

23. Kolosova, L. I. Electrophysiological study of the effect of transcranial electrical stimulation on the effect of transcranial electrical stimulation on the functional recovery of the damaged sciatic nerve in the rat / L. I. Kolosova, V. P. Lebedev, G. N. Akoev et al. // Primary Sensory Neurone. – 1997. – № 2 (3). – P. 177–183.

24. Reynolds, D. V. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation / D. V. Reynolds // Science. – 1969. – № 164. – P. 444–445.

25. Witz, C. A. Pathogenesis of Endometriosis / C. A. Witz // Gynecol. Obstet. Invest. – 2002. – Vol. 53 (suppl 1). – P. 52–62.

Андреева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры восстановительной медицины и лечебной физкультуры ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 51-09-45, e-mail: inandreeva2010@mail.ru.

Акишина Ирина Владимировна, ординатор кафедры восстановительной медицины и лечебной физкультуры ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 51-09-45, e-mail: akis_irina@mail.ru.

УДК 616. 988: 616-005.1-08

© Х.М. Галимзянов, Е.Н. Лазарева, Е.В. Миркина, 2012

Х.М. Галимзянов¹, Е.Н. Лазарева^{1,2}, Е.В. Миркина¹

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕКОТОРЫХ АРБОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

²ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», г. Астрахань

Обзор раскрывает современный взгляд на проблему развития геморрагического синдрома при некоторых арбовирусных инфекциях, в основе которого лежат поражения сосудистой стенки, а также возможности вовлечения в процесс других звеньев гемостаза.

Ключевые слова: эндотелий, тромбоциты, гемостаз.

H.M. Galimzyanov, E.N. Lazareva, E.V. Mirekina

THE MODERN ASPECTS OF THE HEMOSTASIS CONDITION IN CERTAIN ARBOVIRAL INFECTIONS

The review reveals the modern approach to the problem of hemorrhagic syndrome in some arboviral infections which are based on destruction of the vascular wall as well as possible involvement to other parts of hemostasis.

Key words: endothelium, platelets, hemostasis.

Арбовирусные инфекции представляют собой группу геморрагических лихорадок, в патогенезе которых ведущую роль играет поражение сосудов с развитием тромбгеморрагического синдрома, влияющего на исход заболевания. Изучение состояния целостности свертывающей и антисвертывающей системы при некоторых инфекционных заболеваниях из этой группы является актуальным и практически значимым.

В основе патогенетических процессов при лихорадке Западного Нила (ЛЗН) лежат нарушения в сосудистой стенке микроциркуляторного русла, которые ведут к изменениям в гемостазе [2, 6, 10, 11, 17, 19, 20]. В экспериментальных условиях было доказано, что уже в инкубационный период в легких животных наблюдалось полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок и их десквамация, а в головном мозге – периваскулярный и перичеллюлярный отек серого и белого вещества. Для периода разгара было характерно нарастание явлений васкулитов в сочетании с кровоизлияниями и дистрофическими изменениями клеток во всех органах, в результате чего в головном мозге развивался

отек, в печени – полнокровие внутريدольковых кровеносных капилляров с очаговыми дистрофическими и некротическими изменениями со стороны стенок сосудов [2, 11]. Подобные явления наблюдались в субэндокардиальных кардиомиоцитах и в тканях поджелудочной железы, надпочечниках и в почках. Повышенная проницаемость сосудов кожи и слизистых оболочек характеризовалась появлением сыпи с геморрагическим компонентом, а в гемограмме регистрировалась значительная тромбоцитопения [6, 10, 11, 17]. При иммуногистологическом исследовании органов умерших животных выявлялась очаговая экспрессия антигенов вируса в эндотелиальных клетках сосудов микроциркуляторного русла с преимуществом в период разгара, кроме надпочечников [2, 10, 17].

Таким образом, результаты экспериментальной модели ЛЗН подтверждают тропность возбудителя к эндотелию микроциркуляторного русла и могут явиться пусковым механизмом в развитии таких основных клинических симптомов у больных, как мучительная головная боль в области лба и глазниц, генерализованная миалгия, полиомиелитоподобный синдром, острый вялый паралич центрального или спинального происхождения, синдром переходящего паркинсонизма, экстрапирамидные расстройства, глазной неврит и хориоретинит [17, 19, 20]. В ходе клинических наблюдений В.А. Петров отмечал несоответствие выраженности ригидности мышц затылка (84,8 %) и слабой выраженности симптомов Кернига (50 %) и Брудзинского (14 %) при 100 % регистрации менингеальных симптомов [10].

Многие отечественные и зарубежные клиницисты описывали клинические признаки гемокоагуляционных нарушений при ЛЗН в виде гиперемии век, инъектированности сосудов конъюнктивы, склеры, гиперемии и зернистости слизистых оболочек мягкого и твердого неба, однако экзантемы регистрировали в единичных случаях [2, 10, 17, 19, 20]. Л.В. Колобухина рассматривала появление высыпаний полиморфного характера как первичный и обязательный признак данного заболевания, но регистрировала его только в 5 % случаев, а В.А. Петров – в 8 %. При этом исследователи выявили прямую зависимость тяжести инфекционного процесса от интенсивности экзантемы и обратную – от длительности периода высыпания [6, 10].

В патологоанатомических исследованиях у больных ЛЗН во всех органах были выявлены: выраженный отек, полнокровие и стазы в мелких сосудах, диффузная инфильтрация лимфоцитами с примесью макрофагов и скоплением эритроцитов. Поражение стенок мелких сосудов (преимущественно артериол) характеризовалось разнообразными по степени выраженности и распространенности дистрофическими и некротическими изменениями с экспрессией антигенов вируса в эндотелиальных клетках [2, 10, 17].

Патоморфологические изменения в сосудах микроциркуляторного русла, вызванные возбудителем геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), подобны ЛЗН. Однако они более глубокие с преимущественным поражением сосудов почек и надпочечников. Многочисленные патологоанатомические исследования указывают на полнокровие почечных пирамидок, расширение сосудов мальпигиевых клубочков с большим количеством эритроцитов и слущенного эпителия в их просвете [4, 13]. Описаны случаи разрыва коркового вещества почки с кровоизлияниями в околопочечную клетчатку и инфаркты почек [5]. По литературным данным, частота геморрагического синдрома (ГС) при ГЛПС варьировала от единичных случаев до 70–80 % в различных регионах [13, 18]. Л.И. Казбинцев указывал на то, что появление ГС с первых дней болезни, а также возникновение его рецидивов является признаком неблагоприятного исхода заболевания [5]. Помимо геморрагических экзантем, в литературе описаны случаи возникновения конъюнктивально-склеральных кровоизлияний в виде симптома «красной вишни» (6,7 % случаев), которые сопровождались светобоязнью, расплывчатым изображением предметов, снижением остроты зрения и изменением цвета предметов в красный [5, 18]. По мнению ряда исследователей, повреждение сосудистого эндотелия способствовало усилению агрегационных свойств тромбоцитов с уменьшением их количества и формированию претромботического состояния в виде удлинения протромбинового времени (ПВ) и активированного парциального тромбопластинового времени (АЧТВ)) с увеличением количества фибриногена В на фоне угнетения фибринолитической активности крови [4].

Наличие высокого процента и раннего появления ГС у больных ГЛПС вынуждает у постели больного проводить дифференциальную диагностику с Конго-Крымской геморрагической лихорадкой (ККГЛ), при которой основным клиническим симптомом являются гемокоагуляционные нарушения в системе гемостаза.

За последние десятилетия на основании научных исследований современный взгляд на патогенез ККГЛ основывается на том, что пусковым механизмом патологии в системе гемостаза является высокий уровень циркуляции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, которые и определяют развитие синдрома воспалительного ответа [12]. Однако в ранее проведенных экспери-

ментальных работах признаки изменения системы гемостаза наблюдались у инфицированных животных с первых суток заражения, что соответствовало инкубационному периоду болезни [3]. Они проявлялись в виде петехиальных кровоизлияний в серозные и слизистые оболочки внутренних органов, где развивалась ангионевротическая реакция (спазм-парез сосудов) с наличием стаза, отмешиванием форменных элементов крови от плазмы и с внутрисосудистым выпадением фибрина [3, 7]. На последующих этапах развития инфекционного процесса ККГЛ выявлялись признаки генерализации воспаления с очаговой деструкции, переходящий в фибриноидный некроз стенок артериол с наличием геморрагического компонента. Клинически это проявлялось геморрагической сыпью и множественными геморрагиями в полых органах и дермы опытных животных [3].

Морфологические изменения экспериментальной ККГЛ соответствовали и данным, полученным в ранее проведенных патологоанатомических исследованиях умерших, где была отмечена отечность и гомогенизированность стенок кровеносных сосудов, нарушение тинкториальных свойств эластичных элементов и базальных мембран капилляров во всех органах [1, 3, 7, 8, 9, 16]. В печени острые циркуляторные расстройства приводили к кровоизлияниям, жировой дистрофии, участкам некроза. В легких отмечалась выраженная гиперемия, отек и геморрагическая пневмония. Со стороны сердечной мышцы на фоне дистрофических изменений выявлялись точечные или пятнистые кровоизлияния в эпикарде, реже – в перикарде и эндокарде [1, 3, 8]. Паренхима почек нередко была кровяной с кровоизлиянием в лоханках, капсулах почечных клубочков и в пространствах между канальцами [1, 7, 9]. Наибольшие изменения прослеживались в эпителии извитых канальцев, где устойчиво обнаруживалась зернистая дистрофия, а также очаговый некроз в сочетании с набуханием клубочков и кровоизлияний. В 50 % случаев регистрировали кровоизлияния в надпочечник [9]. В головном мозге и его оболочках присутствовали многочисленные точечные кровоизлияния с разрушением мозгового вещества [1, 3, 7, 16].

Помимо этого, исследователи как из трупного материала экспериментальных животных, так и из тканей умерших больных от ККГЛ выделяли возбудителя из зон некроза и мест кровоизлияния тех органов, которые имели хорошо развитую сосудистую сеть [1, 3].

В основе современной классификации ККГЛ лежит наличие ГС и выраженность его клинических проявлений. Группа исследователей под руководством А.А. Колачева впервые определила прямую корреляционную зависимость колебаний температуры от длительности геморрагического синдрома. Ученые отмечали, что кровотечения и кровоизлияния при этом заболевании влияют как на длительность течения лихорадочного периода, так и на характер температурной кривой [7]. Е.В. Лещинская при разборе случаев «с врезом» температуры установила, что у 2/3 больных ГС возникал в течение первой лихорадочной волны или при кратковременной апиреksии, и только у 1/3 пациентов он появлялся на фоне второго подъема температуры [1, 9]. Поэтому в настоящее время установлено, что снижение температуры при КГЛ до субфебрильных и нормальных цифр в момент появления кровотечения и геморрагических высыпаний на коже и слизистых является характерным и закономерным признаком [8, 9, 15, 16].

Многие клиницисты наблюдали развитие пареза сосудистой стенки, повышенную ее проницаемость, хрупкость или ломкость в виде выраженной гиперемии лица, шеи и груди, склерита, конъюнктивита, гиперемии зева. Кожные проявления ГС они описывали от петехий до гематом, которые регистрировались в Ставропольском крае в 100 % случаев, в Астраханской области – в 85,2 % эпизодов, а в Ростовской – в 83,6 % случаев [8, 12, 14].

На основании литературных данных, за 1–2 дня до появления экзантемы у больных исследователи выявляли энантему слизистой оболочки мягкого и твердого неба, которая расценивалась как ранний признак формирования ГС. При этом частота ее регистрации варьировала от 49 до 90 % в различных регионах. Возникновение органных кровотечений (маточные, желудочно-кишечные, почечные, легочные, а также кровоизлияния головного мозга) исследователи рассматривали как клинический критерий тяжести и исхода заболевания [1, 3, 7, 8, 9, 12, 14, 15, 16].

По данным патологоанатомических изысканий, ГС при ККГЛ распространялся тотально во всех органах при относительной скудности клинической симптоматики. Так, например, в таких органах, как печень, сердце, селезенка, прослеживалось повышенное кровенаполнение, неравномерный серозный отек, кровоизлияние, жировая дистрофия и некроз печеночных клеток, микроинфаркты миокарда. В лимфатических узлах и селезенке видоизменялись лимфоидные фолликулы, при этом в центре отмечался лимфолизис [1, 3, 7].

Вопросы состояния свертывающей и антисвертывающей систем крови при ККГЛ освещены в литературе разнопланово. Исследователи, одними из первых изучившие клинико-патогенетические

аспекты ККГЛ, отметили значительную вариабельность коагуляционного гемостаза, не определив специфичности в этих изменениях, характерных для данного инфекционного процесса [8, 12, 15]. Ученые выявили, что время свертывания крови (ВСК) в большинстве случаев колебалось в пределах нормы и увеличивалось до 20–40–60 мин у некоторых больных с тяжелой формой ККГЛ. Е.В. Лещинская в 44,4 % случаев наблюдала снижение количества фибриногена (Фг), а у 11 % пациентов данный показатель превышал нормальные значения. При этом фибринолитическая активность была снижена в 44 % случаев, в 30 % – она повышалась, а толерантность плазмы к гепарину и протромбиновый индекс (ПТИ) не изменялись [9]. Однако исследования, проведенные В.Н. Лазаревым в Ростовской области, показали существенные изменения в коагулограмме, характерные как для острого периода, так и при выздоровлении больных. Ученый наблюдал среди 78 больных уменьшение ВСК в 62,7 % и его замедление в 12 % случаев; время рекальцификации плазмы удлинялось в 39,5 % эпизодов, а укорачивалось на 13,9 %. ПТИ снижался в 13,9 % случаев и повышался в 23,9 %; толерантность плазмы к гепарину повышалась у 48,2 % пациентов, а понижалась у 24,0 % больных; уровень (Фг) снижался у 9,0 % пациентов, а повышался у 42,1 %; при этом фибринолитическая активность была повышенной у 24,4 % больных и сниженной в 11,1 % случаев [8].

Современные данные, полученные И.В. Санниковой при клинических исследованиях, проведенных в Ставропольском крае, свидетельствуют о достоверных изменениях в коагулограмме, но только у больных с тяжелым течением заболевания в пользу II–III стадии ДВС синдрома [12]. И.В. Санниковой было отмечено удлинение ВСК с первых суток заболевания, причем максимальных значений оно достигало к 7 дню, а у некоторых больных (8,52 %) ВСК вообще не происходило. Удлинение ПВ и АЧТВ наблюдалось в 66 % случаев, а в 3,8 % эпизодов была установлена гипофибриногенемия (< 1,5 г/л). Однако уровень растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) в крови больных в течение всего периода клинических проявлений заболевания был высоким как у больных с тяжелым течением, так и средней тяжести [12]. Следовательно, изменения в коагулограмме при ККГЛ не вполне доказательно отражают тенденцию развития ГС. Это позволяет рассматривать причину возникновения ГС при ККГЛ как проявление «тромбогеморрагического феномена» сосудистой стенки, возможно, связанного с нарушением ангиотрофической функции тромбоцитов [8, 15]. В своих исследованиях И.В. Санникова выявила тромбоцитопению со снижением их агрегационной функции у подавляющего числа больных под влиянием различных индукторов. Она рассматривала это явление как компенсаторную реакцию организма за счет увеличения потребления тромбоцитов в результате формирования микротромбов [12]. Однако в доступных литературных источниках, касающихся ранее проведенных патологоанатомических исследований у больных, умерших от ККГЛ, четких указаний на наличие микротромбов в микроциркуляторном русле не встречается [1, 3].

Таким образом, нарушения в системе гемостаза при арбовирусных инфекциях являются пусковым механизмом в развитии инфекционного процесса. И, несмотря на то, что в настоящее время ключевым остается факт тропизма их только к эндотелию сосудов микроциркуляторного русла, не исключена возможность прямого воздействия вирусов и на другие структуры этой биологической системы. Поэтому изучение состояния гемостаза при инфекционных процессах, вызванных вирусами из группы арбовирусов, необходимо для выработки основных направлений патогенетической терапии для снижения агрессии возбудителей и увеличения резервной возможности организма пациентов.

Список литературы

1. Брумштейн, М. С. Клинико-анатомическая характеристика Крымской геморрагической лихорадки / М. С. Брумштейн, Е. В. Лещинская // Архив патологии. – 1968. – Т. 2, № 10. – С. 57–62.
2. Григорьева, Н. В. Патоморфология органов и систем при лихорадке Западного Нила (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. В. Григорьева. – М., 2005. – 19 с.
3. Гусарев, А. Ф. Материалы по патологической анатомии КГЛ : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Ф. Гусарев. – Ростов-на-Дону, 1997. – 26 с.
4. Давидович, И. М. Сосудистая проницаемость и эритроцитарный гемостаз у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / И. М. Давидович, Ю. Л. Федорченко // Клиническая медицина. – 1999. – Т. 6, № 11. – С. 102–104.
5. Казбинцев, Л. И. Клиника и патогенез острого инфекционного нефрозо-нефрита : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. И. Казбинцев. – Хабаровск, 1947. – 35 с.

6. Колобухина, Л. В. Заболевания, вызываемые вирусами серогруппы калифорнийского энцефалита (клиника, диагностика, исходы) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. В. Колобухина. – М., 1994. – 62 с.
7. Колачев, А. А. Крымская геморрагическая лихорадка (клиника и вопросы патогенеза) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Колачев – Черновцы, 1950. – 24 с.
8. Лазарев, В. Н. Клиника Крым-Конго геморрагической лихорадки / В. Н. Лазарев // Российский медицинский журнал. – 1997. – № 3. – С. 33–38.
9. Лещинская, Е. В. Клиника Крымской геморрагической лихорадки Е. В. Лещинская // Клиническая медицина. – 1967. – № 12. – С. 74–78.
10. Петров, В. А. Лихорадка Западного Нила (клиника, эпидемиология, диагностика, патоморфология и лечение) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. А. Петров. – М., 2004. – 25 с.
11. Писарев, В. Б. Морфологические и иммуногистологические изменения в тканях легких, миокарда и почек при экспериментальном воспроизведении лихорадки Западного Нила / В. Б. Писарев, А.М. Бутенко, В. А. Петров, В. Ф. Ларичев // Вопросы вирусологии. – 2005. – № 2. – С. 37–38.
12. Санникова, И. В. Крымская-Конго геморрагическая : клинко-патогенетические аспекты и оптимизация лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Санникова. – М., 2009. – 45 с.
13. Чудаков, В. Г. Современное состояние вопроса о патологической анатомии и патогенеза геморрагического нефрозо-нефрита / В. Г. Чудаков // Архив патологии. – 1957. – № 10. – С. 69–82.
14. Черенов, И. В. Особенности клиники, диагностики и лечения крымской геморрагической лихорадки на современном этапе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Черенов. – М., 2006 – 23 с.
15. Cevik, M. A. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever : predictions of fatality / M. A. Cevik, A. M. Erbay, H. A. Bodur // Int. J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 374–379.
16. Ergonul, O. A. Crimean-Congo hemorrhagic fever / O. A. Ergonul // Lancet. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 6. – P. 203–214.
17. Kaiser, P. K. Occlusive vasculitis in a patient with concomitant West Nile virus infection / P. K. Kaiser, M. S. Lee, D. A. Martin // Am. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 136 (5). – P. 928–930.
18. Kim, S. G. // Hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. Clinical manifestations in 90-s and new millennium / S. G. Kim, J. H. Lee, S. K. Yon, J. S. Lee // 6-th International Conference on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Hantavirus Pulmonary Syndrome and Hantaviruses. – Seoul (Korea), 2004. – P. 26.
19. Robinson, R. L. Transient parkinsonism in West Nile virus encephalitis Robinson / R. L. Robinson, S. Shahida, N. Madan et al. // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 115 (3). – P. 252–253.
20. Sejvar, J. J. Acute flaccid paralysis and west Nile virus infection / J. J. Sejvar, A. A. Leis, D. S. Stokic et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 9 (7). – P. 788–793.

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet. ru.

Лазарева Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, клинический фармаколог, ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» Россия, 414004, г. Астрахань, ул. Началовское шоссе, д. 7, тел. (8512) 31-06-07, e-mail: oikb@astranet.ru.

Мирекина Елена Владимировна, ассистент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet. ru.