циклоферона при комплексной терапии больных коксиеллезом приводило к нормализации миграционной активности лейкоцитов в РТМЛ с ПЭ, ЛЭ и НЭ и ускорению миграции лейкоцитов в РТМЛ с СЭ. У больных группы В содержание ЦИК_{общ.}, ЦИК_{выс.} и ЦИК_{ср.-н.} за весь период болезни оказалось ниже таковых у пациентов группы А ($p < 0,01$). При изучении влияния терапии на активность иммунокомплексных процессов у больных коксиеллезом различных возрастных групп оказалось, что за весь период болезни содержание ЦИК_{общ.}, ЦИК_{выс.} и ЦИК_{ср.-н.} у больных 3 группы было ($p < 0,05$) ниже таковых у

пациентов 1 группы. Статистически значимые различия в уровне иммунных комплексов у больных коксиселлезом 2 и 4 групп выявлены не были, то есть у пациентов старшей возрастной группы циклоферон не оказывал влияние на активность иммунокомплексных процессов.



Примечание: 2 группа – стандартная терапия, 4 группа – стандартная терапия + циклоферон, * – различия между длительностью симптомов у больных 2 и 4 групп при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$

Рисунок 4. Длительность симптомов у больных коксиселлезом старше 50 лет в зависимости от проводимой терапии (в днях)

Известно, что циклоферон повышает образование активных форм кислорода фагоцитами, способствуя завершению фагоцитозу. Это, очевидно, и способствовало удалению иммунных комплексов. Ведь одним из способов лечения болезней, связанных с иммунными комплексами, является использование иммуномодуляторов, стимулирующих функцию и подвижность фагоцитирующих клеток [Караулов А.В., 2002]. Кроме этого, согласно инструкции по медицинскому применению циклоферона, данный препарат способен подавлять аутоиммунные реакции. А это могло привести к понижению активности иммунокомплексных процессов и реакций ГЗТ. Проводимая терапия не влияла на общую комплементарную активность крови. Изучаемый показатель у больных групп А и В был ниже нормальных значений ($p < 0,001$; $p < 0,01$), и не различался в зависимости от проводимой терапии.

Как показали наши исследования, циклоферон не оказывал влияние на свободнорадикальные реакции, уровень МДА за весь период болезни был повышен в обеих сравниваемых группах. Различия выявлялись в активности КАТс, которая в группе А превышала таковую в группе В ($p < 0,05$). У больных группы А уровень ЦП не отличался от нормы, а у пациентов группы В содержание ЦП за весь период болезни было выше контрольного показателя ($p < 0,05$). Согласно данным П.Г. Сторожук с соавторами (2012) о выявлении влияния циклоферона на активность ЦП при вирусных инфекциях в

офтальмологии, циклоферон повышал активность ЦП на 30-50%. При коксиеллезе циклоферон также повышает активность ЦП.

Нами был разработан алгоритм лечебных мероприятий при коксиеллезе (Рисунок 5). Алгоритм лечебных мероприятий при коксиеллезе позволяет при поступлении в стационар своевременно назначать конкретному пациенту адекватную терапию, способствующую сокращению длительности болезни и срокам пребывания больного в стационаре.



Рисунок 5. Алгоритм лечебных мероприятий у больных коксиеллезом при поступлении в стационар на 1-2 неделях болезни

Таким образом, было проведено комплексное исследование клинко-патогенетических особенностей коксиеллеза с выявлением существующих взаимосвязей между клиническими проявлениями заболевания и особенностями клеточного иммунитета и неспецифической резистентности. Данные этих исследований позволили сделать важные заключения о патогенезе заболевания: участие гиперчувствительности замедленного типа, реакций иммунных комплексов, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в формировании форм и осложнений коксиеллеза. Полученные результаты делают возможным прогнозировать длительность болезни, диагностировать осложнения и оптимизировать лечение.

ВЫВОДЫ

1. В настоящее время наблюдается в основном среднетяжелое течение острой формы коксииеллеза, при этом в 12% случаев развивается подострая форма, поражение печени отмечается у 18,4% больных и регистрируется в 4 раза чаще, чем пневмония ($p < 0,001$).

2. Клиническое течение коксииеллеза связано с формированием органной гиперчувствительности замедленного типа: у 100% больных с подострой и 80% пациентов с острой формами коксииеллеза зарегистрированы изменения миграционной активности лейкоцитов в РТМЛ с экстрактами печени, легких, сердца и почек. В разгар болезни в РТМЛ с печеночным экстрактом у больных с синдромом желтухи в 60% случаев развивается торможение миграции лейкоцитов, что характеризует активность воспалительного процесса.

3. Для коксииеллеза характерно повышение уровня иммунных комплексов и понижение общей комплементарной активности крови, что свидетельствует об активном участии комплемента в образовании иммунных комплексов. Активация процессов образования иммунных комплексов обуславливает аутоиммунный характер поражения печени при коксииеллезе, а понижение общей комплементарной активности крови у пациентов с поражением печени возможно также при нарушении синтеза комплемента гепатоцитами.

4. При коксииеллезе отмечены явления оксидативного стресса: нейтрализация активных метаболитов кислорода протекает активнее в сульфгидрильной и каталазной реакциях, нормализация активности сульфгидрильных групп в период ранней реконвалесценции сопутствует развитию поражения печени и подострой формы коксииеллеза. Ведущая роль сульфгидрильных соединений при коксииеллезе определяется наличием связей между их содержанием и другими антиоксидантами и уровнем малонового диальдегида.

5. Выявленные изменения параметров гиперчувствительности замедленного типа, циркулирующих иммунных комплексов, маркеров оксидативного стресса при коксииеллезе позволили показать их участие в развитии и течении болезни и дополняют схему ее патогенеза.

6. Определены прогностические критерии течения коксииеллеза: в разгар болезни результаты РТМЛ с печеночным экстрактом могут прогнозировать развитие поражения печени, уровень средне- и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов является предиктором длительности коксииеллеза и лихорадки у больных в возрасте до 50 лет ($p < 0,001$), а уровень высокомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов у пациентов старше 50 лет – предиктором длительности лихорадки ($p < 0,05$).

7. Математическое моделирование при коксииеллезе создаст возможность с точностью до 1-3-х дней рассчитать длительность болезни и ее ведущего симптома – лихорадки, что позволит конкретизировать терапию и сократить сроки пребывания больных в стационаре.

8. Применение циклоферона при коксииеллезе корректирует иммунный ответ: нормализует реакции гиперчувствительности замедленного типа, снижает активность иммунокомплексных процессов, стимулирует активность

церулоплазмина, что приводит к сокращению сроков интоксикации, а разработанный алгоритм лечебных мероприятий поможет врачам конкретизировать терапию больных коксиеллезом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для мониторинга характера течения и исходов коксиеллеза врачам инфекционных стационаров рекомендовано:

1. У больных коксиеллезом в возрасте до 50 лет на ранних сроках болезни (1-2 недели) с точностью до 1-3 дней рассчитывать длительность болезни с помощью математической модели:

$$T = V1 + V2 \times \text{ЦИК}_{\text{ср.-н.}}, (1)$$

где: T – длительность болезни (в днях),

V1 – стандартизированный регрессионный коэффициент равный 11,7692,

V2 – стандартизированный регрессионный коэффициент равный 0,0362,

ЦИК_{ср.-н.} – уровень средне- и низкомолекулярных ЦИК в разгар болезни (в усл. ед.);

2. У больных коксиеллезом в возрасте до 50 лет на ранних сроках болезни (1-2 недели) с точностью до 1-3 дней рассчитывать длительность лихорадки с помощью математической модели:

$$T = V1 + V2 \times \text{ЦИК}_{\text{ср.-н.}}, (2)$$

где: T – длительность лихорадки (в днях),

V1 – стандартизированный регрессионный коэффициент равный 6,9697,

V2 – стандартизированный регрессионный коэффициент равный 0,048, ЦИК_{ср.-н.} – уровень средне- и низкомолекулярных ЦИК в разгар болезни (в усл. ед.);

3. У больных коксиеллезом старше 50 лет рекомендовано на ранних сроках болезни (1-2 недели) с точностью до 1-3 дней рассчитывать длительность лихорадки с помощью математической модели:

$$T = V1 + V2 \times \text{ЦИК}_{\text{выс.}}, (3)$$

где: T – длительность лихорадки (в днях),

V1 – стандартизированный регрессионный коэффициент равный 6,3417,

V2 – стандартизированный регрессионный коэффициент равный 0,0166,

ЦИК_{выс.} – уровень высокомолекулярных ЦИК в разгар болезни (в усл. ед.).

4. В комплексное лечение больных коксиеллезом целесообразно включать циклоферон. Рекомендуется общепринятая схема терапии: циклоферон по 2 мл внутримышечно в 1, 2, 4, 6 и 8 дни лечения.

5. Рекомендуется при поступлении больных коксиеллезом на 1-2 неделях болезни использовать разработанный нами алгоритм лечебных

мероприятий: при прогнозировании у больных в возрасте до 50 лет длительности коксиеллеза менее 14 дней, а у пациентов старше 50 лет – длительности лихорадки менее 10 дней, следует назначать стандартную терапию. При прогнозировании у больных в возрасте до 50 лет длительности коксиеллеза более 14 дней, а у пациентов старше 50 лет – длительности лихорадки более 10 дней, следует назначать стандартную терапию в сочетании с циклофероном.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные позволяют сформулировать перспективы дальнейшей разработки темы исследования:

1. Определение результативности использования разработанных рекомендаций.
2. Исследование различных методов терапии коксиеллеза и их влияние на некоторые факторы резистентности, которые могут послужить основой разработки новых патогенетически направленных методов лечения.
3. Установление связи между дополнительными лабораторными и инструментальными показателями, определяющими нарушение функции печени, легких, сердца и почек, и некоторыми факторами резистентности вошедшими и не вошедшими в выборку настоящего исследования для идентификации ключевых звеньев патогенеза клинических проявлений коксиеллеза, разработки алгоритма обследования больных коксиеллезом и прогнозирования исхода заболевания.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Вишневецкая, И.Ф. Особенности клинического течения лихорадки Ку в зависимости от возраста на фоне применения иммунофана /И.Ф. Вишневецкая, С.Ф. Карпенко, Н.Б. Касимова // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, прил. № 1. – С. 43.
2. Качественный анализ дегидрогеназной активности у больных лихорадкой Ку / И.Ф. Вишневецкая, С.Ф. Карпенко, Н.Б. Касимова, Е.И. Иванова // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, прил. № 1. – С. 43.
3. Активность каталазы у больных лихорадкой Ку / С.Ф. Карпенко, Н.Б. Касимова, Х.М. Галимзянов и др. // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, прил. № 1. – С. 91.
4. Иммунокомпетентные нейтрофилы у больных лихорадкой Ку / С.Ф. Карпенко, Н.Б. Касимова, Х.М. Галимзянов и др. // Тезисы докладов 86-й итоговой научно-практической конференции сотрудников академии, врачей города и области «Актуальные вопросы современной медицины». – Астрахань, 2009. – Т. 40. – С. 80.
5. **Клиника и некоторые показатели неспецифической резистентности при лихорадке Ку / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 6. – С. 38-42.**

6. Карпенко, С.Ф. Динамика содержания Т-лимфоцитов у больных коксиеллезом / С.Ф. Карпенко // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, прил. № 1. – С. 136-137.
7. Сравнительная характеристика иммунокомплексных процессов у больных коксиеллезом и астраханской риккетсиозной лихорадкой / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова и др. // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, прил. № 1. – С. 137.
8. Лизоцимная активность крови у больных лихорадкой Ку при различных методах лечения / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова и др. // Материалы 16 Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2010. – С. 128.
9. **Сравнительная характеристика клинических проявлений и нейтрофильной защиты при коксиеллезе и астраханской риккетсиозной лихорадке / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова и др. // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 38-41.**
10. Показатели гемограммы у больных коксиеллезом и астраханской риккетсиозной лихорадкой / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова и др. // Тезисы 87-й итоговой научно-практической конференции сотрудников академии, врачей города и области «Актуальные вопросы современной медицины». – Астрахань, 2010. – С. 141-142.
11. Ферментативная активность моноцитов у больных лихорадкой Ку старше 50 лет / И.Ф. Вишневецкая, С.Ф. Карпенко, Г.К. Курятникова, Р.С. Аракельян // Материалы 16 Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2010. – С. 64.
12. Ферментативная активность нейтрофилов больных лихорадкой Ку в условиях применения иммунофана / И.Ф. Вишневецкая, С.Ф. Карпенко, Г.К. Курятникова, Р.С. Аракельян // Материалы 16 Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2010. – С. 64-65.
13. Вишневецкая, И.Ф. Активность неферментных катионных белков при инфекциях вирусной и риккетсиозной этиологии / И.Ф. Вишневецкая, Ю.В. Морозова, С.Ф. Карпенко // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, прил. № 1. – С. 69-70.
14. Динамика показателей гемограммы у больных коксиеллезом / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова и др. // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, прил. № 1. – С. 161.
15. **Динамика клинических проявлений и каталазной активности сыворотки крови у больных коксиеллезом моложе 50 лет / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова и др. // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 64-68.**
16. Особенности ферментативной активности антиоксидантной защиты у больных коксиеллезом моложе 50 лет / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова и др. // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, прил. № 1. – С. 173.

17. Клинико-эпидемиологическая характеристика ку-лихорадки в Астраханской области / Г.К. Курятникова, Х.М. Галимзянов, Т.Е. Аршба, А.В. Красков, Н.Р. Разгильдеева, Р.С. Аракельян, С.Ф. Карпенко // *Инфекционные болезни.* – 2012. – Т. 10, прил. № 1. – С. 212.
18. Карпенко, С.Ф. Возрастные особенности антиоксидантной защиты при коксиеллезе. / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – 2012. – № 5 (87), Ч. 1 – С. 51-53.
19. Карпенко, С.Ф. Определение каталазы сыворотки крови как дополнительный метод обследования больных коксиеллезом / С.Ф. Карпенко // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2012. – № 9. – С. 81-82.
20. Карпенко, С.Ф. Циркулирующие иммунные комплексы и общая комплементарная активность крови у больных коксиеллезом / С.Ф. Карпенко // *Цитокины и воспаление.* – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 96-98.
21. Некоторые особенности гиперчувствительности замедленного типа в реакции торможения миграции лейкоцитов с печеночным экстрактом у больных коксиеллезом / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова и др. // *Астраханский медицинский журнал.* – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 69-74.
22. Динамика заболеваемости коксиеллезом в Астраханской области в 2010-2011 гг. / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Р.С. Аракельян и др. // *Инфекция и иммунитет.* – 2012. – Т. 2, № 1 – 2. – С. 150-151.
23. Карпенко, С.Ф. Некоторые особенности антиоксидантной защиты у больных коксиеллезом / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова // *Цитокины и воспаление.* – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 98-100.
24. Карпенко, С.Ф. Гиперчувствительность замедленного типа в реакции торможения миграции лейкоцитов с легочным экстрактом у больных коксиеллезом. / С.Ф. Карпенко // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – 2012. – № 5 (87), Ч.1. – С. 54-55.
25. Динамика содержания церулоплазмينا у больных коксиеллезом / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова, Т.И. Михайловская // *Материалы III межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики».* – Астрахань, 2012. – С. 83-85.
26. Содержание розеткообразующих нейтрофилов и лизоцима у больных лихорадкой Ку / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова, О.В. Рубальский // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2012. – № 8. – С. 55-56.
27. Возрастные аспекты клинико-иммунологических проявлений коксиеллеза / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2012. – № 6. – С. 16-19.
28. Динамика лабораторных показателей билирубинового обмена и цитолитического синдрома при коксиеллезе. / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова и др. // *Инфекционные болезни.* – 2013. – Т. 11, прил. № 1. – С. 184-185.

29. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости при коксиеллезе / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Е.Н. Фетисова и др. // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, прил. № 1. – С. 185.
30. 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.
31. Карпенко, С.Ф. Гиперчувствительность замедленного типа, диагностическое и прогностическое значение показателей миграционной активности лейкоцитов / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 20-25.
32. Карпенко, С.Ф. Современное представление о клинике и терапии коксиеллеза / С.Ф. Карпенко // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 3. – С. 117-122.
33. Карпенко, С.Ф. Патогенетическое и прогностическое значение реакции торможения миграции лейкоцитов с легочным экстрактом у больных коксиеллезом / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, А.В. Красков // Материалы 9-й международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных задач практического здравоохранения». – Астрахань, 2013. – С. 55-56.
34. Особенности эпидемиологии и лабораторной диагностики коксиеллеза в Астраханской области / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, С.Ж. Неталиева, О.Н. Горева // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 136.
35. Динамика содержания розеткообразующих нейтрофилов у больных коксиеллезом старше 50 лет / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова и др. // Материалы IV межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики», посвященной памяти Н.Р. Иванова. – Саратов, 2013. – С. 63-64.
36. Карпенко, С.Ф. Особенности клеточного иммунитета в реакции торможения миграции лейкоцитов с антигеном Ку-риккетсий и легочным экстрактом при коксиеллезе / С.Ф. Карпенко // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал) – 2013. – Т. 7, № 1. – Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1>.
37. Возрастные аспекты клинических проявлений коксиеллеза в зависимости от проводимой терапии / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова, А.В. Красков // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 74-76.
38. Роль ультразвукового исследования органов брюшной полости в дифференциальной диагностике коксиеллеза / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Г.К. Курятникова и др. // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, прил. № 1. – С. 123.

39. Влияние терапии на реакцию торможения миграции лейкоцитов с печеночным экстрактом при коксииеллезе. / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Р.С. Аракельян и др. // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, прил. № 1. – С. 122.
40. Изучение клеточного иммунитета в реакции торможения миграции лейкоцитов с почечным экстрактом при коксииеллезе / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова и др. // Материалы 6-го Съезда инфекционистов республики Беларусь. – Витебск, 2014. – С. 88-89.
41. Карпенко, С.Ф. Динамика циркулирующих иммунных комплексов у больных коксииеллезом при различных видах терапии / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Е.Б. Тверетинов // Журнал инфектологии. – 2014. – Прил., Т. 6, № 2. – С. 47-48.
42. **Карпенко, С.Ф. К вопросу о влиянии возраста на клеточный иммунитет при коксииеллезе / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов // Пест-Менеджмент. – 2014. – № 2. – С. 24-28.**
43. **Карпенко, С.Ф. Патогенетическое и прогностическое значение средне- и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов при коксииеллезе / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, № 9 – С. 81**
44. Карпенко, С.Ф. Содержание общих сульфгидрильных групп у больных коксииеллезом при различных методах лечения / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов // Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» – Рязань, 2014. – С. 68-70.
45. Карпенко, С.Ф. Особенности перекисного окисления липидов у больных коксииеллезом / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии» – Казань, 2014. – С. 41.
46. Динамика высокомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов и их коррелятивная связь с длительностью болезни и лихорадки при коксииеллезе / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, О.Н. Горева, А.В. Красков // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, прил. № 1. – С. 148.
47. Karpenko, S.F Condition of lipid peroxidation and Catalase activity levels in patients of different ages with Q fever / S.F. Karpenko, H.M. Galimzyanov // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. – 2015. – № 3-4. – P. 23-26.
48. **Карпенко, С.Ф. Клинико-патогенетические особенности развития острого гепатита при коксииеллезе / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Р.С. Аракельян // Медицинская иммунология. – 2015. – Т.17, №3s. – С. 111-112.**
49. **Карпенко, С.Ф. Средне- и низкомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы – предикторы длительности лихорадки при коксииеллезе / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Р.С. Аракельян // Медицинская иммунология. – 2015. – Т.17, №3s. – С. 112-113.**

50. Карпенко, С.Ф. Определение малонового диальдегида как критерия эффективности терапии при коксиделлезе / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Р.С. Аракельян // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 9. – С. 59.
51. Карпенко, С.Ф. Оптимизация терапии коксиделлеза сочетанием стандартного лечения с индуктором интерферонов / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, О.Н. Горева, А.В. Красков // Журнал инфектологии. – 2015. – прил. Т. 7, № 3. – С. 43-44.
52. Карпенко, С.Ф. О роли гиперчувствительности замедленного типа при поражении легких у больных коксиделлезом / С.Ф. Карпенко // Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14, прил. № 1. – С. 128.
53. Особенности клинических проявлений коксиделлеза в Астраханской области / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Б.И. Кантемирова и др. // Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14, прил. № 1. – С. 129.
54. Карпенко, С.Ф. К вопросу о особенностях гемограммы при лихорадке Ку / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов., Р.С. Аракельян, Б.И. Кантемирова // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний на юге России» – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 236-238.
55. Анализ эстеразной активности нейтрофильно-моноцитарного звена адаптивного иммунитета при лихорадке Ку / И.Ф. Вишневецкая, С.Ф. Карпенко, Н.Б. Касимова и др. // Материалы научно-практической конференции «Природно-очаговые инфекции в современной практике врача» – Астрахань, 2016. – С. 65-69.
56. Карпенко, С.Ф. Особенности общей комплементарной активности крови у больных коксиделлезом / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов // Материалы межрегионального форума специалистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России». – Краснодар, 2016. – С. 116-118.
57. Карпенко, С.Ф. Клинические проявления подострой формы коксиделлеза / С.Ф. Карпенко, Б.И. Кантемирова // Материалы межрегионального форума специалистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России». – Краснодар, 2016. – С. 118-119.
58. Сравнение диагностической эффективности методов детекции *Soxiella burnetii* в крови больных лихорадкой Ку на основе амплификации фрагментов гена 16S рРНК (стандартная ПЦР) и гена groEL (ПЦР в режиме реального времени) / Ю.А. Панферова, О.А. Фрейлихман, Н.К. Токаревич, С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 3. – С. 70-74.
59. Карпенко, С.Ф. Особенности миграционной активности лейкоцитов при различных формах коксиделлеза / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Р.С. Аракельян // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С.130-131.

Примечание: жирным шрифтом выделены статьи в журналах, поименованных в перечне ВАК

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
IgM, IgG – иммуноглобулины М и G
ИФА – иммуноферментный анализ
ИМ – индекс миграции
ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов
ПБ – поверхностные белки
ПС – полисахарид
ПЭ – печеночный экстракт
ЛЭ – легочный экстракт
МАЛ – миграционная активность лейкоцитов
МИФ – макрофагингибирующий фактор
СЭ – сердечный экстракт
НЭ – почечный экстракт
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РСК – реакция связывания комплемента
ЦП – церулоплазмин
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦИК_{общ.} – общие циркулирующие иммунные комплексы
ЦИК_{выс.} – высокомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы
ЦИК_{ср.-н.} – средне- и низкомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы
КАТс – каталаза сыворотки крови
КАТэ – каталаза эритроцитов
КАТм – мембраносвязанная каталаза эритроцитов
МК – мочевая кислота
МДА – малоновый диальдегид
SH-группы – суммарное содержание сульфгидрильных соединений

Выражаю огромную благодарность моему научному консультанту доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России Галимзянову Халилу Мингалиевичу за организацию и консультирование данного исследования, за внимание и поддержку. Особую благодарность выражаю доктору медицинских наук, профессору, заведующей лабораторией клинической иммунологии и фармакотерапии НИИ КИП ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России Касимовой Нине Борисовне за помощь и содействие в проведении исследований. Выражаю глубокую благодарность коллективу ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» г. Астрахани.