

ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ АСТРАХАНСКОЙ РИККЕТСИОЗНОЙ ЛИХОРАДКИ И КОКСИЕЛЛЕЗА

Е.Н. ЛАЗАРЕВА¹

В.В. МАЛЕЕВ²

М.М. ХОК³

¹*Астраханская государственная
медицинская академия*

²*ЦНИИ эпидемиологии
Роспотребнадзора России по
научной и клинической работе,
г. Москва*

³*Областная инфекционная
клиническая больница
имени А.М. Ничогои, г. Астрахань*

e-mail: elniklazareva@yandex.ru

В данном литературном обзоре изложен современный взгляд на состояние системы гемостаза при астраханской риккетсиозной лихорадке из группы клещевых пятнистых лихорадок и коксиеллеза. В статье установлена вероятность зависимости основных клинических симптомов от состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, что обосновывает более глубокого изучения состояния этой биологической системы и факторов, влияющих на ее разбалансировку.

Ключевые слова: гемостаз, астраханская риккетсиозная лихорадка, коксиеллез, геморрагическая сыпь, кровотечения, перекисного окисление.

Ландшафтно-географические и климатические условия Волго-Каспийской поймы создали условия для формирования природных очагов на территории Астраханской области некоторых риккетсиозов, таких как астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ) из группы клещевых пятнистых лихорадок и коксиеллез. Ряд исследователей, изучая клинические аспекты этих заболеваний, обращали внимание на изменения в системе гемостаза, рассматривая их как причинно-следственные механизмы риккетсиозной интоксикации, но при этом считали определяющими в течение и исходах болезней [1].

Первые случаи лихорадочного заболевания неясной этиологии, которые расценивались как вирусные экзантемы, псевдотуберкулез, регистрировались на территории Астраханской области с начала 70-х годов прошлого столетия. И только в 1990 г. В.А.Макаровой и А.В. Степановым из крови больных были выделены новый патоген *Rickettsia conorii*, что позволило данную нозологию выделить как астраханский тип в классификации риккетсиозов из группы КПЛ [2]

Для АРЛ характерно внезапное острое начало с подъема температуры, появлением головной боли, слабости, миалгии преимущественно в икроножных мышцах, а также инъекрованности сосудов склер и конъюнктивы. Основным патогномичным клиническим симптомом этого заболевания является розеолезно-папулезная сыпь, которая может трансформироваться в петехиальную [2]. Элементы сыпи, как правило, распространяются центростремительно по всей поверхности тела, захватывая ладони и стопы, и, сгущаясь в проекции скелетной мускулатуры, при этом они не вызывают субъективных ощущений или зуда. Геморрагические элементы преимущественно концентрируются на нижних конечностях и ягодицах.

Результаты исследования ее элементов свидетельствовали о поражении кровеносных сосудов капиллярного типа, как артериальных, так и венозных сегментов сплетений в виде набухания эндотелия, а при геморрагическом варианте – его некроз и десквамацию [3]. Показатели доплерограммы, полученные Л.Н. Никулиной (2009) при обследовании периферического кровотока в коже больных АРЛ указывали на повышение вязкости крови при элементах сыпи розеолезного вида, а при геморрагических – снижение резерва капиллярного кровотока [4].

Как описывают многие клиницисты, в период разгара на фоне множественных высыпаний самочувствие больных ухудшалось, нарастала слабость, усиливалась головная боль и боли в икроножных мышцах, приводящие к изменению походки по типу «обезьянней». В ряде случаев также регистрировали артралгию, преимущественно запястий и голеностопных суставов. При этом они были безболезненными при пальпации, и не деформированными [2]. Характер этих симптомов дает основание предполагать о том, что возникновение болевого синдрома связано с нарушениями в системе гемостаза.

Среди риккетсиозов обособленно выделяют коксиеллез (синонимы: лихорадку Ку, Куриккетсиоз, австралийский риккетсиоз Ку, легочный тиф, пневмориккетсиоз). На экспериментальной модели этого риккетсиоза был доказан тропизм возбудителя (*Coxiella burnetii*) к клеткам соединительной ткани и ретикулоэндотелиальной системы, а так же возможность его раз-

множения в гистиоцитах сосудистых сплетений и адвентициальных клетках вен [1]. Особое внимание заслуживают сообщения о длительной циркуляции возбудителя в организме человека, в результате чего развиваются тромбофлебиты, аневризма аорты, миокардиты, эндокардиты, генез которых связан непосредственно с системой гемостаза [1, 5].

И для первичного, и для обострения хронического течения коксииеллеза характерно: острое начало с внезапного потрясающего озноба, повышение температуры тела до фебрильных цифр, выраженная слабость, сильная головная боль, миалгия, артралгия. Многие клиницисты происхождение этих симптомов связывали с риккетсиозной интоксикацией, однако такие, как резкая боль в глазницах и глазных яблоках, болезненность при движении глазами, ретробульбарные боли, характерные для повышенного внутриглазного давления сосудистого генеза, были отнесены к специфичным для коксииеллеза. Выводы некоторых исследователей на отсутствие зависимости интенсивности слабости, головной боли, головокружения от подъема температуры тела, а так же сохранение их в периоде реконвалесценции, позволяют предположить вероятность их возникновения от нарушений в системе гемостаза [1]. G.J. Limonard et al. (2010) при вспышке коксииеллеза в Нидерландах для оценки качества жизни у переболевших учитывали наличие синдрома усталости, при этом они отмечали, что он являлся одним из ведущих и постоянным как в острый период, так и на протяжении одного наблюдений [6]. Другие исследовательские группы, используя различные анкеты, сообщили о более высокой частоте его регистрации [7]. Длительное сохранение синдрома усталости еще раз убеждает в том, что при коксииеллезе имеют место быть патологическим изменениям в гемостазе.

Данная гипотеза была отражена в результатах экспериментальных работ ряда исследователей, которые регистрировали полнокровие внутренних органов животных, повышенную проницаемость капилляров, участки кровоизлияний в грануляционной ткани богатой сосудами, набухание эндотелия. В тканях головного мозга выявлялся перичеллюлярный отек и стаз в капиллярах мозга и развитие специфических васкулитов без формирования типичных сыпнотифозных узелков, что являлось признаками геморрагического менингоэнцефалита, а в легких – панбронхит с склонностью к облитерации, катаральной очаговой и сливной бронхопневмонии [1]. Таким образом, данные, полученные в экспериментальных условиях указывают на наличие причинно-следственной связи морфогистологических изменений тканей от состояния системы гемостаза в патогенезе коксииеллеза.

Из-за малочисленности регистрации, полиморфизма, неопределенности сроков появления и длительности экзантема как патогномичный симптом коксииеллеза не приобрела своего диагностического значения [7, 8]. Однако результаты современных исследований микрогемодинамических процессов при данном риккетсиозе выявили патологические изменения в сосудах микроциркуляции [1, 9]. Так Сатредин Р.А.(2007) было отмечено, что при коксииеллезе на фоне нарушения гемодинамики спастического и застойного характера развивались дегенеративные изменения в сосудистой стенке по типу продуктивного васкулита, в результате чего снижались резервы капиллярного кровообращения с формированием микроангиопатий в период реконвалесценции [10]. Выделение генома *S. burnetii* из биоптатов кожи рядом исследователей, так же подтвердили факт локализации возбудителя в сосудах микроциркуляторного русла и тем самым свидетельствовали о вероятности присутствия экзантем как симптома коксииеллеза [11].

Мнение о возникновении структурных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы разноречивы. Клинико-лабораторные наблюдения последних лет свидетельствуют о том, что самым серьезным и самым частым осложнением коксииеллеза является эндокардит. Для него характерно затяжное течение на протяжении нескольких лет с развитием сердечно-сосудистой недостаточности, особенно на фоне незначительных изменений клапанного аппарата, что выступает фактором риска для формирования риккетсиозного эндокардита в виде фиброза и кальциноза клапанов сердца [12]. Ряд авторов, анализируя структуру осложнений у переболевших коксииеллезом во Франции, выявили, что до 75% приходилось на эндокардиты и 10% на аневризму аорты и дефекты сосудистого протезирования [7], тогда как в Нидерландах за период с 2007 по 2010 гг. было отмечено равномерное распределение частоты развития эндокардитов и сосудистых осложнений [13]. В Индии доля эндокардитов коксииеллезного генеза среди ревматических поражений миокарда составляла 14%, а в Израиле на 1 миллиона человек приходится 0,75 случаев в год. За последние 10 лет во всем мире смертность от эндокардитов именно этой этиологии достигала 19% [14].

До настоящего времени механизмы, повреждающие эндотелий при взаимодействии с риккетсиями остаются не вполне понятными, поэтому существуют несколько версий развития инфекционного процесса при риккетсиозах. Некоторые исследователи расценивают повреждение эндотелия с последующей его дисфункцией как ответ острой фазы цитокиновой сети и свертывающей системы с сокращением циркулирующих периферических Т-лимфоцитов (CD4+), а также периваскулярной инфильтрацией В-лимфоцитов и макрофагов [15].



Ряд исследователей считают, что взаимосвязь этих внутриклеточных организмов с эндотелием происходит с помощью индуцированного фагоцитоза вследствие адгезии их к поверхности метаболически-активных клеток и внутриклеточного поглощения клетками хозяина. На мембране и в цитоплазме *R. tickettsii* и *R. conorii* были выделены субъединицы Ku70 основной ядерной ДНК-зависимой протеинкиназы, как рецептора, участвующего в риккетсиозной интернализации; белки адгезии OmpA, SCA₁, и SCA₂, а также гены RC1281 и RC1282, кодирующие риккетсиозную адгезию *R. conorii* [16, 17]. При адгезии риккетсии происходит экспрессия поверхности белка SCA₂, который индуцирует полимеризацию актина хозяина, в результате происходит проталкивание возбудителя через клеточную мембрану в соседнюю эндотелиальную клетку через ее инвагинацию. Таким же путем происходит и выход риккетсий из клетки. Данные механизмы определяют прохождение риккетсий по поверхности микроциркуляторных сосудов, не подвергаясь влиянию внеклеточной среды. Также было отмечено, что антитела к белкам OmpA, SCA₁, и SCA₂ предотвращают повторное заражение риккетсиями, но не играют ключевой роли в иммунной защите против инфекции [18].

По мнению отдельных риккетсиологов в повреждении мембран эндотелия не последнюю роль могут играть продукты процессов перекисного окисления. С помощью электронной микроскопии было выявлено масштабное участие активных форм кислорода (АФК) как повреждающего фактора при инфекционном процессе риккетсиозной этиологии. Процесс накопления супероксид-анион (O₂⁻), перекиси водорода (H₂O₂) и гидроксильных радикалов (ОН⁻) является одним из механизмов защиты клеток хозяина, однако при их участии возникает повреждение мембраны, что способствует облегчению проникновения риккетсий в клетку. В пробирке и в естественных условиях эксперимента индукция окислительного стресса сопровождается изменением уровня антиоксидантных ферментов, которые, в свою очередь, вызывают нейтрализацию перекисей и, тем самым, уменьшают отрицательный эффект. Было выявлено снижение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (G6PD) и каталазы, а также количество восстановленного глутатиона и изменение в экспрессии мРНК, что способствовало развитию тяжелого течения и неблагоприятного исхода риккетсиозов [19]. Было также выявлено, что риккетсии индуцируют экспрессию hemeoxygenase-1 (HO-1), которая контролирует активность циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), отвечающей за генерацию ряда вазоактивных веществ, усиливающих сосудистую проницаемость [20]. Подобный эффект под влиянием риккетсий из группы КПЛ G.Valbuena со автор. (2005) был обнаружен и у таких провоспалительных цитокинов как ФНО-α и ИФН-γ. Несмотря на то, что с точки зрения патогенеза инфекционного процесса данную реакцию можно расценить как защитную и направленную против инфицированной клетки-хозяина, однако патоморфологические изменения способствуют ослаблению барьерных свойств эндотелия [21].

В настоящее время наряду с цитокиновым и хемокиновым контролем документально было подтверждено токсическое влияние оксида азота (NO) для внеклеточных форм риккетсий [22]. Известно, что индуцибельная изоформа NO, которая экспрессируется цитокинами IL-1β, IL-8, TNFα, IFNγ, содержится не только в эндотелии, нейтрофилах и гепатоцитах, но и в тромбоцитах. При этом уровень продукции этого вещества кровяными пластинками существенно превышает уровень генерации в лейкоцитах и эндотелии, в результате чего тромбоциты во время выброса активных веществ могут проявлять антириккетсиозный эффект. Известно, что тромбоциты обуславливают ангиопротективное действие на эндотелий сосудистой стенки, в связи, с чем их роль в патогенезе риккетсиозов может быть решающей, а функциональное состояние может определять тяжесть течения и исход заболевания.

Многие исследователи в период разгара заболевания указывали на тромбоцитопению, характерную для всех риккетсиозов [23, 24]. На основании результатов патологоанатомических исследований, свидетельствующих о формировании васкулитов без развития микротромбозов, ряд исследователей изменения в системе гемостаза при риккетсиозной инфекции не расценивали как проявление ДВС-синдрома, несмотря на регистрацию индукции экспрессии тканевого фактора, секрецию фактора, подавляющего выработку активатора плазминогена, продукцию фактора активации тромбоцитов, тромбомодулина, и высвобождения фактора фон Виллебранда [23]. Помимо этого, в ходе многочисленных исследований, было установлено, что возбудитель коксииеллеза может находиться длительное время, как в ретикулоэндотелиальной ткани, так и в костном мозге и селезенке [5]. Эти факты позволяют рассматривать новые патогенетические аспекты риккетсиозов, связанные с клеточными структурами системы гемостаза.

Таким образом, результаты многочисленных исследований в изучении патогенетических аспектов при АРЛ и коксииеллезе указывают на ведущую роль клеточных структур в дисбалансе гемостаза. Это предполагает к более детальному исследованию их функциональной активности и определению факторов, влияющих на их деятельность.



Литература

1. Лобан К. М. Риккетсиозы человека (руководство для врачей) / К. М. Лобан, Ю. В. Лобзин, Е. П. Лукин // М.-Спб., 2002. — 475 с.
2. Малеев В.В. Клинико-эпидемиологические особенности Средиземноморской лихорадки в Астраханской области / В.В. Малеев, А.В. Степанов, И.В. Тарасевич, и соавт. // Терапевтический архив. — 1991. — №11. — С. 6 — 10.
3. Рассказов Н.И. Патоморфологическая характеристика кожной сыпи при "астраханской лихорадке" / Н.И. Рассказов., С.А. Алтухов., Х.М. Галимзянов // Сб. науч. тр. Вопросы риккетсиологии и вирусологии.- Астрахань-Москва, 1996.- С. 30-32.
4. Никулина Л.Н. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке периферической микроциркуляции у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой / Л.Н. Никулина, Х.М. Галимзянов, Н.И. Рассказов и соавт. // Инфекционные болезни. — 2009. — Т.7, №3 — С. 76-79.
5. Manuel, L. Thrombophlebitis and Acute Q Fever/ L.Manuel, F.Guerrero, P. Rivas, et al. // Emerg Infect Dis. — 2004 — Vol. 3 — P. 546–547.
6. Limonard, G. J. M., One-year follow-up of patients of the ongoing Dutch Q fever outbreak: clinical, serological and echocardiographic findings / G. J. M. Limonard, M. H. Nabuurs-Franssen, G. Weers et al. // Infection. — 2010 — Vol. 12 — P. 471–477.
7. Raoult, D. Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. / D. Raoult, H. Tissot-Dupont, C. Foucault et al, // Medicine. — 2000 — Vol. 2. — P. 109–123.
8. Малеев В.В. Особенности клинического течения кокциеллеза в Астраханской области / В.В. Малеев, В.В. Василькова, Х.М. Галимзянов и соавт. // Инфекционные болезни — 2004 — № 1. — С. 52–53
9. Rafailidis, P.I. Q fever endocarditis masquerading as Mixed cryoglobulinemia type II. A case report and review of the literature/ P.I. Rafailidis, S.P. Dourakis, C. A. Fourlas // BMC Infect Dis. — 2006 — Vol. 6 — С. 32
10. Садретдинов, Р.А., Галимзянов Х.М. Гемодинамические типы микроциркуляции у больных инфекционными васкулитами / Р.А. Садретдинов, Х.М. Галимзянов // Фундаментальные исследования — №7 — 2010. — С. 63–66.
11. Richters, C.D., Immunology of skin transplantation. / C.D. Richters, M.J. Hoekstra, J.S. du Pont, et al. // Clin Dermatol. — 2005; 23: 338–342.
12. Angelakis, E. Emergence of Q fever/ E. Angelakis, D. Raoult // Iran J Public Health. — 2011 — Vol. 3 — P. 1–18.
13. Dekker L.M.K.S. Identification of Risk Factors for Chronic Q Fever, the Netherlands/ L.M.K.S. Dekker, J.C.J.P. Hagenaars, P. J. Lestrade, et al. // Infect Dis. — 2012 — Vol. 4 — P 563–570.
14. Amitai, Z. A large Q fever outbreak in an urban school in central Israel / Z. Amitai, M. Bromberg, M. Bernstein, et al. // Clin Infect Dis. — 2010 — Vol. 11 — P. 1433–38.
15. Kishimoto, T. IL-6: from laboratory to bedside. / T. Kishimoto // Clinical Reviews in Allergy and Immunology. — 2005 — Vol. 3 — P. 177–185.
16. Riley S.P. The Rickettsia conorii autotransporter protein sca1 promotes adherence to nonphagocytic mammalian cells./ S.P. Riley, K.C. Goh, T.M. Hermanas, et al. // Infection and Immunity. — 2010 — Vol. 5 — P. 1895–1904.
17. Kleba B Disruption of the Rickettsia rickettsii Sca2 autotransporter inhibits actin-based motility. / Kleba B, Clark TR, Lutter EI, et al. // Infection and Immunity. — 2010 — Vol 5. — P. 2240–2247.
18. Haglund, C.M. Rickettsia Sca2 is a bacterial formin-like mediator of actin-based motility. / Haglund CM, Choe J, Skau CT, et al. // Nature Cell Biology. — 2010 — Vol. 11 — P. 1057–1063.
19. Rydkina, E. Selective modulation of antioxidant enzyme activities in host tissues during Rickettsia conorii infection./ E. Rydkina, S.K. Sahni, L.A. Santucci, et. all. // Microbial Pathogenesis. — 2004 — Vol. 6 — P. 293–301.
20. Rydkina, E. Rickettsia rickettsii infection of cultured human endothelial cells induces heme oxygenase 1 expression. / E. Rydkina, A. Sahni, D.J. Silverman et al. // Infection and Immunity. — 2002. — Vol 8 — P. 4045–4052.
21. Valbuena, G. Changes in the adherens junctions of human endothelial cells infected with spotted fever group rickettsiae. / G. Valbuena, D.H. Walker // Virchows Archiv. — 2005 — Vol 4 — P. 379–382.
22. Weinert LA, Werren JH, Aebi A, Stone GN, Jiggins FM. Evolution and diversity of Rickettsia bacteria. BMC Biology. — 2009 — Vol 7 — P. 61–65.
23. Sahni, S.K. Endothelial cell infection and hemostasis / S.K. Sahni // Thrombosis Research. — 2007. — Vol. 119. — № 5. — P. 531–549.
24. Jenkins, I. The Devil Is in the Details/ I. Jenkins, J. Vinetz J // Hosp Med. — 2009 — Vol 6. — P. 382–386.



HEMOSTATIC DISORDER VALUE IN PATHOGENESIS OF THE ASTRAKHAN RICKETTSIAL FEVER AND Q FEVER

E.N. LAZAREVA¹

V.V. MALEEV²

M.M. KHOK³

*¹NIIKIP Medical University AGMA
Health Ministry of Russia, Astrakhan*

*²Central Research Institute of
Epidemiology FBUN Russian Scientific
and Clinical Affairs, Moscow*

*³Clinical Infectious Diseases Clinical
pharmacologist Regional Hospital
A.M. Nichogi Astrakhan*

e-mail: elniklazareva@yandex.ru

This given literature review describes the modern view of the hemostatic system condition at the Astrakhan rickettsial fever of the spotted fever group and Q fever. The given article determines the probability of the main clinical symptoms depending on the condition of the vascular-platelet hemostasis, which proves deeper study of the condition of the biological system and factors influencing its imbalance.

Key words: hemostasis, Astrakhan rickettsial fever, Q fever, hemorrhagic rash, bleeding, peroxidation.