

*Lazareva Elena Nikolaevna, clinical immunology laboratory  
НИИКИП Medical University AGMA Health Ministry of Russia, Astrakhan  
PhD, Senior Researcher,  
Email: elniklazareva@yandex.ru*

*Maleev Viktor Vasilevich, Central Research Institute of Epidemiology  
FBUN Russian Scientific and Clinical Affairs, Moscow  
RAMS, MD, professor, deputy director*

*Galimzyanov Khalil Mingalievich, Head of the Department  
of Infectious Diseases Medical University AGMA  
Health Ministry of Russia, Astrakhan MD, Professor, Rector  
Medical University AGMA Health Ministry of Russia,*

*Khok Marina Mikhailovna, Clinical Infectious Diseases, Astrakhan  
Clinical pharmacologist Regional Hospital,*

*Babaeva Marina Alekseevna, Clinical Infectious Diseases, Astrakhan  
Head of clinical laboratory*

*Naetalieva Svetlana Zhanslykovna, Clinical Infectious Diseases Astrakhan  
Leading specialist of clinical laboratory*

## **New aspects of pathogenesis of Fever Q**

**Abstract:** the state of platelet hemostasis testifies to the active participation of platelets in the pathogenesis of Fever Q as the primary barrier to implement *Coxiella burnetii* in the endothelium of the microvasculature. The results of molecular-genetic analysis of allocation of the pathogen of platelets in patients of this rickettsiosis confirms this view.

**Keywords:** rickettsiosis, platelet aggregation, thrombocytopenia, *Coxiella burnetii*.

*Лазарева Елена Николаевна, клинико-иммунологическая лаборатория  
НИИКИП ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России, г. Астрахань  
к. м.н., старший научный сотрудник  
Email: elniklazareva@yandex.ru*

*Малеев Виктор Васильевич, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии  
Роспотребнадзора России, г. Москва заместитель директора  
по научной и клинической работе, акад. РАМН, д. м.н., профессор.*

*Галимзянов Халил Мингалиевич, ГБОУ ВПО АГМА  
Минздрава РФ, г. Астрахань, д. м.н., профессор,  
ректор ГБОУ ВПО АГМА Минздрава РФ,  
заведующий кафедрой инфекционных болезней*

*Хок Марина Михайловна, Областной инфекционной клинической больницы,  
г. Астрахань клинический фармаколог*

*Бабаева Марина Алексеевна, Областной инфекционной клинической больницы,  
г. Астрахань Заведующая клинической лабораторией*

*Неталиева Светлана Жанслыковна, Областной инфекционной клинической  
больницы, г. Астрахань, Ведущий специалист клинической лаборатории*

## **Новые аспекты в патогенезе Лихорадки Q**

**Аннотация:** состояние тромбоцитарного звена гемостаза свидетельствует об активном участии тромбоцитов в патогенезе Лихорадки Q как первичного барьера на пути внедрения *Coxiella burnetii* в эндотелий микроциркуляторного русла. Результаты молекулярно-генетического анализа выделения возбудителя из тромбоцитов у больных данным риккетсиозом подтверждает этот взгляд.

**Ключевые слова:** риккетсиоз, агрегация тромбоцитов, тромбоцитопения, *Coxiella burnetii*.

Морфологические особенности *Coxiella burnetii* обуславливают повсеместное распространение Лихорадки Q и полиморфизм ее клинических проявлений. Она отличается от других видов риккетсий минимальными размерами, наличием трехслойной мембраны с плотно прилегающим слоем гранулярной риккетсиоплазмы, которая ограничена осмофильной плазматической мембраной. А так же под влиянием антибактериальных средств данная риккетсия способна трансформироваться в L-формы, что способствует формированию хронического течения данной инфекции [1, 679–688; 2, 297–309; 3, 219–26].

На экспериментальной модели Лихорадки Q был доказан тропизм возбудителя к клеткам соединительной ткани и ретикулоэндотелиальной системы, а так же возможность его размножения в гистиоцитах сосудистых сплетений и адвентициальных клетках вен [4, 309–326; 5, 219–226; 6, 75–83; 7, 80–86.]. Особое внимание заслуживают сообщения о длительной циркуляции возбудителя в организме человека. В результате этого развиваются тромбофлебиты, аневризма аорты, миокардиты, эндокардиты, генез которых непосредственно связан с системой гемостаза [1, 679–688; 8, 382–387; 9, 635–640; 10, 505–514; 11, 350–356], что в свою очередь не исключает вероятность взаимодействия тромбоцитов с *Coxiella burnetii*

Цель исследования: определить связь нарушений в системе гемостаза с прямым влиянием *Coxiella burnetii* на тромбоциты как одного из ключевых механизмов патогенеза Лихорадки Q.

Материалы и методы. С 2009 по 2010 гг. на базе Астраханской государственной медицинской академии и Областной клинической инфекционной больницы

г. Астрахани было проведено клинико-лабораторное обследование 41 больного в возрасте  $39,90 \pm 0,75$  лет с диагнозом Лихорадка Q, подтвержденного выделением генома возбудителя методом полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и в реакции иммуноферментного анализа (ИФА) с антигеном *Coxiella burnetii*.

Забор крови у пациентов осуществлялся на фоне лихорадки на второй день госпитализации в стационар, что в среднем совпадало с  $5,70 \pm 0,38$  днем болезни. Счет тромбоцитов в венозной крови, изучение их функциональной активности проводили с помощью программы AGGR (версия 2.53) на анализаторе агрегации НФП БИОЛА (модель 230LA). С использованием ПЦР геномную ДНК *Coxiella burnetii* выделяли из лейкоцитарного осадка, полученного согласно инструкции по применению тест-системы «АмплиСенс *Coxiella burnetii*-Fl» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва), и осадка тромбоцитов, отмытых от лейкоцитов и эритроцитов. В основу выделения кровяных пластинок был положен метод А. Samilletii и соавт. (2001) с изменением некоторых этапов подготовки биологического материала [12, 382–386; 13, 45].

Результаты. Существует мнение, что для Лихорадки Q не характерно развитие геморрагического синдрома, однако многие клиницисты в период разгара болезни отмечали тромбоцитопению, при этом более чем в 20% случаев регистрировали клинические проявления гемокоагуляционных нарушений в виде геморрагической сыпи и различных кровотечений [4, 309–326; 14, 2–10]. Среди наблюдаемых больных геморрагические явления были выявлены в 34,7% случаев и преимущественно в период сезонного подъема заболеваемости (апрель–июнь). Наиболее часто диагностировали гематомы (27,2%), возникающие на  $7,91 \pm 0,86$  день болезни в местах инъекций и давления мягких тканей. Момент их регрессии наступал в среднем через трое суток с полным разрешением к моменту выписки на  $15,40 \pm 2,17$  день болезни. Воспалительная реакция слизистой в виде отечности и гиперемии всегда предшествовала кровоточивости десен (2,4%). Преимущественно регистрировали не обильные и кратковременные носовые кровотечения (9,2%). Диспепсический синдром сопровождался наличием прожилок крови в рвотных массах (3,4%) или в виде мелены (4,5%). Изменения со стороны кожи были представлены появлением розеолезно-папулезных (22,1%) и геморрагических элементов (9,3%) сыпи в среднем на четвертый день болезни. У двух больных отмечалась трансформация розеол в петехии на пятые сутки заболевания, а у остальных одномоментное появление мелкоочечных геморрагий преимущественно на нижних конечностях и боковых поверхностях туловища.

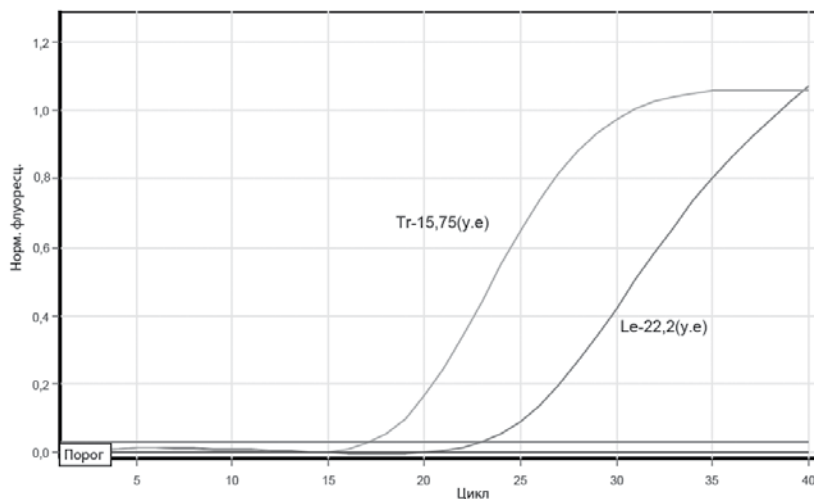
Исследования состояния гемостаза выявили в основном изменения тромбоцитарного звена независимо от клинических проявлений геморрагического синдрома. Была отмечена тенденция к снижению количества тромбоцитов в период разгара ( $93 \times 10^9 / \text{л} \pm 4,10$ ), а в 27% случаев регистрировали тромбоцитопению

до  $27 \times 10^9 / \text{л}$ . Степень агрегации, отражающая количество кровяных пластинок, участвующих в процессах агрегации, уменьшалась в четыре раза от контрольных значений ( $6,10\% \pm 0,81$  и  $24,30\% \pm 1,40$  соответственно). Промежуток времени, за который тромбоциты сохраняли способность к процессам агрегации и дезагрегации сокращался ( $79'' \pm 1,40$  и  $241'' \pm 0,50$  соответственно). Скорость агрегации была увеличена в 1,5 раза, при этом радиус агрегатов достоверно уменьшался до 4,81 ед.  $\pm 0,30$  при контрольных значениях 6,50 ед.  $\pm 0,70$ .

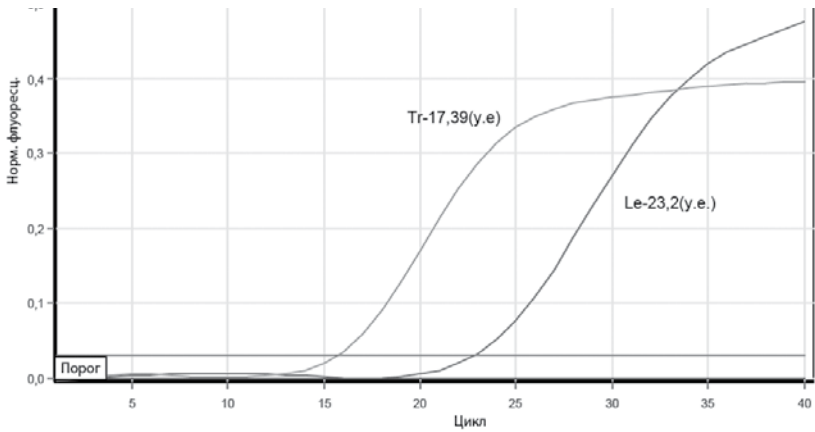
Показатели коагуляционного звена гемостаза колебались в пределах контрольных значений. Только в 50% случаев было отмечено увеличение содержания фибриногена В, который в настоящее время рассматривают как показатель воспаления сосудистой стенки.

Таким образом, у наблюдаемых пациентов изменения в системе гемостаза были выявлены преимущественно в тромбоцитарном звене, что дает основания предполагать возможность прямого воздействия *Soxiella burnetii* на кровяные пластинки подобно как при вирусных и бактериальных инфекциях с вазотропным воздействием возбудителя [15, 103–108; 16, 1593–1595; 17, 727–755].

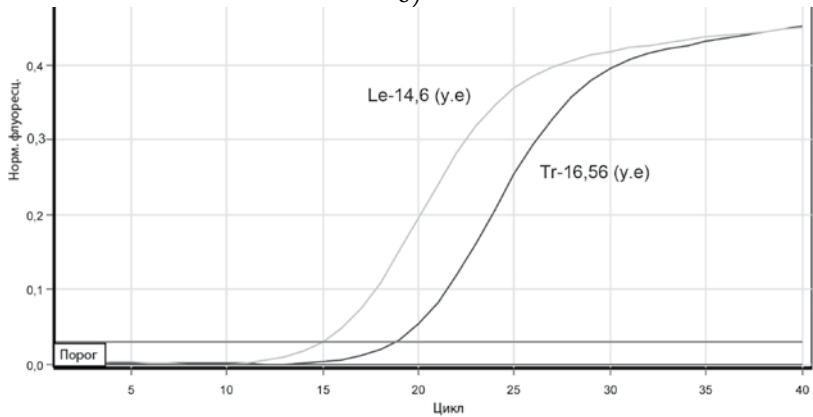
Данное предположение нашло отражение в результатах выделения ДНК *Soxiella burnetii* в осадке тромбоцитов методом ПЦР у всех наблюдаемых: у 22% – только из тромбоцитов и в 78% – как из лейкоцитов, так и тромбоцитов. Флуоресцентный сигнал в ПЦР в режиме реального времени детектировался раньше в кровяных пластинках, а именно в 54,8% случаев и только в 43% – в лейкоцитах.



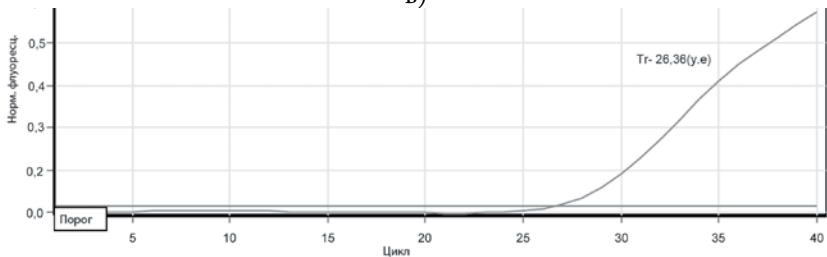
а)



б)



в)



г)

Рисунок. Кривые флуоресцентного сигнала в режиме реального времени: а) внутреннего контроля (ВКО) больного Д; б) амплификации *Soxiella burnetii* раньше, чем в осадке лейкоцитов больного Д; в) внутреннего контроля (ВКО) больного К; г) амплификации *Soxiella burnetii* только в тромбоцитах больного К.

Кривые флуоресцентного сигнала в режиме реального времени на рисунке в вариантах «а» и «б», свидетельствуют о том, что в среде с тромбоцитами детекция генома *Coxiella burnetii* происходит раньше (Tr- 17,39 у. е.), чем в осадке лейкоцитов (Le-23,2 у. е.). А в вариантах «в» и «г» сигнал был зафиксирован только в среде с тромбоцитами (Tr- 26,36 у. е.). В некоторых ситуациях это могло бы повлиять на правильность клинического диагноза и тактики терапии больных. В данном исследовании в четырех случаях диагноз Лихорадка Q не был поставлен в виду того, что результаты выделения генома ПЦР из лейкоцитарного осадка были отрицательными, а из-за ранней выписки больных из стационара отсутствовала возможность проведения серологической верификации.

Обсуждение и выводы. Результаты научных изысканий последних лет с помощью методов проточной цитометрии, агрегатометрии и генодиагностики инфекционных болезней позволили определить тромбоциты как первый барьер защиты организма от инфекционного агента. В настоящее время раскрыты механизмы взаимодействия кровяных пластинок с некоторыми видами вирусов и бактерий как *in vivo*, так и *in vitro* [15, 103–108; 16, 1593–1595; 17, 727–755;]. По данным Т. Youssefian и соавт. [18,4021–4029] тромбоциты активно фагоцитируют золотистый стафилококк благодаря гидролитическим ферментам, накопленным в лизосомальных гранулах, и NO, который при экстремальных состояниях в них синтезируется в десятки раз больше, чем в нейтрофилах [19;28–32].

Исследования I. N. Gavrilovskaya и соавт. (2010) свидетельствуют о том, что клетками мишенями для хантавирусов являются не только эндотелиальные клетки, но и тромбоциты. [20,4832–4839;21, 1163–1168]. Обнаружение аденовирусов и вирусов Коксаки в тромбоцитах позволяет утверждать, что вирусы способны оказывать прямое воздействие на функциональную активность кровяных пластинок и тем самым вызывать нарушения в системе гемостаза, которые значительно влияют на тяжесть течения и исход инфекционных заболеваний [22,4866–4871;23,456–461].

Результаты данного исследования выявили участие тромбоцитов в патогенезе Лихорадки Q. Подтверждение молекулярно-генетическим анализом с выделением возбудителя из тромбоцитов позволяет рассматривать в период разгара заболевания тромбоцитопению со снижением агрегационной активности кровяных пластинок как факт взаимодействия их с *Coxiella burnetii*, при этом они выступают первичный барьером на пути внедрения *Coxiella burnetii* в эндотелий микроциркуляторного русла. Механизмы их взаимодействия требуют дальнейшего изучения, однако при клиническом наблюдении за больными при данном риккетсиозе необходимо оценивать состояние тромбоцитарного звена для определения тактики фармакотерапии.

**Список литературы:**

1. Parker N.R, Barralet J.H, Bell AM Q fever.–Lancet. 2006
2. Angelakis E, Raoult D Q fever. –Vet Microbiol. 2010
3. Raoult, D., Marrie T., Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever.– Lancet Infect Dis. 2005.
4. Лобан, К. М. Важнейшие риккетсиозы человека. – Л.: Медицина., 1980;
5. Raoult, D., Marrie T., Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. – Lancet Infect Dis. 2005; 5.
6. Хавкин, Т. Н. Патологоанатомическое и экспериментальное изучение морфологии Ку-риккетсиоза. Архив патологии. –1977; Т. 39, № 2:
7. Балаева, Н. М. Взаимодействие риккетсий с клетками — эукариотами/ЖМЭИ. –1990; 2.
8. Delsing, C. E., Kullberg B. J., Bleeker-Rovers C. P. Q fever in the Netherlands from 2007 to 2010. Neth J Med. –2010; 68.
9. Botelho-Nevers, E., Fournier P. E., Richet H. et al. Coxiella burnetii infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. /Eur J Clin Microbiol Infect Dis.– 2007; 26.
10. Tissot-Dupont, H., Raoult D. Q fever. /Infect Dis Clin North Am. –2008; 22.
11. Frankel, D., Richet H., Renvoise A., Raoult D. Q fever in France, 1985–2009.– Emerg Infect Dis.– 2011; 17.
12. Camilletti, A., Moretti N., Giacchetti G. et al. Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelets of hypertensive patients. Am J Hypertens. – 2001, Vol. 14.
13. Лазарева Е. Н., Неталиева С. Ж. Способ подготовки биологического материала для выделения ДНК Coxiella burnetii.– Патент на изобретение № 2475741, Бюл. – 2013, № 5.
14. Пашанина, Т. П., Рыбкина Р. А., Смелянский В. П. Ку-лихорадка: Этиология, эпидемиология, клиника, лабораторная диагностика, лечение: Методические рекомендации. –Волгоград: Изд-во ВолГУ, 2004.
15. Czuprynski, C. J., Balish E. Interaction of rat platelets with Listeria monocytogenes.–Infect Immun. –1981, 33.
16. Nicolau, D. P., Freeman C. D., Nightingale C. H., et al. Reduction of bacterial titers by low-dose aspirin in experimental aortic valve endocarditis.– Infect Immun.– 1993; 61.
17. Yeaman, M. R., Bayer A. S. Platelets in antimicrobial host defense. In: Michelson A, editor. Platelets. 2. – New York: Academic., 2006.
18. Youssefian, T., Drouin A., Masse J. M., et al. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and Staphylococcus aureus occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation.– Blood. 2002; 99.

19. Голиков, П. П., Леменев В. Л., Николаева Н. Ю. Продукция оксида азота лейкоцитами и тромбоцитами периферической крови человека в норме и при сосудистой патологии.– Гематол. и трансфузиол. 2003;48 (2)
20. Gavrilovskaya, I. N., Gorbunova E. E., Mackow E. R. Pathogenic Hantaviruses Direct the Adherence of Quiescent Platelets to Infected Endothelial Cells.– J Virol. 2010; 84 (9).
21. Raymond, T., Gorbunova E., Gavrilovskaya I. N. et al. Pathogenic hantaviruses bind plexin-semaphorin-integrin domains present at the apex of inactive, bent alphavbeta3 integrin conformers.– Proc.Natl.Acad.Sci. U.S. A. 2005; 102
22. Stone, D., Liu Y., Shayakhmetov D., et al. Adenovirus-platelet interaction in blood causes virus sequestration to the reticuloendothelial system of the liver. J Virol. 2007; 81: 4866–4871.
23. Gupalo, E., Buriachkovskaia L., Othman M. Human platelets express CAR with localization at the sites of intercellular interaction. –Virol J. 2011;8

*Maltseva Alla Nikolaevna, Kursk State Medical University  
Assistant, Department of obstetrics and gynecology FPO  
E-mail: egip5@mail.ru*

## **Treatment and prevention of wound infection after episiotomy**

**Abstract:** Whatever the effective measures of a General effect on the organism, to localize the infection, wound dictates the need for local, not less than effective treatment [2]. The combination of neomycin and bacitracin (baneuoqin), with a wide antibacterial spectrum of action on aerobic and anaerobic flora, contributed to the study of the effectiveness of treatment and prevention of wound infection after episiotomy.

**Key words:** wound infection pussy, episiotomy, baneuoqin.

*Мальцева Алла Николаевна,  
Курский Государственный Медицинский Университет  
Ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ФПО  
E-mail: egip5@mail.ru*

## **Лечение и профилактика раневой инфекции после эпизиотомии**

**Аннотация:** Какими бы ни были эффективными меры общего воздействия на организм, чтобы локализовать инфекцию, рана диктует необходимость мест-