

Современные аспекты нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных корью

Академик РАН В.В. Малеев¹, д.м.н. Е.Н. Лазарева¹, к.б.н. О.С. Астрина¹, к.м.н. Н.И. Алешина¹, Н.А. Цветкова², Е.Т. Вдовина², Л.Н. Наврузова²

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва
²ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных корью, позволяющие рассматривать современные аспекты патогенеза кори.

Цель исследования: определить роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных корью.

Материал и методы: проводили клинико-лабораторное обследование 40 пациентов в возрасте $36,9 \pm 9,2$ года с диагнозом «корь», верифицированным методом иммуноферментного анализа. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Степень индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов изучали на агрегометре AP-2110 («Солар»). Активность фактора Виллебранда определяли на агрегометре LA 230 (НПО «БИОЛА») тест-системами Виллебранд-тест НПО «Ренам», а D-димеры — на автоматизированном коагулологическом анализаторе Sysmex CS5100 тест-системами D-Dimer INNOVANCE, Siemens.

Результаты исследования: в ходе исследования у 100% больных зарегистрированы розеолезно-папулезные элементы сыпи, склонные к слиянию и в 3,3% — петехиальные. Все элементы регрессировали через фазу пигментации. В общем анализе крови в 97,1% случаев отмечали палочкоядерный нейтрофилез ($13,4 \pm 2,4\%$) при общем количестве лейкоцитов до $6,5 \pm 0,2 \times 10^9$ /л. В 66,7% случаев регистрировали тромбоцитопению до 97×10^9 /л, при этом MPV и PDW оставались в пределах нормы. Средние значения степени агрегации тромбоцитов указывали на повышение их функциональной активности, однако у четверти больных отмечали снижение в среднем до 30,4%. В 73,6% случаев регистрировали вторую волну агрегации. У всех больных отмечено статистически значимое увеличение активности фактора Виллебранда до $157,8 \pm 7,58\%$ и в 75% случаев — повышение концентрации D-димеров.

Заключение: для современного течения кори характерно значительное повреждение эндотелия сосудов, что влечет усиление регенеративных процессов, осуществляемых тромбоцитами с развитием их гиперагрегации. Однако выявленная у отдельных больных гипоагрегация тромбоцитов нацеливает на вероятность развития геморрагического синдрома, способного повлиять на тяжесть и исход болезни.

Ключевые слова: корь, гемостаз, агрегация, эндотелий.

Для цитирования: Малеев В.В., Лазарева Е.Н., Астрина О.С. и др. Современные аспекты нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных корью. РМЖ. 2019;10:4–7.

ABSTRACT

Abnormalities of vascular and platelet responses in measles: state-of-the-art

V.V. Maleev¹, E.N. Lazareva¹, O.S. Astrina¹, N.I. Aleshina¹, Tsvetkova², E.T. Vdovina², L.N. Navruzova²

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

²Infectious Clinical Hospital No. 2, Moscow

We report our findings on vascular and platelet responses as the stages of hemostasis in measles to address current aspects of measles pathogenesis.

Aim: to determine the importance of vascular and platelet response abnormalities in measles.

Patients and Methods: clinical laboratory tests were performed in 40 patients aged 36.9 ± 9.2 years with measles (the diagnosis was verified by ELISA) and 20 healthy volunteers. ADP-induced platelet aggregation and the degree of aggregation were assessed using AP-2110 aggregometer (Solar, Russian Federation). The activity of von Willebrand factor was evaluated using LA 230 aggregometer (BIOLA, Russian Federation) and von Willebrand test system (RENAM, Russian Federation). D-dimers were analyzed using Sysmex CS5100 coagulation analyzer and D-Dimer INNOVANCE test system (Siemens, Germany).

Results: confluent maculopapular rash was detected in 100% and petechial rash in 3.3%. Complete blood count has revealed elevated band neutrophil count ($13.4 \pm 2.4\%$) and normal white blood cells ($6.5 \pm 0.2 \times 10^9$ /L) in 97.1%. Thrombocytopenia (97×10^9 /L) but normal MPV and PDW were identified in 66.7%. Mean degrees of platelet aggregation demonstrate their increased functional activity. However, the degree of platelet aggregation was reduced to, on average, 30.4% in a quarter of patients. Second wave aggregation was revealed in 73.6%. Significant increase in the activity of von Willebrand factor (up to $157.8 \pm 7.58\%$) was detected in 100% and increase in D-dimer levels in 75%.

Conclusions: currently, measles is characterized by significant vascular damage which enhances regenerative processes mediated by platelets and results in platelet hyperaggregation. However, hypoaggregation revealed in some patients indicate potential hemorrhagic syndrome affecting the severity and the outcomes of measles.

Keywords: measles, hemostasis, aggregation, endothelium.

For citation: Maleev V.V., Lazareva E.N., Astrina O.S. et al. Abnormalities of vascular and platelet responses in measles: state-of-the-art. RMJ. 2019;10:4–7.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире отмечается рост заболеваемости корью. По данным ВОЗ, ежегодно в странах Европы (Австрия, Румыния, Болгария, Бельгия, Чехия, Венгрия, Франция, Германия, Швеция, Италия, Португалия, Исландия, Испания, Швейцария) регистрируют более 2000 случаев, в т. ч. среди взрослого населения. По мнению Европейского центра профилактики и контроля заболеваний, основной причиной эпидемии является резкое уменьшение количества привитых детей [1–4]. Несмотря на принятые безопасные и экономически эффективные меры профилактики, направленные на успешное осуществление программы элиминации кори в Российской Федерации (РФ) к 2015 г. и снижение ее инцидентности на большинстве территорий страны, заболевание не утратило своей актуальности [5]. Так, за 2018 г. показатель заболеваемости этим острым высококонтагиозным вирусным заболеванием вырос в 3,5 раза по сравнению с аналогичным периодом 2017 г. и составил 1,73 на 100 тыс. человек, число заболевших — 2538 [6]. На сегодняшний день весьма широко представлены вопросы, затрагивающие проблемы эпидемиологии, иммунопрофилактики и профилактики кори. Известно, что внедрение вируса кори происходит через эпителий слизистой оболочки верхних дыхательных путей и конъюнктивы с последующим проникновением в подслизистую оболочку и регионарные лимфатические узлы и формированием высокой концентрации вируса в лимфатических узлах, селезенке, печени, миндалинах, фолликулах, миелоидной ткани костного мозга к середине инкубационного периода [7].

В последние годы было доказано, что патогенные и аттенуированные вирусы кори дикого типа используют CD46 в качестве рецептора входа в клетку [8], который также известен как мембранный кофакторный белок, экспрессируемый всеми клетками человека (кроме эритроцитов), в т. ч. тромбоцитами [9]. Данный факт не исключает, что определенную роль в патогенезе кори выполняют и тромбоциты, поскольку в основе экзантемы, являющейся патогномичным синдромом этой вирусной инфекции, лежат нарушения микроциркуляции, повреждение стенок сосудов в виде периваскулярного отека, диapedеза эритроцитов с повышением их агглютинации, геморрагий и, в части случаев, некрозов. Развитие тяжелых осложнений, таких как коревой энцефалит, кератит с полной потерей зрения, панэнцефалит, пневмония, а также высокий риск прерывания беременности являются вероятным следствием проявления некупированного тромбогеморрагического синдрома [7, 10]. Помимо этого, некоторые исследователи среди атипичных форм кори выделяют геморрагическую, сопровождающуюся множественными кровоизлияниями на кожных покровах, гематурией и меленой — «черную корь» [11].

Однако, по данным литературы, исследования гемостаза на современном уровне, с преимущественным акцентом на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, у больных корью систематически не проводились.

Цель исследования: определить роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных корью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период 2017–2018 гг. на базе отделений ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ и клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора было про-

ведено клинико-лабораторное наблюдение и обследование 40 больных с диагнозом «корь», верифицированным методом иммуноферментного анализа с определением класса IgM. У больных, включенных в группу исследования, болезнь протекала в среднетяжелой форме без осложнений. Возраст пациентов составлял $36,9 \pm 9,2$ года, при этом преобладали лица мужского пола (62,5%). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. В основном (75%) больные поступали на 2-е сут от момента появления высыпаний, что соответствовало $6,3 \pm 0,9$ дня от начала болезни. В 16,7% случаев выявляли позднюю госпитализацию, связанную либо с поздним обращением за специализированной медицинской помощью (6,7%), либо с появлением высыпаний на 8–9-й день болезни (10,0%). В 87% случаев заражение происходило в результате контакта с больными корью.

Для оценки референсных значений показателей гемостаза было обследовано 20 практически здоровых лиц в возрасте $33,9 \pm 0,4$ года, объединенных в контрольную группу.

Агрегационную активность тромбоцитов изучали с помощью индуктора АДФ в базовой концентрации 2×10^{-5} М на агрегометре AP-2110 («Солар») и оценивали по степени агрегации (V%).

Активность фактора Виллебранда определяли на агрегометре LA 230 (НПОБИОЛА) тест-системой Виллебранд-тест НПО «Ренам», D-димер — на автоматизированном коагулологическом анализаторе Sysmex CS5100 системой D-DimerINNOVANCE, Siemens.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 10 Stat.Soft.Inc с применением параметрических и непараметрических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 78,6% случаев корь характеризовалась острым началом с подъемом температуры тела до фебрильных значений, а у остальных регистрировали субфебрилитет с переходом в высокую пирексию в течение 4 сут. В этот период у больных отмечали выраженную слабость, светобоязнь, интенсивную головную боль разлитого характера, нарушение сна, сухой лающий кашель с развитием в динамике осиплости голоса, обильные выделения слизистого характера из носа. Кожные покровы были гиперемированы, горячие на ощупь, отмечали пастозность лица. С первых дней лихорадки у больных появлялись симптомы катарального конъюнктивита и склерита в виде инъектированности сосудов с проявлениями болезненности при движении глазных яблок.

В 80,1% случаев в момент поступления больных в стационар констатировали лимфаденопатию. Пальпировались в основном подчелюстные, передние и средние шейные лимфоузлы, безболезненные и не спаянные с окружающими тканями. Слизистая ротоглотки была гиперемирована, отмечали энантему на мягком и твердом небе, а также гипертрофию миндалин. В 61,4% случаев на слизистой оболочке щек регистрировали пятна Бельского — Филатова — Коплика, которые сохранялись в среднем до 9-го дня болезни.

Многие клиницисты у взрослых также регистрировали начало кори с катарального синдрома [12], другие отмечали к концу катарального периода некоторое снижение температуры [1]. В нашем же наблюдении температура тела выше 38°C у больных сохранялась более 2 сут в период разгара, который был ознаменован появлением розеолезно-папулезных элементов сыпи на 4-е сут болезни у всех больных.

По данным литературы, одним из основных симптомов, которые учитываются при дифференциальной диагностике инфекционных заболеваний, протекающих с экзантемами, является этапность высыпаний, свойственная кори: вначале они появляются на лице, к началу 2-х сут распространяются на шею, верхнюю часть груди и верхние конечности, а к концу — на туловище и нижние конечности [7, 13]. Однако у 9 наблюдаемых нами пациентов сроки появления элементов сыпи сокращались до нескольких часов. Высыпания были представлены розеолами и папулами, склонными к слиянию, в результате чего сыпь приобретала розеолезно-папулезный характер у всех наблюдаемых больных, тогда как некоторые исследователи регистрировали данный симптом только в 84,1% случаев [12]. Элементы экзантемы становились крупными, неправильной формы, интенсивно розовой окраски. Следует отметить, что у 2 пациентов на 6-й день болезни отмечали единичные петехии в месте естественных складок кожи и регистрировали положительный симптом щипка.

С 9-го дня болезни элементы сыпи начинали регрессировать через стадию пигментации также поэтапно, но в обратном порядке относительно их появления в течение 2–4 сут. При этом температура тела постепенно снижалась до нормальных значений. В результате продолжительность лихорадки у наблюдаемых больных составила $8,9 \pm 0,4$ дня.

По литературным данным, развитие пигментации при кори связано с полнокровием и диapedезом эритроцитов в период разгара с последующим преобразованием гемоглобина в гемосидерин, при этом диapedез обусловлен выходом форменных элементов крови через стенки капилляров в связи с нарушением их тонуса и проницаемости [7], что послужило основанием для более детального исследования роли сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у наблюдаемых больных.

Среди клинических симптомов, свидетельствующих о патологических нарушениях со стороны органов дыхания, выделяли катар верхних дыхательных путей. Аускультативные изменения в легких отмечены в виде жесткого дыхания с момента поступления в стационар у 86,4% больных, а у 15,4% в сроки $8,3 \pm 0,4$ дня болезни регистрировали влажные рассеянные мелкопузырчатые хрипы. У этих больных на рентгенограмме легких выявляли признаки интерстициальной пневмонии. Со стороны сердечно-сосудистой системы регистрировали тахикардию до 90 уд./мин на фоне пирексии. Со стороны пищеварительной системы наблюдались: снижение аппетита, в единичных случаях (7,1%) гепатомегалия и повышение концентрации общего билирубина за счет прямой фракции, повышение активности АЛТ и АСТ выявляли в 21,4% случаев.

По данным ряда исследователей, изменения в крови при кори в основном затрагивали лейкоцитарное звено в виде лейкопении со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, а также ускорение скорости оседания эритроцитов, что свидетельствовало о значимости иммунологических изменений в патогенезе кори [7, 11, 12]. Однако при этом состоянии гемостаза оценивали лишь фрагментарно и только в случаях тяжело-го течения кори с развитием бактериальных осложнений.

В настоящее время установлена прямая зависимость гемостаза от патологических нарушений иммунной системы при многих инфекционных болезнях. Доказано, что активированные тромбоциты являются мощным и универсальным агентом иммунных и воспалительных эффекторных клеток. Они устанавливают связь между гемостазом и иммунной системой, осуществляя распознавание, функции сигнализации, передачи биологической информации и организации сложных физиологических и патологических воспалительных реакций [14–17]. В связи с этим одной из задач данного исследования явилось изучение состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. В общем анализе крови общее число лейкоцитов достигало $6,5 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$, и только при поступлении в единичных случаях (13,6%) регистрировали лейкоцитоз от 9,9 до $14,8 \times 10^9/\text{л}$ и лейкопению до $4,0 \times 10^9/\text{л}$ (9,1%). При этом в 97,1% случаев отмечали повышенное количество палочкоядерных нейтрофилов до $13,4 \pm 2,4\%$ с максимальным значением 32%. Число эритроцитов значимо не изменялось и составляло в среднем $4,48 \pm 1,5 \times 10^{12}/\text{л}$, тогда как со стороны тромбоцитарного ростка в 66,7% случаев регистрировали тромбоцитопению с минимальными значениями до $97 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 1). При этом MPV и PDW оставались в пределах контрольных значений ($7,6 \pm 0,5$ фл и $16,9 \pm 0,3\%$). Учитывая статистически значимое уменьшение количества тромбоцитов без изменения соотношения их гетерогенных популяций, а также специфическую реакцию со стороны палочкоядерных нейтрофилов, можно утверждать, что тромбоцитопения является характерным симптомом при современном течении кори и ее возникновение можно объяснить интенсивным расходом кровяных пластинок как первичного барьера на пути распространения вируса в организме.

Средние значения степени агрегации тромбоцитов указывали на повышение их функциональной активности (см. табл. 1). Однако у четверти больных отмечали снижение степени агрегации в среднем до 30,4%, среди них у половины — до 23%. В то же время у 27,5% больных регистрировали максимальные значения гиперагрегации. При этом скорость агрегации статистически значимо не изменялась, и только у больных при минимальных значениях агрегации уменьшалась и скорость. В 73,6% случаев регистрировали

Таблица 1. Изменения показателей гемостаза у больных корью

Группа	Статистические параметры	Тромбоциты		vWF, %	D-димер, нг/мл
		Количество	V, %		
Контроль, n=20	M±m	364,2±9,5	47,8±3,7	61,1±4,6	458,3±23,4
	min/max	250/430	40/49	60/65	320/630
	mediana	358,4±7,6	45,4±2,1	61,1±4,6	405±35,6
Больные, n=40	M±m	158,6±8,3*	56,2±4,7**	157,8±4,6*	1321,2±61,7*
	min/max	97/440	20/99	118/240	890/1650
	mediana	130,9±7,5*	53,1±3,5**	155,1±3,6*	1293,4±54,6*

Примечание. V (%) – степень агрегации; vWF (%) – фактор Виллебранда; * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$.

вторую волну агрегации, в т. ч. среди больных со сниженными показателями степени и скорости агрегации. Важно отметить, что у больных с наличием единичных петехий агрегация тромбоцитов была снижена до 24% и отсутствовала вторая волна на агрегатограмме.

Одним из маркеров повреждения сосудистой стенки является фактор Виллебранда. Он обеспечивает прикрепление тромбоцитов к участку поврежденного сосуда [18]. У всех наблюдаемых больных было отмечено статистически значимое увеличение активности фактора Виллебранда до $157,8 \pm 7,58\%$, что указывает на сохраняющееся воспаление и повреждение сосудистой стенки у пациентов с корью. При этом минимальные значения у больных превышали средние цифры у пациентов контрольной группы более чем в 1,5 раза.

Тест на D-димеры является определяющим исследованием при подозрении на тромботические нарушения. Повышение концентрации D-димеров выше средних значений контроля в данном исследовании регистрировали в 75% случаев, при этом в 35% случаев значения были выше 1000 нг/мл и только у 2 больных достигали 890 нг/мл (см. табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования показали, что развитие инфекционного процесса в организме больных корью сопровождается выраженными нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза в виде значительно-

го повреждения сосудистой стенки, что, в свою очередь, на первых этапах сопровождается повышенным потреблением тромбоцитов для восстановления эндотелия, т. к. они содержат фактор роста эндотелия сосудов и тем самым являются единственными форменными элементами крови, которые осуществляют регенеративные процессы в поврежденной сосудистой стенке. Нельзя исключить также и факт изоляции вируса кори тромбоцитами как первичным барьером на пути внедрения возбудителя. Эти процессы требуют повышенного расхода кровяных пластинок, поэтому к моменту появления высыпаний возникает дефицит кровяных пластинок, проявляющийся тромбоцитопенией, но при этом они сохраняют функциональную активность с умеренным повышением. Однако выявление гипоагрегации тромбоцитов в некоторых случаях дает основание рассматривать истощение тромбоцитарного ростка, что может влиять на развитие геморрагического синдрома у этих больных.

Таким образом, в настоящее время у больных корью наблюдаются нарушения состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, и они могут носить определяющий характер для тяжести течения и исходов болезни. Поэтому для определения критериев риска возникновения осложнений со стороны гемостаза, а также для прогноза заболевания необходимо продолжить дальнейшее, более детальное изучение динамики всех звеньев гемостаза у больных корью.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Роль метаболических и иммунологических нарушений в прогрессировании хронического гепатита С

Е.П. Патлусов^{1,2}, д.м.н. Ж.Б. Понежева³, И.В. Маннанова³

¹ФГКУЗ «5 ВКГ войск национальной гвардии» Российской Федерации, Екатеринбург

²ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

³ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние метаболических и иммунологических нарушений на течение хронического гепатита С.

Материал и методы: под наблюдением находились 250 больных хроническим гепатитом С (ХГС). Критерии включения в исследование: лица старше 18 лет с диагнозом ХГС, наличие добровольного информированного согласия на обследование и лечение, отсутствие противовирусной терапии в анамнезе. Критерии исключения: алкоголизм, наследственные и генетические заболевания, заболевания печени, беременность, микст-гепатиты и коинфекция, отказ от проведения исследования и лечения. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии. Наряду со стандартной панелью иммунного статуса определяли уровни циркулирующих лимфоцитов, проводили инструментальные исследования: УЗИ органов брюшной полости, фиброэластометрию, пункционную биопсию печени с определением степени стеатоза печени. Степень жировой дистрофии печени оценивали по шкале CRN (2005 г.), по процентному содержанию жировой ткани в гепатоцитах.

Результаты исследования: по данным пункционной биопсии неалкогольная жировая болезнь печени выявлена у 55,4% больных с регистрацией стеатоза печени различной степени. У 16,7% больных ХГС сочетается с метаболическими нарушениями и выявлением сахарного диабета 2 типа, при котором наблюдается высокая биохимическая активность и значимая дислипидемия. Установлена умеренная прямая корреляция степени стеатоза со стадией фиброза печени. Прогрессирование фиброза печени при хронической HCV-инфекции сопровождается более частым выявлением жировой дистрофии, особенно при стадии фиброза F3–F4 (у 89,3% больных). Достоверное повышение количества циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих ИФН- α/β (CD118⁺) и ИФН- γ (CD119⁺), характерно для выраженного фиброза печени (F4).