

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 616.981.71: 616-005.1-08

DOI: 10.17816/pmj40561-72

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЛИХОРАДКАХ РИККЕТСИОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Н.Р. Бедлинская^{1*}, А.Е. Маслянинова², В.Ш. Сангаджиева³, Р.М. Шукатаева³

¹Астраханский государственный медицинский университет,

²Детская городская поликлиника № 4, г. Астрахань,

³Детская городская поликлиника № 5, г. Астрахань, Российская Федерация

MODERN ASPECTS OF HEMOSTASIS STATE FOR FEVERS OF RICKETTSIOSIS ETIOLOGY

N.R. Bedlinskaya^{1*}, A.E. Maslyaninova², V.Sh. Sangadzbieva³, R.M. Shukataeva³

¹Astrakhan State Medical University,

²Children's City Polyclinic № 4, Astrakhan,

³Children's City Polyclinic № 5, Astrakhan, Russian Federation

Осуществлен анализ данных научных работ на интернет-ресурсах о характерных изменениях гемостаза при различных видах риккетсиозных лихорадок, что позволит лучше понимать патогенез риккетсиозов и, как следствие, более грамотно подходить к лечению данной патологии. В ходе работы были использованы многочисленные научные труды иностранных и отечественных ученых с различных интернет-ресурсов (PubMed, CyberLeninka, Elibragi и т.д.), которые позволили проанализировать изменения гемостаза и обобщить их в ходе работы.

© Бедлинская Н.Р., Маслянинова А.Е., Сангаджиева В.Ш., Шукатаева Р.М., 2023

тел. 8 927 565 42 75

e-mail: nadiyabedlinskaya@mail.ru

[Бедлинская Н.Р. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ORCID: 0000-0001-7626-1918; Маслянинова А.Е. – врач-педиатр, ORCID: 0000-0003-0908-950X; Сангаджиева В.Ш. – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, главный врач, ORCID: 0009-0003-5595-3677; Шукатаева Р.М. – врач первой категории, заместитель главного врача по медицинской части, ORCID: 0009-0001-0008-4633].

© Bedlinskaya N.R., Maslyaninova A.E., Sangadzbieva V.Sh., Shukataeva R.M., 2023

tel. 8 927 565 42 75

e-mail: nadiyabedlinskaya@mail.ru

[Bedlinskaya N.R. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, ORCID 0000-0001-7626-1918; Maslyaninova A.E. – pediatrician, ORCID 0000-0003-0908-950X; Sangadzbieva V.Sh. – Candidate of Medical Sciences, doctor of the highest category, Chief Physician, ORCID 0009-0003-5595-3677; Shukataeva R.M. – doctor of the first category, Deputy Chief Medical Officer, ORCID 0009-0001-0008-4633].

В конце XX в. стремительное экономическое развитие эндемичных зон привело к изменению их нозологии, что оказало значительное влияние на увеличение заболеваемости природно-очаговым риккетсиозом из группы клещевых пятнистых лихорадок во многих регионах мира. Географические условия Волго-Каспийской поймы создали оптимальные условия для формирования природных очагов на территории Астраханской области некоторых риккетсиозов. За период контролируемого эпидемиологического наблюдения с 1983 по 2019 гг. уровень заболеваемости Астраханской риккетсиозной лихорадкой увеличился в несколько десятков раз, гиперэндемичными являются населенные пункты, расположенные вблизи газового комплекса. Результаты многочисленных исследований в изучении инфекционных заболеваний риккетсиозной этиологии указывают на ведущую роль клеточных структур в дисбалансе гемостаза, что предполагает более детальное исследование их функциональной активности и определение факторов, влияющих на их деятельность. Риккетсиозы требуют более тщательного изучения клинико-эпидемиологической картины, патогенетических аспектов для выделения критериев ранней диагностики гемокоагуляционных нарушений в системе гемостаза, что легло в основу данного исследования.

Таким образом, можно отметить, что риккетсиозы требуют более тщательного изучения клинико-эпидемиологической картины, патогенетических аспектов для выделения критериев ранней диагностики и назначения адекватной терапии. Особенности гемокоагуляционной динамики при риккетсиозных лихорадках заслуживают особенного внимания, ведь данный процесс является как пусковым механизмом инфекционного процесса, так и важным фактором, воздействия на другие структуры этой биологической системы.

Ключевые слова. Астраханская риккетсиозная лихорадка, гемостаз, геморрагическая сыпь, эндотелий сосудов, тромбоциты.

To analyze the data obtained from scientific papers on Internet resources and to track the characteristic changes in hemostasis with various types of rickettsiosis fevers, allowing a better understanding of the pathogenesis of rickettsiosis and, as a result, a more competent approach to the treatment of this pathology. In the course of the work, numerous scientific papers of foreign and domestic scientists from various Internet resources (PubMed, CyberLeninka, Elibrari, etc.) were used, which made it possible to analyze changes in hemostasis and summarize them while working.

At the end of the twentieth century, a rapid economic development of endemic zones caused changes in their nosology, significantly affecting an increase in the incidence of natural focal rickettsiosis from the group of tick-borne spotted fevers in many regions of the world. Geographical conditions of the Volga-Caspian floodplain have created optimal conditions for the formation of natural foci of some rickettsioses on the territory of the Astrakhan region. During the period of controlled epidemiological surveillance from 1983 to 2019, the incidence rate of Astrakhan rickettsia fever has increased several dozen times, the settlements located near the gas complex are hyperendemic. The results of numerous studies regarding infectious diseases of rickettsiosis etiology indicate the leading role of cellular structures in the imbalance of hemostasis suggesting a more detailed study of their functional activity and the determination of factors affecting their activity. Rickettsioses require a more thorough study of the clinical and epidemiological picture, pathogenetic aspects to identify criteria for early diagnosis of hemocoagulation disorders in the hemostasis system that formed the basis of this study.

Thus, summing up all of the above, rickettsioses require a more thorough study of the clinical and epidemiological picture, pathogenetic aspects to identify criteria for early diagnosis and appointment of adequate therapy. The features of hemocoagulation dynamics in rickettsia fevers deserve special attention, because this process is both a trigger mechanism of the infectious process and an important factor affecting other structures of this biological system.

Keywords. Astrakhan rickettsia fever, hemostasis, hemorrhagic rash, vascular endothelium, platelets.

ВВЕДЕНИЕ

В конце XX в. стремительное экономическое развитие эндемичных территорий привело к изменению их нозологии, что оказало значительное влияние на увеличение заболеваемости природно-очаговым риккетсиозом из группы клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ) во многих регионах мира [1–4]. Циклическое нарастание эпизоотической активности природных очагов инфекции приводит к наличию постоянного высокого риска заражения человека. Диагноз зачастую упускается из вида из-за ошибочного представления об эпидемиологии, запутанной терминологии и неспецифической клинической картины. Географические условия Волго-Каспийской области создали оптимальные условия для формирования природных очагов на территории Астраханской области (АО) некоторых риккетсиозов [5; 6]. Первые сведения об этом заболевании датированы 1972 г., когда были зафиксированы первые необычные эпизоды высокой лихорадки с экзантемами среди сельского населения АО, не поддающиеся стандартному лечению. Детальное изучение клинической картины представленного заболевания позволило включить его в категорию КПЛ среди риккетсиозов, таких как Астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ) [1; 2; 4; 5; 7; 8]. Актуальность выбранной темы также подтверждается наличием зарегистрированных случаев АРЛ за пределами России. В 2001 г. французские войска ООН в Косово собрали двух клещей у «бессимптомных» солдат (*R. sanguineus* и *Hyalomma marginatum*) и 10 клещей у собак (*R. sanguineus*, *Ixodes ricinus* и *H. marginatum*) в районе Морина. Результаты, полученные из этих продуктов при помощи ПЦР-диагностики, идентифицировали со 100%-ной гомологией риккетсии Астраханской лихорадки. Обнаружение *R. conorii caspia* из клещей, обитавших на территории

Косово, а также описание единичных клинических случаев в Северной Африке и Франции свидетельствует о возможности возникновения случаев данной лихорадки в других странах, что в очередной раз подчеркивает необходимость более тщательного изучения клинико-эпидемиологической картины, патогенетических аспектов для выделения критериев ранней диагностики и своевременного назначения адекватной терапии [9].

Цель исследования – проанализировать полученные данные из научных работ на интернет-ресурсах и отследить характерные изменения гемостаза при различных видах риккетсиозных лихорадок, что позволит лучше понимать патогенез риккетсиозов и, как следствие, более грамотно подходить к лечению данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе работы были использованы многочисленные научные труды иностранных и отечественных ученых с различных интернет-ресурсов (PubMed, CyberLeninka, Elibrari и т.д.), которые позволили проанализировать изменения гемостаза и обобщить их в данной работе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Бактерии клещевой лихорадки *Rickettsia* известны как внутриклеточные паразиты, которые в большинстве случаев обитают внутри микроциркуляторного русла и ретикулоэндотелиальной системы [10]. Научно доказано, что риккетсии прикрепляются к восприимчивым клеткам уже через 10–20 мин после проникновения в организм и приступают к формированию характерных для них колоний. По мере усиления внутриклеточного роста патогена клетки-мишени переполняются риккетсиями, вследствие чего начи-

нают набухать и значительно увеличиваться в размерах, после чего отторгаются или уничтожаются в просвете сосуда. Массивная инвазия эндотелиальных клеток сосудов в новые участки сопровождается образованием большого количества очагов деструктивных пролиферативных изменений в периваскулярной ткани с воспалительным инфильтратом. Универсальное воспаление всех слоев стенки кровеносного сосуда с деструктивными тромботическими поражениями и веррукозной гиперплазией эндотелия наблюдается исключительно в крайне тяжелых вариантах клещевого риккетсиоза и затяжного коксидиоза [1; 11].

Научно доказанный факт, что многие заболевания, инициированные риккетсиями, характеризуются нарушениями в сосудистой стенке. Например, при пятнистой лихорадке Скалистых гор поражаются эндотелиальные клетки сосудов, впоследствии происходит некроз, что приводит к образованию пристеночного тромба в месте поражения и клеточной инфильтрации вокруг него [12]. Симптомы обычно неспецифичны и включают острую лихорадку, головную боль, кашель, желудочно-кишечные жалобы, покраснение глаз и миалгию. Небольшие, плоские, розовые, незудящие пятна без струпов на запястьях, предплечьях и лодыжках могут появиться через 2–5 дней после начала лихорадки и распространиться на ладони или подошвы. Характерная петехиальная сыпь, свидетельствующая о более тяжелом течении заболевания, возникает через 5–6 дней после первых симптомов в 60 % случаев. Экзантема может не появиться или сильно отличаться от описанной выше, что может привести к ошибочному диагнозу.

В последнее десятилетие существенно возросла доля пациентов с тяжелой формой заболевания и появились сведения о смертности. Первопричиной летального исхода является дезорганизация гемостаза, напри-

мер, тромбоз легочной артерии с развитием геморрагической болезни. Гемостаз – комплекс функционально-морфологических и сложных биохимических механизмов, обеспечивающих удержание водянистого состояния крови. В целостном организме при отсутствии патологических влияний жидкое состояние крови представляется последствием равновесия факторов, обуславливающих ход свертывания и мешающих их развитию.

Возбудитель болезни, *Rickettsia rickettsii*, является паразитом эндотелия сосудов, а также мезотелия и мышечных волокон. Наиболее ярко выраженные сосудистые изменения наблюдаются в миокарде, головном мозге, надпочечниках, легких и коже. В тяжелых случаях развивается тромбгеморрагический синдром, включающий кровотечение из слизистой носа, обильную рвоту кофейной гущей, геморрагическую сыпь, кровоподтеки в местах инъекций и т.д. [12]. *Rickettsia sibirica*, вызывающая клещевой тиф в Северной Азии, наряду с другими патогенами группы пятнистой лихорадки, является паразитом как цитоплазмы, так и ядра зараженных клеток. При этом заболевании *Rickettsia* также вторгается в эндотелий сосудов и, хотя не вызывает значительного некроза стенки сосуда, образует специфическую воспалительную гранулему, как это происходит при эпидемическом сыпном тифе. Очаговый васкулит и периваскулит при этой лихорадке локализируются в различных органах, включая сердце, почки, легкие и даже органы центральной нервной системы [13].

Лихорадка Цуцугамуши является одним из наиболее недооцененных и малоизвестных лихорадочных заболеваний и характеризуется, по сравнению с другими риккетсиями, выраженной аллергической трансформацией элементов сыпи, включая розеола и папулы, слегка приподнятые над поверхностью кожи. В тяжелых случаях существует вероятность геморрагических изменений экзантемы,

а элементы сыпи не исчезают полностью при растяжении кожи. От других заболеваний этой группы, особенно от клещевого риккетсиоза Северной Азии, данный риккетсиоз отличается наличием лимфаденопатии (или генерализованным лимфаденитом), обусловленной гематогенной диссеминацией *R. orientalis*. Вовлекаются практически все группы лимфатических узлов, включая подмышечные, паховые, трахеобронхиальные, мезентериальные и забрюшинные. Также весьма характерно тяжелое поражение центральной нервной системы. В тяжелых случаях наблюдается психотическое состояние с бредом, галлюцинациями и даже ступором [10].

R. conorii, возбудитель Марсельской лихорадки, иммунологически близок к возбудителю эритематозной лихорадки Скалистых гор, клещевого сыпного тифа в Северной Азии и везикулярного риккетсиоза. Групповые антитела к возбудителям клещевого риккетсиоза были выявлены с помощью реакций связывания комплемента, непрямой агглютинации крови, энзим-связанных антител (REMA-ELISA) и РНИФ. Антигенная близость с этими патогенами была также подтверждена в экспериментах на животных, что указывает на наличие перекрестного иммунитета. Эндемичные районы Марсельской лихорадки включают некоторые города в Крыму, Черноморское побережье Кавказа и дельту реки Волги в АО. Возбудитель данной лихорадки локализуется в эндотелии капилляров и вен, как и при эпидемическом сыпном тифе, но особенностью служит наличие гранулемы узелков, и характер некротических изменений выражен незначительно. Характеризуется доброкачественным течением. Смертность крайне низкая, составляет около 2–6 %, в основном у пожилых людей. Гистологические наблюдения, проведенные в случаях летального исхода Марсельской лихорадки, и исследования биоптатов кожных покровов с места гемор-

рагического высыпания подтверждают, что в основе патологических изменений лежат центральные диссеминированные внутрисосудистые поражения с выраженной периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией нервной системы, легких, сердца, почек, селезенки, коры надпочечников и щитовидной железы. Морфологические изменения в этих органах сопровождаются дисфункцией, в частности, системы свертывания крови. Наблюдается обильная сыпь, состоящая из бляшек и папул, особенно выражена на конечностях. В некоторых элементах развиваются геморрагические изменения, а у многих пациентов вместо папул появляются везикулы [10].

На заре изучения риккетсиоза такие симптомы, как слабость, головная боль, снижение работоспособности, головокружение, мышечная и суставная боль, присутствовали в преобладающем большинстве случаев, их связывали с патологическим действием риккетсиозных токсинов и считали проявлениями интоксикационного синдрома. Однако нынешние исследования патологической морфологии элементов сыпи у больных сыпным тифом показали наличие структурных изменений в виде разрушения эндотелиальных клеток и измененной сосудистой проницаемости в капиллярной части кровеносного русла, которые ярко выражены в виде высыпаний разнообразной степени: розеолы, пятна, папулы и петехии [5; 14].

По мнению М.М. Лысковцева, тип поражения сосудов при клещевом риккетсиозе – пролиферативный с набуханием и частичным зарастанием эндотелиальных и перичитарных клеток. Разрушение – обычное явление, которое довольно часто является результатом непосредственно самой диффузии. Деструктивный пролиферативный процесс, происходящий в сосудистом русле, сопровождается дезадаптацией большого количества эндотелиальных клеток, включая

частичную гибель макрофагов крови, которые фагоцитируют патогены и продукты клеточного распада [15]. Достоверно изучено, что внутриклеточные риккетсии способны усиливать продукцию факторов, участвующих в процессе свертывания крови, в первую очередь экспрессию тромбоцит-активирующего фактора (PAF) в эндотелии. Повреждение сосудистой стенки происходит при формировании эндопериваскулита, при этом кожные высыпания являются непосредственным результатом деструктивного тромботического атеросклероза [1; 16].

Важно понимать, что сыпь у пациентов с азиатским клещевым риккетсиозом сохраняется в течение длительного времени не только из-за измененной анатомии сосудов, но и из-за аллергического компонента в ее развитии. Анатомо-функциональные поражения сосудистой системы и нарушение нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса приводят к артериальной и венозной гипотензии, которая сохраняется даже в период восстановления организма [15].

Риккетсиозы объединены общими этиологическими, эпидемиологическими и клиническими особенностями. Кроме того, нельзя отрицать идентичность патогенеза и патологических изменений в развитии воспаления. Основу патологии человека составляют поражения сосудистой системы, в основном пролиферативные или деструктивные тромботические изменения. Экспериментальный клещевой сыпной тиф и Астраханская риккетсиозная лихорадка – заболевания, характеризующиеся типичной микроциркуляторной вазопаралитической гиперемией, эндovasкулярными воспалительными явлениями, гранулематозными процессами и гиперсинтезом интерлейкина-1 (IL-1) и фактора некроза опухоли (TNF). Разрушение эндотелиальных клеток и изменение проницаемости сосудов в капиллярах составляют один из элементов клинической картины риккетсиоза с высыпа-

ниями различной степени тяжести (розеолезные, папулезные, петехиальные, геморрагические и т. д.) [1].

Доказано, что возрастание фактора фон Виллебранда (ФВ) гликопротеина плазмы крови непосредственно демонстрирует процесс разрушения эндотелиальных клеток. Гиперфибриногенемия (фибриноген В), повышение уровня ФВ, участвующего в агрегации тромбоцитов, тромбоцитопения и повышение протромбинового индекса могут вызвать тромбоз и геморрагическую кожную сыпь. Длительная активация свертывающей способности крови истощает механизмы антикоагуляции и фибринолитические системы, и у одной трети пациентов АРЛ развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [1].

Согласно статистическим данным, изложенным в научных трудах Х.М. Галимзянова, экзантема у пациентов с АРЛ была симметричной и состояла из розеолезных, эритематозных, геморрагических пятен и папул. Она была распространена по всей коже, но обычно локализовалась на участках с хорошо развитой скелетной мускулатурой (преимущественно на нижних конечностях и ягодицах). Появление геморрагической кожной сыпи вслед за розеолами и папулами свидетельствует о нарушении целостности стенки сосуда, что указывает на важность гемокоагуляционных нарушений в развитии АРЛ [1; 7].

Многочисленные исследования демонстрируют, что изменения кожи у пациентов с АРЛ были обусловлены развитием продуктивного васкулита в капиллярах в виде отека эндотелия, а при геморрагическом варианте наблюдались явления некроза и десквамации. Доплерографические показатели, полученные Л.Н. Никулиной в 2009 г., показали увеличение вязкости крови и снижение резерва капиллярного кровотока при геморрагическом типе. Метод лазерной доплеровской флоуметрии, в сочетании с тепловыми

испытаниями и измерением уровня РКК в 1,4 раза эффективнее традиционных методов диагностики микрососудистых нарушений в коже пациентов с астраханской лихорадкой и позволяет выявить потенциальные микроциркуляторные нарушения, определяющие тактику профилактического лечения. По мнению многих клиницистов, в период разгара болезни на фоне множественных геморрагических высыпаний самочувствие больных значительно ухудшалось: пациенты предъявляли жалобы на нарастающую слабость, появление головных болей и болей в икроножных мышцах. В ряде случаев также регистрировали артралгию, преимущественно запястных и голеностопных суставов. Примечательно, что они были безболезненными при пальпации и не деформированными. Характер этих симптомов дает основание предполагать, что возникновение болевого синдрома связано с нарушениями в системе гемостаза [1; 17].

Е.П. Лукин утверждает, исчезнет ли риккетсиозная сыпь или останется пигментированной, зависит от глубины и выраженности сосудистых и периваскулярных деструктивно-пролиферативных процессов, а также скорости восстановления гемостаза у конкретного организма [11].

Зарубежными авторами давно установлена способность тромбоцитов взаимодействовать с патогенными микроорганизмами, а также непосредственно отвечать на их инвазию. За последние несколько десятилетий был достигнут значительный прогресс в понимании функций тромбоцитов и механизмов коррекции тромбоцитарного гемостаза. Считается, что кровяные пластинки играют важную роль при физиологических и патологических тромбогенных процессах, характерных для различных заболеваний и состояний. Многочисленные исследования показали, что тромбоциты преимущественно локализируются в области микробной инвазии,

а также способны накапливаться в тканях, вовлеченных в воспалительные травматические эксудаты и антиген-опосредованные реакции. Продолжение исследований в этом направлении показало, что кровяные пластинки отвечают на защитные действия организма при участии эффекторных клеток воспаления, которые непосредственно занимаются распознаванием и уничтожением различных патогенных клеток, бактерий, грибов и др. [1; 18; 19].

В настоящее время известно, что тромбоциты выполняют защитную роль в отношении инфекций, вызванных бактериями, грибами, простейшими, вирусами и спирохетами. Существуют доказательства того, что взаимодействие между бактериями и иммуноопосредованными тромбоцитами способствует возникновению защитной реакции организма против вторжения патогена [1; 20]. Одним из самых ранних примеров иммунной защиты, возникших при простейших инфекциях (например, *Leishmania promastigotes*), является адгезия кровяных пластинок с образованием крупных агрегатов, которая представляется защитным механизмом врожденного иммунитета [1; 18; 19].

Клинические исследования показали, что низкое количество тромбоцитов и/или их функциональная активность являются серьезными факторами риска, предрасполагающими к развитию различного рода инфекций. Согласно научным исследованиям было доказано, что при некоторых иммунокомпрометированных состояниях существует предрасположенность к бактериальной инфекции. Это может привести к вариантному синдрому или дефициту лейкоцитарной адгезии, который не так давно был идентифицирован из-за генетического дефекта лейкоцитарных клеток и тромбоцитов, что приводит к дальнейшему нарушению микроциркуляции и повреждению эндотелия. Установлено, что инвазия эндо-

телиальных клеток риккетсиями приводит к устойчивому снижению синтеза тромбомодулина, задержке высвобождения ПВ и 20-кратному увеличению синтеза и секреции тромбоцит-активирующих факторов и простаглицлина [1; 19].

В настоящий момент эндотелиальные клетки характеризуются как медленно регенерирующая ткань организма. Главными действующими факторами в этих процессах являются тромбоциты, функциональная активность которых определяет скорость восстановления сосудистой стенки. В связи с этим значимость риккетсий как патогенов может иметь решающее значение, а их функциональное состояние может определять течение заболевания и тяжесть последствий [1; 21; 22].

При риккетсиозе некоторые ученые фиксируют тромбоцитопению на высоте заболевания, что может быть следствием отравления риккетсиями [1; 9; 22]. Основное внимание уделялось изменениям в коагуляционном компоненте гемостаза. Так, заметное увеличение времени рекальцификации плазмы и протромбинового индекса отслеживалось у пациентов с АРЛ в разгар заболевания. Для фазы восстановления характерны совершенно иные проявления: тромбоцитопения, снижение уровня фибриногена, времени рекальцификации плазмы, толерантности плазмы к гепарину и продуктов деградации фибриногена достигают своего критического пика. Повышенные уровни фибриногена В и общего фибриногена характерны для тяжело течения заболевания [1].

Л.Н. Никулина установила, что гиперкоагуляция характерна для периода выздоровления, что приводит к развитию серьезных осложнений со стороны микроциркуляторного русла. Для нее характерен высокий риск тромбообразования. Клинические проявления могут полностью отсутствовать. При этом особую опасность представляют ин-

фаркты органов: сердца, головного мозга, почек, кишечника и легких [1; 17].

У пациентов со средиземноморской лихорадкой наблюдались характерные признаки нарушений гемостаза: значительное снижение фибронектина, CRP при тромбоцитопении, повышение IX и VIII факторов, PV, фибриногена, продуктов его деградации комплекса «тромбин – антитромбин-III», что свидетельствует о патологии сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза. Важно помнить, что в связи с редкостью и неспецифичностью клинической картины заболевания существует серьезный риск того, что запоздалый или неправильно поставленный диагноз может привести к необоснованному хирургическому вмешательству или летальному исходу [1].

Выраженность геморрагического синдрома при Марсельской лихорадке не является особенностью заболевания. Однако, по мнению некоторых ученых, риккетсии, попадающие в кровоток, базируются в эндотелии капилляров и вен и впоследствии образуют гранулемы и некротические изменения, как при АРЛ. Этот процесс приводит к появлению сыпи, которая наблюдается у 100 % пациентов [1; 23].

На ранних стадиях исследования патогенеза клещевого риккетсиоза Р.Я. Киреевой были обнаружены изменения в этой биологической системе в виде сокращения протромбинового индекса и проконвертина, подъема активности фибриназы плазмы, фибринолитической активности ТПГ. Был сделан вывод, что при данном риккетсиозе система свертывания крови зачастую подавляется, при этом происходит активизация антикоагуляционной и фибринолитической систем организма [1; 23].

Однако современные академические данные свидетельствуют о серьезных нарушениях гемостаза, представленных тромбоцитопенией, ускоренными ранними стадиями

свертывания крови и длительной активацией фибринолитической системы, повышенной агрегационной активностью кровяных пластинок с наличием фибрин-мономерных комплексов и различных продуктов деградации фибрина. Эти нарушения сохранялись на протяжении всего инфекционного процесса, что свидетельствует о длительно продолжающемся тромбгеморрагическом синдроме [1; 16].

В лабораторном исследовании у пациентов с умеренным течением клещевого риккетсиоза был обнаружен скрытый ДВС-синдром, а тяжелое течение болезни сопровождается развитием типичного ДВС-синдрома с характерными ярко выраженными клиническими и лабораторными изменениями организма (петешиально-гематомная экзантема, повышенная кровоточивость, дисфункция органов, шок и т. д.) [8; 16].

Воспалительные заболевания проявляются рядом специфических микроциркуляторных нарушений в виде воспалительных реакций, которые в значительной степени могут способствовать восстановлению пораженных тканей, но также и вызывать повреждение тканей с дальнейшим формированием дисфункции органа [1; 24]. Считается, что такие непосредственные воспалительные нарушения связаны с дисфункцией эндотелиальных клеток и обусловлены адгезией и активацией лейкоцитарных клеток и тромбоцитов в микрососудах. Современные сведения свидетельствуют, что дезорганизация кровотока, мобилизация воспалительных клеток, окислительный стресс и кровоизлияния, зачастую наблюдаемые в воспалительных тканях, могут обнаруживаться при нарушении функциональной активности кровяных пластинок в патологически измененной микрососудистой системе. Повышенная частота тромбозов вследствие адгезии и активации тромбоцитов связана с острыми и хроническими воспалительными процессами и уси-

ливается как зависимыми, так и независимыми механизмами активации эндотелиальных клеток и лейкоцитарных клеток в воспаленных микрососудах [1; 16].

Система гемостаза в целом представляет собой составную часть комплекса коррелирующих подсистем, включая кининообразующую систему, специфические и неспецифические иммунные реакции. Тромбоциты являются связующим звеном между иммунной системой и системой гемостаза. Известно, что кровяные пластинки активируются под воздействием иммунных комплексов и специфических иммуноглобулинов, которые имеют особые рецепторы на своей поверхности [1].

Внутриклеточные риккетсии, определяемые как эффекторы, экспрессирующие кинины из эндотелиальных клеток и макрофагов, способствуют выработке специфического тромбоцитарно-активирующего фактора, опухолевого фактора и простагландина E₂-факторов, которые в совокупности участвуют в защитных реакциях организма. В окружающее пространство и просвет сосудистого русла высвобождаются мощные внутриклеточные ферменты и компоненты системы коагуляции, такие как фосфолипаза A₂, биогенные амины, пирогены, тромбомодулины и активаторы плазминогена. Это, в свою очередь, приводит к нарушению архитектуры клеток, макрофагов крови и функции эндотелиальных клеток [1; 11].

Выводы

Подводя итоги всему вышеизложенному, можно сделать вывод о сложности постановки правильного диагноза в связи с отсутствием специфической клинической картины риккетсиозов, особенно в начальном периоде. Риккетсиозы требуют более тщательного изучения клинико-эпидемиологической кар-

тины, патогенетических аспектов для выделения критериев ранней диагностики и назначения адекватной терапии. Особенности гемокоагуляционной динамики при риккетсиозных лихорадках заслуживают особого внимания, ведь данный процесс является как пусковым механизмом инфекционного процесса, так и важным фактором воздействия на другие структуры этой биологической системы. Научно доказано, что геморрагический синдром характеризуется преимущественно появлением петехий на фоне элементов розеол, а дезорганизация функциональных связей гемостаза может привести к тяжелым патологическим состояниям организма, заключающимся либо в повышенной кровоточивости, либо во внутрисосудистом образовании тромбов. С другой стороны, гемокоагуляционные нарушения при заболеваниях риккетсиозной этиологии до сих пор остаются в недостаточной степени изученными. Поэтому дальнейшие исследования гемостаза при риккетсиозах необходимы для снижения агрессивности возбудителя, увеличения резервных возможностей пациента, разработки первостепенных принципов терапии и актуальных путей профилактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Бедлинская Н.Р.* Роль функциональной активности тромбоцитов и фагоцитов крови в патогенезе Астраханской риккетсиозной лихорадки: дис. ... канд. мед. наук. Астрахань: Астраханский государственный медицинский университет 2017; 256.
2. *Кабачек Н.И., Галимзянов Х.М., Василькова В.В.* Дифференциальная диагностика Астраханской риккетсиозной лихорадки и кори. Астраханский медицинский журнал 2009; 4: 39–43.
3. *Рудаков Н.В., Штынов С.Н., Самойленко И.Е., Ястребов В.К., Оберт А.С., Курепина Н.Ю.* Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки в Сибири. Омский научный вестник 2012; 5.
4. *Углева С.В.* Астраханская пятнистая лихорадка: динамика, территориальное распределение, структура заболеваемости. Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2020; 1: 43–50.
5. *Углева С.В., Тутельян А.В., Шабалина С.В.* Астраханская риккетсиозная лихорадка – клещевой риккетсиоз на территории Нижнего Поволжья. Инфекционные болезни 2018; 16: 86–91.
6. *Чалов В.В., Жаркова В.В.* Дифференциальная диагностика кокциеллеза и лихорадки Западного Нила. Астрахань 2007.
7. *Галимзянов Х.М.* Астраханская риккетсиозная лихорадка (клиника, диагностика, лечение): дис. д-ра мед. наук. М. 1997; 338.
8. *Имамутдинова Н.Ф., Мартынова О.В., Бедлинская Н.Р.* Клинико-лабораторные особенности течения клещевых пятнистых лихорадок в экзантематозном периоде. Концепт: научно-методический электронный журнал 2016; 11: 3026–3030.
9. *Parola P., Paddock C.D., Socolovschi C., Labruna M.B., Mediannikov O., Kernif T., Abdad M.Y., Stenos J., Bitam I, Fournier P.E Raoult D.* Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. Clin. Microbiol. Rev. 2013; 26: 657–702.
10. *Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П.* Риккетсиозы человека (руководство для врачей). М.: СПб. 2002; 475.
11. *Лукин Е.П., Воробьев А.А., Махлай А.А.* Элементы патогенеза риккетсиозов в свете современных данных. Вестник Российской академии медицинских наук 1999; 12: 7–13.
12. *Kleba B., Clark T.R., Lutter E.I. et all.* Disruption of the Rickettsia rickettsii Sca2 autotransporter inhibits actin-based motility. Infection and Immunity 2010; 5: 2240–2247.

13. Jia N., Jiang J.-F., Huo Q.-B. et al. Rickettsia sibirica subspecies BJ-90 as a cause of human disease. *N. Engl. J. Med.* 2014; 12: 1176–1178.

14. Raoult D., Berbis P., Roux V., Xu W., Maurin M. A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. *Lancet* 1997; 350: 112–113.

15. Лысковцев М.М. Клещевой риккетсиоз. Клиника, лечение, диагностика и профилактика клещевого риккетсиоза. Государственное издательство медицинской литературы. М. 1963; 276.

16. Сахарук О.В. Особенности клиники и состояние гемостаза у больных клещевым риккетсиозом. М. 2005; 148.

17. Нижулина Л.Н., Галимзянов Х.М., Рассказов Н.И. и соавтор. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке периферической микроциркуляции у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой. *Инфекционные болезни* 2009; 7: 76–79.

18. Fitzgerald J.R., Foster T.J., Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nat Rev Microbiol.* 2006; 4: 445–457.

19. Yeaman M.R. Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell. Mol. Life Sci.* 2010; 67: 525–544.

20. Klinger M.H., Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J. Interferon Cytokine Res.* 2002; 22: 913–922.

21. Perlman S.J., Hunter M.S., Zchori-Fein E. The emerging diversity of Rickettsia. *Proceedings of the Royal Society B. Biological Sciences.* 2006; 273: 2097–2106.

22. Vitorino L., Chelo I.M., Bacellar F., Ze-Ze L. Rickettsiae phylogeny: a multigenic approach. *Microbiology* 2007; 153: 160–168.

23. Куреева Р.Я. Клещевой риккетсиоз Азии. Вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 1974; 40.

24. Langer H.F., Gawaz M. Platelet-vessel wall interactions in atherosclerotic disease. *Thromb Haemost.* 2008; 99: 480–486.

REFERENCES

1. Bedlinskaya N.R. The role of functional activity of platelets and blood phagocytes in the pathogenesis of Astrakhan rickettsia fever: Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. Astrakhan: Astrakhan State Medical University 2017; 256 (in Russian).

2. Kabachek N.I., Galimzyanov H.M., Vasilkova V.V. Differential diagnosis of Astrakhan rickettsia fever and measles. *Astrakhan Medical Journal* 2009; 4: 39–43 (in Russian).

3. Rudakov N.V., Shpynov S.N., Samoilenko I.E., Yastrebov V.K., Obert A.S., Kurepina N.Yu. Rickettsias and rickettsioses of the tick-spot fever group in Siberia. *Omsk Scientific Bulletin.* 2012; 5 (in Russian).

4. Ugleva S.V. Astrakhan spotted fever: dynamics, territorial distribution, structure of morbidity. *Caspian Bulletin of Medicine and Pharmacy* 2020; 1: 43–50 (in Russian).

5. Ugleva S.V., Tutelyan A.V., Sbabalina S.V. Astrakhan rickettsiosis fever – tick-borne rickettsiosis on the territory of the Lower Volga region. *Infectious diseases* 2018; 16: 86–91 (in Russian).

6. Chalov V.V., Zharkova V.V. Differential diagnosis of coxyellosis and West Nile fever. Astrakhan 2007 (in Russian).

7. Galimzyanov H.M. Astrakhan rickettsia fever (clinic, diagnosis, treatment): dis. Doctor of Medical Sciences. Moscow 1997; 338 (in Russian).

8. Imamutdinova N.F., Martynova O.V., Bedlinskaya N.R. Clinical and laboratory features of the course of tick-spotted fevers in the exanthematous period. Scientific and methodological electronic journal. *Concept* 2016; 11: 3026–3030 (in Russian).

9. Parola P., Paddock K.D., Sokolovsky S., Labruna M.B., Medyantnikov O., Kernif T., Abdad M.Yu., Stenos J., Bitam I., Fournier P. and Raul D. Recent data on tick-borne rickettsioses worldwide: a geographical approach. *Wedge. Microbiol. Rev.* 2013; 26: 657–702.

10. Loban K.M., Lobzin Yu.V., Lukin E.P. Human Rickettsiosis (a guide for doctors). Moscow 2002; 475 (in Russian).
11. Lukin E.P., Vorobyev A.A., Makblai A.A. Elements of the pathogenesis of rickettsioses in the light of modern data. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 1999; 12: 7–13 (in Russian).
12. Kleba B., Clark T.R., Latter E.I. et al. Destroys the Rickettsia rickettsii Sca2 auto-transporter by suppressing actin-based mobility. *Infection and immunity* 2010; 5: 2240–2247.
13. Jia N., Jiang J.-F., Huo K.-B. et al. Subspecies Rickettsia sibirica BJ-90 as a cause of human diseases. *N. Engl. J. Med.* 2014; 12: 1176–1178.
14. Raul D., Berbis P., Ru V., Xu Sh, Maurin M. A new tick-borne disease caused by Rickettsia slovaca. *Lancet* 1997; 350: 112–113.
15. Lyskoutsev M.M. Tick-borne rickettsiosis. Clinic, treatment, diagnosis and prevention of tick-borne rickettsiosis. State Publishing House of Medical Literature. Moscow 1963; 276 (in Russian).
16. Sakbaruk O.V. Features of the clinic and the state of hemostasis in patients with tick-borne rickettsiosis. Moscow 2005; 148 (in Russian).
17. Nikulina L.N., Galimzyanov H.M., Rasskazov N.I. and co-author. Laser Doppler flowmetry in the assessment of peripheral microcirculation in patients with Astrakhan rickettsia fever. *Infectious diseases*. 2009; 7: 76–79 (in Russian).
18. Fitzgerald J.R., Foster T.J., Cox D. Interaction of bacterial pathogens with platelets. *Natural Microbiology* 2006; 4: 445–457.
19. Yiman M.R. Platelets in protection from bacterial pathogens. *Cell. Mol. Life Science*, 2010; 67: 525–544.
20. Klinger M.H., Jelkmann W. The role of blood platelets in infection and inflammation. *J. Interferon Cytokine Res.* 2002; 22: 913–922.
21. Perlman S.J., Hunter M.S., Zchori-Fein E. The emerging diversity of rickettsias. Proceedings of the Royal Society of Great Britain. *Biological Sciences* 2006; 273: 2097–2106.
22. Vitorino L., Chelo I.M., Bacellar F., Ze-Ze L. Phylogeny of rickettsias: a multigenic approach. *Microbiology* 2007; 153: 160–168.
23. Kireeva R.Y. Tick-borne rickettsiosis of Asia. Questions of pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment: abstract of the Doctor of Medical Sciences. Moscow 1974; 40 (in Russian).
24. Langer H.F., Gawaz M. Interaction of platelets with the vessel wall in atherosclerotic disease. *Thromboembolism* 2008; 99: 480–486.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 28.07.2023

Одобрена: 15.08.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Современные аспекты состояния гемостаза при лихорадках риккетсиозной этиологии / Н.Р. Бедлинская, А.Е. Маслянинова, В.Ш. Сангаджиева, Р.М. Шукатаева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 61–72. DOI: 10.17816/pmj40561-72

Please cite this article in English as: Bedlinskaya N.R., Maslyaninova A.E., Sangadzhieva V.Sh., Shukataeva R.M. Modern aspects of hemostasis state for fevers of rickettsiosis etiology. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 61–72. DOI: 10.17816/pmj40561-72