

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего  
образования Астраханский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**ВАСИЛЬКОВА**  
**ВЕРА ВЛАДИМИРОВНА**

**Диагностика и прогнозирование тяжелого течения и осложнений**  
**Астраханской пятнистой лихорадки и коксиеллеза на современном этапе**

3.1.22. Инфекционные болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:

д.м.н., профессор Галимзянов Х.М.

Астрахань - 2023

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b>	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1. История изучения инфекционных заболеваний, вызываемых риккетсиями и коксиеллами.....	19
1.2. Особенности патогенеза клещевых пятнистых лихорадок и коксиеллеза.....	27
1.3. Современные клинико-эпидемиологические и патогенетические особенности Астраханской пятнистой лихорадки.....	37
1.4. Современные клинико-эпидемиологические особенности коксиеллеза.....	45
1.5 Новые маркеры воспаления как критерии тяжелого течения и развития осложнений при заболеваниях инфекционной и неинфекционной этиологии.....	56
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	67
2.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика обследованных больных.....	71
2.2. Определение маркеров острой фазы воспаления.....	81
2.3. Принципы создания алгоритмов для прогнозирования характера течения и развития осложнений изучаемых инфекций.....	84
2.4. Статистические методы исследования.....	88
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	90
3.1. Клинические особенности тяжелого течения АПЛ на современном этапе.....	90

3.2. Осложнения Астраханской пятнистой лихорадки.....	98
3.3. Клинико-диагностическое значение определения тромбоцитарного фактора роста при АПЛ и коксиеллёзе.....	112
3.4. Оценка концентрации $\alpha 1$ -антитрипсина при АПЛ как маркера тяжести течения и исхода заболевания.....	131
3.5. Определение концентрации $\alpha 1$ – антитрипсина у пациентов с коксиеллезом в зависимости от особенностей клинических форм заболевания на современном этапе.....	144
3.6. Роль липокалина в клинико-диагностической оценке поражения почек при Астраханской пятнистой лихорадке.....	158
3.7 Прогностическая значимость определения уровня липокалина, $\alpha 1$ -антитрипсина и тромбоцитарного фактора роста при Астраханской пятнистой лихорадке и коксиеллезе.....	173
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	209
ВЫВОДЫ.....	238
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	240
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	241
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	243
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	245

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность диссертационного исследования

На протяжении долгого времени – с прошлых столетий и до наших дней риккетсиозные заболевания представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения в отношении диагностики, терапии и прогноза заболеваний.

В связи с сохраняющейся активностью классических и возникновением новых эндемичных очагов риккетсиозов и коксиеллеза, а также в связи с утяжелением клинической картины заболеваний, за последние годы значительно возрос научный и практический интерес к эндотелиотропным лихорадкам с трансмиссивным механизмом передачи.

На сегодняшний день известны природно-очаговые заболевания, вызываемые различными штаммами риккетсий - японская [256], израильская [217], австралийская [197], тайландская [189], марсельская, пятнистая лихорадка скалистых гор и др. Описано утяжеление марсельской лихорадки, японской лихорадки [272, 304]. Активизировались клещевые очаги в Юго-Западной Сибири и Дальнем Востоке, Северо-Востоке Казахстана, Крыму [4, 19, 50, 79, 101]. Расширилась география риккетсиозов в Новосибирской, Тюменской и Курганской областях [19, 20, 120]. Вызывают опасения появления в научных публикациях сведений о возможном тяжелом течении коксиеллеза в остром периоде, например с развитием плеврита [103,110,118].

В Астраханской области (АО) с середины 70-х годов стало регистрироваться остро лихорадочное заболевание, сопровождающееся интоксикацией и сыпью. Долгое время его этиология оставалась не расшифрованным. После расшифровки генома возбудителя удалось идентифицировать возбудителя. Им оказалась *R. conorii caspiens*, а само заболевание было выделено в 1994 г. в отдельную нозологическую единицу - Астраханская риккетсиозная лихорадка (АПЛ). *Риккетсия conorii caspiens* согласно классификации риккетсиозов входит в группу

возбудителей клещевых пятнистых лихорадок. В связи с этим в научных исследованиях сегодня принято пользоваться термином Астраханская пятнистая лихорадка (АПЛ), а при постановке клинического диагноза в стационаре используют Международную классификацию болезней и обозначают заболевание как Астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ). В результате многолетних исследований в настоящее время выявлен переносчик - резервуар инфекции - клещ *Rhipicephalus putilio*, хорошо изучена эпидемиология АПЛ [15, 38], клиническая картина [14, 24, 36, 38], микроциркуляторные изменения в коже при АПЛ [11, 22, 41], определено значение в клинике АПЛ острофазных белков [55, 98, 129]. Разработаны критерии дифференциальной диагностики АПЛ [22, 39, 69]. Изучены закономерности специфического иммунитета и неспецифической защиты организма, установлена связь эндокринной регуляции иммунного ответа у больных АПЛ в зависимости от проводимой терапии [12, 81, 107]. Исследованы гемокоагуляционные нарушения при АПЛ [13, 93, 109]. Разработаны схемы лечения с применением доксициклина, циклоферона, амиксина [81, 107, 174, 175, 176]. Применены методы лазеротерапии в различные периоды заболевания с изучением показателей цитохимической активности [80].

Несмотря на эти многочисленные исследования, касающиеся вопросов эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения, заболеваемость АПЛ остается стабильно высокой. В последние годы участились тяжелые формы инфекции, в том числе и с летальным исходом, что в целом коррелирует с общемировыми тенденциями утяжеления клинического течения клещевых пятнистых лихорадок [24,27]. Объясняется это чувствительностью риккетсий к планетарным изменениям в экологической среде, опосредованных антропоургической деятельностью человека и меняющихся условиях проживания возбудителей в природных очагах. Повышение адаптационных свойств риккетсий, вероятно, приводит к повышению их контагиозности, что отражается на клинической картине заболевших.

Коксиеллез (лихорадка Ку) по данным Роспотребнадзора АО, является эндемичным для региона заболеванием. Лихорадка Ку – это название нозологической формы, используемое в Международной классификации болезней

МКБ-10. Однако ввиду того, что за последние десятилетия этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика болезни во многом расшифрованы, целесообразнее называть ее коксиеллезом – по роду возбудителя, как это предложил в 1953 году болгарский ученый С. Ангелов. Поэтому в настоящее время в научных исследованиях отечественных и зарубежных ученых используется термин – коксиеллез [61]. До 90% всех случаев коксиеллеза регистрируется на территории АО. В последние годы также наметилась тенденция к утяжелению симптоматики, проявляющаяся более длительным интоксикационным синдромом, поражением гепатобилиарной системы в виде специфического гепатита, возникновением острого миокардита [76, 77, 110, 177].

Принимая во внимание результаты клинических наблюдений специалистов, подтверждающих возможность тяжелого течения коксиеллеза в остром периоде; не вызывающую сомнения тенденцию утяжеления течения АПЛ на современном этапе, учитывая многофакторный, достаточно сложный и до конца неизученный патогенез эндотелийзависимых природно-очаговых клещевых лихорадок, представляется актуальным поиск ранних предикторов тяжелого течения и осложнений данных инфекций.

По нашему мнению, такими предикторами могут быть липокалин,  $\alpha 1$ -антитрипсин и тромбоцитарный фактор роста в совокупности, отражающие степень выраженности воспалительного процесса, механизмы иммунного ответа и возможности адаптационно - регенеративных функций эндотелия.

### **Степень разработанности темы диссертационного исследования**

Основанием для проведения диссертационного исследования послужила высокая актуальность проблемы утяжеления клинического течения АПЛ и коксиеллеза, при отсутствии возможностей информативной оценки степени

тяжести и диагностики осложнений этих природно-очаговых инфекций на современном этапе.

Не смотря на достигнутые успехи в верификации возбудителя, изучении эпидемиологии [15, 38], клинической симптоматики [14, 24, 36, 38], патогенетических закономерностей [11, 22, 41, 55, 98, 129], в последние годы отмечается изменение клинической симптоматики АПЛ и коксиеллёза. Появляются новые, ранее не свойственные черты АПЛ –при тяжелом течении распространение экзантемы на лицо, частая трансформация сыпи в геморрагическую, формирование геморрагического синдрома, поражение почек с развитием у ряда больных ОПН. В качестве объяснения процесса утяжеления клинической симптоматики специалисты предлагают версию о продолжающемся антропоургическом освоении территорий, а также изменения эколого-климатических особенностей обитания и питания переносчиков, приводящих к изменению вирулентности и патогенности возбудителей [130, 149, 150, 153]. Несомненно, данные обстоятельства заставляют пересмотреть сложившиеся подходы к диагностике и лечению пациентов с АПЛ. Кроме того, появляется необходимость прогнозирования тяжелых форм и осложнений в чем раньше специалисты так часто не нуждались [22, 26, 37, 38].

Коксиеллез является вторым по частоте встречаемости природно-очаговым инфекционным заболеванием в Астраханском регионе. В отношении коксиеллеза, также как и в отношении АПЛ, наметилась устойчивая тенденция к утяжелению клинического течения, затяжным формам, что позволяет инфекционистам все чаще наблюдать при коксиеллезе специфический гепатит, острый инфекционный миокардит, выраженные проявления нейротоксикоза [76, 88, 103, 110, 126, 138].

Все выше сказанное говорит о необходимости пересмотра клинико-диагностических и лабораторных подходов к ведению пациентов с данными инфекционными заболеваниями.

Рутинные методы оценки степени тяжести интоксикационного синдрома, являющегося определяющим при подборе патогенетической и симптоматической терапии данных инфекций, не всегда позволяют врачу-инфекционисту иметь

объективное представление о состоянии больного. В настоящее время не существует комплексных клинико-диагностических алгоритмов ведения пациентов с АПЛ и коксиейлезом, позволяющих дать расширенную оценку степени тяжести, спрогнозировать риск развития осложнений и оптимизировать тактику лечения. По нашему мнению данные алгоритмы должны быть построены на поиске новых предикторов патогенеза эндотелиотропных инфекций, позволяющих своевременно и диагностически значимо уточнять степень тяжести заболеваний и прогнозировать характер течения. Такими предикторами могут быть новые белки острой фазы воспаления: липокалин,  $\alpha$ 1-антитрипсин, тромбоцитарный фактор роста, роль которых как маркеров, расширяющих диагностические возможности при оценке тяжести и течения заболеваний инфекционной и неинфекционной природы достаточно широко обсуждается зарубежными и отечественными исследованиями.

#### **Цель исследования:**

На основании исследования клинико-патогенетического и прогностического значения биомаркеров острой фазы при Астраханской пятнистой лихорадке и коксиейлезе усовершенствовать диагностику, прогноз течения и исходов природно-очаговых инфекций на современном этапе для оптимизации тактики ведения пациентов.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить особенности клинического течения Астраханской пятнистой лихорадки на современном этапе;



2. Определить особенности клинического течения коксиейеллеза на современном этапе;
3. Оценить диагностическую значимость тромбоцитарного фактора роста у больных Астраханской пятнистой лихорадкой и у больных коксиейеллезом в зависимости от клинико-лабораторной симптоматики и степени тяжести заболевания;
4. Изучить ценность определения концентрации  $\alpha 1$ -антитрипсина у больных Астраханской пятнистой лихорадкой и у больных коксиейеллезом в зависимости от особенностей клинического течения, лабораторных данных и степени тяжести заболевания;
5. Определить значимость изучения концентрации липокалина у больных Астраханской пятнистой лихорадкой как маркера поражения почек в различные периоды заболевания в зависимости от степени тяжести инфекции;
6. Разработать комплексные клинико-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов с Астраханской пятнистой лихорадкой и коксиейеллезом на современном этапе с учетом клинико-лабораторной симптоматики и оценки степени тяжести заболевания.

### **Научная новизна**

На основании использования комплекса современных эпидемиологических, клинико-лабораторных и статистических данных, результатами лонгитудинального исследования дана характеристика клинического течения Астраханской пятнистой лихорадки и коксиейеллеза на современном этапе. При АПЛ тяжелого течения в качестве осложнений установлено преобладание острой почечной недостаточности. Анализ клинико-лабораторной симптоматики коксиейеллеза на современном этапе позволил дополнительно выделить новые

клинические формы инфекции: миокардиальную и гепатобилиарную. На основании комплекса диагностических мероприятий и динамического мониторинга клинической симптоматики внесены дополнения и изменения в классификации Астраханской пятнистой лихорадки и коксиеллеза.

Расширены представления об особенностях клинического течения тяжелой формы Астраханской пятнистой лихорадки на современном этапе: в качестве ведущего симптома начального периода определены артромиалгии, преобладание элементов геморрагической сыпи в периоде разгара, поражение мочевыделительной системы у каждого пятого пациента при среднетяжелом течении и у каждого второго больного при тяжелом течении инфекции, тенденция к формированию острой почечной недостаточности и возможность неблагоприятного исхода заболевания.

Дополнено представление о патогенезе АПЛ и коксиеллеза. Установлено, что при АПЛ прямое токсическое поражение эндотелия риккетсиями приводит к значительному высвобождению тромбоцитарного фактора роста, как провоспалительного цитокина, что коррелирует со степенью тяжести заболевания, интенсивностью выраженности геморрагической сыпи, обусловленной статистически значимым снижением тромбоцитов и фибриногена. Доказана патогенетическая роль тромбоцитарного фактора роста у пациентов с коксиеллезом, заключающаяся в увеличении концентрации маркера в зависимости от степени тяжести инфекции и клинико-лабораторных особенностей.

Впервые установлено клинико-диагностическое и прогностическое значение определения  $\alpha$ 1-антитрипсина, как маркера протеолитических процессов и токсического поражения гепатобилиарной и сердечно-сосудистых систем при тяжелом и среднетяжелом течении АПЛ и коксиеллеза, установлена статистически значимая разница в показателях  $\alpha$ 1-антитрипсина в зависимости от степени тяжести инфекций и стандартных клинико-лабораторных показателей.

Определена клинико-диагностическая и прогностическая ценность определения липокалина как маркера ренальных осложнений при АПЛ в различные периоды заболевания. У пациентов с ренальными осложнениями

определение концентрации белка в динамике показало, что в начальный период заболевания увеличение концентрации липокалина было единственным маркером поражения почек. Статистически значимое увеличение концентрации креатинина и мочевины, коррелирующее с манифестацией клиники острой почечной недостаточности наблюдалось только в период разгара заболевания.

Многофакторный биохимический анализ в комплексе с клиническими наблюдениями позволил разработать методы прогноза осложнений и неблагоприятных исходов АПЛ и коксиеллеза. По результатам исследования научно обоснованы алгоритмы диагностических и лечебных мероприятий АПЛ и коксиеллеза, позволяющие улучшать исход и прогноз изучаемых природно-очаговых инфекций.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Полученные данные о клинико-лабораторных особенностях течения АПЛ и коксиеллеза на современном этапе позволяют расширить представления о патогенезе, клинической симптоматике, характере течения, осложнениях, исходах заболеваний и обосновывают дополнения в клинические классификации данных инфекций.

Внедрение клинико-диагностических и прогностических алгоритмов ведения пациентов с АПЛ и коксиеллезом в рутинную клиническую практику учреждений здравоохранения существенно повысит качество диагностики заболеваний, эффективность лечебных мероприятий, уменьшит частоту осложнений, сократит количество летальных исходов.

Полученные данные о клинико-лабораторных особенностях течения АПЛ и коксиеллеза на современном этапе позволяют оптимизировать патогенетическую и симптоматическую терапию.

Определение концентрации  $\alpha 1$ -антитрипсина, тромбоцитарного фактора роста и липокалина расширяют диагностические возможности врачей-инфекционистов при оценке степени тяжести инфекций, прогнозировании тяжелого течения АПЛ и коксиеллеза и градации пациентов по степени риска развития осложнений и неблагоприятных исходов.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационной работы послужили труды отечественных и зарубежных исследователей в области инфекционных болезней, эпидемиологии, клинической медицины и медицинской статистики. По типу построения и дизайну относится к категории когортного открытого исследования с использованием эпидемиологических, клинических, лабораторных и статистических данных. Исследование выполнено в четыре этапа. Первый этап включал клиническое наблюдение, анализ медицинской документации, сбор биоматериала. Раздел работы, касающийся установления клинических особенностей современного течения АПЛ и коксиеллеза выполнен как лонгитудинальное (10 лет), проспективное, когортное исследование. На втором этапе в динамике, в разные периоды заболевания определялась концентрация белков острой фазы. На третьем этапе изучалась клинико-диагностическая и прогностическая ценность определения концентрации тромбоцитарного фактора роста,  $\alpha 1$ -антитрипсина и липокалина у пациентов с АПЛ и коксиеллезом в корреляции с ведущими клиническими синдромами, результатами лабораторно-

инструментальных методов исследования и степенью тяжести заболеваний. На четвертом этапе разрабатывались комплексные клинико-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов с АПЛ и кокциеллезом.

Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований, сформулированы выводы и практические рекомендации. Результаты исследования с учетом специфики исходных данных обработаны и проанализированы с применением комплекса современных статистических методов, соответствующих цели и задачам данной работы. Исследование осуществлено в соответствии с российскими законодательными нормами, регламентирующими этические аспекты медицинских исследований.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. На современном этапе отмечается утяжеление клинической симптоматики АПЛ и кокциеллеза. Частота регистрации тяжелого течения АПЛ составляет 7,26% от общей заболеваемости. Летальность при тяжелом течении АПЛ составляет 20,7%. В 21,9% случаев отмечается тяжелое течение кокциеллеза с возникновением в 45,71% случаев из них кокциеллезного гепатита и у 9,52% пациентов инфекционного миокардита.
2. Изучение современных особенностей клинического течения АПЛ и кокциеллеза позволило установить новые опорные клинические симптомы заболевания. В качестве ведущего симптома начального периода АПЛ определены артромиалгии. В периоде разгара отмечается преобладание элементов геморрагической сыпи; поражение мочевыделительной системы у каждого пятого пациента при среднетяжелом течении и у каждого второго больного при тяжелом течении инфекции. При кокциеллезе чаще стали регистрироваться симптомы поражения

сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем. Внесены дополнения и изменения в классификации данных инфекций.

3. В период разгара АПЛ и кокциеллеза отмечается повышение уровня тромбоцитарного фактора роста, коррелирующее со степенью тяжести заболеваний, обусловленной выраженностью интоксикационного синдрома, диагностированного на основании клинической симптоматики и лабораторных данных. Оценка шансов показала, что наибольший риск развития тяжелого течения АПЛ и кокциеллеза возникает у пациентов с высоким уровнем тромбоцитарного фактора роста. Имеет место корреляция значительной степени между концентрацией тромбоцитарного фактора роста и лабораторными показателями, отражающими степень выраженности интоксикационного синдрома.

4. В период манифестации основных клинических симптомов АПЛ отмечается увеличение уровня  $\alpha$ 1-антитрипсина. Оценка шансов показала, что наибольший риск развития поражения гепатобилиарной системы у пациентов с АПЛ имеют больные с тяжелым течением инфекции и высокой концентрацией  $\alpha$ 1-антитрипсина. Отмечается корреляция высокой степени между концентрацией  $\alpha$ 1-антитрипсина, клиническими проявлениями и лабораторными показателями, подтверждающими поражение гепатобилиарной системы.

5. В период разгара кокциеллеза отмечается увеличение уровня  $\alpha$ 1-антитрипсина. Оценка шансов показала, что наибольший риск развития поражения сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем у больных с кокциеллезом имеют пациенты с тяжелым течением инфекции и высокой концентрацией  $\alpha$ 1-антитрипсина. Имеется корреляционная зависимость высокой степени между уровнем  $\alpha$ 1-антитрипсина и основными клиническими симптомами и лабораторными показателями, свидетельствующими о развитии специфического гепатита и миокардита.

6. Уровень липокалина при тяжелом течении АПЛ повышается уже в начальный период заболевания и является единственным ранним маркером острого повреждения почек. В дальнейшем, с манифестацией клиники ОПН, концентрация белка нарастает. Стандартные тесты - уровень креатинина, мочевины и СКФ

динамически меняются только в период разгара заболевания. Оценка шансов показала, что наибольший риск ренальных осложнений наблюдается у пациентов с высокой концентрацией липокалина в начальный период заболевания. Отмечается корреляционная зависимость высокой степени между уровнем липокалина, клиническими проявлениями поражения почек и лабораторными показателями, отражающими развитие ОПН.

7. Научно обоснованны подходы к разработке комплексных клинико-диагностических и прогностических алгоритмов ведения пациентов с АПЛ и коксиеллезом на современном этапе, позволяющих улучшить прогноз и исход изучаемых природно-очаговых инфекций.

### **Личный вклад автора**

Диссертантом лично разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи настоящего исследования. Автор самостоятельно проводил критический анализ литературных источников по изучаемой теме, непосредственно осуществлял клиническое наблюдение за пациентами с АПЛ и коксиеллёзом, участвовал в организации и сборе клинического материала. Диссертантом самостоятельно проведена статистическая обработка результатов, подготовлена рукопись диссертации, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, подготовлены практические рекомендации и разработаны клинико-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АПЛ и коксиеллеза.

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования освоены и внедрены в практику инфекционных отделений Областной инфекционной клинической больницы им А.М. Ничоги г. Астрахани. Теоретический материал, практические рекомендации используются в учебном процессе на занятиях у студентов V и VI курсов, ординаторов, аспирантов, врачей на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России.

## **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждена достаточным количеством наблюдений, использованием современных методов исследования в соответствии с поставленными в работе целью и задачами. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представлены в таблицах и рисунках.

Результаты работы доложены и обсуждены на областных научно-практических конференциях: «Природно-очаговые инфекции Астраханской области», Астрахань, 2021,2022 гг.; на научно-практических конференциях с международным участием: Международная научно-практическая конференция «Когнитивные аспекты развития бизнеса и общества», г. Москва,2018 год; IV Международная конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» г. Астрахань, 2019 год; «Инфекционные болезни –



актуальные вопросы, достижения и инновационные подходы к охране здоровья населения», г. Ташкент, 2021 год; Каспийский международный медицинский форум, г. Астрахань, 2022 год; симпозиуме "Актуальные вопросы инфекционных болезней, эпидемиологии и гигиены" в рамках VII МНПК Прикаспийских государств "Актуальные вопросы современной медицины", г. Астрахань.

### **Соответствие исследования паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности:

3.1.22. - «Инфекционные болезни», как области клинической медицины, изучающей этиологию, иммуногенез, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 1, 2, 3, частично 4 паспорта специальности «Инфекционные болезни».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 42 печатные работы, из них: 15 в рецензируемых журналах ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 12 из которых в журналах с шифром 3.1.22 «Инфекционные болезни»; 2 статьи в журналах, относящихся к базе Scopus, 4 – в зарубежных изданиях; 1 монография; 1 Национальные клинические рекомендации МЗ РФ; 2 учебно-методических пособия.

## **Структура и объем диссертации**

Рукопись диссертационного исследования состоит из «Введения», «Обзора литературы», главы «Материалы и методы исследования», главы «Результаты собственных исследований», включающей 7 подглав.

Результаты исследования изложены на 282 страницах, иллюстрированы 24 рисунками, 51 таблицами. Список литературы включает 335 источников, из них российских – 182, иностранных – 153, преимущественно за последние 5 лет.

## ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### I.1 История изучения инфекционных заболеваний, вызываемых риккетсиями и коксииеллами

Риккетсиозы сыграли значительную роль в истории мировой цивилизации. Именно они поразили более 30 миллионов человек в обеих мировых войнах, в результате чего погибло около 3 миллионов человек [89, 100, 187, 213, 273]. Постоянное расширение ареала риккетсиозной пятнистой лихорадки и утяжеление ее симптомов свидетельствуют о сильной связи риккетсиозных заболеваний с мировыми изменениями в экологической среде, на которые в значительной степени повлияла деятельность человека.

Существенные изменения в экологической сфере способствовали повышению адаптивности риккетсиозных агентов и приобретению ими новых свойств, что привело к возвращению старых и появлению новых риккетсиозов в группе трансмиссивных болезней [126, 133].

Термин «риккетсии», введенный Н. da Rocha-Lima, объединяет обширную группу грамотрицательных микроорганизмов, имеющих общие свойства – это облигатные внутриклеточные паразиты, обладающие рядом особенностей в строении, размножении и биохимических свойствах, не растущие на питательных средах и распространяющиеся через кровососущих членистоногих — переносчиков инфекции [144,187].

Резервуаром риккетсий большей частью являются дикие животные, (особенно грызуны), у которых инфекция, как правило, протекает бессимптомно; клещи, у которых возможна трансовариальная передача риккетсий (из поколения в

поколение). Длительное нахождение резервуара инфекции в природе обуславливает природную очаговость большинства риккетсиозов [37].

История изучения клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) началось с 1909 г., когда Н.Т. Ricketts при изучении пятнистой лихорадки Скалистых гор, обнаружил в крови больных и клещах-переносчиках возбудителя, оказавшегося первым известным представителем риккетсий [180, 187].

Эндемичное распространение КПЛ по всему миру привело к появлению различных местных и региональных названий. В медицинской литературе многие КПЛ встречаются под разными наименованиями: *R. rickettsii*, возбудитель пятнистой лихорадки скалистых гор; *R. akari*, возбудитель риккетсиозной оспы; *R. soproii*, возбудитель средиземноморской пятнистой лихорадки; Бутонезная лихорадка; лихорадка Туниса; Марсельская лихорадка; Кенийская лихорадка; Африканский тиф; Израильская пятнистая лихорадка; Индийский клещевой тиф [49, 89, 135, 181, 187].

Впервые марсельская лихорадка была описана в Тунисе в 1910 году А. Конором и А. Брюш под названием «тунисская пятнистая лихорадка». В 1925 году Д. Ольмер и Ж. Омер предположили, что это заболевание передается с помощью собачьих клещей. В 1927 году Ж. Пьере обнаружил характерный для болезни первичный аффект и дал ей название «марсельская лихорадка». Одна и та же инфекционная болезнь, под другими названиями была описана в Италии, Португалии, Японии, Израиле, Африке и др. В 1979г. в Италии было зарегистрировано 864 случая марсельской лихорадки, хотя имелись опасения, что реальное число случаев значительно выше.

С развитием молекулярной диагностики стала возможна видовая идентификация риккетсий. С 1984 года были выделены и идентифицированы "новые" патогенные виды, особенно в группе риккетсиозных пятнистых лихорадок. На сегодняшний день известно 28 серотипов и множество новых подвидов.

Помимо патогенных риккетсий и тех, которые предположительно являются патогенными для человека, были выделены и идентифицированы многочисленные

клещевые риккетсии, патогенный потенциал которых в настоящее время неизвестен, с предположениями, что спектр патогенных человеческих риккетсий может продолжать расширяться [136, 187].

Согласно новым классификациям, риккетсии подразделяются на группы на основе серологических и молекулярных методов исследования.

Stothard и Fuerst в 1998 г. предложили выделять предковую группу, предшествующую разделению риккетсий на группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) и сыпного тифа (СТ).

В соответствии с критериями идентификации новых риккетсий в настоящее время «List of Prokaryotic names with Standing Nomenclature – Genus *Rickettsia*» включает в себя 28 видов риккетсий, 14 из которых дополнили список за последние 20 лет: *R. R. Aeschlimannii* (1997), *R. africanae* (1996), *R. asiatica* (2006), *R. felis* (2001), *R. heilongjiangensis* (2006), *R. Helvetica* (1993), *R. honei* (1998), *R. hoogstraalii* (2010), *R. Japonica* (1992), *R. massiliae* (1993), *R. peacockii* (1997), *R. raoultii* (2008), *R. slovacica* (1998), *R. tamurae* (2006). К риккетсиям группы СТ отнесены два вида риккетсий – *Rickettsia prowazekii* и *R. typhi*, к группе предшественников – *R. canadensis*, *R. Bellii* и *Candidatus R. Tarasevichiae* [181].

Требования к определению вида риккетсий усложнились с появлением молекулярно-биологических методов идентификации [49, 132]. На сегодняшний день генетическая идентификация включает в себя определение последовательности гена 16S рибосомальной РНК (*rrS*), *gltA*, протеинов *ompA*, *ompB*, гена *D*. Принадлежность к роду *Rickettsia* определяет гомология с генами 16S рибосомальной РНК и *gltA* с одним из 20 известных штаммов (изолятов) риккетсий более 98,1 и 86,5%, соответственно. Для риккетсий группы С.Т. (*R. prowazekii* и *R. typhi*) необходимо иметь гомологию по генам *rrS*, *gltA*, *ompB* и гену *D* с обеими названными риккетсиями, превышающую 99,4, 96,6, 92,4 и 91,6% соответственно. Виды группы РПЛ должны иметь ген *ompA* и отвечать двум из четырех критериев: гомология по генам *rrS*, *gltA*, *ompB* и гену *D* с одним из представителей этой группы, превышающая 98,9, 92,7, 85,8 и 82,2% соответственно [4, 130, 144, 181, 205].

Ранее считалось, что риккетсии представлены 3 родами: *Rickettsia*, *Coxiella* и *Rochalimaea*. Однако применение молекулярно-биологических методов привело к описанию новых видов риккетсий, включая патогенных для человека, а подходов молекулярной филогении – к реклассификации на всех таксономических уровнях в порядке *Rickettsiales* [181].

В результате порядок *Rickettsiales* сохранил свое место в классе *Alphaproteobacteria*, но реклассификация коснулась некоторых родов его представляющих и отдельных видов бактерий. Первоначально *Coxiella burnetii* из порядка *Rickettsiales* была перемещена в класс *Gammaaproteobacteria* [329], в порядок *Legionellales*, семейство *Coxiellaceae* и образовала род *Coxiella*, к которому можно отнести и невалидный пока вид *C. cheraxi* [314]. Далее представители родов *Rochalimaea* и *Grahamella* были помещены в род *Bartonella*, перемещенный из порядка *Rickettsiales* [135, 144, 187].

Представители рода *Rickettsia* вызывают три основные группы риккетсиозов [68]:

1. Группа клещевых пятнистых лихорадок (наиболее древняя группа) [56, 99, 111, 144, 180]. Риккетсии, вызывающие эти болезни, характеризуются наличием общих антигенов. Для них характерны и признаки экологической общности — это природно-очаговые инфекции, резервуаром которых являются иксодовые (гамазовые) клещи, а также дикие и домашние животные [134, 144].

2. Группа вшино-блошиного сыпного тифа. Она включает генетически и серологически близкие, но экологически и эпидемиологически различные заболевания [134, 144].

3. Представители этой группы вызывают ряд заболеваний, таких как лихорадка Цуцугамуши, или японская речная лихорадка, вызываемая *R. tsutsugamushi*. Источником и переносчиком являются клещи-краснотелки (трансовариальная передача риккетсий) [180].

Учение о риккетсиях и риккетсиозах, благодаря работам многих отечественных и зарубежных исследователей, в Российской Федерации приведено в стройную систему. Важную роль в этом отношении имеют труды академика П.Ф.

Здродовского и его школы. Существенный вклад в развитие риккетсиологии в нашей стране внесла академик РАМН Ирина Владимировна Тарасевич [179].

История выделения Астраханской риккетсиозной лихорадки, как самостоятельного заболевания, начинается с середины 70 годов прошлого века. На протяжении нескольких лет заболевание регистрировалось под диагнозом ОРВИ с экзантемой, с 1982 г. как вирусная экзантема неуточненной этиологии. К 1988-89 годам прошлого столетия у инфекционистов уже имелись основания предположить риккетсиозную природу ранее неизвестного заболевания. Было установлено сокращение сроков выздоровления при лечении антибиотиками тетрациклинового ряда и левомицетином [36].

В 1989 г. в лаборатории экологии риккетсий НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН было проведено серологическое обследование проб крови от 12 больных Астраханской лихорадкой с экзантемой в РСК по методу Физе, в 8 случаях обнаружены антитела к риккетсиям группы клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ). Окончательно этиология Астраханской пятнистой лихорадки была установлена в конце 1989 г. Результаты исследования демонстрировали наибольшую генетическую близость с Израильской пятнистой лихорадкой. Позднее был идентифицирован возбудитель – им оказалась *R. conori* подвид *caspiens*. В период с 1983 по 1997 г. в Астраханской области было зарегистрировано 1378 больных этой инфекцией. Как самостоятельное заболевание Астраханская риккетсиозная лихорадка (АПЛ) была описана в 1991 г. [36]. С периода идентификации *R. Conori*, подвида *caspiensis*, заболеваемость АПЛ в АО остается стабильно высокой [148, 150].

На протяжении всех лет наблюдения за природно-очаговым риккетсиозом отмечается цикличность заболеваемости АПЛ: подъемы, после двухлетнего спада. В последние годы отмечается четкая тенденция к утяжелению течения АПЛ [27, 82].

Если в период с 1989 по 1994 г. соотношение тяжелых форм к среднетяжелому было 16/401 (0,03), то в период с 2011 по 2020 год оно стало 135/1858 (0,07). При этом растет число тяжелых случаев АПЛ, с возникновением

специфических осложнений, летальным исходом. На сегодняшний день процент тяжелого течения АПЛ – 7,26% (летальность при тяжелом течении 20,7%)

На современном этапе достаточно подробно описана и обсуждена клиника, диагностика, разработана классификация, предложены схемы лечения, изучены иммунопатогенетические и гемокоагуляционные нарушения при АПЛ [1, 22, 34, 40, 151].

С учетом утяжеления симптомов АПЛ в последние годы, актуальным является разработка прогностических алгоритмов тяжелого течения и осложнений АПЛ, позволяющих своевременно управлять лекарственной терапией и повышать качество оказания медицинской помощи данной категории больных.

Q-лихорадка (кокциеллез; лихорадка Ку) – классическое зоонозное заболевание, имеющее повсеместное распространение, за исключением Антарктиды и, возможно, Новой Зеландии [103, 182, 184, 237].

В медицинской литературе кокциеллез встречается под названиями австралийский Ку-риккетсиоз, квинслендская лихорадка, лихорадка скотобоен, среднеазиатская лихорадка, Q fever (англ.), Q fieber (нем.), Q fiebra (исп.), di febbre Q (итал.) [102].

Возбудитель Q-лихорадки обладает рядом общих физиологических и морфологических свойств с представителями рода *Rickettsia*, что объясняет существовавшую ранее (до 1981 г.) классификацию возбудителя *S. Burnetii*, как представителя семейства *Rickettsiaceae*, порядок *Rickettsiales*. Дальнейшие филогенетические исследования, основанные на анализе гена 16S рибосомальной РНК, позволили пересмотреть эту классификацию и переместить *S. burnetii* в порядок *Legionellales*, группу *Gamma*proteobacteria [121].

История изучения кокциеллеза начинается с 1933 г., когда в Австралии, в г. Брисбен (штат Квинсленд) врачи обратили внимание на лихорадку, часто встречающуюся среди работников скотобоен и мясных фабрик. В 1937 г. Е. Х. Деррик после подробного изучения этого заболевания и клинического описания присвоил ему название Ку-лихорадка (по первой букве английского слова «query» – неясный, неопределенный) [102].



В том же году Ф. Бернету и М. Фримену удалось выделить и изучить возбудителя КЛ, который был отнесен к риккетсиям нового типа из-за его способности проходить через бактериальные фильтры, что было не свойственно риккетсиям. Е. Х. Деррик предложил назвать выделенный возбудитель – *Rickettsia burnetii*, тем самым подчеркнув заслугу Ф. Бернета в изучении этиологии коксиеллеза [102]. В 1940 г. возбудитель *R. burnetii* был выделен из крови сумчатых грызунов и из паразитирующих на них клещей, а немного позднее в сыворотке крупного рогатого скота были обнаружены специфические антитела к новому возбудителю [102,105].

Первичный резервуар *S. burnetii* в природе – многие виды копытных, мелких млекопитающих и птиц, а также клещи различных видов, вторичный – животные в окружении человека [21]. Заражение человека, как правило, происходит воздушно-пылевым путем. В 90% случаев острая манифестная форма инфекции протекает как гриппоподобное заболевание легкой или средней тяжести. В последние годы в научной среде обсуждаются клинические примеры тяжелого течения острого коксиеллеза и осложнений хронического [103, 110].

Идентификация коксиеллеза позволила установить инфекционную природу многих заболеваний. Кроме того, было установлено, что имеют место случаи как спорадической, так и эпидемиологической заболеваемости. В Европе первые случаи лихорадки Ку стали регистрироваться с 1940 года, преимущественно на Балканском полуострове. Позднее случаи данной инфекции стали диагностироваться в странах Европы, Азии, Америки и Африки [21, 262]. На территории бывшего Советского Союза, первые случаи коксиеллеза были зарегистрированы в Узбекской АЭССР под названием «термезская лихорадка». С 1957 года ведется официальный учет заболеваемости лихорадки Ку, представленной преимущественно спорадическими случаями.

Самая крупная вспышка коксиеллеза была зарегистрирована в Нидерландах в 2007–2010 гг., во время которой заболело свыше 4000 человек, около 50% из них были госпитализированы [210]. Наблюдается диспропорция между количеством серопозитивности к *S. burnetii* среди людей и сельскохозяйственных животных и

частотой регистрации КЛ в США, Болгарии, Франции, Германии и Нидерландах [229].

*S. burnetii* отличается исключительно высокой контагиозностью при низкой вирулентности. Возбудитель лихорадки Ку не может размножаться и расти вне клеток организма теплокровного хозяина. Однако при неблагоприятных условиях он формирует спороподобную, максимально устойчивую во внешней среде форму. Еще одной формой адаптации *S. Burnetii* является способность длительного персистирования *in vivo* [47, 105].

Заболевание имеет различные пути и механизмы передачи возбудителя. *S. burnetii* необычайно устойчива к воздействиям окружающей среды, различным физическим и химическим факторам, в т. ч. температурным режимам и воздействию дезинфицирующих средств.

По данным Роспотребнадзора (АО) на протяжении многих лет наибольший показатель заболеваемости лихорадки Ку по Российской Федерации отмечается в Астраханской области, что, вероятно, свидетельствует о наличии устойчивого природного и антропоургического очага данной инфекции в нашем регионе [9,57]. Заболевание регистрируется постоянно в течение года с равномерным подъемом в весенне-летний период.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), код заболевания – А78. Лихорадка Ку. Современное научное название коксиеллез.

В современный период установлено широкое распространение сочетанных природных очагов риккетсиозов [60, 84], имеющих общие ареалы и переносчиков возбудителей, что служит причиной выявления нескольких патогенов в одном переносчике и проявления микст-патологии у населения [102, 178].

Н.В. Рудаковым и В.К. Ястребовым предложено понятие «сочетанный природный очаг», согласно которому «Сочетанный природный очаг – это такой очаг, в котором имеются условия для совместной циркуляции различных возбудителей болезней, обеспечивающиеся наличием общей паразитарной системы» [136].

С точки зрения предложенного понятия, Астраханская область является оптимальным природным очагом, где имеются общие паразитарные системы с идентичными переносчиками. Наиболее часто в качестве сочетанной инфекционной патологии регистрируется сочетание АПЛ с коксиеллёзом, лихорадка Западного Нила (ЛЗН) с коксиеллезом. Сочетание двух и более нозологических форм инфекционных заболеваний зачастую искажает клиническую картину, утяжеляет симптоматику и создает определенные трудности в дифференциальной диагностике. В связи с чем, нам представилось актуальным изучать АПЛ и коксиеллез совместно. Поскольку филогенетическое родство двух возбудителей, общность патогенеза, тропность к эндотелию микроциркуляторного русла, схожесть начального периода заболевания и возможность сочетанного инфицирования вносят свои коррективы в диагностику и тактику лечения таких больных, формируя определенную проблему регионального здравоохранения.

## **1.2 Особенности патогенеза клещевых пятнистых лихорадок и коксиеллеза**

Патогенная последовательность событий, возникающих при риккетсиозной и коксиеллезной инфекции, начинается с проникновения возбудителей, при укусе зараженных клещей, или втирания зараженной риккетсиями или коксиеллами эндолимфы клеща через поврежденную дерму.

В настоящее время хорошо установлено, что патогенные риккетсии преимущественно инфицируют эндотелиальные клетки сосудов, выстилающие сосуды малого и среднего калибра, во время инфицирования [191].

При естественных путях заражения человека риккетсиями группы сыпного тифа через расчесы кожи или коксиеллами Бернета аэрогенным путем достаточно нескольких (не более 10) частиц жизнеспособного возбудителя, чтобы вызвать

заболевание. Заражение клещевыми риккетсиозами и лихорадкой цуцугамуши реализуется более сложным механизмом - при укусе клеща или присосавшейся к коже человека личинки, путем многократного впрыскивания инфицированной слюны клеща в сосочковый и дермальные слои кожи.

По мнению Walker D.H., Hudnell S.D., Sinyavsky V.K исходными клетками-мишенями инфекции являются клетки CD68 + (макрофаги и / или дендритные клетки) [324].

Однако Badyaga S., Bruki P считают, что мононуклеарные фагоциты представляют собой второстепенную мишень при диссеминированной инфекции, но являются основными типами клеток, инфицированных риккетсиями в струпе, где членистоногие инокулируют риккетсии в дерму кожи [191].

Все риккетсиозы, в том числе и их хронические формы при коксиеллезе и бартонеллезе, сопровождаются выраженными повреждениями артериол, венул, капилляров [142, 94, 243].

Даже при такой относительно доброкачественной болезни, какой считается марсельская лихорадка, возбудитель был обнаружен методом иммунофлюоресценции в эндотелии сосудов мозга, мягкой мозговой оболочке, клубочковых артериолах и капиллярах почек, почечных артериях и венах, артериях и капиллярах миокарда, альвеолярных капиллярах легких, поджелудочной железы, артериолах селезенки и кожи [120, 168, 191, 297]. Риккетсии обнаруживались в выстилающих клетках печени, макрофагах селезенки и лимфатических узлов, кровеносных сосудах еще сохранившей свою жизнеспособность зоны пальцев, ампутированных как осложнение риккетсиоза [131, 235, 322]. Специфические поражения носили фокусный характер, с явлениями некроза эндотелия мелких сосудов и формированием гранулем, аналогичных узелкам Попова при эпидемическом сыпном тифе [232, 260, 333].

Эндотелий сосудов, изученный в конце девятнадцатого века, не смотря на простое строение, представляет собой высокоразвитую и динамичную систему, которая не только действует как барьер между внесосудистыми и внутрисосудистыми тканями, но и активно регулирует критически важные

физиологические функции, включая поддержание и регулирование проницаемости сосудов, заживление ран, экстравазацию лейкоцитов, и сохранение равновесия между факторами тромбообразования [70, 141, 145, 169].

Именно клетки эндотелия сосудистого русла являются теми клетками-мишенями, в которые внедряются риккетсии и коксииеллы с развитием инфекционного процесса на клеточном уровне [16, 96, 97, 98]. По мнению Walker T.S., Winkler H.H. жизнеспособность инвазивных бактерий и метаболическая активность клеток эндотелия являются необходимыми условиями для внутриклеточного поглощения риккетсий, так называемого «индуцированного фагоцитоза» [326, 327].

Риккетсии КПЛ обладают двумя хорошо изученными, поверхностными белками, известными как OmpA и OmpB. Причем установлено, что белок OmpA не обнаруживается у риккетсий группы тифа.

Первоначально OmpA идентифицировался как белок, критически важный для адгезии *R. Rickettsii* к клеткам-мишеням [289]. Другие предполагаемые риккетсиальные адгезины, кодируемые геном Adr1 (RC1281) у *R. Conorii* и Adr2 (RP828) у *R. prowazekii*, были впоследствии идентифицированы с помощью протеомного анализа [289].

Исследования последних лет выявили, по крайней мере, 17 поверхностных клеточных антигенов, кодирующих белки, похожие на белки-аутотранспортеры, участвующие в риккетсиозной адгезии к рецепторам клетки-хозяина [191]. Четыре из них - Sca0 (OmpA), Sca1, Sca2 и Sca5 (OmpB) играют важную роль в риккетсиозной адгезии и / или инвазии [191, 207]. Sca1 является адгезином *R. Conorii* для прикрепления к эпителиальным и эндотелиальным клеткам млекопитающих, но не играет роли в инвазии [292].

Sca2 экспрессируется в *R. Conorii* и является консервативным среди многих видов КПЛ, участвует в опосредовании взаимодействий с клетками-мишенями [2191, 205]. Sca2 в *R. Parkeri* играет роль форминподобного медиатора актиновой подвижности, указывая на то, что некоторые из бактериальных белков Sca могут взаимодействовать с белками хозяина, способствуя выживанию риккетсий [205,

240]. Белок Sca4 риккетсий совместно локализуется с винкулином в клетках в месте фокальных адгезий, а также связывает и активирует винкулин через два сайта его связывания, которые идентичны у всех видов риккетсиоз [278].

По данным Chan Yu.G., Cordwell M.M., Germanas T.M., в процессе интернализации риккетсий участвуют процессы клатрин и кавеолин-2-зависимого эндоцитоза [206].

Установлено, что OmpA-опосредованная риккетсиальная адгезия к эндотелию зависит от его взаимодействия с интегринами  $\alpha_2\beta_1$  на поверхности клеток эндотелия. Риккетсиозная адгезия во многом зависит от экспрессии OmpA [217, 243].

Именно множественные взаимодействия между риккетсиальными лигандами на их внешней мембране и белками эндотелия, выступающими в качестве специфических рецепторов, с активацией специфических сигнальных механизмов, имеют решающее значение для процесса внутриклеточного проникновения риккетсий [191].

Эксперименты на биологических моделях (различных клеточных культурах в том числе и эндотелиальных клетках человека, платяных вшах и белых мышах) позволили установить, что уже через 3-15 минут после заражения риккетсии прикрепляются к эндотелиальным клеткам и начинают процесс «заселения» или интернализации последних.

После внесения в культуру клеток *R. conopii* 60% корпускул либо прикреплялись к поверхности клеточных оболочек, либо через 3 минуты находились в фазе пиноцитоза [158]. Интернализация и перемещение во внутриклеточную вакуоль (фагосому) протекали незамедлительно: через 3 и 12 минут 40 и 90% внесенных в культуру корпускул возбудителя были локализованы во внутриклеточной вакуоли, а часть из них (до 45%), к 12 минутам, уже становилась свободной и перемещалась в цитозоль клетки [257].

По данным ряда авторов риккетсии, вероятно, используют специфические мембранолитические белки, гемолизин С и фосфолипазу D, кодируемые генами

tlpC и pldA для быстрого разрушения фагосомных мембран и получения доступа к цитозолю хозяина [284, 330].

Попав внутрь клетки риккетсии, вызывающие КПЛ образуют полярный актиновый хвост, который способствует их перемещению от клетки к клетке, и играет ключевую роль в распространении и патогенезе возникающих изменений. Направление движения регулируется белком синдрома Вискотта-Олдрича (WASP) RickA, который встречается у *R. conorii*, но не встречается у *R. prowazekii* [236, 241, 253].

Немало важная роль в процессе формирования иммунного ответа против риккетсий отводится дендритным клеткам костного мозга (BMDC). Как наиболее эффективные профессиональные антигенпрезентирующие клетки, BMDC играют решающую роль в преодолении врожденных и адаптивных иммунных ответов против риккетсиозных заболеваний. В отличие от других внутриклеточных патогенов, таких как *Leishmania*, риккетсии эффективно инфицируют дендритные клетки костного мозга (BMDC) [220]. После фагоцитоза риккетсии локализуются как в фагосомах, так и в цитозоле ДККМ, по сравнению с тем, чтобы оставаться в свободном цитозоле эндотелиальных клеток. Различное внутриклеточное расположение риккетсий, как в цитозоле, так и в вакуолях в BMDC может быть основой процессинга и презентации риккетсиозного антигена как CD4, так и CD8 Т-клеткам через пути Th-II и Th-I, соответственно.

Доказано, что *R. Conorii* управляет созреванием BMDC, которые активируют как наивные CD4, так и CD8 Т-клетки посредством стимуляции FNO- $\alpha$  (Сигнал 1), костимулирующих молекул (Сигнал 2) и цитокинов (Сигнал 3). Дендритные клетки, инфицированные риккетсиями, активируют наивные CD8 Т-клетки *in vitro*. Адоптивный перенос ДК, стимулированных риккетсиями, обеспечивает защиту хозяина от тяжелого заражения, за счет повышенной активности CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и клеток – киллеров [239, 246, 271].

На примере различных риккетсии сыпнотифозной группы и группы пятнистых лихорадок прослежено, что интенсивное внутриклеточное размножение частиц возбудителя приводит к переполнению клетки-мишени риккетсиями, она

становится отечной, увеличивается в размерах и затем отторгается в просвет кровеносного сосуда, либо стенка ее разрушается *in situ* [2, 143].

Деструкция отдельных клеток-мишеней неизбежно сопровождается вовлечением в процесс новых участков эндотелия сосудистого русла и перивазального пространства вследствие параллельного инфицирования интактных клеток через межклеточные щели [144]. Процесс незамедлительно распространяется по сосуду и постепенно в его сплошном эндотелиальном покрове формируются очаги деструктивно-пролиферативных изменений с воспалительной инфильтрацией прилегающей периваскулярной ткани [100]. Развивается универсальный панвакулит, с бородавчатыми разрастаниями эндотелия и деструктивно-тромботическими поражениями, наиболее яркими при эпидемическом сыпном тифе, тяжелых случаях пятнистых клещевых риккетсиозов, а также хроническом кокциеллезе [103, 202].

Измененные участки эндотелия становятся локусами краевого стояния лейкоцитов, диапедеза эритроцитов и выпотевания форменных элементов, белков и электролитов в околосоудистое пространство, а также местами адгезии тромбоцитов и формирования тромбов. Снижается синтез тромбомодулина, запаздывается высвобождение фактора Виллебранда, происходит активация секреции и агрегации тромбоцитов и простаглицлина. Нарушение баланса факторов коагуляции в их равновесном состоянии в сочетании с повреждениями целостности сосудистых стенок приводят к повышенному тромбообразованию [94, 98]. Клиника поражения, соответственно, определяется величиной просвета затронутого коагуляцией участка сосуда и местом его расположения в общей сосудистой сети организма.

При хронической форме кокциеллезного процесса происходят внутрисосудистые изменения, при которых на первый план выступают симптомы функционального нарушения того органа или ткани, в котором морфологически процесс наиболее выражен: сердечная недостаточность при эндокардите или печеночная — при гепатите [94, 97].



Остро возникающие нарушения микроциркуляции при риккетсиозах образуют основу для формирования сыпи, которая прогрессирует от пятен до макулопапул с накоплением интерстициального отека, а затем в петехиальные поражения с экстравазацией крови вокруг наиболее интенсивно инфицированных сетей микроциркуляции [297].

В легких эта последовательность событий приводит в наиболее тяжелых случаях к интерстициальной пневмонии, некардиогенному отеку легких и диффузному альвеолярному повреждению [118, 323].

В центральной нервной системе риккетсиозный менингоэнцефалит представляет собой периваскулярные инфильтраты CD8 и CD4 Т-клеток и макрофагов, классически называемых «глиальными узелками» в нейроглии, а также присутствующих в субарахноидальном пространстве [200, 212, 297].

В некоторых тяжелых случаях возникают микроинфаркты и периваскулярные кровоизлияния, особенно в белом веществе [294, 301, 304].

В печени наблюдается васкулит в портальных триадах и множественные случайно распределенные небольшие очаги гепатоцеллюлярной гибели и лимфоцитарного воспаления, связанные с умеренно повышенным уровнем печеночных ферментов и, в некоторых случаях, гипербилирубинемией, но массивного некроза печени и печеночной недостаточности не возникает [297].

Очаговые поражения в стенке желудочно-кишечного тракта, желчного пузыря и поджелудочной железы также носят локальный характер [297].

Острое повреждение почек обычно является результатом преренальной азотемии, связанной с гиповолемией и, в редких случаях, с острым некрозом канальцев [326].

В сердце проявляются интерстициальные лимфогистиоцитарные инфильтраты без некроза сердечных миоцитов, что согласуется с соответствующей защитой клетки-хозяина от риккетсий, инфицирующих сердечную микроциркуляцию. Однако тяжелых последствий с возникновением летальных исходов не наблюдается [194, 275, 290, 297, 331].

Эндотелиальные клетки сосудов, основная функция которых заключается в поддержании гомеостаза сосудов, могут также рассматриваться с позиции ключевых иммунореактивных клеток, участвующих в защите человека и развитии воспалительной реакции, отчасти благодаря их способности самостоятельно синтезировать и секретировать многие факторы роста, цитокины, хемокины, молекулы адгезии и вазоактивные вещества, способные оказывать значительные аутокринные и / или паракринные эффекты на микрососудистые, а также другие функции клеток-мишеней [297, 332].

Внутриклеточные риккетсии способны в несколько раз усилить клеточные сигнальные каскады, ведущие к секреции цитокинов и хемокинов, в частности фактора активации тромбоцитов и фактора некроза опухолей, а также простагландина  $E_2$  [92]. Они рассматриваются как существенный эффектор экспрессии данных кининов из клеток эндотелия и свободных макрофагов [33, 106].

Инфекция эндотелиальных клеток сосудов *R. Rickettsii* и *R. Conorii* приводит к активации NF- $\kappa$ B и p38 митоген-активируемой протеинкиназы, способствуют индуцированной экспрессии протромботических, проадгезивных и провоспалительных генов, отличительных черт «активации эндотелия» [44, 55, 170].

Первоначально идентифицированные для роли в противовирусной защите интерфероны являются ключевыми сигнальными цитокинами, направленными на активацию и ингибирование врожденных и адаптивных иммунных ответов.

Было установлено, что IFN- $\gamma$  обладает потенцирующим действием на ингибирование роста *R. conorii* с помощью TNF- $\alpha$  в клетках [325]. IFN- $\gamma$  играет защитную роль в защите хозяина при инфицировании чувствительных линий мышей видами *Rickettsia* [326]. Имеющиеся данные также указывают на то, что ранние иммунные ответы во время инфекции *R. Conorii* которые опосредуются НК-клетками, по-видимому, регулируются IFN- $\gamma$  [196].

Активация риккетсии запускает селективную и дифференциальную активацию белков STAT в эндотелии сосудов [298], а также поддерживает

предположение о том, что как IFN- $\beta$ , так и STAT1 препятствуют репликации риккетсиоза.

Механизм защиты риккетсий от распознавания и фагоцитоза до конца не изучен. На модели пятнистого риккетсиоза на мышах было показано, что IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , происходящие из макрофагов, НК-клеток и Т-лимфоцитов, стимулируют выработку оксида азота в эндотелиальных клетках, который отвечает за антириккетсиозную активность [68, 315, 325]

Fc-зависимая опосредованная антителами защита эндотелия и макрофагов от инфицирования *R. conopii* происходит за счет захвата риккетсий внутри фагосомы и результирующего фаголизосомного процессинга, опосредованного оксидом азота, активными формами кислорода и дефицитом L-триптофана [222].

При активации иммунными стимулами, такими как TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и RANTES, или посредством Fc-зависимого действия антител, эндотелиальные клетки и макрофаги человека вызывают внутриклеточное уничтожение риккетсий [297].

Ряд исследований показали, что тяжесть риккетсиозных заболеваний четко коррелирует с тем, могут ли эти риккетсии выживать и размножаться в макрофагоподобных клетках человека [298].

Также было установлено, что при тяжелой риккетсиозной инфекции риккетсии активируют и дифференцируют Т-клетки CD4 как в защитные IFN- $\gamma$ , продуцирующие Th1-клетки, так и в регуляторные Т-клетки, продуцирующие CD4 + CD25 + IL-10. Эти индуцибельные Т-регуляторные клетки подавляют защитный ответ и могут способствовать тяжелому течению риккетсиоза с развитием летальных исходов [298].

Далее к нарушениям в иммунной системе добавляется накопление продуктов перекисного окисления, апоптоза и аутолиза остатков отторгнутых и потерявших жизнеспособность клеток эндотелия. Нарастающая концентрация продуктов распада клеток в общее сосудистое русло в конце концов превышает детоксикационную возможность печени и усугубляет расстройства выделительной функции почек, также вовлеченных в патогенетический процесс [183, 274].

Патогенез кокциеллеза, в отличие от риккетсиоза КПЛ имеет свои особенности. Размножение *S. burnetti* происходит не только в эндотелии сосудов, но и в гистиоцитах и макрофагах ретикулоэндотелиальной системы [261, 303].

Возбудитель может длительно персистировать в организме человека, что объясняет возможность развития при кокциеллезе затяжного и хронического течения. Рядом исследований установлено паразитирование *S. burnetti* в лейкоцитах и тромбоцитах крови, что возможно объясняет способность *S. burnetti* к длительному персистированию и развитию гемокоагуляционных нарушений [98,303].

Патогенез кокциеллеза можно представить в виде последовательных, сменяющих друг друга фаз. Первая фаза патогенеза – это фаза внедрения, когда возбудитель проникает в организм человека через слизистые покровы или кожу. В крови кокциеллы обнаруживаются уже через 4 часа после заражения. Эту фазу патогенеза правильнее всего называть первичной, или малой риккетсиемией. Вторая фаза – это фаза диссеминации *S. burnetti* в паренхиматозные органы. В эпителий, нервную и мышечную ткани кокциеллы не проникают и, как правило, не повреждают эти органы [76, 134]. В фагоцитирующих клетках возбудитель находит условия для размножения. Далее следует фаза вторичной или большой риккетсиемии и токсикоза. Завершающая фаза патогенеза – это фаза аллергии, слабо выраженная при остром и более выраженная при затяжном и хроническом течении болезни [74, 76].

По мнению авторов, в результате длительного паразитирования возбудителя в организме развивается аллергия как следствие сенсibilизации продуктами метаболизма кокциелл и веществами, образующимися при их лизисе [67]. При остром же течении болезни участие аллергического компонента, прежде считавшегося бесспорным, вызывает сомнение, причем даже в патогенезе обострения инфекции [72]. В то же время ряд авторов в своих работах говорят о развитии антифосфолипидного синдрома, как проявлении реакции гиперчувствительности замедленного типа, образования аутоантител и повреждения внутренних органов [269].

Немало важной особенностью патогенеза коксиеллеза является образование циркулирующих иммунных комплексов [72]. При этом исход болезни напрямую зависит от особенностей иммунитета. При развитии стойкого напряженного иммунитета наблюдается полное выздоровление больных, а при слабом иммунитете, сопровождающемся длительной персистенцией возбудителя, формируются затяжных и хронических форм коксиеллеза. По данным зарубежных авторов при хроническом коксиеллезе наиболее часто повреждается сердечно-сосудистая система [185, 202].

Общее направление морфологических изменений при различных риккетсиозах и коксиеллезе несколько отличается по своей выраженности, но имеет одну и ту же основу, что и определяет неспецифичность манифестных проявлений при этих инфекционных заболеваниях, особенно в их начальном периоде.

### **1.3 Современные клинико-эпидемиологические и патогенетические особенности Астраханской пятнистой лихорадки**

Астраханская пятнистая лихорадка (АПЛ) – острое природно-очаговое заболевание риккетсиозной этиологии с трансмиссивным механизмом передачи, протекающее с лихорадкой, симптомами интоксикации, характерной сыпью и поражением органов и систем [41]. С начала 70-х годов прошлого столетия в Астраханской области регистрировались случаи лихорадочного заболевания неясного генеза, протекающего с сыпью, которое первоначально расценивали как «вирусную экзантему». Большая часть заболевших ежегодно регистрируется в Красноярском районе Астраханской области, прилегающем к газоперерабатывающему комплексу, выбросы которого оказали влияние на

местную иксодофауну и привели к техногенной трансформации природного очага в антропоургический [22]. Эпидемиологическая ситуация, сложившаяся на территории Астраханской области, свидетельствует о расширении природного очага АПЛ. Если в 1970-е годы прошлого столетия в начале выявления АПЛ эндемичным был только Красноярский район, то в 1999 г. она была зарегистрирована в 10 из 11 сельских районов и городе Астрахани. С 2013 года все районы Астраханской области вовлечены в эпидемический процесс [149].

В настоящее время достоверно известно, что риккетсии проникают в организм при укусе клеща, который попадает на человека с собаки, ежа или других животных. Установлено, что основным эпидемиологически значимым фактором в очагах АПЛ является постоянная и достаточно высокая пораженность собак клещом *Rhipicephalus rufilio*, являющимся основным резервуаром и переносчиком риккетсий [36]. На человека клещи могут переползать с собак, с поверхности почвы и растений. Заразность клеща пожизненная с трансвариальной передачей инфекта. Механизм передачи инфекции трансмиссивный, возможно заражение контактным путем при попадании гемолимфы раздавленного клеща, нимфы или личинки на слизистые оболочки глаз, носа, при втирании или через аэрозольную взвесь.

Естественная восприимчивость АПЛ всевозрастная. Заболевание сезонное – первые случаи начинают регистрироваться в апреле, единичные случаи наблюдаются и в октябре, пик заболеваемости приходится на июль-август, что связано с возрастанием численности клеща в это время [38, 41].

Несмотря на значительные достижения в изучении АПЛ, многие вопросы патогенеза и диагностики заболевания остаются до конца невыясненными.

По результатам многолетних наблюдений за АПЛ, с момента идентификации возбудителя, в период с 1970 г. по 1997 г., учитывая благоприятное течение риккетсиоза, профессором Галимзяновым Х.М. (1997 г.) была предложена клиническая классификация АПЛ. По периодам заболевания выделялись: инкубационный, начальный (доэξανтематозный), разгара (эξανтематозный) и реконвалесценции; по степени тяжести: легкое, среднетяжелое и тяжелое; по течению: неосложненное и осложненное. Среди осложнений были выделены:

артериальная гипотензия (коллапс), инфекционно – токсический шок, пневмония, бронхит, гепатит, миокардит, лимфангит, флебит, токсическая энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения.

Профессором Галимзяновым Х.М. было установлено, что инкубационный период колеблется от нескольких дней до месяца, составляя чаще всего 1-2 недели [36].

Граница между инкубационным и начальным периодом - появление лихорадки – всегда бывает выражено четко, хотя так называемый «первичный аффект», который можно считать первым признаком болезни, формируется значительно раньше [36].

Первичный аффект представляет собой участок воспаления в виде безболезненного инфильтрата, размером от 5-6 мм до 8-10 мм с некрозом в центре, покрытым светло – или темно – коричневой корочкой [36]. Этот местный процесс является следствием развития и размножения риккетсий с выделением ими токсина. Он обнаруживается при тщательном осмотре у половины больных и локализуется в большинстве случаев – на коже нижних конечностей, в основном на коленях, несколько реже – на коже туловища, и в единичных случаях – на шее, голове. Первичный аффект преимущественно одиночный. Его образование не сопровождается какими – либо субъективными ощущениями. Первичный аффект – розовое пятно, иногда на приподнятом основании, от 5 до 15 мм в диаметре. В центральной части пятна первоначально возникает точечная эрозия, довольно быстро покрываемая геморрагической корочкой темно – коричневого цвета. Дальнейшая эволюция первичного аффекта проявляется постепенным угасанием яркости воспалительной окраски, уменьшением отечности, завершаясь на 8-23 день точечной поверхностной атрофией на месте отторгнувшейся корочки [38].

Дефект кожи носит исключительно поверхностный характер без глубоких некротических изменений в дерме. Морфологически в первичном аффекте наблюдаются некротические повреждения эпидермиса, нейтрофильные микроабсцессы сосочкового слоя в состоянии распада. У каждого пятого больного с первичным аффектом отмечается регионарный лимфаденит. Лимфоузлы

небольших размеров, безболезненные, плотноэластичной консистенции, подвижные, не спаянные друг с другом [41].

Начальный (доэксантематозный период) АПЛ длится 2-6 дней. Он начинается с повышения температуры и появления чувства жара, головной боли, суставных и мышечных болей, снижения аппетита. Все эти явления прогрессивно нарастают: температура уже с первых суток болезни достигает уровня  $39^{\circ}\text{C}$  –  $40^{\circ}\text{C}$ , нередко отмечаются повторные ознобы, а увеличившаяся общая слабость, интенсивные артромиалгии приводят к снижению подвижности заболевших. Быстро усиливается головная боль, которая у некоторых больных становится мучительной и лишает их сна [38]. Иногда возникает головокружение, тошнота и рвота. У пожилых лиц лихорадке могут предшествовать продромальные явления в виде поспешно нарастающей слабости, разбитости, утомляемости, подавленности настроения. Лихорадочная реакция сопровождается умеренной тахикардией. В этот период отмечается увеличение размеров печени. Часто регистрируются явления склерита и конъюнктивита. Гиперемия слизистой оболочки задней стенки глотки, миндалин, дужек и язычка мягкого неба, которые в сочетании с жалобами на першение в горле и заложенность носа обычно расцениваются как проявления острого респираторного заболевания [38, 41].

Одним из выраженных симптомов интоксикационного синдрома у больных АПЛ является артромиалгия [36, 38, 41]. С самого начала заболевания и практически до конца клинического выздоровления больных беспокоят суставные боли (до 72%). Нередко боли в суставах, как в разгар заболевания, так и в периоде реконвалесценции, бывают сильно выраженные, даже мучительные. Боли в суставах могут быть любой локализации, но чаще всего в области коленных и голеностопных. В основном поражаются мелкие суставы. Суставы внешне не изменены. Чаще всего имеется двухсторонний характер поражения. Практически у всех больных АПЛ отмечается миалгия (до 92%). Особенно выражена миалгия на ногах, в области икроножных мышц. Иногда бывают выражены боли в области спины. Из-за выраженной артромиалгии у больных АПЛ отмечается гиподинамия



вплоть до обездвиженности заболевших, отмечается «шаткая походка» (до 14%) [1, 22, 36, 38].

На 3-7 день лихорадки появляется сыпь и болезнь переходит в период разгара, что сопровождается усилением симптомов интоксикации.

Сыпь имеет симметричный распространенный характер с локализацией на коже туловища (преимущественно переднебоковых отделов), верхних (преимущественно на сгибательных поверхностях) и нижних конечностях, включая ладони и подошвы. Сыпь на коже лица встречается редко, в случаях с более выраженной интоксикацией [23, 24, 36].

Экзантема обычно носит полиморфный характер: бывает представлена сосудистыми элементами (розеолами, эритемами), геморрагиями, папулами. Розеола обычно множественные, реже обильные, нешелушащиеся элементы, которые располагаются диффузно на коже туловища и конечностей, а порой на лице. Цвет розеол варьирует от бледно – розового до красного, размер - от 0,5 до 3 мм. Иногда возможно появление элевирующих (возвышающихся) розеол [36, 41]. При более тяжелом течении наблюдается слияние розеол из-за их обилия. Розеола нередко трансформируются в геморрагические пятна [15, 95]. Чаще всего подобный процесс протекает на коже нижних конечностей, несколько реже - на коже живота, боковых отделах туловища. При этом в центральной части пятна появляется более яркий по окраске участок, который постепенно занимает всю площадь розеолы, не выходя за пределы. Развивается диффузное геморрагическое пропитывание элемента [39,69, 95].

Помимо розеол при АПЛ регистрируются и папулы, в том числе ладоней и подошв. Папулы в основном распространенные с преимущественным расположением на коже бедер и боковых отделах туловища, симметричные, округлых очертаний, уплощенной полусферической формы, с четкими границами. Цвет папул варьирует от бледно – розового до бордового, нередко с синюшным оттенком [36, 41].

Геморрагическая сыпь типа пурпуры, реже — петехиальная, появляется на фоне розеолезной или папулезной сыпи, изредка возникает на неизменной коже.

Геморрагические элементы не склонны к слиянию, имеют четкие границы, округлую форму, чаще единичные, в более тяжелых случаях – множественные. Локализация геморрагий отмечается чаще всего на нижних конечностях, особенно голени, тыле и подошвы стоп, реже на коже живота и верхних конечностей [5, 15, 22].

Гистологически в элементах диссеминированной кожной сыпи в первые дни от ее появления имеются начальные признаки острого васкулита в виде нерезкого набухания эндотелия капилляров и артериол, диффузной умеренной инфильтрации их стенок гранулоцитами и лимфоцитами с примесью моноцитов, сопровождавшиеся небольшим отеком дермы. На высоте «цветения» сыпи распространенность и тяжесть поражения сосудов усиливается: значительно набухают клетки эндотелия, местами почти полностью закрывая просветы, нарастают диффузная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация и плазматическое пропитывание ШИК-положительными веществами стенок, инфильтрация периваскулярных пространств с явлениями межклеточного отека, очаговой зернистой дистрофии и экзоцитоза шиповатого слоя лимфоцитами и нейтрофильными гранулоцитами [5, 22, 36].

В случае геморрагического пропитывания розеол и папул в срезах обнаруживаются периваскулярные диапедезные кровоизлияния. В поздние сроки в геморрагических пятнах, папулах, разрешающейся розеоле регистрируется яркая картина продуктивного васкулита, выраженного как в сосудах капиллярных сплетений, так и в мелких артериях и венах. Эндотелий сосудов при этом выглядит резко набухшим с гигантскими, бледно окрашенными ядрами. В стенках артериол и мелких артерий отмечается интенсивное плазматическое пропитывание и диффузная, а в некоторых случаях - гранулематозная инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами и макрофагами, иногда - с примесью малодифференцированных эпителиоидных клеток. В этот период в эластическом и коллагеновом каркасе стенок сосудов выявляется полная деструкция, в коллагеновых волокнах - фибриноидное набухание. Слабо и умеренно выраженный васкулит имеет место также и в видимо неизменной коже, но значительного набухания

эндотелиальных клеток и увеличения просвета сосудов с инфильтрацией их стенок в срезах не наблюдается, а число пораженных сосудов обычно бывает небольшим [5, 36, 137].

Кожная сыпь у больных АПЛ часто может сочетаться с высыпаниями на слизистых оболочках. На фоне разлитой гиперемии зева, иногда с синюшным оттенком отчетливо видны единичные мелкоточечные петехии фиолетово – красного цвета [15, 69].

Поражение органов дыхания в остром периоде АПЛ в большинстве случаев маскируется среди общеинфекционных проявлений заболевания. У ряда больных при физикальном исследовании на фоне жесткого дыхания выслушиваются сухие рассеянные хрипы [22, 36, 69].

Основные клинические симптомы поражения сердечно – сосудистой системы – тахикардия, приглушенность тонов сердца, изменение артериального давления, одышка, расширение границ сердца влево. В меньшей степени выявлялись нарушения ритма (пароксизмальная тахикардия, экстрасистолия, мерцательная аритмия). На ЭКГ отмечаются различные изменения в виде нарушения ритма, проводимости, дистрофические изменения миокарда. Изменения в сердце у больных АПЛ расцениваются как текущий миокардит. Интенсивность этих проявлений прямо пропорционально зависит от тяжести течения заболевания [14, 22].

Симптомы со стороны желудочно – кишечного тракта, мочевыделительной системы при АПЛ носят неспецифический характер и в целом отражают выраженность интоксикационного синдрома.

Язык обложен сероватым налетом. Аппетит снижен вплоть до анорексии. Имеются явления хейлита. Возможна переходящая диарея в первые дни болезни. У большинства пациентов наблюдается гепатомегалия – печень безболезненная, плотноэластичной консистенции, нижний край ее ровный, поверхность гладкая. Увеличение селезенки практически не встречается [36, 39].

С нормализацией температуры тела наступает период реконвалесценции. Постепенно самочувствие больных улучшается, исчезают симптомы

интоксикации, появляется аппетит. Иногда явления астенизации у выздоравливающих больных сохраняются относительно продолжительное время [36, 107].

В период разгара АПЛ выявляются островоспалительные сдвиги в периферической крови в виде умеренного снижения количества эритроцитов, анэозинофилии, нарастания СОЭ, моноцитопении, лейкоцитоза. Повышение лейкоцитов происходит в основном за счет увеличения абсолютного количества палочкоядерных лейкоцитов и, в меньшей степени, сегментоядерных. Реже встречаются лимфопения, лимфоцитоз, лейкопения [81, 95, 151].

В экзантематозный период – период разгара заболевания клинически и лабораторно имеются проявления ДВС – синдрома [11, 15, 95].

Для верификации диагноза: «Астраханская риккетсиозная лихорадка» используют серологическую реакцию РНИФ со специфическим антигеном возбудителя, а также ПЦР – диагностика [36, 41, 153].

На основании многолетних наблюдений клинической картины АПЛ были выделены дифференциально – диагностические критерии данной инфекции [22, 23, 39, 69, 95, 149]:

- высокая лихорадка постоянного типа, без рецидивов, продолжительностью в среднем до 7 дней;
- выраженные артралгии и миалгии, иногда с нарушением походки с первых дней заболевания;
- наличие первичного аффекта, преимущественно на нижних конечностях, иногда в сочетании с регионарным лимфаденитом;
- обильная полиморфная, без склонности к слиянию сыпь – розеолы, трансформирующиеся в папулы, пятна, геморрагии; частая локализация сыпи на ладонях и подошвах;
- единичные появления геморрагического синдрома в виде геморрагической сыпи;
- слабо выраженные проявления катарального синдрома;
- отсутствие менингеальных и энцефалитических расстройств;

- часто регистрирующаяся гепатомегалия;
- данные эпиданамнеза – весенне – летний сезон, пребывание в природном очаге, указание на находки и укусы клеща.

На современном этапе в отличие от предшествующего доброкачественного течения АПЛ отмечается утяжеление симптомов заболевания и более частое формирование осложнений [24, 27, 82]. Доля пациентов с тяжелым течением АПЛ составляет 7,26%, с летальностью не менее 20%. Тяжелое течение характеризуется наиболее высокой лихорадкой и выраженной интоксикацией. При этом больные предъявляют жалобы на сильнейшие головные, мышечные, суставные боли и резкую слабость, анорексию вплоть до полного отказа от приема пищи в течение нескольких дней. Происходит быстрая и значительная потеря массы тела. Отмечается ранняя обильная, распространенная сыпь с преобладанием геморрагических элементов, приобретающих порой сливной характер, положительный «симптом жгута». Одним из проявлений современного тяжелого течения АПЛ стало появление розеолезно – папулезных высыпаний на лице. При тяжелом течении значительно чаще стали возникать осложнения - инфекционно – токсический шок, острая почечная недостаточность, ДВС-синдром. Факторами, способствующими тяжелому течению АПЛ, являются пожилой возраст, сопутствующие заболевания, иммунодефицитные состояния [24, 27, 36].

Учитывая изменившийся характер течения АПЛ на современном этапе, регистрацию летальных исходов, возникла необходимость внесения изменений в клиническую классификацию АПЛ, а также поиска ранних предикторов тяжелого течения и формирования осложнений этой инфекции, позволяющих своевременно корректировать лекарственную терапию и улучшать исход болезни.

#### **I.4 Современные клинико-эпидемиологические особенности кокциеллеза**

В течение последних десятилетий кокциеллез является объектом исследования специалистов многих стран мира, принимая во внимание его значимость для здравоохранения и ветеринарии, как массового заболевания людей

и животных [88, 138, 139, 184, 251]. Среди эндемичных заболеваний в нашей стране лихорадка Ку занимает одно из лидирующих позиций. Заболеваемость коксиеллезом в Астраханской области составляет до 90% всех случаев, регистрируемых в Российской Федерации. Случаи этой инфекции диагностируются в 10 сельских районах области и в г. Астрахани [61, 77]. В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении этиологии, эпидемиологии, патогенеза и клинической картины лихорадки Ку [61, 75, 77, 88, 94, 106, 108].

В клинико-эпидемиологическом аспекте, лихорадка Ку может быть определена как заболевание с природной очаговостью, характеризующееся повсеместным распространением, многообразием источников инфекции и способов заражения человека, а также значительным полиморфизмом клинических проявлений [61, 73, 153].

Коксиеллез относится к зоонозам [77, 102]. Для его возбудителя, как и для самой инфекции, свойственен чрезвычайно широкий ареал. Это одна из отличительных особенностей лихорадки Ку по сравнению с другими эндемичными риккетсиозами [6, 9, 102].

Биологические особенности коксиелл в значительной мере определяют экологическое, эпидемиологическое и клиническое своеобразие коксиеллеза [157].

Резервуаром возбудителя в природе являются 60 видов мелких млекопитающих, около 50 видов птиц и более 70 видов клещей. В антропургических очагах источником инфекции являются домашние животные (крупный и мелкий рогатый скот и другие) [61, 100, 103, 215]. Лихорадка Ку у животных может протекать хронически с длительным выделением возбудителя с молоком, испражнениями, с околоплодной жидкостью. Все это способствует инфицированию людей, особенно тесно контактирующих с животными в силу профессии. Заражение человека происходит разными путями: аэрогенным, алиментарным, контактным, трансмиссивным [73, 100, 105, 153, 157, 210].

Клиническая диагностика лихорадки Ку затруднена полиморфизмом симптоматики [177, 203, 283]. Необходимо учитывать эпидемиологические

предпосылки – пребывание в эндемических очагах, контакт со скотом, употребление сырого молока, уровень заболеваемости коксиеллезом. Во время эпидемических вспышек диагностика облегчается и можно выявить даже нетипичные формы болезни [22, 77].

Из клинических проявлений диагностическое значение имеют следующие признаки: острое начало, быстрое повышение температуры тела до высоких цифр, ретроорбитальные боли, гиперемия лица, инъекция сосудов склер, гепатомегалия, развитие преимущественно интерстициальной пневмонии, риккетсиозного гепатита [53, 177, 211, 300]. Многообразие клинической картины болезни нашло отражение в выделении отечественными учеными пяти клинических форм (Касаткина И.Л., 1963 г.): 1) типичная (фебрильная); 2) бронхопневмоническая; 3) тифоподобная; 4) бруцеллезоподобная; 5) нервная [61, 88]. Предполагается, что имеющаяся классификация клинических форм коксиеллеза не охватывает всего полиморфизма его проявлений [57, 103, 136]. К.М. Лобан (1980) с учетом того, что лихорадка Ку в целом представляется как острая инфекционная системная болезнь со своеобразными патогенезом и клиникой, предложил выделять острую, подострую, хроническую и стертую формы с оценкой тяжести. Однако, несмотря на полиморфизм клинической симптоматики при коксиеллезе, можно выделить три периода в течение болезни: начальный, разгар болезни, период реконвалесценции [30, 42, 57].

Начинается коксиеллез, как правило, остро. Уже в первые двое суток заболевания температура тела поднимается до высоких цифр, сопровождаясь ознобом, головной болью [22, 61, 228, 266].

Основным проявлением заболевания является лихорадка. Температура тела с первых дней болезни высокая, в редких случаях – гипертермическая. Характер температурной кривой разнообразен: постоянная, ремитирующая, неправильная, волнообразная и даже интермиттирующая [57, 226, 227]. Чаще всего наблюдается ремитирующая (послабляющая) лихорадка. При коксиеллезе характерны значительные колебания температуры при ее измерении через каждые три часа в

течение суток, особенно, при тяжелом и среднетяжелом течении болезни [110, 226, 227, 309].

Длительность лихорадочного периода варьирует во временном промежутке от 6 дней до 7-8 недель.

Лихорадочная реакция у всех больных при любом ее типе сопровождается ознобом и выраженной потливостью не только в начале болезни, но и в разгаре, и даже в период реконвалесценции. Наиболее выраженные эти явления при ремитирующем типе температурной кривой, а также в тяжелых случаях заболевания. По наблюдению многих клиницистов температура снижается в течение 2-4-х дней. У некоторых больных она падает критически, иногда – после снижения температуры в течение нескольких дней наблюдается субфебрилитет. В единичных случаях отмечается повторное повышение температуры через 4-8 дней после ее нормализации, что обусловлено рецидивом болезни, длительность которого составляет 8-10 дней [61, 77, 103, 177, 215, 252].

С самого начала изучения лихорадки Ку отсутствие кожных высыпаний считалось типичным для данного вида риккетсиоза в отличие от других риккетсиозных заболеваний человека. В настоящее время в результате многолетних наблюдений клиницистов положение это потеряло свое абсолютное значение. Частота выявления экзантемы различна – от 4-5% до 20% [7, 57, 72, 88]. Опираясь на данные литературных источников, можно отметить, что изменения со стороны кожных покровов и слизистых оболочек неоднородны. При осмотре больных, как в начальный период, так и в разгар заболевания, у большей части из них выявляются гиперемия лица и инъекция сосудов склер, гиперемия зева, у остальных – цвет кожи лица и слизистых покровов не изменяется, реже отмечается их бледность.

Сыпь представлена в виде розеолезных, розеолезно – папулезных, папуло – везикулезных, петехиальных элементов. Время появления экзантемы колеблется от 1-го до 16-го дня заболевания. Обычно она напоминает сыпь при брюшном тифе, как по качественной, так и по количественной характеристике, а также расположения на коже живота, груди, боковых поверхностях туловища и спины.



Иногда сыпь аналогична той, что наблюдается при сыпном тифе – по обилию и характеру элементов на туловище и конечностях [25, 88].

По современным представлениям лихорадка Ку рассматривается как заболевание, при котором в патологический процесс вовлекается ряд органов и систем [22, 61, 77, 103, 223].

В литературе зарубежных и отечественных клиницистов приведены разноречивые сведения о состоянии сердечно – сосудистой системы.

У большинства больных имеется выраженность, и даже типичность изменений сердечно – сосудистой системы при коксиеллезе в виде брадикардии и гипотонии, а также приглушенных или даже глухих тонов сердца, что дает основание рассматривать эти явления как следствие угнетающего токсического действия коксиелл [74, 190, 230].

Электрокардиографические изменения в сердечной мышце регистрируются в виде снижения амплитуды, нарушения ритма, снижения и уплощения зубца Т. В большинстве случаев эти расстройства не имеют глубокой органической основы, они представляются как быстро преходящие нарушения функциональной способности сердца и обменных процессов в сердечной мышце, хотя и могут оставаться еще в периоде реконвалесценции или в более поздние сроки.

Отдельные клиницисты сообщают о развитии у некоторых больных Ку – лихорадкой миокардита, эндокардита и перикардита [147, 190, 208, 223]. Миокардит при его проявлении в острой стадии болезни, как показывают электрокардиографические исследования, представляется диффузным. С выздоровлением изменения в миокарде исчезают, и функция сердца полностью восстанавливается. Иногда же процесс принимает затяжное течение, как это показали наблюдения [209, 249]. Развитие перикардита при коксиеллезе с положительной динамикой процесса отмечают единичные авторы [258, 264]. Большинство исследователей, наблюдавшие больных лихорадкой Ку, считают, что эндокардит развивается только при хроническом течении болезни, или рассматривают его как осложнение данного заболевания [266].

У 1/3 больных коксиеллезом наблюдаются изменения со стороны дыхательной системы [61, 77, 88].

Особого внимания заслуживает вопрос о поражении легких при коксиеллезе [238]. Больные жалуются на боли или чувство стеснения в груди, сухой кашель, реже с мокротой, иногда одышку. Объективные данные заключаются в очаговом укорочении перкуторного звука, а аускультативные – в жестком дыхании и наличии сухих и влажных хрипов. При рентгенологическом исследовании можно более конкретно детализировать поражение легочной ткани. Эти изменения могут быть в виде усиления прикорневого или бронхиального рисунка, уменьшения прозрачности легочных полей, инфильтратов, наблюдаются интерстициальные изменения в легочной ткани. Большинство рентгенологов и клиницистов констатируют более частое рентгенологическое выявление пневмонических очагов в нижней доле правого легкого [77, 88, 177]. Клинические симптомы пневмонии сохраняются 10-14 дней. Обратное развитие пневмонического процесса начинается вместе с падением температуры тела и продолжается в период реконвалесценции с полным клиническим и рентгенологическим выздоровлением в ближайшие сроки после выписки больных (обычно через 6 недель). Такой характер пневмоний при лихорадке Ку является своеобразным проявлением болезни.

Уже в начале болезни у пациентов постоянным симптомом является ухудшение аппетита, вплоть до полной анорексии. Тошнота и рвота нечастые симптомы при коксиеллезе. Причем рвота обычно не связывается с приемом пищи, часто возникает внезапно, без предшествующей тошноты, при перемене положения тела или головы. Эти симптомы имеют центральный генез и обуславливаются в основном интоксикацией с вовлечением в процесс соответствующих отделов ЦНС [77, 88, 177].

Язык у больных чаще влажный, обложен белым, иногда серо – грязным и даже коричневым налетом. При пальпации живот мягкий, нередко болезненный в различных отделах, а иногда отмечается картина выраженного метеоризма.

У подавляющего числа больных лихорадкой Ку постоянным симптомом является гепатомегалия (до 80%), появляющаяся уже с 3-4 –го дня болезни [61, 76].

Редко гепатомегалия сопровождается появлением субиктеричности склер и даже выраженным желтушным синдромом. В таких случаях можно говорить о развитии острого паренхиматозного гепатита коксиеллезной этиологии [53, 61, 76]. Клинические проявления не всегда характеризуют степень поражения печени, нарушения ее функций, так увеличенная в размере печень может нормально функционировать. Наряду с этим, при отсутствии клинических симптомов со стороны этого органа наблюдается отчетливо выраженное нарушение ее функции [53, 76]. У многих пациентов вовлечение печени в патологический процесс может быть обнаружено лишь с помощью соответствующих биохимических тестов или пункционной биопсии.

Реже у больных наблюдается увеличение селезенки. Консистенция селезенки плотноватая, она всегда безболезненная. Спленомегалия выявляется уже со 2-4 –го дня болезни [76, 77]. Сокращение печени и селезенки до нормальных размеров происходит в первые дни периода реконвалесценции.

Лихорадка при коксиеллезе сопровождается интоксикацией, а иногда и явлениями нейротоксикоза. Изменения нервной системы при лихорадке Ку в той или иной степени отражены в работах многих клиницистов - инфекционистов [61, 77, 88, 103, 244, 281].

Неврологические симптомы болезни они подразделяют на 2 группы:

- симптомы, совпадающие с началом и развитием болезни – это головная боль, боли в глазных яблоках, анорексия, бессонница, боль в пояснице и боли в конечностях, потливость;

- симптомы периода ближайшей и отдаленной реконвалесценции, в том числе общая слабость, астенизация, неврологические осложнения в виде плексита, менингеального синдрома и невралгий.

В основе нарушений со стороны нервной системы при лихорадке Ку лежат функциональные изменения, как следствие выраженной интоксикации, а головные и ретроорбитальные боли, боли в суставах, пояснице, животе, легкие менингеальные явления зависят от общей гиперестезии, распространяющейся на различные виды рецепции [195].

Кроме того, учитывая данные зарубежных исследователей – возникновение Ку – риккетсиозных энцефалитов, менингоэнцефалитов, выделение возбудителя из ликвора – нельзя исключить возможность и непосредственного поражения нервной ткани риккетсиями Бернета [78, 177, 184].

При лихорадке Ку поражение ЦНС может проявляться общей вялостью, заторможенностью, сонливостью, а в единичных случаях даже состоянием ступора или, наоборот, состоянием возбуждения, выражающемся в общем, психомоторном возбуждении, бессоннице. Однако, более характерно удовлетворительное общее самочувствие больных, даже несмотря на высокую температуру и выраженную головную боль [77, 78].

Наиболее часто при кокциеллезе наблюдается патология соматической иннервации, которая представляется в целом как общая гиперстезия, проявляющаяся, прежде всего, в наличии головной боли. Считается даже, что упорные головные боли имеют важное значение для подозрения на лихорадку Ку. Чаще всего цефалгия возникает с самого начала болезни, постепенно достигая большей выраженности в период разгара. Боль, иногда очень интенсивная, локализуется чаще в лобной, реже в височных и затылочной областях головы.

Далее – частый признак поражения ЦНС – нарушение сна - бессонница или прерывистый кратковременный и беспокойный сон, что в свою очередь ведет к раздражительности и беспокойству больных и даже к психомоторной возбужденности у единичных больных. Отчетливее нарушения сна наблюдаются в начальный период болезни. Следующим не редко встречающимся признаком поражения соматической иннервации считаются ретроорбитальные боли, усиливающиеся при движении глаз, надавливании на глазные яблоки, и боли в пояснице. Кроме того, нарушение соматической иннервации выражается в виде болей различной интенсивности по ходу нервов, болей в мышцах и суставах. Боли эти не сопровождаются какими-либо объективными изменениями. Болевой синдром, как правило, умеренный, но может быть и резко выраженным. Менингиты, менингоэнцефалиты и энцефалиты при данной патологии регистрируются крайне редко, описание их дано лишь в единичных работах.

Несколько чаще выявляется менингизм в виде незначительной ригидности затылочных мышц и слабовыраженного симптома Кернига [61, 77, 88, 184].

Не остается безучастным при лихорадке Ку и вегетативный отдел нервной системы. По данным литературы при коксиеллезе со стороны вегетативной нервной системы наблюдаются особенно постоянные нарушения. Это выраженные ознобы, потливость, брадикардия, головокружение и другие [88, 177, 184].

Лихорадка Ку в литературе представлена как острая циклически протекающая болезнь с длительностью 7-9 дней с быстрым выздоровлением больных [20, 77, 78]. Осложнения в виде миокардитов, эндокардитов, менингоэнцефалитов проявляются в основном при хроническом течении коксиеллеза и очень тяжелом течении болезни [78, 53, 103, 110, 195, 198, 199].

Коксиеллез может иметь рецидивирующее течение. Обычно бывает один рецидив, реже – два. Частота рецидивирующих случаев заболевания, в общем, довольно незначительна – 1-5% [88, 102].

При оценке лабораторных данных обращает внимание тот факт, что у больных коксиеллезом изменения в периферической крови незначительны [61, 73]. Вся патология, обнаруживаемая в общем анализе крови касается картины белой крови: относительная лейкопения с нейтропенией и умеренным сдвигом влево за счет палочкоядерных элементов, относительный лимфоцитоз и некоторый моноцитоз, эозинопения. Некоторые исследователи отмечают заметное ускорение оседания эритроцитов до 60 мм/ч [118]. Данное явление часто обнаруживается в разгар заболевания и имеет тенденцию к длительному сохранению. Решающее диагностическое значение в практике имеют серологические исследования, с помощью которых выявляют специфические антитела у больных коксиеллезом [73 166, 167].

Из изложенного выше литературного материала, очевидно, что лихорадка Ку – острая инфекционная системная болезнь, клиника которой, в отличие от АПЛ, характеризуется значительным полиморфизмом, что затрудняет возможность диагностики ее на основании только клинического симптомокомплекса [77, 177]. В эндемических очагах, зная наиболее частые симптомы болезни, ее можно

заподозрить, а впоследствии подтвердить или исключить с помощью соответствующих лабораторных методов. При эпидемической заболеваемости коксиеллез не только можно заподозрить, но и диагностировать, что нередко и делают врачи амбулаторно – поликлинической службы. Однако часто больные поступают в стационар с диагнозом: грипп, брюшной тиф, бруцеллез, вирусный гепатит и т.д. Поэтому при постановке диагноза необходимо проводить дифференциальную диагностику [57, 162].

Дифференцировать болезнь приходится в одних случаях с тифо - паратифозными болезнями, бруцеллезом, туляремией, пневмониями различной этиологии, в том числе орнитозом, в других – с гриппом, аденовирусной инфекцией, иерсиниозом, лептоспирозом [26, 57, 163].

Трудность дифференциации болезни от брюшного тифа совершенно очевидна для клиницистов. При брюшном тифе также как и при коксиеллезе наблюдается длительная лихорадка, частое увеличение печени и селезенки. Отличить лихорадку Ку клинически все же возможно. Для коксиеллеза характерно: менее выраженный токсикоз, отсутствие положительного симптома Падалки, наличие длительных мышечных и суставных болей, не свойственных брюшному тифу, нечасто наблюдается брадикардия [88, 177].

В первые 2-4 дня врачи обычно рассматривают лихорадку Ку как грипп или другие острые респираторные вирусные инфекции. Диагностика коксиеллеза действительно представляет трудность, однако дифференцировать ее от гриппа на основании клинических данных вполне возможно [164, 165]. Более острое начало болезни при гриппе, более выраженный токсикоз, локальность головной боли, почти обычное наличие трахеита, непродолжительность лихорадочной реакции (3-5 дней в неосложненных случаях), постоянное отсутствие увеличения селезенки, редкое увеличение печени, а также резко выраженная контагиозность отличают грипп от лихорадки Ку.

В острой фазе бруцеллеза характерными симптомами являются - относительно удовлетворительное состояние больных при высокой температурной реакции, типичные профузные (обычно ночные) поты, более значительное

увеличение печени и селезенки, а также выраженная их плотность, почти постоянное отсутствие тифозного статуса. Хронические формы бруцеллеза отличаются характерным поражением опорно-двигательного аппарата, нервной системы, мочеполовой системы и наличием фиброзитов [57].

При дифференциальной диагностике коксиеллеза от лептоспироза необходимо учитывать, что лептоспироз отличается острейшим началом с быстрым подъемом температуры до 40°С; больных с первых дней болезни беспокоят резкие боли в мышцах, особенно в икроножных; возможно наличие кровоизлияний в склеры; часто на 3-4 день болезни появляется полиморфная сыпь, которая в тяжелых случаях приобретает геморрагический характер; характерно поражение почек; выражен геморрагический синдром. Кроме того, при проведении дифференциации необходимо учитывать эпидемиологический фактор [163].

Основная базисная терапия лихорадки Ку осуществляется по обычной схеме: постельный режим, диета, этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапии. Всем больным назначаются антибиотики (доксциклин, гентамицин); пероральное введение жидкости (оралит, глюксолан, глюкоза и др.). В тяжелых случаях - реополиглюкин, полиглюкин, нередко назначаются гормоны для внутривенного введения. Симптоматическая терапия включает в себя назначение витаминов, жаропонижающих средств и анальгетиков [61, 78].

На основании имеющихся данных по лихорадке Ку можно сделать заключение, что эпидемиологическая, клинико – лабораторная характеристика коксиеллеза представлена достаточно четко. Заболевание, вызванное *S. Burnettii* в целом протекает достаточно благоприятно, у ряда больных в результате дефекта иммунной системы переходит в хроническую форму, в которой нередко наблюдаются осложнения со стороны сердечно-сосудистой, гепатобилиарной и нервной систем [20, 53, 57, 72, 78]. Вызывает опасение появление в литературе сведений, указывающих на тяжелое острое течение коксиеллеза [20, 78, 110].

По результатам собственных клинических наблюдений, также формируется убеждение, что в АО складывается тенденция к утяжелению симптомов данной инфекции. Возможно, это лишь начальные признаки общемировых сдвигов к

повышению контагиозности возбудителя, ввиду изменений ландшафтно-экологических условий природных очагов коксиеллеза, связанных с антропогенной деятельностью человека.

Учитывая, что диагностика коксиеллеза строится на применении методов ИФА [166, 167, 168], становится очевидным, что время подтверждения диагноза заболеваний может быть до 7-10 дней от момента поступления пациента в стационар. У ряда больных с тяжелым течением к этому времени уже могут формироваться симптомы полиорганной недостаточности, что диктует необходимость поиска ранних предикторов тяжелого течения и осложнений. С точки зрения практического здравоохранения данные предикторы должны отвечать следующим критериям: простота и доступность постановки реакции, диагностическая значимость, возможность динамического наблюдения. И учитывая наличие сочетанных очагов инфекции в природном очаге клещевых инфекций АО, возможность дифференциальной диагностики.

Таким критериям, по нашему мнению, отвечают исследования уровня липокалина,  $\alpha$ -антитрипсина и тромбоцитарного фактора роста.

### **1.5 Новые маркеры воспаления как критерии тяжелого течения и развития осложнений при заболеваниях инфекционной и неинфекционной этиологии**

Воспаление лежит в основе большинства нозологических форм клинической медицины [59]. Это типовой патологический процесс, направленный на уничтожение, инактивацию или ликвидацию повреждающего агента и восстановление поврежденной ткани. Это способ аварийной защиты организма, возникающий в тех случаях, когда организм не может справиться с агентом – путем физиологического его удаления [10].



С позиции общей патологии, воспаление есть «ключевой» общепатологический и одновременно адаптационно – приспособительный биологический процесс, обусловленный реакцией защитных механизмов организма на местное повреждение [116, 161].

Именно на местном уровне, ассоциированном непосредственно с очагом воспаления, проявляются внешние, составляющие его признаки: гиперемия, локальное повышение температуры, отек, боль, нарушение функции соответствующего органа. В их основе лежат базисные, универсальные молекулярно-клеточные программные механизмы воспаления, а именно – морфофункциональная перестройка эндотелиоцитов посткапиллярных венул и коагуляция в них крови, активация комплимента, вазодилатация артериол, трансэндотелиальная миграция и активация лейкоцитов с последующим развитием феноменов оксидантного стресса и «протеиназового взрыва» фагоцитов [109, 122].

Являясь в основе защитно – приспособительной реакцией, воспаление может приобретать при определенных условиях вредное значение для организма, вызывая повреждение жизненно важных тканей [43, 123].

Накопление противовоспалительных цитокинов в крови и реализация их регуляторных эффектов в настоящее время рассматриваются с позиции синдрома системного воспалительного ответа [92]. Иногда альтерация может приобретать системный характер, и то обстоятельство меняет суть воспалительного процесса в целом, т.к. в этом случае возникает состояние организма, которое можно обозначить понятием «системное воспаление» [154].

В роле факторов системного повреждения могут выступать различные выраженные нарушения гомеостаза [117]. Понятие системное воспаление включает в себя мультисиндромный, фазоспецифичный патологический процесс, который характеризуется полной воспалительной реактивностью микрососудов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а в период разгара и микроциркуляторными расстройствами жизненно важных органов и систем в ответ на системный характер альтерации.

Воспалительная реакция – это фактор, препятствующий распространению инфекционного агента по организму. В тесной связи с воспалением находится еще один защитный механизм - фагоцитоз, в котором принимают участие макрофаги и нейтрофилы.

Реакция на раздражение, инфекцию, сепсис выражается элиминацией в периферическую кровь зрелых лейкоцитов [125]. Показатель фагоцитарной активности зрелых лейкоцитов составляет до 94%. По современным представлениям, нейтрофилы человека содержат внутриклеточные гранулы четырех типов: азурофильные (первичные), специфические (вторичные), желатиновые (третичные) и секреторные везикулы [66]. Специфические гранулы нейтрофилов классифицируются в зависимости от содержания в них лактоферрина и желатиназы. В клетках синтезируются маркеры специфических гранул лактоферрин и ассоциированный с желатиназой липокалин (NGAL) [112, 115]. Стимуляция клеток вызывает секрецию липокалина из гранул. Это белок легко мобилизуется в процессе активации нейтрофилов, обладает способностью связывать хемотаксический формилпептид [156].

По мере очищения очага воспаления наступает пролиферация – интенсификация деления фибробластов и образования ими стромы соединительной ткани [85].

Основные клеточные эффекторы пролиферации – это активированные мононуклеарные фагоциты, фибробласты и иммунокомпетентные клетки [159]. Одновременно с процессом пролиферации идет процесс активного погашения воспалительного процесса – ингибция ферментов, дезактивация воспаления, детоксикация и выведение токсических продуктов. Активность клеток воспаления тормозится разными механизмами. Что касается ингибиторов – важнейшую роль играют альфа 2- макроглобулин,  $\alpha$ 1-антитрипсин, альфа2-антиплазмин [55, 114, 170]. Они являются главными ингибиторами кининообразующих ферментов крови, устраняя их влияние на расширение и повышение проницаемости сосудов [8, 55].

Кроме того, они являются главными ингибиторами системы коагуляции фибринолиза и комплемента, ингибируют эластазу и коллагеназу лейкоцитов и тем самым предохраняют от разрушения элементы соединительной ткани [55].

Макрофаги привлекаются в очаг воспаления из крови хемотаксическими факторами [83]. В свою очередь, макрофаги выделяют разнообразные факторы, которые активируют развивающийся иммунный ответ, включая цитокины и относящиеся к ним различные факторы роста, в том числе тромбоцитарный фактор роста [113].

Компоненты системы цитокинов оказывают активирующее воздействие на ряд процессов естественной резистентности организма к инфекциям: на функцию нормальных Т-киллеров, хемотаксис нейтрофилов, динамику воспалительной реакции, Т-и В-лимфоциты [122].

Защитными свойствами и важными компонентами естественной резистентности организма по отношению к инфекциям обладают белки, определяемые в биологических жидкостях и тканях организма человека в острой фазе воспаления – «острофазные» белки – в число которых входят и ингибиторы протеаз, такие как  $\alpha$ 1-антитрипсин и альфа2-макроглобулин [63, 90].

Одним из ранних и первых клинических проявлений воспаления становится лихорадка. Температура тела, ЧСС и ЧДД, а также лейкоцитарная формула могут быть сопоставимы с течением инфекционного процесса. Однако, традиционные лабораторные маркеры инфекций - количество лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы, изменения в общем анализе мочи, биохимические сдвиги – не всегда информативны ввиду их позднего проявления, а иногда могут и не выявляться.

В первые часы воспаления в патологический очаг мигрируют клетки иммунной системы. Взаимодействие между ними осуществляется с помощью медиаторов, спектр которых зависит от вида инфекционного агента [62]. Высвобождаемые медиаторы приводят к возникновению системной однофазной реакции, достигающей своего максимума на 2-3-й неделе заболевания (воспалительного процесса). У некоторых пациентов наблюдается неадекватная

реакция организма на инфекционный агент, что связано с дисбалансом в развитии иммунного ответа, а также с действием нескольких видов патогенов.

Традиционные маркеры инфекции не всегда позволяют различить системную воспалительную реакцию инфекционной и неинфекционной этиологии в силу схожих клинических проявлений.

Комплексная оценка концентрации воспалительных биомаркеров, в сочетании с общими клиническими и лабораторными параметрами, может быть полезна в мониторинговании различных заболеваний, а также в разграничении возможных причин воспалительного процесса [35]. Это актуально особенно у пациентов, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии. Выявление высокоспецифичных прогностических биомаркеров может привести к раннему выявлению больных высокого риска развития тяжелого течения и осложнений.

По мнению большинства исследователей, биомаркеры в идеале должны удовлетворять следующим требованиям [127]: обладать высокой специфичностью и чувствительностью в дифференциальной диагностике патогенетических вариантов, нести информацию о характере и длительности повреждения, обладать доступностью, быстрым результатом при исследовании и воспроизводимостью; иметь прогностическое значение в отношении продолжительности и исходов заболевания, коррелировать с тяжестью и совпадать с клиническим течением болезни, предоставлять возможность динамического контроля за эффективностью проводимой терапии.

Актуальность изучения молекулярных основ патогенеза и поиска новых предикторов для АПЛ и кокциеллеза обусловлена изменением характера клинического течения на современном этапе - ростом тяжелых форм и осложнений.

Известно, что оценка клинических симптомов по большей своей части субъективна и складывается из ответственности врача и ответственности пациента. В связи с чем, считаем перспективным и доказательным исследование концентрации белков острой фазы воспаления, функции которых направлены на: ограничение воспалительной реакции, удаление повреждающего фактора,

локализацию очага повреждения и восстановление нарушенной структуры в месте повреждения на клеточном и организменном уровне.

Определение белков острой фазы в настоящее время используется для «мониторинга течения заболевания и контроля эффективности лечения» [29]. Поскольку при АПЛ и кокциеллезе острофазовый ответ длится до 7-10 дней, как правило начиная проявляться в течение 24-48 часов от начала воспалительной реакции, считаем изучение концентрации специфических, диагностически значимых белков острой фазы патогенетически обоснованным и способным установить клиничко-лабораторные предикторы тяжелого течения и формирования осложнений.

К таким белкам относится  $\alpha$ 1-антитрипсин – гликопротеин плазмы крови, благодаря которому происходит дезактивация ферментов, расщепляющих белок, в частности эластаза, трипсин и коллагеназа [65, 129].

$\alpha$ 1 антитрипсин-ингибитор протеаз – альбумин с молекулярной массой 50 000-55 000 кДа. Этот белок вызывает 90-92% тотальной антипротеазной активности плазмы крови и отличается довольно широким спектром физиологического и фармакологического действия. Так, он подавляет активность таких ферментов, как химотрипсин, трипсин, плазмин, тромбин, эластаза, калликреин и коллагеназа [65]. Основной его физиологической функцией является ингибирование нейтрофильной протеазы, эластазы, которые гидролизуют структурные протеины. Гомозиготный наследственный дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина может стать этиологией печеночной патологии в детском возрасте, а в отдельных случаях - эмфиземы легких и цирроза печени у взрослых [64, 129]. Концентрация его в сыворотке или плазме крови повышается при терапии эстрогенами, а также острой воспалительной реакции.

Основная часть данного белка продуцируется в печени, а также в меньших количествах - в мононуклеарных фагоцитах и нейтрофилах, почках и тонком кишечнике [65]. Он может быть обнаружен в дуоденальном и бронхиальном секретах. Белок инактивирует различные группы протеаз в реакциях неспецифической защиты организма.  $\alpha$ 1 – антитрипсин является маркером

острофазового воспаления, вследствие повышения его уровня до 2-3-х норм. Основным субстратом является эластаза нейтрофилов [16].

Содержание  $\alpha$ 1-антитрипсина достоверно возрастает при разнообразных воспалительных процессах, в том числе и инфекционных заболеваниях.

Снижение уровня наблюдается при вирусных гепатитах - как нарушение его образования в печени [173]. Отмечено снижение концентрации  $\alpha$ -1-антитрипсина при нефротическом синдроме [173].

Белок действует как первичный ингибитор эластазы полиморфно ядерных лейкоцитов и секретируется во время воспаления, снижая протеолитическую активность в месте воспаления [16]. Таким образом, главная функция  $\alpha$ 1-антитрипсина – регуляторная роль в противовоспалительном ответе.

Содержание  $\alpha$ -1-антитрипсина в сыворотке крови достоверно возрастает при разнообразных воспалительных процессах: хронических, подострых и острых инфекционных болезнях, активной формы цирроза печени и остром гепатите [16, 63, 173]. Снижение содержания  $\alpha$ -1-антитрипсина в сыворотке крови может быть диагностировано у пациентов с вирусным гепатитом как нарушение его образования в печени. Усиление расхода данного гликопротеида наблюдается при респираторных дистресс-синдромах, коагулопатиях, остром панкреатите, ожогах, что также обуславливает снижение его концентрации в сыворотке крови [16, 63, 173]. Всем больным с хронической патологией печени рекомендовано плановое определение уровня  $\alpha$ -антитрипсина, это обусловлено невозможностью установления правильного и окончательного диагноза только на базе одних клинических данных.

Следующим острофазовым белком, заслуживающим внимания при АПЛ и коксиеллезе является липокалин – компонент гранул нейтрофилов. Липокалин является гликопротеином [3]. Синтезируется в большинстве тканей и в эпителиальных клетках во время воспаления. Оказывает бактериостатический эффект. В почках – транспорт железа, который регулируется липокалином, может быть вовлечен как в развитие ренальных повреждений, так и в защиту от них [3, 34].

Липокалин служит маркером активности нейтрофилов [171]. Незаменимый маркер для экстренной диагностики в отделениях неотложной терапии. При этом плазменный уровень липокалина является ранним биомаркером ОПП у взрослых, позволяющим спрогнозировать исходы ОПН [48].

Впервые липокалин был выделен из активированных нейтрофилов человека и соответственно был назван как ассоциированный с нейтрофилами. Однако более детальное изучение показало, что липокалин действительно выходит в плазму из вторичных гранул активированных нейтрофилов, но синтезироваться он может в разных органах и в разных типах клеток [28].

В зависимости от различных нормальных и патологических состояний липокалин экспрессируется и секретируется большим количеством различных клеток, как полагается, находящихся в состоянии стресса, например, из-за инфекций, воспаления, а также при ишемии, при неопластической пролиферации, в тканях, подверженных инволюции (деградации) [17, 28].

При стрессе NGAL особенно активно синтезируется иммунными клетками, гепатоцитами, адипоцитами, клетками предстательной железы, клетками почечных канальцев, а также клетками эпителия респираторного и пищеварительного трактов [28].

У липокалина много важных функций. Прежде всего, он компонент острой фазы воспалительного ответа. Его основные функции – стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности эпителиальных и противодействие бактериальным инфекциям [32, 140].

Повышенный синтез липокалина в деградирующих тканях позволяет сказать о том, что этот белок принимает участие как в процессе апоптоза, так и в повышении выживаемости поврежденных клеточных структур [28, 32].

При различных типах нормального и нарушенного связывания липокалин может влиять на процессы восстановления поврежденного эпителия, стимулирование злокачественного роста и метастазирования, инволюцию атеросклеротических бляшек, ремоделирование миоцитов при ишемических повреждениях миокарда. Во всех случаях уровни липокалина и в плазме и/или в

моче повышаются. В комплексе с микробными сидерофагами липокалин оказывает бактериостатическое действие и тормозит развитие инфекции [32, 140].

Поскольку в патогенезе АПЛ и кокциеллеза дисфункция эндотелия играет решающее клиничко-патогенетическое значение, считаем перспективным в плане прогноза степени тяжести и осложнений изучаемых инфекций привлечение маркеров повреждения сосудистого эндотелия, таких как тромбоцитарный фактор роста.

Маркеры повреждения эндотелия, в том числе тромбоцитарный фактор роста широко используют в диагностике, прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний, различных травмах, сахарном диабете [71, 160].

Тромбоцитарный фактор роста – белок – митогенный полипептид, содержащийся в крови человека, относящийся к многочисленным факторам роста [155]. Источником тромбоцитарного фактора роста в сыворотке крови являются  $\alpha$ -гранулы тромбоцитов, хотя макрофаги и клетки эндотелия также могут продуцировать этот фактор. Рецепторы к тромбоцитарному фактору роста расположены в сосудистой стенке на фибробластах и клетках гладкой мышечной ткани [172]. Тромбоцитарный фактор роста стимулирует пролиферацию этих клеток. В моноцитах-макрофагах и фибробластах тромбоцитарный фактор роста стимулирует хемотаксис, пролиферацию и экспрессию многих генов [70]. Он значительно увеличивает приток иммунных клеток и фибробластов в поврежденные ткани, стимулирует выработку коллагена и тем самым сокращает время заживления. Также под влиянием тромбоцитарного фактора роста на клетки происходит регуляция их деления и пролиферации, образование новых клеток [172].

Тромбоцитарный фактор роста участвует в регуляции процессов острого воспаления. Увеличение значений тромбоцитарного фактора роста в сыворотке крови может быть связано с кровоизлияниями, анемиями, тромбоцитопениями, расширением кровеносных сосудов [169, 172].

Тромбоцитарный фактор роста является наиболее хорошо изученным представителем группы белковых факторов роста. Тромбоцитарный фактор роста



может изменять пролиферативный статус клетки, влияя на интенсивность белкового синтеза, но, не затрагивая при этом усиления транскрипции генов раннего ответа [51]. Сами тромбоциты не синтезируют тромбоцитарный фактор роста. Синтез и процессинг тромбоцитарный фактор роста осуществляется в мегакариоцитах клетках костного мозга, предшественниках тромбоцитов и запасается в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов. Пока тромбоцитарный фактор роста находится внутри тромбоцитов, он недоступен для других клеток, однако при взаимодействии с тромбином происходит активация тромбоцитов с последующим высвобождением содержимого в сыворотку [70]. Тромбоциты являются главным источником тромбоцитарного фактора роста в организме [70].

Известно, что риккетсии в отличие от других внутриклеточных патогенов, таких как *Leishmania*, эффективно инфицируют дендритные клетки костного мозга, с возможностью локализации в них после фагоцитоза [220].

Общее повреждающее действие в отношении эндотелия сосудов, синтез эндотелий-зависимых факторов свертывания, повышение синтеза и агрегации тромбоцитов приводит к повышению концентрации тромбоцитарного фактора роста, что может отражать тяжесть сосудистого поражения при эндотелиотропных клещевых лихорадках и быть предиктором тяжелого течения этих инфекций. И если в фазу альтерации эндотелия риккетсиями и ЦИК с коксиеллами гиперсекреция и гиперагрегация тромбоцитов являются защитными механизмами, обеспечивающими гемостаз, то в фазу экссудации и пролиферации функциями тромбоцитов и тромбоцитарным фактором роста универсально решаются антибактериальные, регенеративные и пролиферативные процессы [45, 58, 86]. Соответственно недостаток тромбоцитарного фактор роста может влиять на недостаточную регенерацию эндотелия, вовлечение новых клеток и распространение возбудителей инфекции.

По данным Krzystek-Korpacka M., Neubauer K. [254] тромбоцитарный фактор роста увеличивается исключительно при активной форме воспаления, независимо от типа заболевания и связанного с его клинической и эндоскопической активностью. Причем было отмечено, что тромбоцитарный фактор роста в плазме

лучше отражает окислительный стресс, тогда как тромбоцитарный фактор роста в сыворотке свидетельствует о воспалении и ангиогенезе. В многофакторном анализе одни только тромбоциты объясняли около 30% варибельности тромбоцитарного фактора роста и, по-видимому, опосредовали большинство наблюдаемых взаимосвязей [254].

По данным Ouyang L. et al. тромбоцитарный фактор роста может рассматриваться как мощный митоген и хемоаттрактант, нарушающий гомеостаз сосудов, вызывающий воспаление, окислительный стресс и изменение клинической симптоматики [277].

По результатам исследований Jianru S. et al. тромбоцитарный фактор роста, полученный из тромбоцитов, активируется провоспалительными стимулами, цитокинами, такими как фактор некроза опухолей –  $\alpha$ , в том числе и на ранних стадиях атеросклероза, что подтверждает участие тромбоцитарного фактора роста как в процессах альтерации, так и пролиферативных изменениях [248].

В доступной нам литературе мы не нашли результатов исследований, освещающих концентрацию  $\alpha$ -1-антитрипсина, липокалина и тромбоцитарного фактора роста в качестве предикторов, отражающих степень повреждения сосудистого эндотелия, а следовательно, потенциально имеющих прогностическую роль в отношении развития тяжелого течения и осложнений эндотелиотропных клещевых инфекций.

## II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научное исследование носило проспективный, когортный, лонгитудинальный характер (15 лет). Сбор клинического материала осуществлялся на базе ОИКБ им. А.М. Ничоги в период с 2008 по 2019 гг. Научное исследование одобрено локальным этическим комитетом, протокол № 2 от 2009 года. От всех больных было получено добровольное информированное согласие, в соответствии с Хельсинской декларацией, регламентирующей соблюдение этических норм при проведении клинических исследований с привлечением биообъектов.

Критериями включения были: верифицированный диагноз АПЛ и кокциеллеза, возраст пациентов от 18 до 70 лет, добровольное информированное согласие пациентов.

Критерии исключения – отсутствие добровольного информированного согласия, период обострения хронических заболеваний и/или наличие тяжелых соматических и/или инфекционных заболеваний другой этиологии (вирусные гепатиты, миокардиты, гломерулонефриты, пневмонии и др.), искажающие динамику исследуемых в работе белков острой фазы. В исследование не вошли пациенты с тяжелой формой АПЛ, у которых развилась клиника ДВС синдрома, полиорганной недостаточности, тяжелой коагулопатии с летальным исходом.

Диагноз АПЛ и кокциеллеза устанавливался по общепринятым критериям и соответствовал МКБ-10:

A77.8 Астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ);

A78.0 Лихорадка Ку.

В случае возникновения у пациентов с АПЛ и кокциеллезом инфекционного поражения миокарда диагноз «миокардит» верифицировался по большим и малым критериям, разработанным Тумаренко А.В. с соавт. в 2009 году [146]. При этом диагноз «миокардит» устанавливался на основании наличия хронологической

связи переносимой инфекции (АПЛ, коксиеллез) с двумя большими или одним большим и двумя малыми критериями [146].

При развитии у пациентов с АПЛ тяжелого течения риккетсиозного гепатита, диагноз «гепатит» устанавливался на основании наличия: хронологической связи переносимой риккетсиозной инфекции – АПЛ (при отсутствии анамнестических сведений о поражении печени любой другой нериккетсизной этиологии), гепатомегалии, желтухи различной степени интенсивности на коже и слизистых, повышения АлАТ, АсАТ и общего билирубина [24].

Синдром поражения гепатобилиарной системы при коксиеллезе идентифицировался в соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Лихорадка Ку у взрослых» 2014 г. [177], при наличии увеличения размеров печени, желтухи различной степени интенсивности на коже и слизистых.

Коксиеллезный гепатит (синдром цитолиза печеночных клеток и нарушения пигментного обмена в печени) верифицировался в соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Лихорадка Ку у взрослых» 2014 г. [177], при наличии желтухи различной степени интенсивности на коже и слизистых, повышения АлАТ, АсАТ и общего билирубина.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) оценивался с помощью формулы Островского В.К. (1983 г):

$$\text{ЛИИ} = \frac{(C + 2П + 3Ю + 4Ми) \times (Пл - 1)}{(МО + ЛИ) \times (\mathcal{E} + 1)},$$

где С-сегментоядерные, П-палочкоядерные, Ю-юные, Ми – миелоциты, Пл – плазматические клетки, МО – моноциты, ЛИ – лимфоциты, Э – эозинофилы.

В норме ЛИИ до 1 балла. При результатах от 1 до 3 баллов степень интоксикационного синдрома интерпретируется как легкая, от 3-х до 5 – среднетяжелая и свыше 5 баллов – тяжелая.

Дополнительно высчитывался ядерный индекс интоксикации (ЯИИ) по формуле (Дантаянц Г.А., 1978 г.):

$$\text{ЯИИ} = \frac{\text{М} + \text{Ю} + \text{П}}{\text{С}},$$

где М – моноциты, Ю – юные, П – палочкоядерные, С – сегменты.

При 0,05 – 0,08 баллов состояние интерпретируется как удовлетворительное; 0,3 – 1,0 балла – как среднетяжелое; свыше 1,0 – как тяжелое.

Геморрагический синдром проявлялся геморрагической сыпью, гематомами в местах инъекций, положительными симптомами «жгута» и «щипка», кровоточивостью десен, наружными и внутренними геморрагиями, различной степени выраженности (носовыми, желудочно-кишечными, маточными). Полостные кровотечения наблюдались у крайне тяжелых пациентов с АПЛ с клиникой ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности, выраженными изменениями в лабораторных показателях и коагулограмме, с дальнейшим развитием у них летальных исходов, которые являлись критериями исключения для данного исследования.

Научное исследование состояло из четырех этапов (рисунок 1).

На первом этапе был проведен отбор пациентов в клинические группы наблюдения в соответствии с критериями включения и исключения, для изучения особенностей современного течения АПЛ и коксиеллеза (2008-2019 гг). На втором этапе всем больным было проведено изучение концентрации  $\alpha 1$ -антитрипсина, липокалина и тромбоцитарного фактора роста в динамике в сопоставлении с результатами традиционных методов обследования, предусмотренными стандартами оказания медицинской помощи данной категории больных (2019-2020 гг). Выбор данной комбинации белков был обусловлен их возможностью мониторинга течения заболеваний, поскольку эти белки острой фазы специфически участвуют в воспалительной реакции эндотелия сосудов, удалении повреждающего фактора, локализации и восстановлении очага повреждения.

На третьем этапе была установлена диагностическая и прогностическая ценность определения концентрации  $\alpha 1$ -антитрипсина, липокалина и тромбоцитарного фактора роста у пациентов с Астраханской пятнистой лихорадкой и коксиеллезом (2020-2021 гг). Четвертым этапом исследования стала

разработка клинко-диагностических и прогностических алгоритмов тяжелого течения и осложнений Астраханской пятнистой лихорадки и коксиеллеза на современном этапе (2021-2022 гг).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

За период сезонных подъемов заболеваемости (2010-2019 гг.) в исследовании приняло участие 433 пациента – с верифицированным диагнозом АПЛ – 223 больных, лихорадка Ку – 210.

## II.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика обследованных больных

Среди обследованных пациентов с диагнозом АПЛ было зарегистрировано 73 случая тяжелого и 150 среднетяжелого течения инфекции.

Градация по тяжести течения больных коксиеллезом была следующая – тяжелое - 46, среднетяжелое – 164.

Анализ эпидемиологического анамнеза показал:

При АПЛ наблюдалась летне-осенняя сезонность с подъемом заболеваемости в летние месяцы, хотя единичные случаи были зарегистрированы в апреле и мае (таблица 1).

Таблица 1 - Сезонность заболевания АПЛ

Месяц	Количество больных n=223	% соотношение
Май	14	6,28 %
Июнь	31	13,90 %
Июль	64	28,7 %
Август	76	34,08 %
Сентябрь	32	14,35 %
Октябрь	6	2,69 %

В мае были единичные случаи АПЛ - 14 (6,28 %), в июне зарегистрировано - 31 случай (13,90 %); в июле - 64 (28,7 %), в августе - 76 (34,08 %), в сентябре – 32 (14,35 %), в октябре – 6 (2,69 %). Пик заболеваемости наблюдался в июле-августе - 140 больных (62,78 % случаев).

При коксиеллезе наблюдалась круглогодичная заболеваемость (таблица 2).

Таблица 2 - Сезонность заболевания лихорадкой Ку

Сезон	Количество больных n=210	% соотношение
Март-май	59	28,09 %
Июнь-август	86	40,95 %
Сентябрь – ноябрь	43	20,48 %
Декабрь – февраль	22	10,48 %

Пик заболеваемости приходился на период июнь-август (40,95 % больных). Несколько меньшее количество больных поступило в стационар за период с марта по май месяц (28,09 %). Осенью (с сентября по ноябрь) наблюдались 20,48 % случаев лихорадкой Ку. Наименьшее количество больных поступало зимой – 22 пациента.

Анализ эпидемиологического анамнеза, собранного у больных коксиеллезом, показал разнообразие путей и факторов передачи инфекции (таблица 3). Заболеваемость коксиеллезом городских жителей составила – 54,8 %, сельских – 45,2 %.

Таблица 3 - Данные эпидемиологического анамнеза

Критерий	Количество больных	% соотношение
Алиментарный	60	28,57 %
Содержание в хозяйстве – крупного и мелкого рогатого скота, птицы	51	24,29 %
Контакт с природой	42	20 %
Укус клеща	20	9,52 %
Неустановленный	37	17,62 %

При АПЛ укус клеща отмечали 108 больных (48,43 %), контакт с клещами (снятие с животных без средств защиты) - 49 больных (21,97 %) больных.



Большинство заболевших были сельские жители - 130 больных (58,29 %), городских жителей - 93 пациента (41,70 %).

Возрастная структура обследованных пациентов при изучаемых инфекциях представлена следующим образом (рисунок 2):



Рисунок 2 – Распределение больных по возрасту

Как видно из диаграммы в исследовании приняли участие больные всех возрастных групп – при АПЛ большинство пациентов было старше 45 лет, при коксиеллезе это были лица в возрасте от 36 до 45 лет.

При всех исследуемых инфекциях среди заболевших преобладали лица мужского пола – до 78 %. Сроки госпитализации пациентов (рисунок 3):



### Рисунок 3 – Сроки госпитализации пациентов в стационар

При АПЛ большинство пациентов обратилось за стационарной помощью в начальный период болезни. Больные с коксиейлезом чаще всего госпитализировались в разгар заболевания – к концу первой-началу второй недели.

При обеих исследуемых инфекциях начало заболевания ознаменовалось повышением температуры тела. Лихорадка явилась основным манифестирующим симптомом заболеваний.

При коксиейлезе в большинстве случаев - 65,24% - отмечалось повышение температуры выше 39<sup>0</sup>С, а у 10% пациентов даже выше 40<sup>0</sup>С. Длительность лихорадочного периода варьировала от 8 до 47 дней, в среднем составила – 15,28±4,32 дней. При этом зарегистрированы различные типы температурной кривой, с преобладанием ремитирующего типа – 57,14% (таблица 4).

Таблица 4 - Характеристика лихорадки при коксиейлезе

Типы температурной кривой	Частота в %	Сроки в днях
Постоянная	20,0%	8,83±0,78
Ремитирующая	57,14%	17,81±1,12
Гектическая	15,24%	20,9±1,43
Волнообразная	7,62%	16,28±2,12

Лихорадка при коксиейлезе протекала в сочетании с симптомами интоксикации различной степени выраженности. Превалировали такие симптомы как общая слабость, головная боль, бессонница, ретроорбитальные боли (таблица 5).

Таблица 5 - Характеристика интоксикационного синдрома

Симптом	Частота в %	Сроки в днях (M+m)
Общая слабость	100%	15,9±1,44
Головная боль	95,23%	8,1±0,87

Потливость	94,28%	9,48±1,22
Озноб	90,95%	5,7± 0,32
Бессонница	88,09%	6,23± 0,23
Ретроорбитальные боли	66,19%	6,79±0,21
Миалгии	62,38%	6,75±0,33
Артралгии	63,33%	6,76±0,25

Полиморфизм клинической картины кокциеллеза в разгар заболевания проявился симптомами поражения легочной, сердечно – сосудистой, пищеварительной систем, а также кожных покровов и слизистых оболочек, выраженными в той или иной степени (таблица 6).

Таблица 6 - Клиническая симптоматика кокциеллеза у обследованных пациентов

Симптом	Частота в %	Сроки в днях (M±m)
Экзантема	18,09	8,27±0,62
Склерит, конъюнктивит	70,48	5,08±0,3
Гиперемия лица	36,66	4,31±0,42
Гиперемия зева	33,33	4,33±0,3
Лимфоаденопатия	19,05	7,33±1,21
Кашель	55,71	9,03±0,45
Боли в грудной клетке	15,23	5,13±1,12
Аускультативные изменения в легких (изменение дыхания, хрипы)	35,24	9,54±0,96
Гипотония	51,90	6,20±1,42
Относительная брадикардия	42,38	6,43±1,34

Аускультативные изменения в сердце (изменение тонов)	71,90	6,38±1,32
Тошнота	46,66	7,26±1,02
Рвота	24,76	1,76±0,22
Анорексия	92,38	10,50±0,94
Боли в животе	22,38	5,5±0,43
Гепатомегалия	84,76	9,88±1,12
Желтуха	45,71	8,51±0,86
Спленомегалия	11,43	8,22±1,12

Лабораторные показатели пациентов с кокциеллезом отражены в таблице 7.

Таблица 7 - Показатели лабораторного обследования пациентов с диагнозом Лихорадка Ку

Показатели	Частота встречаемости/частота колебаний от референтных значений (%)	Показатели (M±m)
- лейкоцитоз	15,24	9,28±0,31
- лейкопения	41,43	3,7 ±1,41
- тромбоцитопения	30,95	136,0± 39,2
- протеинурия	15,23	0,66± 0,23
- гипербилирубинемия	36,19	60,15± 10,38
- гипертрансаминазия (АЛТ, АСТ)	72,38	1,83 ±0,18
- креатинин	51,43	138,1±24,2
- мочевины	13,33	8,8±1,4
- ПТИ	17,14	124,6±3,9
-АЧТВ	9,04	42,3±4,1
-фибриноген	28,57	2,52±0,27

Как следует из представленных данных, наиболее часто у пациентов с коксиеллезом наблюдались гипертрансаминаемия - 72,38 %, лейкопения - 41,43 %, увеличение креатинина крови - 51,43 %, гипербилирубинемия - 36,19%, тенденция снижения фибриногена до нижних референтных значений у 28,57 % больных.

При АПЛ лихорадка была ведущим симптомом и встречалась в 100% случаев. Повышение температуры до 39<sup>0</sup>С отмечали 138 больных; до 39,1<sup>0</sup>С -40<sup>0</sup>С – 78 пациентов; свыше 40<sup>0</sup>С – 7 больных. Средняя продолжительность лихорадки составила 8,8±2,4 дней. Повышение температуры уже в начальный период у пациентов с АПЛ сопровождалось симптомами интоксикации (таблица 8).

Таблица 8 - Характеристика интоксикационного синдрома АПЛ

Симптом	Частота в %	Сроки в днях (M+m)
Общая слабость	100	9,47±2,45
Головная боль	97,76	7,49±1,54
Потливость	55,16	7,37±1,36
Озноб	89,67	6,92±0,87
Бессонница	41,70	7,0±1,1
Миалгии	88,34	6,37±1,87
Артралгии	85,20	6,37±1,87

Патогномоничным симптомом периода разгара при АПЛ является экзантема. Высыпания на коже появлялась у всех пациентов с 3-го по 7-й день болезни (в среднем на 4,6± 0,72 день). Экзантема преимущественно пятнисто-папулезная, имела ярко-красный цвет, симметричный, распространенный характер с локализацией на туловище, верхних и нижних конечностей, у части больных на ладонях и подошвах; на коже лица встречалась в 45,21% случаев тяжелого течения АПЛ. В 13,9% случаев наблюдался геморрагический характер высыпаний.

Помимо высыпаний на коже в разгар заболевания АПЛ у пациентов регистрируются симптомы поражения различных органов и систем, что отражено в таблице 9.

Таблица 9 - Клиническая симптоматика АПЛ у обследованных пациентов

Симптом	Частота в %	Сроки в днях ( $M \pm m$ )
	Абс. число больных	
Склерит, конъюнктивит	73,99% 165	4,0±1,1
Гиперемия лица	28,25% 63	3,8±0,64
Гиперемия зева	33,18% 74	4,03±0,76
Кашель	26,46% 59	7,57±2,34
Боли в грудной клетке	9,9% 22	4,27±1,64
Аускультативные изменения в легких	9,9% 22	5,63±2,12
Гипотония	48,43% 108	5,39±1,76
Брадикардия	10,76% 24	5,37±1,72
Тахикардия	85,65% 191	5,88±1,76
Аускультативные изменения в сердце	73,99% 165	5,42±1,23
Тошнота	36,32% 83	5,07±1,84
Рвота	32,29% 72	1,96±0,98
Анорексия	91,03% 203	6,97±1,64

Боли в правом подреберье	13,45% 30	3,66±1,86
Гепатомегалия	63,68% 142	5,52±1,96
Желтуха	27,8% 62	6,55±0,89
Спленомегалия	27,35% 61	6,0±0,51
Боли в поясничной области Положительный симптом Пастернацкого	16,59% 37	5,81±1,54
Олигурия	17,49% 39	2,02±1,36
Анурия	1,34% 3	1,66±0,85
Носовые кровотечения Кровоточивость десен	4,93% 11	1,09±0,78

При лабораторном обследовании пациентов с АПЛ выявлено следующее (таблица 10).

Таблица 10 - Лабораторные показатели крови и мочи при АПЛ

Исследуемый показатель	Частота встречаемости/частота колебаний от референтных значений (%), абс.кол-во	Показатели (M±m)
- лейкоцитоз	24,21% 54	16,78±6,24
- лейкопения	31,39%	3,25±0,16

	70	
-тромбоцитопения	32,37% 73	118,24±40,79
- протеинурия	38,57% 86	1,1±0,58
- билирубинемия	36,77% 82	45,99±6,72
- повышение АЛТ, АСТ	40,81% 91	2,78±0,84
- креатинин	28,7% 64	246,14±6,23
- мочевины	27,35% 61	17,31±0,86
- ПТИ	27,8 % 62	137,26±5,47
-АЧТВ	20,63 % 46	51,87±4,76
-фибриноген	52,02 % 116	2,14±0,29

Как следует из представленных данных, наиболее часто в лабораторных показателях общей когорты пациентов с АПЛ фигурировали: гипертрансаминемия – 40,81 %, гипербилирубинемия – 36,77 %, протеинурия – 38,57 %, тромбоцитопения – 32,37 %, лейкопения – 31,39 %, лейкоцитоз – 24,21 %, гипофибриногенемия – 52,02%, умеренное увеличение ПТИ – 27,8% и АЧТВ – 20,63 %. В коагулограмме у пациентов с АПЛ отмечались более выраженные изменения по сравнению с идентичными показателями у пациентов с коксиеллезом.



## II.2 Определение маркеров острой фазы воспаления

Тромбоцитарный фактор роста – представляет собой семейство факторов роста. В основном синтезируются мегакариоцитами. Альфа – гранулы тромбоцитов являются основным сайтом депонирования тромбоцитарного фактора роста, из которых он выделяется после активации клеток. Кроме того, тромбоцитарный фактор роста синтезируется и другими типами клеток. Тромбоцитарный фактор роста является сильным митогеном и хемотаксическим фактором для мезенхимных клеток, таких как фибробласты, гладкомышечные клетки сосудов, гломерулярных мезангиальных клеток и клеток головного мозга. При воспалении в клетках, находящихся в месте повреждения, происходит увеличение уровня экспрессии рецептора тромбоцитарного фактора роста.

Для количественного определения фактора роста тромбоцитами использовался иммуноферментный набор

Принцип метода:

Антитела, к тромбоцитарному фактору роста человека сорбированы на дне лунок микропланшета. тромбоцитарный фактор роста тестируемых образцов стандартов и контрольных образцов связывается с антителами на дне лунок микропланшета. Вносимый биотиновый конъюгат антител к антителам тромбоцитарного фактора роста связывается с тромбоцитарным фактором роста-ВВ, конъюгированным с первыми антителами. После инкубации и промывки из лунок удаляется несвязавшийся биотиновый конъюгат, и в лунки вносится конъюгат – стрептавидин. За тем после второй инкубации в освобожденные лунки вносится субстратный раствор, который взаимодействует с ферментным комплексом, окрашивая раствор. Интенсивность окрашивания, измерена при длине волны 450 нм, прямо пропорциональна концентрации тромбоцитарного фактора роста, присутствующего в тестируемых образцах. Концентрация тромбоцитарного

фактора роста в образцах определяется по стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта.

Минимально определяемая концентрация тромбоцитарного фактора роста-человека, определенная как концентрация аналита, составила 4,6пг/мл. Метод позволил определить, как естественный, так и рекомбинантный тромбоцитарный фактор роста-BB человека.

$\alpha_1$  – антитрипсин действует как основной ингибитор эластазы полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов и высвобождается при воспалительных процессах для снижения протеолитической активности PMN-эластазы нейтрофилов в области воспаления. Кроме того,  $\alpha$  – антитрипсин ингибирует, за счет образования комплексов, различные сериновые протеазы, например, ферменты, участвующие в работе системы свертывания крови, трипсин, химотрипсин и т.д. Все эти факторы говорят о том, что  $\alpha$  – антитрипсин играет важную регуляторную и противовоспалительную роль.

Определение альфа-антитрипсина проводилось методом ELISA. Данный метод более чувствителен, чем другие рутинные методы, он распознает и печеночную, и кишечную формы альфа-антитрипсина.

Метод основан на «сэндвич»-иммуоферментном анализе, с использованием двух поликлональных антител, которые связываются с человеческим альфа-антитрипсином.

Стандарты, контроль и предварительно разведенные образцы, которые требуется протестировать на содержание человеческого альфа-антитрипсина, вносят в лунки микропланшета, покрытые высокоаффинными поликлональными антителами к человеческому альфа-антитрипсину. Во время первой инкубации, альфа-антитрипсин связывается с антителами, иммобилизованными в лунках. Затем во все лунки вносят поликлональные антитела, конъюгированные с пероксидазой, в результате чего образуется «сэндвич». Происходит цветная реакция. Окрашивание меняется с голубого на желтое. Интенсивность желтого окрашивания прямо пропорциональна концентрации альфа-антитрипсина в образце.

Для расчета результатов использовался алгоритм – 4-хпараметрическая аппроксимация. Результаты, полученные по калибровочной кривой, были умножены на коэффициент разведения- 40000 и дополнительно на фактор 3 каждого образца. Контрольные образцы анализировались при каждой постановке. Результаты, полученные для контрольных образцов, были оценены с помощью соответствующих статистических методов. Значения контрольных образцов – концентрация альфа-антитрипсина в сыворотке крови составила от 90 до 180мг/дл.

Липокалин – желатиназа – ассоциированный липокалин нейтрофилов или сидерокалин – компонент гранул нейтрофилов. Биомаркер для раннего выявления различных ренальных повреждений, а также маркер активности нейтрофилов. Участвует в целом ряде клеточных процессов, включая врожденный иммунный ответ, дифференцировку, образование опухолей, выживание клеток. Как ранний маркер острого повреждения почек, NGAL может быть использован для следующих диагностических целей:

- оценка тяжести ОПП при сепсисе;
- хронические заболевания почек;
- нефротоксичность фармацевтических препаратов;
- диабетическая нефропатия; - инфекции мочевого тракта;
- волчаночный нефрит;
- повреждение трансплантированной почки;
- отсроченная функции трансплантата и необходимость диализа;
- ренальная дисфункция при трансплантации печени;
- ишемические ренальные повреждения при операциях, связанных с АИК;
- нефропатии, индуцированные контрастными веществами при чрезкожном коронарном вмешательстве;
- ОПП, связанное с множественными травмами.

Пограничные уровни NGAL, позволяющие с оптимальной чувствительностью и специфичностью предсказывать ОПП, установленные в разных исследованиях и у пациентов с ОПП разных этиологий, находятся в диапазоне 100 – 270 нг/мл. Для рутинного измерения NGAL с целью диагностики

и прогнозирования ОПП рекомендуется пограничный уровень NGAL, составляющий 150 нг/мл.

Для определения липокалина в плазме больных АПЛ был использован набор Hbt human NGAL ELISA. Материалом для исследования послужила плазма больных, т.к. человеческий NGAL может быть точно измерен именно в образцах плазмы, разведенных перед проведением исследования не менее, чем в 10 раз. Определение липокалина, как и альфа – антитрипсина было основано на «сэндвич» методе твердофазного иммуноферментного анализа. Время анализа 3,5 часа. Образцы и стандарты были инкубированы в лунках микропланшета, покрытых антителами к человеческому NGAL. В лунки вносят конъюгат, который специфически реагирует с биотинилированными антителами. Ферментативную реакцию останавливают путем добавления щавелевой кислоты. С помощью спектрофотометра измеряют абсорбцию при 450 нм. Калибровочную кривую получают путем построения графика зависимости оптической плотности от соответствующих концентраций известных стандартов. Концентрация NGAL в образцах с неизвестным содержанием определяют по калибровочной кривой. Калибровочную кривую получают путем построения графика зависимости оптической плотности от соответствующих концентраций известных стандартов. Данный метод разработан таким образом, чтобы минимизировать интерференцию растворимых рецепторов, связывающих белков и других факторов. Для образцов сыворотки здоровых доноров референтные значения составляют: 37-106 нг/мл.

### **II.3 Принципы создания алгоритмов для диагностики и прогнозирования характера течения и развития осложнений изучаемых инфекций**

Нами использовались статистические методы, применение которых позволяет создавать вероятностные диагностические и прогностические алгоритмы развития тяжелого течения заболевания, учитывая ряд клинических

признаков, общие лабораторные показатели и уровень концентрации белков-маркеров; а также развития осложнений.

Определялась прогностическая значимость показателей уровня  $\alpha$ 1-антитрипсина, тромбоцитарного фактора роста и липокалина у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением АПЛ и коксиселлеза.

Результаты детального клинико-лабораторного анализа – симптомов и синдромов изучаемых инфекций в совокупности с лабораторными данными стандартных исследований, а также концентрация маркеров острой фазы воспаления были объединены для создания клинико-диагностического и прогностического алгоритма ведения пациентов с АПЛ и коксиселлезом.

Для определения степени тяжести инфекции принимались во внимание признаки заболевания, имеющиеся у больного в первые 4-5 дней острого периода болезни.

При Астраханской пятнистой лихорадке:

- наличие первичного аффекта;
- выраженность и длительность лихорадки;
- проявления интоксикационного синдрома;
- характер и интенсивность экзантемы;
- наличие геморрагического синдрома;
- гепатомегалия;
- боли в области правого подреберья;
- желтуха;
- боли в области сердца;
- нарушение гемодинамики;
- боли в поясничной области;
- нарушение диуреза;
- лейкоцитоз или лейкопения;
- тромбоцитопения;
- гипофибриногенемия;
- показатели билирубина и АЛАТ;

- показатели креатинина и мочевины;
- общий белок крови;
- тромбоцитарный фактор роста.

При лихорадке Ку (кокциеллезе):

- выраженность и длительность лихорадки;
- проявления интоксикационного синдрома;
- гепатомегалия;
- боли в области правого подреберья;
- желтуха;
- боли в области сердца;
- нарушение гемодинамики;
- лейкоцитоз или лейкопения;
- тромбоцитопения;
- показатели билирубина и АЛАТ;
- общий белок крови;
- тромбоцитарный фактор роста.

Одной из проблем в клинике инфекций является прогнозирование развития специфического осложнения, как основополагающего фактора развития тяжелого течения и неблагоприятного исхода заболевания. Нами был создан алгоритм прогнозирования развития наиболее часто встречаемых специфических осложнений современного течения АПЛ и лихорадки Ку. Диагностические критерии определяли для признаков, частота встречаемости которых достоверно различалась при осложненном и неосложненном варианте течения.

Среди специфических осложнений АПЛ были выделены – острая почечная недостаточность, риккетсиозный гепатит и острый миокардит.

Диагностическими клинико-лабораторными критериями явились:

- артериальная гипотония
- тахикардия
- экзантема геморрагического характера с обильным распространением
- окраска кожных покровов

- боли в области сердца, одышка
- глухость сердечных тонов
- изменения на ЭКГ
- гепатомегалия
- положительный симптом Пастернацкого
- снижение диуреза
- лейкоцитоз
- показатель креатинина и мочевины
- показатель общего билирубина и АлАТ
- уровень общего белка, СРБ
- СКФ
- уровень фибриногена
- концентрация тромбоцитарного фактора роста
- концентрация  $\alpha$ 1-антитрипсина
- концентрация липокалина

Для коксииеллеза были созданы алгоритмы прогнозирования и диагностики развития коксииеллезного гепатита и острого миокардита.

Диагностическими клинико-лабораторными критериями при лихорадке Ку явились:

- артериальная гипотония
- тахикардия
- выраженность интоксикационного синдрома
- окраска кожных покровов и слизистых
- боли в области сердца, одышка
- глухость сердечных тонов
- изменения на ЭКГ
- гепатомегалия
- желтуха кожи и слизистых различной степени интенсивности
- лейкоцитоз
- показатель общего билирубина и АлАТ

- уровень общего белка, СРБ
- уровень фибриногена
- концентрация тромбоцитарного фактора роста
- концентрация  $\alpha$ 1-антитрипсина

## II.4 Статистические методы исследования

Для статистической обработки результатов использовали специальные компьютерные программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик - ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics 26.0 (США); программу Excel 10.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли методами вариационной статистики с расчетом средних значений ( $M$ ), среднеквадратического отклонения или средней ошибки средней арифметической ( $\sigma$ ). Достоверность изменений между отдельными показателями, возникающими на этапах исследования, оценивали по критерию t-Стьюдента, однофакторного дисперсионного анализа.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей).



Сравнение совокупностей по качественным признакам осуществляли при помощи анализа произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат. При этом использовался критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера, критерий Крамера, критерий Чупрова, коэффициент сопряженности Пирсона.

Для установления значимости определения маркеров острой фазы воспаления, как прогностических предикторов тяжелого течения АПЛ и коксидиоза, производили расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом. Вычислялся абсолютный риск в основной группе (EER), абсолютный риск в контрольной группе (CER), относительный риск (RR), стандартная ошибка относительного риска (S), нижняя граница 95% ДИ (CI), верхняя граница 95% ДИ (CI), снижение относительного риска (RRR), разность рисков (RD), чувствительность (Se), специфичность (Sp). При  $RR > 1$ , интерпретировали прямую связь, при  $RR < 1$  – обратную, если нижний и верхний предел доверительного интервала был более 1, то ошибка связи между фактором риска и исходом составляла  $p < 0,05$ .

Между отдельными зависимыми величинами вычисляли коэффициент корреляции при помощи корреляционно-регрессионного анализа Пирсона, с определением тесноты (силы) связи по шкале Чеддока. Учитывались число степеней свободы, значение t-критерий Стьюдента, коэффициент детерминации, средняя ошибка аппроксимации. При количественной мере тесноты признака 0,1 - 0,3 по шкале Чеддока давали качественную характеристику силы связи слабую, 0,3 - 0,5 умеренную, 0,5 - 0,7 заметную, 0,7 - 0,9 высокую, 0,9 - 0,99 весьма высокую [128].

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода парной линейной регрессии при помощи программ статистической обработки.

### III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### III.1 Клинические особенности тяжелого течения АПЛ на современном этапе

Клиническая картина тяжелого течения АПЛ у наблюдаемых пациентов характеризовалась типичными симптомами. Однако выраженность их отличалась максимальной степенью интенсивности.

Группу больных с диагнозом - Астраханская риккетсиозная лихорадка, тяжелое течение – составили 73 человека. Все случаи подтверждены методом ПЦР-диагностики – обнаружением ДНК возбудителя АПЛ.

Возраст обследованных пациентов колебался от 18 до 70 лет. Средний возраст составил –  $48,25 \pm 12,45$ . Среди заболевших преобладали лица мужского пола- 41 человек (56,16% случаев).

Сезонность тяжелых случаев АПЛ была типична – с мая по октябрь – с подъемом заболеваемости в июле – сентябре – 59 случаев – 80,82%.

В большинстве случаев заболевшими были сельские жители – 44 пациента (60,27%). Данные эпидемиологического анамнеза свидетельствуют, что при тяжелом течении АПЛ укусы клеща отметили 35 пациентов (47,95%). Кроме того, контакт с клещом – снятие с домашних животных – зарегистрирован у 16 больных (21,92%).

При тяжелом течении АПЛ, как правило, наблюдалась поздняя госпитализация больных в стационар – в первые три дня болезни госпитализировано только 12 пациентов, на 4-5-й день – 18 больных, в 58,90% случаев – больные обращались за стационарной помощью с 5 по 10-й день болезни.

У 33 больных (39,73%) первым симптомом риккетсиоза зарегистрирован первичный аффект. Впервые данный симптом был описан Галимзяновым Х.М. и соавторами в 1997 году [36]. На сегодняшний день описание первичного аффекта не изменилось – это чаще всего пятно до 15 мм в диаметре, красного цвета, в центре которого наблюдается дефект, эрозивно-язвенного характера, по мере прогрессирования покрывающийся корочкой темно-коричневого цвета.

Начальный период тяжелой формы риккетсиоза характеризовался высокой лихорадкой и интоксикационным синдромом (таблица 11).

Таблица 11 - Частота симптомов начального периода у больных с тяжелой формой АПЛ.

Симптомы	Частота симптомов АПЛ (n=73)	
	К-во больных	%
Лихорадка	73	100
Озноб	67	91,9
Слабость	73	100
Головная боль	73	100
Снижение аппетита	73	100
Миалгии	66	90,41
Артралгии	59	80,82
Тошнота	52	71,24
Рвота	36	49,32
Диарея	14	19,18
Склероконъюнктивит	58	79,45
Гиперемия зева	35	47,94

Повышение температуры тела отмечали все пациенты - от 38<sup>0</sup>С до 39<sup>0</sup>С было у 16 больных (21,92%); от 39,1<sup>0</sup>С до 40<sup>0</sup>С – у 47 больных (64,38%); выше 40<sup>0</sup>С (до 41<sup>0</sup>С) – у 10 больных (13,69%). Средняя продолжительность лихорадки у больных с тяжелой формой АПЛ составила 12,8± 3,37 дней.

У всех пациентов отмечались выраженная слабость, головная боль, снижение аппетита, нарушение сна. Мышечные боли, особенно в икроножных мышцах, были у 66 больных (90,41%). Артралгии наблюдались у 59 больных (80,82%). Выраженные артралгии и миалгии у каждого пятого пациента с тяжелым течением были причиной нарушения движений, походки, приводили к адинамии.

У большинства наблюдаемых пациентов 58 (79,45%) – был выражен склероконъюнктивит, у каждого второго отмечалась разлитая гиперемия слизистой ротоглотки с единичными энантемами.

У 52 больных (71,24%) наблюдалась тошнота, рвота – у 36 пациентов (49,32%). У 9 больных (16,7%) отмечалась диарея.

Начальный период клинических проявлений продолжался у больных с тяжелым течением АПЛ в среднем до  $3,85 \pm 0,72$  дней.

Период разгара при исследуемом риккетсиозе у всех пациентов ознаменовался появлением высыпаний на коже. Экзантема - патогномоничный признак данной инфекции. Появление высыпаний регистрировалось на высоте лихорадки и на фоне выраженного интоксикационного синдрома. ЛИИ у данной категории больных составил  $6,94 \pm 1,43$ ; ЯИИ в 100% случаев был выше единицы.

Характер высыпаний был полиморфный, преобладали пятнисто-папулезные элементы, также отмечались геморрагические высыпания. Сыпь имела симметричный характер, с распространением и локализацией на туловище, конечностях, нередко на ладонях и подошвах, в единичных случаях на лице. Геморрагические элементы, чаще петехии, отмечались в подмышечных областях, на голенях и стопах. Регресс сыпи наблюдался с 3-5 дня от начала высыпаний, яркая окраска постепенно бледнела, экзантема регрессировала с образованием пигментации в среднем на 8-10 день болезни.

Симптомы интоксикации в период разгара достигали наивысшего проявления, кроме того, отмечались нарушения деятельности сердечно-сосудистой, мочевыделительной и центральной нервной систем (таблица 12).

Таблица 12 - Частота симптомов АПЛ при тяжелом течении в разгар болезни

Симптомы	Частота симптомов АПЛ (n=73)	
	К-во больных	%
Кашель	28	38,36%
Одышка	22	30,3%
Рентгенологические признаки пневмонии	22	30,13%
Приглушение тонов сердца	73	100%
Гипотония	44	60,27%
Тахикардия	65	89,04%
Увеличение печени	59	80,82%
Увеличение селезенки	25	34,25%
Желтуха	44	60,27%
Симптом Пастернацкого	26	35,61%
Олигурия	45	61,64%
Анурия	18	24,66%
Нарушение сознания	23	31,51%
Геморрагический синдром	22	30,14%

У 28 пациентов (38,36%) отмечался кашель, одышка – в 30,13%. У 22 пациентов диагностирована пневмония, которая была подтверждена рентгенологически. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы были у большинства больных: тахикардия наблюдалась у 65 больных (89,4%), гипотония – у 44 больных (60,27%). Изменения на ЭКГ зафиксированы у 35 больных (47,94%). У 59 пациентов (80,82%) выявлена гепатомегалия, у 25 больных (35,2%) – спленомегалия. Желтуха различной степени интенсивности отмечена у 44 пациентов (60,27%).

Проведенный клинический анализ тяжелых форм АПЛ обнаружил типичные симптомы поражения мочевыделительной системы при данном риккетсиозе –

76,71% случаев – 56 пациентов. У больных отмечались боли в поясничной области, положительный симптом Пастернацкого (26 – 35,61%), олигурия (45 больных – 61,64%), у 18 больных (24,66%) развилась анурия.

Симптомы поражения ЦНС были зафиксированы у всех пациентов с тяжелым течением АПЛ. Пациенты были вялые, адинамичные, заторможенные, с трудом отвечали на вопросы. У 20 больных (27,39%) заболевание осложнилось токсической энцефалопатией с развитием отека мозга: отмечалось нарушение сознания, вплоть до развития комы. В редких случаях больным с положительными менингознаками проводилась спинномозговая пункция – изменений в цереброспинальной жидкости выявлено не было, что указывало на развитие при тяжелом течении АПЛ синдрома менингизма.

Геморрагический синдром у больных с тяжелой формой АПЛ зарегистрирован у 22 пациентов (30,14%). В разгар заболевания на фоне появления геморрагической сыпи отмечались умеренно выраженные геморрагические проявления: положительный симптом «жгута» и «щипка», необильные носовые кровотечения и кровоточивость десен.

Результаты лабораторного обследования пациентов с диагнозом АПЛ, тяжелое течение представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Лабораторные показатели крови и мочи у больных с тяжелым течением АПЛ (n=73)

Исследуемый показатель	Среднее значение (M±m)	Абс.значение (% встречаемости)
Лейкопения (*10 <sup>9</sup> /л)		
- при поступлении	3,44±0,06	30 (41,09%)
- в динамике	3,23±0,13	10 (13,7%)
Лейкоцитоз (*10 <sup>9</sup> /л)		
- при поступлении	9,96±0,26	8 (10,96%)
- в динамике	12,01±0,44	50(68,49%)
Тромбоцитопения (*10 <sup>9</sup> /л)	100,66±2,4	36(49,32%)

Тромбоцитоз ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	319 $\pm$ 9,91	5(6,8%)
- ПТИ	141,76 $\pm$ 4,97	22 (30,14 %)
-АЧТВ	54,92 $\pm$ 4,89	22 (30,14 %)
-фибриноген	1,97 $\pm$ 0,28	22 (30,14 %)
Билирубин (мкмоль/л)	87,50 $\pm$ 1,58	44 (60,27%)
АЛТ (млмоль/л)	2,25 $\pm$ 0,07	48 (65,75%)

У больных с тяжелой формой АПЛ в разгар заболевания в большинстве случаев в крови наблюдался лейкоцитоз от 9 до 23 тысяч ( $\cdot 10^9/\text{л}$ ) - 68,49 % случаев; лейкопения преобладала в начальный период, при поступлении - 41,09% случаев. Повышение СОЭ до 38 мм/час в период разгара было у 32 больных (43,83%). Снижение количества тромбоцитов отмечено у 36 больных (49,32%). Снижение тромбоцитов ниже 100 тысяч (до 45 тысяч) было у 33 пациентов (45,02%). У пациентов с геморрагическим синдромом наблюдалось умеренное повышение ПТИ, АЧТВ и снижение фибриногена.

Данные объективного осмотра и жалобы пациентов, указывающие на поражение мочевыделительной системы, были подкреплены и данными лабораторного исследования. При поступлении повышение креатинина и мочевины в крови до верхних референсных пределов отмечено у 20 пациентов (27,39%) с тяжелым течением. Наблюдения в динамике за данными показателями, выявили их прогрессивный рост в среднем до 360,9 мкмоль/л и 22,73 мкмоль/л соответственно. Данный факт был зарегистрирован практически у всех пациентов с тяжелой формой АПЛ – 70 (95,89%) повышения креатинина и 68 больных (93,15%) - повышения мочевины.

Повышение количества билирубина в крови от 22,4 до 189,7 мкмоль/л выявлено в 60,27% случаев; повышение активности АЛТ до 2,25 млмоль/л наблюдалось у 48 пациентов (65,75%).

Всем больным с тяжелым течением инфекции проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки. У 22 пациентов - 30,13% на рентгенограмме были признаки очаговой пневмонии.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы – изменение пульса, гипотония, приглушенность и глухость сердечных тонов – подтверждены ЭКГ-исследованием, которое у 6,85% показало признаки токсического миокардита – снижении вольтажа зубцов, удлинение интервалов. Помимо этого, практически у половины пациентов отмечено нарушение проводимости и ритма сердца.

Наблюдения за АПЛ в течении последних десяти лет позволило помимо понимания меняющейся клинической картины инфекции изучать обстоятельства возникновения летальных исходов. В период с 2010 по 2020 годы из 135 пациентов с тяжелым течением АПЛ умерло 28 человек. Возраст умерших пациентов в большинстве случаев был старше 60 лет – 67,89% случаев. Обращали на себя внимание поздние сроки госпитализации умерших больных – большинство пациентов было госпитализировано на 5-6 день болезни ( $6,3 \pm 1,2$ ). Лихорадка в данной группе продолжалась в среднем  $8,7 \pm 3,4$  дней (от 5 до 12 дней). Как правило, температура тела была пиретической, с преобладанием постоянного типа температурной кривой, иногда - гектической. Отмечались выраженные симптомы интоксикации: миалгии, резкая слабость, выраженная головная боль, головокружение, тошнота и рвота. В большинстве случаев наблюдалась обильная пятнисто-папулезная сыпь, трансформировавшаяся в геморрагическую. У 25 пациентов были проявления тяжелого геморрагического синдрома в виде полостных кровотечений (желудочно-кишечных, маточных, легочных). В динамике болезни нарастала одышка, которая была или проявлением респираторного дистресс-синдрома (РДСВ), или развитием пневмонии и плеврита. Снижалась сатурация кислорода - в ряде случаев до низких показателей менее 90%, что влекло за собой перевод больных на ИВЛ. Желтуха кожи и слизистых выраженной степени интенсивности наблюдалась в 75% случаев. У всех пациентов быстро нарастала полиорганная недостаточность, прежде всего почечная и церебральная. Наблюдалось снижение диуреза вплоть до анурии с повышением креатинина и мочевины до высоких показателей – креатинина до 740-949 мкмоль/л; мочевины до 35-43 мкмоль/л). В 89,28% случаев у пациентов развивался ДВС-синдром: снижение количества фибриногена в крови (1,7 - 1,1 г/л) с изменением



протромбинового индекса до 54%-61%, появление фибриноген В (3+ - 4+). Церебральная недостаточность проявлялась нарушением сознания от ступора до коматозного состояния. Изменения на ЭКГ были у 85,71 % пациентов: блокада ЛНПГ; коронарная недостаточность передней, верхней и боковой стенки, изменения миокарда в переднебоковой стенке; фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма.

Патологоанатомические диагнозы:

В 7 случаях (25%) патологоанатомом выставлено комбинированное (сочетанное) основное заболевание:

1. АПЛ + ХИБС. Атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз коронарных артерий сердца + Бронхиальная астма (хронический обструктивный бронхит, пневмосклероз, эмфизема легких) (3 случая).

2. АПЛ + ХИБС. Атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз коронарных сосудов (симптоматическая гипертензия) (2 случая).

3. АПЛ + Язвенная болезнь желудка. Осложнение: эрозия сосудов в язве желудка. Желудочно-кишечное кровотечение. Постгеморрагическая анемия (2 случая).

Это свидетельствует о значительной роли фонового заболевания в исходе основного заболевания.

Таким образом, основными патоморфологическими изменениями при летальных исходах АПЛ были интерстициальный миокардит, нефрит, серозный гепатит, отек-набухание головного мозга, пневмония, отек легких, респираторный дистресс - синдром, острая сердечно - сосудистая недостаточность.

### III.2 Осложнения Астраханской пятнистой лихорадки

Наши клинические наблюдения установили развитие специфических осложнений при Астраханской риккетсиозной лихорадке: инфекционно-токсический шок, токсическая энцефалопатия, пневмония, острая почечная и печеночная недостаточность, что нередко определяло течение и исход заболевания. Осложнения зарегистрированы у 47 пациентов с тяжелой формой АПЛ (64,38%).

Основной причиной возникновения осложнений с патогенетической точки зрения явилось нарушение деятельности центральной нервной системы и сердечно – сосудистой с последующим вовлечением в процесс и других органов и систем макроорганизма. Структура и частота встречаемости осложнений при АПЛ отражены в таблице 14.

Таблица 14 - Структура и частота встречаемости осложнений АПЛ

Осложнения	Абс. количество	% содержание
Пневмония риккетсиозной этиологии	25	34,24%
Острая дыхательная недостаточность	30	41,09%
Инфекционно – токсический шок	26	35,61%
Токсическая энцефалопатия, отек мозга	27	36,98%
Острый риккетсиозный миокардит	5	6,85%
ОПН	47	64,38%
ОПечЭ	31	42,47%

Одним из ранних осложнений АПЛ был инфекционно – токсический шок. Мы наблюдали данное неотложное состояние при тяжелом течении инфекции у 26 пациентов (35,61%).

Проведенный анализ собственных клинических наблюдений позволил выделить следующие критерии инфекционно – токсического шока при АПЛ:

- артериальная гипотензия, по мере прогрессирования шока – критическое падение АД;
- тахикардия, снижение пульсового давления, увеличение частоты пульса по мере прогрессирования ИТШ;
- признаки интоксикации: выраженная головная боль, боли в мышцах и суставах, головокружение, бессонница;
- нарушения со стороны центральной нервной системы: подавленность, чувство тревоги, или возбуждение и беспокойство;
- состояние микроциркуляции, определяемое визуально: акроцианоз, цианоз, влажные кожные покровы, «холодный» пот;
- нарушение диуреза, повышение креатинина и мочевины крови, снижение СКФ;
- высокие ЛИИ (> 8) и ЯИИ (>3).

Клинически в ранней фазе шока у наблюдаемых больных отмечались признаки резко выраженной интоксикации: артралгии, усиление головной боли, тахикардия и уменьшение пульсового давления, снижение мочевыделения. В последующем, уже при второй степени шока, регистрировались более выраженные клинические признаки циркуляторной недостаточности – критически снижалось артериальное давление при частом, более 100 уд/мин, пульсе слабого наполнения. При осмотре у данных пациентов выявлена гипотермия, бледность кожных покровов, акроцианоз. В фазе декомпенсированного шока происходило дальнейшее падение артериального давления при нарастании тахикардии, нарастал общий цианоз, появлялись признаки полиорганной недостаточности – одышка, олигурия, желтуха.

*Клинический пример 1. Выписка из и/б №1976/700*

Больная, 49 лет, поступила на стационарное лечение 07.04 на 4-й день болезни с жалобами на высокую лихорадку, озноб, слабость, миалгии, высыпание на коже, анорексию. Анамнез заболевания – заболевание началось остро с резкого подъема температуры до  $38^{\circ}$ - $39^{\circ}$ C и появления симптомов общей интоксикации – выраженные миалгии, артралгии, головная боль. В последующем, на 3й день болезни появились высыпания на коже. Эпидемиологический анамнез – жительница сельской местности, неоднократно снимала клещей с домашних животных руками, без средств защиты.

Объективные данные – при поступлении – состояние тяжелое, температура  $37,8^{\circ}$ C. Больная в сознании, на вопросы отвечает односложно. Кожные покровы бледные, холодные на ощупь, акроцианоз. На коже туловища и конечностей обильная пятнисто-папулезная сыпь, ярко красного цвета; розеолезная сыпь на лице; петехиальные элементы на нижних конечностях. В легких – дыхание ослаблено, единичные сухие хрипы. ЧДД – 22 /мин. Гемодинамика нарушена – пульс – 92 уд/мин, слабого наполнения. АД – 90/50 мм рт.столба. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень – нижний край пальпируется по краю реберной дуги. Диурез снижен. Менингеальные симптомы отрицательные.

Учитывая жалобы больной, анамнез заболевания и эпидемиологические данные, данные объективного осмотра поставлен предварительный диагноз – Астраханская риккетсиозная лихорадка, средней тяжести, тяжелое течение.

Результаты лабораторного обследования (при поступлении 4-й день болезни):

ОАК - лейкоцитоз ( $17,3 \cdot 10^9$ /л), тромбоциты ( $280,5 \cdot 10^9$ /л)

ОАМ – протеинурия, лейкоцитурия

Общий белок крови – 64 г/л. Креатинин – 107 ммоль/л, мочевины – 6,5 ммоль/л.

СРБ – 10 мг/л

Фибриноген – 2,9 г/л

Рентген органов грудной клетки и ЭКГ – без патологии.

6-й день болезни – состояние больной ухудшилось. На фоне сохраняющейся лихорадки выросли симптомы интоксикации. Кожные покровы с мраморным оттенком, холодные на ощупь. Пятнисто-папулезные элементы сыпи на туловище трансформировались в геморрагические петехии. Одышка в покое - ЧДД – 32 уд/мин. Гемодинамика – тахикардия до 98 уд/мин, АД – 80/40 мм рт.столба. Гепатомегалия (нижний край печени +2,5 см из-под нижнего края реберной дуги). Диурез снижен.

*Результаты лабораторного исследования (6-7й день болезни):*

*ОАК - лейкоцитоз ( $15,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ), тромбоциты ( $200,5 \cdot 10^9/\text{л}$ )*

*ОАМ – протеинурия, лейкоцитурия*

*Общий белок крови – 58 г/л.*

*СРБ – 23 мг/л*

*Креатинин – 126 ммоль/л, мочевины – 5,9 ммоль/л.*

*Фибриноген 1,8 г/л, ПТИ – 139%, АЧТВ – 51.*

*ПЦР на АПЛ – обнаружена ДНК *R. conori casp.**

*Клинический диагноз – Астраханская риккетсиозная лихорадка, тяжелое течение (клин., эпид., ПЦР+). Осложнение – Инфекционно – токсический шок II степени.*

*На фоне проводимой терапии - этиотропной (доксциклин) и патогенетической (в/в инфузионная терапия кристаллоидными растворами до 2 л в сутки, преднизолон 120 мг/кг в сутки, допамин) состояние больной улучшилось – гемодинамика стабилизировалась, диурез восстановился, сыпь регрессировала, лабораторные показатели крови и мочи нормализовались. Выписана с выздоровлением в удовлетворительном состоянии на 18-й день болезни.*

В результате расстройства системного кровообращения у больных с тяжелой осложненной формой АПЛ развивалась прerenальная форма острой почечной недостаточности. Клиника острой почечной недостаточности обусловлена уменьшением или полным прекращением мочевыделения и характеризуется гиперазотемией, нарушением кислотно-основного состояния, водноэлектролитного баланса.

Накопление продуктов метаболизма азотистых соединений ведет к нарушению деятельности ЦНС, проявляющейся энцефалопатией различной степени выраженности. При осложненных формах у 47 больных (64,38%) мы наблюдали у больных следующие клинические признаки острой почечной недостаточности: диурез резко уменьшался, иногда не более 100 мл/сутки, или совершенно отсутствовал. Больные жаловались на боли в животе, пояснице, жажду, тошноту, повторную рвоту. При исследовании общего анализа мочи отмечалось значительное снижение удельного веса, в осадке мочи обнаруживались эритроциты, белок, зернистые цилиндры, лейкоциты. У больных возникала гипокалемия, вследствие чего наблюдались боли в сердце, нарушение сердечного ритма, изменения на ЭКГ.

Клинический пример №2 (Выписка из истории болезни 4830/3402).

*Больная, П., 65 лет, поступила в отделение ОИКБ 08.06 с направительным диагнозом АПЛ на 10-й день болезни. При поступлении предъявляла жалобы на повышение температуры до высоких цифр, головную боль, общую слабость, боли в суставах, сыпь на коже, боли в поясничной области, тошноту.*

*Анамнез заболевания – больна с 29.05., когда температура тела постепенно повысилась с 37,5<sup>0</sup>С до 39<sup>0</sup>С, присоединились выраженная головная боль, боли в суставах и мышцах, нарушение сна. На 5-й день болезни на туловище и конечностях заметила обильные высыпания. Эпидемиологический анамнез – за 4 дня до заболевания был укус клеща.*

*Объективно – состояние тяжелое, выраженные явления интоксикации. Больная заторможена, адинамична. Акроцианоз. Обильная розеолезно-папулезная сыпь на коже туловища, верхних и нижних конечностях. Геморрагическая сыпь на кистях, предплечьях, в области голени и стоп. Гематомы в местах инъекций. В легких ослабленное дыхание, сухие хрипы. Тоны сердца приглушены. Пульс – 94 уд/мин. АД – 110/85 мм рт.столба. При пальпации живота отмечается болезненность в области правого подреберья. Гепатомегалия. Положительный симптом Пастернацкого. Диурез снижен. Менингеальные симптомы отрицательные.*

Учитывая жалобы больной, анамнез заболевания и эпидемиологические данные, данные объективного осмотра поставлен предварительный диагноз – Астраханская риккетсиозная лихорадка, тяжелое течение.

Результаты лабораторных исследований (10-й день болезни):

ОАК: эритроциты —  $4,68 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 164 г/л; ЦП — 1,0; лейкоциты —  $12,8 \times 10^9/л$ : п/я — 6%, с/я — 66%, лимфоциты - 30%, моноциты 4%; СОЭ — 12 мм/ч, тромбоциты -  $133,6 \times 10^9/л$

ОАМ: протеинурия, лейкоциты – 5-6 в п/зрения, цилиндрурия.

Креатинин крови — 336,4 мкмоль/л, мочевины крови - 19,2 мкмоль/л.

Общий белок крови – 52 г/л. СРБ – 32 мг/л

ПЦР на АПЛ – обнаружена ДНК *R. conori casp.*

Тяжесть состояния больной была обусловлена выраженной интоксикацией, снижением мочевыделительной функции почек, повышением креатинина и мочевины, обусловленное преренальными причинами. Пациентка переведена в отделение интенсивной терапии с клиническим диагнозом – Астраханская риккетсиозная лихорадка, тяжелое течение (клин., эпид., ПЦР+). Осложнение: Острая почечная недостаточность.

После проведенной интенсивной терапии – состояние больной стабилизировалось, клинические и лабораторные симптомы развившегося осложнения регрессировали. Выписана с выздоровлением, в удовлетворительном состоянии на 24-й день болезни под наблюдение нефролога с нормальными показателями креатинина и мочевины.

Среди ранних осложнений АПЛ можно выделить инфекционно – токсическую энцефалопатию (ИТЭ) – 27 пациентов (37%), которая развивается в результате нарушения микроциркуляции в головном мозге из-за вазопатических свойств возбудителя исследуемого риккетсиоза. Чаще всего инфекционно-токсическая энцефалопатия с последующим развитием отека мозга была следствием или манифестным проявлением других критических состояний – инфекционно – токсического шока, острой почечной недостаточности. У больных АПЛ с инфекционно – токсической энцефалопатией отмечалось нарушение

сознания различной степени выраженности. Угнетение сознания характеризовалось снижением уровня бодрствования, угнетением интеллектуальных функций, дефицитом психической и двигательной активности. Оно протекало в виде оглушенности, сопора. При оглушенности больные были заторможены, сонливы, на вопросы отвечали односложно, в единичных случаях наблюдалась дезориентация во времени и пространстве, эмоциональная неустойчивость. При сопоре отмечалось угнетение сознания с отсутствием словесного контакта, но сохранением адекватной реакции на болевые и звуковые раздражители, психомоторное возбуждение. Параллельно у пациентов появлялись признаки отека – набухания головного мозга. Предвестниками данного состояния были интенсивная головная боль, головокружение, тошнота и рвота, не связанные с приемом пищи. При осмотре у пациентов наблюдались – глазные симптомы: миоз, симптом «плавающих» глазных яблок, в единичных случаях – мидриаз и анизокория; резко положительные менингеальные знаки; вазомоторные нарушения - покраснение кожи лица и шеи, выраженная инъекция сосудов склер, повышенная потливость. Также у пациентов в динамике нарастания неотложного состояния отмечалось нарушение дыхания – от тахипноэ к брадипноэ. Нарушение пульса выражалось в появлении брадикардии, которая в дальнейшем переходила в тахикардию, нередко с экстрасистолией. Артериальное давление по мере прогрессирования отека мозга повышалось у всех пациентов. В половине случаев, у данных пациентов регистрировался судорожный синдром - тоническое сокращение в мышцах конечностей, иногда – клонические судороги в мышцах лица и туловища.

*Клинический пример №3. Выписка из истории болезни №6196/5137*

*Больная, 66 лет, находилась на стационарном лечении в ОИКБ с 30.07 с диагнозом: Астраханская риккетсиозная лихорадка, тяжелое течение. Поступила на 5-й день болезни с жалобами на слабость, интенсивную головную боль, однократную рвоту, озноб, боли в мышцах и суставах, повышение температуры до 39С, высыпания на коже. Анамнез заболевания – заболевание началось остро с повышения температуры до 38,5С, появления общей слабости,*



головной боли, на 3-й день заболевания на коже туловища и конечностей появилась обильная сыпь ярко красного цвета, незудящая. Эпидемиологический анамнез – живет в сельской местности, за неделю до заболевания отмечала укус клеща в левую голень.

Объективно: состояние больной тяжелое, температура – 39,2<sup>0</sup>С. Сознание угнетено - оглушенность, заторможена, сонлива, на вопросы отвечает односложно. Кожные покровы бледные. Сыпь пятнисто-папулезного характера отмечена на коже туловища и конечностей. На коже левой голени первичный аффект с темной корочкой в центре. ЧДД-16 /мин. Дыхание ослабленной в нижних отделах. Пульс – 94 уд/мин. АД – 135/90 мм рт.ст. Тоны сердца глухие, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется на 1-1,5 см из-под нижнего края реберной дуги. Диурез снижен. Менингеальные знаки положительные – ригидность затылочных мышц ++, симптом Кернига на ++. При осмотре у больной возникли судороги нижних конечностей.

*Результаты лабораторного обследования (5й день болезни):*

ОАК –лейкоциты – 6,7\*10<sup>9</sup> г/л, Нв – 138 г/л, СОЭ – 30 мм/час.

ОАМ – белок – 0,066 г/л, единичные лейкоциты в п/зрения.

Общий белок крови – 60 г/л, СРБ – 22 мг/л

СМЖ – патологических признаков не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки – патологии не обнаружено.

ЭКГ – признаки коронарной недостаточности.

ПЦР на АПЛ – обнаружена ДНК *R.conori casp*.

В динамике заболевания у больной регистрировалась гиперпиретическая лихорадка, выраженный интоксикационный синдром, признаки отека головного мозга – нарушение сознания, рвота, не связанная с приемом пищи, тахикардия, повышение артериального давления до 150/95 мм рт.ст. Результаты лабораторных исследований (8-й день болезни):

ОАК - лейкоциты – 11,5\*10<sup>9</sup> г/л, СОЭ 45мм/час.

ОАМ – протеинурия, лейкоцитурия

Общий белок крови – 58 г/л, СРБ – 26 мг/л

*Выставлен клинический диагноз:*

*Астраханская риккетсиозная лихорадка, тяжелое течение (клин., эпид., ПЦР+). Осложнение: токсическая энцефалопатия, отек головного мозга.*

*После интенсивной дезинтоксикационной и дегидратационной терапии, антибиотикотерапии, коррекции нарушений со стороны головного мозга состояние пациентки нормализовалось – клинические и лабораторные симптомы основного заболевания и осложнений регрессировали.*

*Выписана в удовлетворительном состоянии на 26-й день болезни с выздоровлением.*

По нашим клиническим наблюдениям у каждого третьего больного – 25 пациентов (34,24%) с тяжелым течением АПЛ в период разгара болезни развиваются очаговые пневмонии риккетсиозной этиологии.

Клиническая симптоматика присоединившейся пневмонии характеризовалась нарастанием температуры тела до пиретических и гиперпиретических цифр, появлением кашля с мокротой и болей в грудной клетке, присоединением одышки. В единичных случаях у пациентов отмечалось кровохарканье. При аускультации легких зафиксировано жесткое дыхание, влажные разнокалиберные хрипы. При тяжелом течении пневмонии развивались признаки острой дыхательной недостаточности. У больных наблюдалось нарастание одышки в покое, появлялись ощущение недостатка воздуха, цианоз губ и ногтей, тахикардия, чувство тревоги, беспокойства. В крови больных лейкопения сменялась умеренным лейкоцитозом. Наличие пневмонии подтверждено рентгенологически. Пневмония разрешилась через 12-14 дней. Развитие пневмонии отягощало течение болезни, удлинялись сроки пребывания больных в стационаре.

*Клинический пример №4. Выписка из истории болезни №7466/5888*

*Больной, 71 года, находился на стационарном лечении в ОИКБ с 06.09.2013.*

*Поступил в стационар на 5-й день болезни с жалобами на высокую лихорадку до пиретических цифр, головную боль разлитого характера, озноб, миалгии и артралгии, сухой кашель.*

*Эпидемиологический анамнез – укусы клеща в голень правой ноги за 5 дней до заболевания.*

*Объективно – 5-й день болезни - состояние тяжелое. Больной в сознании, немного заторможен. Кожные покровы и слизистые бледные, цианоза нет. Склеры субиктеричны. На коже живота, груди, конечностей- необильная пятнисто-папулезная сыпь красного цвета. Геморрагические проявления в местах инъекций. В легких – дыхание ослабленное, в нижних долях, больше слева, выслушиваются влажные хрипы. ЧДД – 24/мин. SpO<sub>2</sub>- 93%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс – 76 уд/мин. АД – 130/ 80 мм рт.ст. Живот не вздут, мягкий, безболезненный при пальпации. Гепатомегалия. Диурез снижен. Менингеальные симптомы отрицательные.*

*На 8-й день болезни – состояние тяжелое. Обращенную к нему речь понимает с трудом, пытается ответить. Экзантема – обильная, пятнисто-папулезного характера, на туловище и верхних конечностях имеются геморрагические высыпания. ЧДД – 30 в /мин. SpO<sub>2</sub>- 87%.*

*Лабораторные показатели:*

*ОАК – при поступлении лейкопения ( $3,8 \cdot 10^9$  г/л); в динамике – лейкоцитоз –  $10,4 \cdot 10^9$  г/л, тромбоцитопения ( $105 \text{тыс} \cdot 10^9$ )*

*ОАМ – протеинурия, цилиндрурия*

*Общий белок крови – 54 г/л (8й день болезни), СРБ – 76 (8-й день болезни)*

*Рентгенография органов грудной клетки – признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии (7-й день болезни); признаки поражения обоих легких – 9-й день болезни.*

*ЭКГ – снижение вольтажа зубцов, нарушение проводимости.*

*ПЦР на АПЛ – обнаружена ДНК риккетсии.*

*Посев мокроты – рост бактериальной флоры отсутствует*

*На 18-й день нахождения в ОРИТ – 25-й день болезни – на фоне проводимой этиотропной и патогенетической терапии - состояние больного стабилизировалось. Сознание ясное, ориентирован во времени и пространстве.*

*Сыпь и желтуха регрессировали. Восстановилось дыхание. Гемодинамика стабильная. Диурез адекватный.*

*Выписан с выздоровлением по клиническим и лабораторным показателям.*

*Заключительный диагноз: Астраханская риккетсиозная лихорадка, тяжелое течение (клин., эпид., ПЦР+). Осложнение: двухсторонняя пневмония, ОДН II. Сопутствующий: ИБС. Атеросклероз аорты, сосудов головного мозга.*

Изучение свойств риккетсий позволило установить тропность возбудителя АПЛ к гепатоцитам. При массивном поражении печени у больных АПЛ возможно развитие острой печеночной энцефалопатии (ОПечЭ). Чаще всего данное осложнение наблюдалось в сочетании с другими неотложными состояниями. По данным собственных клинических наблюдений ОПечЭ зарегистрирована у 31 пациента (42,46%) в исследуемой группе.

Возникновение риккетсиозного гепатита и первых признаков острой печеночной энцефалопатии как осложнения при тяжелом течении АПЛ отражено в следующем клиническом примере:

*Клинический пример №5. Выписка из истории болезни №6196/5137.*

*Больной З., 54 лет, проживающий в г. Астрахань, поступил в ОИКБ 05.08.14 через 7 дней от начала заболевания с жалобами на повышение температуры тела до 38-39С, слабость и недомогание, головную боль, выраженные боли в животе, боли в мышцах, тошноту, неоднократную рвоту.*

*Анамнез заболевания – заболел остро, когда почувствовал слабость, повысилась температура до 39<sup>0</sup>С. В последующие два дня продолжал лихорадить до 39,4<sup>0</sup>С, беспокоили слабость, головная боль, мышечные боли. Присоединилась рвота. В дальнейшем боли в животе стали нарастать, приобрели постоянный характер, двукратно повторилась рвота.*

*Эпидемиологический анамнез – имеет приусадебный участок, за несколько дней до заболевания снимал с себя клеща.*

*При осмотре – состояние тяжелое. Лихорадит. В сознании, но заторможен, сонливость днем. На коже туловища обильная пятнистая и мелкоочечная сыпь розовато – красного цвета. Склеры субиктеричны – на коже*

– желтуха умеренной интенсивности. В легких – жесткое дыхание. ЧД – 24 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Пульс – 88 уд/мин. АД – 100/60 мм рт. ст. Живот при пальпации болезненный, особенно в правом подреберье. Край печени пальпируется на 2-2,5 см ниже края реберной дуги, болезненный. Диурез не нарушен, моча темного цвета. Менингеальные симптомы отрицательные.

На 2-й день пребывания в стационаре желтуха на коже туловища и видимых слизистых желтуха выросла до интенсивной. Сознание нарушилось до состояния оглушенности. Появился «печеночный» запах изо рта. Отмечалось носовое кровотечение. В местах инъекций – кровоподтеки. Печень сократилась в размерах – нижний край пальпируется по реберной дуге. Моча насыщенного темного цвета.

*Лабораторные данные:*

*ОАК: лейкоциты  $3,5 \cdot 10^9$  /л; тромбоциты –  $150,2 \cdot 10^9$  г/л*

*ОАМ: при поступлении желчные пигменты ++.*

*Общий билирубин крови – 56,54 ммоль/л при поступлении, в динамике – 187,34 ммоль/л, АЛТ 4,03 ммоль/л, тимоловая проба 2,04 ед. ПТИ – 54%*

*ПЦР на АПЛ – обнаружена ДНК риккетсии.*

*Клинический диагноз: Астраханская риккетсиозная лихорадка, тяжелое течение. Осложнение: острая печеночная энцефалопатия (прекома II).*

*На фоне проводимой терапии - антибиотикотерапия, дезинтоксикационная терапия, десенсибилизирующие препараты, гепатопротекторы, преднизолон – сознание прояснилось, желтуха стала постепенно регрессировать, биохимические показатели билирубина, АЛТ снизились, ПТИ вернулся к нормальным значениям.*

*Выписан на 21-й день болезни в удовлетворительном состоянии.*

При наблюдении за пациентами с тяжелым течением АПЛ острый миокардит диагностирован у 5 пациентов (6,84%). Диагностика острого миокардита основывалась на совокупности больших и малых критериев [146].

Малые критерии миокардита зарегистрированы у всех пациентов: тахикардия, ослабление, нарушение проводимости. Коллющие боли в области сердца отмечали 4 пациента, одышка была у 2х больных.

Из больших критериев отмечено следующее. На ЭКГ выявлялись отрицательный зубец Т в грудных отведениях, блокада 1 степени (3 случая), депрессия сегмента Т (3 случая) на 0,5-1,0 мм в грудных отведениях. У 4 больных отмечались экстрасистолия, неполная блокада левой ножки пучка Гиса. У всех пациентов отмечалось повышение активности кардиоселективных ферментов.

При постановке диагноза учитывалось наличие больших критериев (хотя бы одного) и не менее 2-х малых критериев миокардита [146].

В периоде реконвалесценции у больных отмечалась положительная динамика: исчезали боли в сердце, тахикардия, экстрасистолия, изменялся характер тонов сердца. Динамика изменений ЭКГ (отрицательный зубец Т и Т) наблюдалась в течение 2-3 недель.

Клиника острого миокардита как осложнение АПЛ проиллюстрирована следующим примером.

*Клинический пример №6. Выписка из истории болезни 7687/6575*

*Больной., 62 лет, поступил в ОИКБ на 3-й день болезни с жалобами на слабость, умеренную головную боль, тошноту, боли в мышцах и суставах нижних конечностей, лихорадку до 39 °С, одышку.*

*Анамнез заболевания: заболел остро, когда почувствовал недомогание, слабость. Температура тела повысилась до 38,8° С; беспокоили ломота в суставах, боли в мышцах, головная боль, тошнота. Принимал аспирин. Температура тела снижалась до субфебрильных цифр, а затем вновь повышалась до высоких цифр (39°С). В последующие сутки на коже туловища и конечностей появилась сыпь.*

*Эпидемиологический анамнез: живет в сельской местности; за 4 дня до заболевания снимал с себя клеща.*

*Объективно: состояние тяжелое. Температура тела была 38,7° С. Лицо гиперемировано. На коже туловища – обильная пятнисто-папулезная сыпь, с геморрагическим компонентом. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 84 удара в минуту. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Язык суховат, обложен белым налетом. Живот при пальпации*

мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Моча светло-желтого цвета. Сознание ясное. Менингеальных симптомов нет.

Лабораторные показатели: анализ крови на 3 день болезни: эритроциты  $3,81 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $3,3 \times 10^9/л$ , п – 4%, с – 72%, лимфоциты – 24%, тромбоциты –  $188 \times 10^9/л$  ( $48^0/00$ ), СОЭ – 7мм/ч. Анализ мочи на 3 день болезни: удельный вес 1018, белок 0,185 г/л, лейкоциты единичные в поле зрения, эритроциты, неизмененные 2-6 в поле зрения.

В дальнейшем температура снизилась до субфебрильных цифр, симптомы интоксикации уменьшились, но появились жалобы на боли в грудной клетке, постоянную одышку, сердцебиение. Пульс – 90 уд/мин (температура –  $37,2^0$  С), АД – 130/80 мм рт. столба

Результаты ЭКГ – синусовая тахикардия, единичные экстрасистолы, изменение реполяризации миокарда, снижение амплитуды зубца Т. Консультация терапевта: диагноз – Токсический миокардит, средней степени тяжести.

Заключительный диагноз: Астраханская риккетсиозная лихорадка, тяжелая форма. Осложнения: острый риккетсиозный миокардит, среднетяжелое течение.

На фоне проводимого лечения – антибиотикотерапия, дезинтоксикационная, препараты, улучшающие сердечную деятельность, витаминотерапия, АТФ, рибоксин – состояние пациента улучшилось, гемодинамика нормализовалась, кардиалгия исчезла, на ЭКГ – в динамике – сердечный ритм нормализовался.

Выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача – кардиолога.

Таким образом, исходя из проведенного анализа осложнений АПЛ, к клиническим прогностическим критериям осложнённой формы уже в начальный период заболевания можно отнести:

- гиперпиретическую лихорадку с выраженным интоксикационным синдромом;

- появление геморрагического синдрома;
- нарушение гемодинамики;
- нарушение мочевыделительной функции почек (снижение диуреза);
- указание в эпидемиологическом анамнезе на укус клеща за несколько дней до заболевания.

### **III.3. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА ПРИ АПЛ И КОКСИЕЛЛЕЗЕ**

Как известно, в основе патогенеза как риккетсиозов, так и коксиллеза лежит поражение эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла. Взаимодействие риккетсий и коксилл с эндотелием происходит путем индуцированного фагоцитоза вследствие адгезии их к поверхности метаболически-активных клеток и внутриклеточного поглощения клетками хозяина.

Лихорадка при исследуемых инфекциях всегда сопровождается синдромом интоксикации, выраженность которого различна. Учитывая данные патогенеза данных инфекций, описанные в литературе, можно предположить, что основной причиной инфекционно-токсического синдрома является значительное повреждение эндотелия, и как следствие, массовая дезорганизация эндотелиоцитов. Так как эндотелиальные клетки являются продуцентами цитокинов, в том числе и ростовых факторов, нами была изучена динамика концентрации тромбоцитарного фактора роста у пациентов с диагнозом – Лихорадка Ку и АПЛ.

Тромбоцитарный фактор роста был изучен у 433 пациентов, 223 из которых были больные с АПЛ, 210 человек наблюдались с диагнозом лихорадка Ку (таблица 15).



Таблица 15 - Клинико-лабораторные признаки интоксикационного синдрома при АПЛ и коксиеллезе

Симптом	Коксиеллез (n=210)	АПЛ (n=223)	ДИ, 95% (CI) для показателей пациентов коксиеллезом	ДИ, 95% (CI) для показателей пациентов с АПЛ
1	2	3	4	5
Нарушение сознания	4 (1,9%)	21 (9,4%)	1,9±0,03	9,4±3,38
Гемодинамика				
- тахикардия	120 (57,14%)	134 (60,08%)	57,14±5,95	60,08±5,67
-снижение АД	109(51,9%)	199 (89,23%)	51,9±6,08	89,23±3,59
Бледность кожных покровов	25 (11,9%)	74 (33,18%)	11,9±3,89	33,18±5,45
Цианоз	8 (3,8%)	50 (22,42%)	3,8±2,3	22,42±4,83
Общая слабость	210 (100%)	223 (100%)	100,0±1,2	100,0±1,15
Головная боль	199 (94,76%)	218 (97,76%)	94,76±2,68	97,76±1,71
Потливость	198 (94,28%)	123 (55,16%)	94,28±2,79	55,16±5,76
Озноб	191 (90,95%)	200 (89,67%)	90,95±3,45	89,67±3,52
Бессонница	185 (88,09%)	93 (41,70%)	88,09±3,9	41,70±5,71
Ретроорбитальные боли	139 (66,19%)	25 (11,2%)	66,19±5,68	11,2±3,65
Миалгии	131 (62,38%)	197 (88,34%)	62,38±5,83	88,34±3,71

1	2	3	4	5
Артралгии	133 (63,33%)	190 (85,20%)	63,33±5,8	85,20±4,11
Общий белок крови (г/л)	54,48±1,27 130 (62%)	51,34 ± 8,3 150 (67,26)	62,0±5,84	67,26±5,43
Белок мочи г/л	0,02 ±0,01 32 (15,23%)	1,1±0,58 80 (35,87%)	15,23±4,32	35,87±5,55
Лейкоцитоз (x10 <sup>9</sup> ; г/л) M±m	9,28±0,31* 32 (15,23%)	16,78±6,24* 54 (24,21%)	15,23±4,32	24,21±4,96
Лейкопения (x10 <sup>9</sup> ; г/л) M±m	3,7±1,41 88 (41,9%)	3,25 ±0,16 70 (31,39%)	41,9±5,93	31,39±5,37
Тромбоцитопения (x10 <sup>9</sup> ; г/л) M±m	136,0±39,2 * 65 (30,9%)	118,24±40,79* 73 (32,73%)	30,9±5,56	32,73±5,43
Креатинин мкмоль/л	138,1±24,2* 103 (49,04%)	246,14±6,23* 64 (28,69%)	49,04±6,01	28,69±5,24
Мочевина ммоль/л	8,8 ± 1,4* 27 (12,85%)	17,31±0,86* 61 (27,35%)	12,85±4,02	27,35±5,16
СРБ мг/л	35,3±11,09	34,32±10,04	-	-
Фибриноген г/л	2,52±0,27*	2,14±0,29*	-	-

	60 (28,57%)	116 (52,02%)		
ПТИ	124,6±3,9*	137,26±5,47*	-	-
	36 (17,14%)	62 (27,8%)		
АЧТВ	42,3±4,1*	51,87±4,76*	-	-
	19 (9,04%)	46 (20,63%)		
ЛИИ	4,76±1,24	5,92±1,84	-	-
ЯИИ	2,16±0,96	3,83±1,24	-	-

Примечание: знаком «\*» отмечена достоверность отличий  $p < 0,05$

У пациентов с АПЛ более часто, чем при кокциеллезе отмечалось нарушение сознания 21 (9,4%) против 4 (1,9%) ( $\chi^2=11,219$   $p<0,001$ ), отмечалась бледность кожных покровов - 74 (33,18%) в сравнении 25 (11,9%) ( $\chi^2=28,458$   $p<0,001$ ), цианоз 50 (22,42%) против 8 (3,8%) -  $\chi^2=32,295$   $p<0,001$ . Общая слабость и головная боль регистрировались примерно одинаково как у пациентов с АПЛ, так и больных с кокциеллезом. Потливость встречалась примерно в два раза чаще у пациентов с кокциеллезом, по сравнению с группой пациентов, больных АПЛ - 198 (94,28%) в сравнении 123 (55,16%) ( $\chi^2=74,342$   $p<0,001$ ). Бессонница и ретроорбитальные боли были наиболее частыми спутниками кокциеллеза по сравнению с АПЛ - 185 (88,09%) против 93 (41,70%);  $\chi^2=101,276$   $p<0,001$ ; 93 (41,70%) в сравнении 25 (11,2%) -  $\chi^2=5,160$   $p<0,05$ .

Обращала на себя внимание статистически значимая более выраженная протеинурия при АПЛ, по сравнению с кокциеллезом -  $1,1 \pm 0,58$  против  $0,02 \pm 0,01$  ( $t=1,96$ ;  $p<0,05$ ). Уровень лейкоцитоза в числовом значении преобладал у пациентов с АПЛ -  $16,78 \pm 6,24$  в сравнении  $9,28 \pm 0,31$ , однако без статистической разницы отличий ( $p>0,05$ ). У пациентов с кокциеллезом относительно чаще регистрировалась лейкопения - 88 (41,9%) против 70 (31,39%). Уровень тромбоцитопении был более выраженным у пациентов с АПЛ -  $118,24 \pm 40,79$  в сравнении  $136,0 \pm 39,2$  ( $p<0,05$ ). Показатели креатинина и мочевины статистически значимо были выше у пациентов с АПЛ -  $246,14 \pm 6,23$  против  $138,1 \pm 24,2$  ( $t=3,18$ ;  $p<0,01$ );  $17,31 \pm 0,86$  в сравнении  $8,8 \pm 1,4$  ( $t=5,12$ ;  $p<0,001$ ) соответственно. В то время как показатели СРБ и фибриногена были сопоставимы в обеих группах больных.

По результатам нашего исследования выяснилось, что из показателей коагулограммы (ПТИ, фибриноген, АЧТВ) у пациентов с АПЛ статистически значимо выше были показатели ПТИ и АЧТВ по сравнению с идентичными показателями больных с кокциеллезом ( $p<0,05$ ). Уровень фибриногена был статистически значимо ниже у пациентов с АПЛ ( $p<0,05$ ), что свидетельствует о более выраженных сосудисто-тромбоцитарных нарушениях у больных с АПЛ.

Примечательным на наш взгляд было то, что у значительной части пациентов с АПЛ (52,02 %) и коксиеллезом (28,57 %) статистически значимо менялся уровень фибриногена, в то время как другие показатели свёртывающей системы реагировали у меньшего количества пациентов и в большинстве своем находились на верхних границах референтных значений.

В связи с чем, при изучении тромбоцитарного фактора роста у пациентов с АПЛ (n=223), более ценным с практической точки зрения на наш взгляд было исследование концентрации маркера у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением в корреляции с уровнем тромбоцитов, лейкоцитов, СРБ и фибриногена (таблица 16).

Таблица 16 - Показатели ЛИИ, ЯИИ, тромбоцитарного фактора роста, тромбоцитов, лейкоцитов, СРБ, фибриногена у пациентов с АПЛ тяжелого и среднетяжелого течения

Степень тяжести заболевания АПЛ	ЛИИ	ЯИИ	Показатели тромбоцитарного фактора пг/мл	Тромбоциты ( $\times 10^9$ ; г/л) M $\pm$ m	Лейкоциты ( $\times 10^9$ ; г/л) M $\pm$ m	СРБ мг/л	Фибриноген г/л
АПЛ тяжелое течение (n=73)	6,23 $\pm$ 1,22*	2,97 $\pm$ 1,44**	10503,75 $\pm$ 1623,31**	118,24 $\pm$ 40,79*	13,87 $\pm$ 2,51*	48,94 $\pm$ 10,12*	1,97 $\pm$ 0,28**
АПЛ средней степени (n=150)	4,16 $\pm$ 0,78*	0,87 $\pm$ 0,11**	5189,5 $\pm$ 1210,37**	262,25 $\pm$ 50,2*	6,7 $\pm$ 1,97*	19,7 $\pm$ 9,97*	2,67 $\pm$ 0,32**
	p<0,05, t=1,96	p<0,05, t=2,37	p<0,01, t=2,62	p<0,05, t=2,23	p<0,05, t=2,25	p<0,05, t=2,06	p<0,01, t=2,67

Примечание: знаком «\*» отмечена достоверность отличий p<0,05; знаком «\*\*» p<0,01; знаком «\*\*\*» - p<0,001

Исходя из представленных в таблице данных, показатель тромбоцитарного фактора роста, как интенсивно синтезируемый при повреждении эндотелия

цитокин, оказался в два раза выше у пациентов с тяжелым течением АПЛ, по сравнению со средней степенью тяжести -  $10503,75 \pm 1623$  против  $5189,5 \pm 1210,37$ . Разница статистически значима -  $p < 0,01$ ,  $t = 2,62$ . При этом уровень тромбоцитопении был статистически значимо более выражен у пациентов с тяжелой формой, по сравнению со среднетяжелым течением -  $118,24 \pm 40,79$  против  $262,25 \pm 50,2$  ( $p < 0,05$ ,  $t = 2,23$ ). Уровень лейкоцитоза, СРБ также преобладал со статистической значимостью у пациентов с тяжелым течением инфекции -  $p < 0,05$ ,  $t = 2,25$  и  $p < 0,05$ ,  $t = 2,06$ , соответственно. Уровень фибриногена при тяжелой форме был статистически значимо более низким по сравнению со средней степенью тяжести заболевания  $1,97 \pm 0,28$  в сравнении  $2,67 \pm 0,32$  -  $p < 0,01$ ,  $t = 2,67$ .

Прослеживалась корреляционная зависимость между показателями тромбоцитарного фактора роста, тромбоцитами, лейкоцитами, СРБ и фибриногеном (таблица 17).

Таблица 17 - Корреляционная зависимость между показателями тромбоцитарного фактора роста, тромбоцитами, лейкоцитами, СРБ и фибриногеном у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АПЛ

Показатели крови	АПЛ, тяжелое течение n=73	АПЛ, средней степени тяжести n=150	Коэффициент корреляции Пирсона r, t, p
Показатели тромбоцитарного фактора, пг/мл (контрольные значения у здоровых добровольцев – $200,0 \pm 160,0$ пг/мл)	$10503,75 \pm 1623,31$	$5189,5 \pm 1210,37$	
Тромбоциты ( $\times 10^9$ ; г/л) $M \pm m$	$118,24 \pm 40,79^*$	$262,25 \pm 50,2^*$	$r_1 = -0,986$ $t_1 = 3,182$ $p_1 = 0,05123$ $p_1 < 0,05$ $r_5 = -0,912$ $t_5 = 3,851$ $p_5 = 0,05129$ $p_5 < 0,05$
Лейкоциты ( $\times 10^9$ ; г/л) $M \pm m$	$13,87 \pm 2,51$	$6,7 \pm 1,97^*$	$r_2 = 0,991$ $t_2 = 3,182$ $p_2 = 0,006016$ $p_2 < 0,05$ $r_6 = 0,855$

			$t_6=2,854$ $p_6=0,103986$ $p_6>0,05$
СРБ мг/л	$48,94\pm 10,12$	$19,7\pm 9,97$	$r_3=0,997$ $t_3=3,182$ $p_3=0,00222$ $p_3<0,05$ $r_7=0,995$ $t_7=17,529$ $p_7=0,003239$ $p_7<0,05$
Фибриноген г/л	$1,97\pm 0,28$	$2,67\pm 0,32$	$r_4= - 0,923$ $t_4=4,145$ $p_4=0,05057$ $p_4<0,05$ $r_8= - 0,949$ $t_8=5,234$ $p_8=0,034614$ $p_8<0,05$

Примечание:  $r_1$  - коэффициент корреляции между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем тромбоцитов у пациентов с тяжелой формы АПЛ;  $p_1$  - достоверность корреляционной связи между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем тромбоцитов у пациентов с тяжелой формы АПЛ;  $r_2$  - коэффициент корреляции между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем лейкоцитов у пациентов с тяжелой формы АПЛ;  $p_2$  - достоверность корреляционной связи между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем лейкоцитов у пациентов с тяжелой формы АПЛ;  $r_3$  - коэффициент корреляции между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем СРБ у пациентов с тяжелой формы АПЛ;  $p_3$  - достоверность корреляционной связи показателя тромбоцитарного фактора и уровнем СРБ у пациентов с тяжелой формы АПЛ;  $r_4$  - коэффициент корреляции между уровнем тромбоцитарного фактора и уровнем фибриногена у пациентов с тяжелой формы АПЛ;  $p_4$  - достоверность корреляционной связи между уровнем тромбоцитарного фактора и уровнем фибриногена у пациентов с тяжелой формы АПЛ.

$r_5$  - коэффициент корреляции между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем тромбоцитов у пациентов со среднетяжелой формой АПЛ;  $p_5$  - достоверность корреляционной связи между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем тромбоцитов у пациентов со среднетяжелой формой АПЛ;  $r_6$  - коэффициент корреляции между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем лейкоцитов у пациентов со среднетяжелой формой АПЛ;  $p_6$  - достоверность корреляционной связи между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем лейкоцитов у пациентов со среднетяжелой формой АПЛ;  $r_7$  - коэффициент корреляции между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем СРБ у пациентов со среднетяжелой формой АПЛ;  $p_7$  - достоверность корреляционной связи показателя тромбоцитарного фактора и уровнем СРБ у пациентов со среднетяжелой формой АПЛ;  $r_8$  - коэффициент корреляции между уровнем тромбоцитарного фактора и уровнем фибриногена у пациентов со среднетяжелой формой АПЛ;  $p_8$  - достоверность корреляционной связи между уровнем тромбоцитарного фактора и уровнем фибриногена у пациентов со среднетяжелой формой АПЛ.

Согласно представленным в таблице результатам, уровень тромбоцитарного фактора роста находился в прямой корреляционной, статистически значимой ( $p<0,05$ ) связи между уровнем лейкоцитов, СРБ у пациентов с тяжелой формой АПЛ. У пациентов со среднетяжёлым течением инфекции корреляционная связь

между показателем тромбоцитарного фактора роста и лейкоцитами хоть и была высокой, оказалась статистически незначимой ( $p > 0,05$ ).

У всех пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением АПЛ выявлена обратная статистически значимая корреляционная связь по шкале Чеддока сильной степени выраженности между показателем тромбоцитарного фактора роста, уровнем тромбоцитов и фибриногена, что доказывает вовлеченность тромбоцитарного фактора роста в патогенез эндотелиальной дисфункции при АПЛ и может быть использовано в качестве маркера степени тяжести данной инфекции.

Представляется, что степень прямого токсического поражения эндотелия риккетсиями приводит к более значительному высвобождению тромбоцитарного фактора роста, как провоспалительного цитокина, коррелирует со степенью тяжести заболевания, интенсивностью выраженности петехиальной сыпи, обусловленной статистически значимым снижением тромбоцитов и фибриногена.

Вышеизложенные наблюдения проиллюстрированы следующими клиническими примерами.

*Клинический пример №7 (выписка из и/б №6147)*

*Больной С., 56 лет, поступил в приемное отделение ОИКБ им А.М. Ничоги 13 сентября на 4-й день болезни с жалобами на разлитую головную боль, повышение температуры тела до  $39^{\circ}\text{C}$ , озноб, боли в мышцах и суставах, одышку.*

*Анамнез заболевания – заболел остро, когда появились недомогание, озноб, ломота в теле, головная боль, повысилась температура тела до  $38^{\circ}\text{C}$ . В последующие дни состояние не улучшалось – продолжал лихорадить до  $39,3^{\circ}\text{C}$ , выросла общая слабость, появились боли в мышцах, голеностопных и коленных суставах; отмечал тошноту, снижение аппетита. На 3й день болезни на коже туловища появилась обильная сыпь, незудящая. Амбулаторное лечение не дало положительных результатов, госпитализирован в стационар.*

*Эпидемиологический анамнез – живет в сельском районе Астраханской области, укус клеща отрицает. В хозяйстве – крупный рогатый скот, с которого больной неоднократно снимал клещей.*



*Объективно: Состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные. На коже туловища, верхних и нижних конечностей - обильная пятнисто - папулезная сыпь. Склероконъюнктивит. В зеве – разлитая гиперемия слизистой, точечные энантемы на мягком небе. В легких – дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД-24 в 1 минуту. Пульс - 90 ударов в минуту, ритмичный. АД - 90/60 мм рт.ст. Язык влажный, обложен коричневым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень - нижний край пальпируется на 1,0 см ниже края реберной дуги. Диурез не нарушен. Менингеальные симптомы отрицательные.*

*Лабораторные показатели (при поступлении 4й день болезни):*

<i>Лабораторные показатели</i>	<i>Результаты</i>
<i>Лейкоциты (<math>\times 10^9/\text{л}</math>)</i>	<i>10,6 ↑</i>
<i>Тромбоциты (<math>\times 10^9/\text{л}</math>)</i>	<i>136 ↓</i>
<i>Общий белок крови (г/л)</i>	<i>58 ↓</i>
<i>СРБ (мг/л)</i>	<i>38 ↑</i>
<i>Фибриноген (г/л)</i>	<i>2,3</i>
<i>Тромбоцитарный фактор роста (пк/мг)</i>	<i>10400 ↑</i>

*ПЦР на АПЛ – обнаружена ДНК риккетсии. Поставлен диагноз – Астраханская риккетсиозная лихорадка, тяжелое течение (клин., ПЦР+).*

*В последующие дни состояние больного не улучшалось – сохранялась высокая лихорадка, симптомы интоксикации (выраженные артралгии, больной вялый, адинамичный), на коже нижних конечностей появилась геморрагическая сыпь – петехии, пульс до 96 уд/мин, АД снижалось до 90/60 мм рт.столба. При лабораторном обследовании (6й день болезни) – вырос лейкоцитоз, тромбоцитопения, увеличилась концентрация тромбоцитарного фактора роста, снизился фибриноген*

<i>Лабораторные показатели</i>	<i>Результаты</i>
<i>Лейкоциты (<math>\times 10^9/\text{л}</math>)</i>	<i>14,9 ↑</i>
<i>Тромбоциты (<math>\times 10^9/\text{л}</math>)</i>	<i>103 ↓</i>
<i>Общий белок крови (г/л)</i>	<i>52 ↓</i>
<i>СРБ (мг/л)</i>	<i>56 ↑</i>
<i>Фибриноген (г/л)</i>	<i>1,68 ↓</i>
<i>Тромбоцитарный фактор роста (пк/мг)</i>	<i>14400 ↑</i>

*Учитывая клинико-лабораторные критерии, в том числе и нарастающий показатель тромбоцитарного фактора роста, был выставлен диагноз АРЛ, тяжелое течение и скорректирована патогенетическая терапия.*

*На фоне проводимой терапии состояние пациента стабилизировалось - гемодинамика стабилизировалась на 4й день стационарного лечения, температура нормализовалась на 14й день болезни, экзантема и симптомы интоксикации регрессировали на 16-й день болезни. Лабораторные показатели также нормализовались. Выписан с выздоровлением (18 койко-дней).*

#### *Клинический пример №8 (выписка из и/б №6375)*

*Больной М., 26 лет, поступил в приемное отделение ОИКБ им А.М. Ничоги 6 августа на 5-й день болезни с жалобами на разлитую головную боль, повышение температуры тела до  $40^0\text{C}$ , боли в мышцах и суставах, озноб, общую слабость.*

*Анамнез заболевания – заболел остро, когда повысилась температура тела до  $39^0\text{C}$ , появились озноб, жар, слабость, в последующем присоединились головная и мышечные боли. На 3й день болезни на коже туловища появилась обильная сыпь, незудящая. Госпитализирован в стационар.*

*Эпидемиологический анамнез – за 2 дня до начала заболевания снял с себя клеща, укуса не чувствовал.*

*Объективно: состояние средней тяжести. Лицо гиперемировано. Склерит, конъюнктивит. Умеренная гиперемия слизистой зева, выраженная инъекция сосудов. На коже спины, верхних и нижних конечностей – розеолезная сыпь. В легких – везикулярное дыхание, ЧДД-16 в 1 минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс - 82 удара в минуту. АД - 120/80 мм рт.столба. Язык влажный, обложен белым налетом. Печень на 1,5 см ниже края реберной дуги. Мочепускание не нарушено. Менингеальные симптомы отрицательные.*

*Лабораторные показатели (5й день болезни):*

<i>Лабораторные показатели</i>	<i>Результаты</i>
<i>Лейкоциты (<math>\times 10^9/\text{л}</math>)</i>	<i>5,2</i>
<i>Тромбоциты (<math>\times 10^9/\text{л}</math>)</i>	<i>242</i>
<i>Общий белок крови (г/л)</i>	<i>64</i>
<i>СРБ (мг/л)</i>	<i>25 ↑</i>
<i>Фибриноген (г/л)</i>	<i>2,5</i>
<i>Тромбоцитарный фактор роста (пк/мг)</i>	<i>4650 ↑</i>

*ПЦР на АПЛ – обнаружена ДНК риккетсии.*

*Поставлен диагноз – Астраханская риккетсиозная лихорадка, средней тяжести (клин., ПЦР+).*

*На фоне проводимой терапии в стационаре этиотропной (доксциклин) и патогенетической (дезинтоксикационная, противовоспалительная) температура тела пациента нормализовалась на 3й день лечения, симптомы интоксикации и сыпь регрессировали на 5й день терапии. Лабораторные показатели также нормализовались к выписке. Выписан с выздоровлением в удовлетворительном состоянии на 12-й день болезни (7 койко/дней).*

Исследование тромбоцитарного фактора роста при коксипеллезе также проведено нами у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением инфекции (таблица 18).

Таблица 18 - Показатели тромбоцитарного фактора роста, тромбоцитов, лейкоцитов, СРБ, фибриногена при коксипеллезе, средней степени тяжести и тяжелом течении.

Степень тяжести заболевания коксипеллеза	ЛИИ	ЯИИ	Показатели тромбоцитарного фактора пг/мл (контрольные значения здоровых добровольцев – 200,0±160,0 пг/мл)	Тромбоциты (x10 <sup>9</sup> ; г/л) M±m	Лейкоциты (x10 <sup>9</sup> ; г/л) M±m	СРБ мг/л	Фибриноген г/л
Коксипеллез, тяжелое течение (n=46)	4,24±0,96*	1,67±0,39*	10378,94±4583,881*	101,87±20,4**	13,32±4,12*	45,2±11,4	2,34±0,29
Коксипеллез, средней степени тяжести (n=164)	3,86±0,27*	0,69±0,25*	4895,78±1754,22*	268,5±64,2**	4,95±1,78*	25,4±10,79	3,06±0,32
	p<0,01, t=2,48	p<0,01, t=2,94	p<0,05, t=1,86	p<0,01, t=2,33	p<0,05, t=1,96	p>0,05, t=1,28	p>0,05, t=0,48

Примечание: знаком «\*» отмечена достоверность отличий p<0,05; знаком «\*\*» p<0,01; знаком «\*\*\*» - p<0,001

При сравнении показателей тромбоцитарного фактора роста, тромбоцитов, лейкоцитов, СРБ и фибриногена у пациентов с коксипеллезом в зависимости от степени тяжести, статистически значимые различия касались только показателей

тромбоцитарного фактора роста ( $p < 0,05$ ), тромбоцитов ( $p < 0,01$ ) и лейкоцитов ( $p < 0,05$ ). В то время как анализ показателя СРБ и фибриногена у пациентов с коксиейлезом статистически значимых различий не выявил -  $p > 0,05$ . На наш взгляд это свидетельствует о более высокой диагностической ценности определения тромбоцитарного фактора роста, как маркера воспалительной сосудистой реакции при эндотелиотропной инфекции.

Прослеживалась корреляционная зависимость между показателями тромбоцитарного фактора роста и традиционными результатами обследования пациентов при коксиейлезе – уровнем лейкоцитов, тромбоцитов, СРБ и фибриногеном (таблица 19).

Таблица 19 - Корреляционная зависимость между показателями тромбоцитарного фактора роста, тромбоцитами, лейкоцитами, СРБ и фибриногеном у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением коксиейлеза

Показатели крови	Коксиейлез, тяжелое течение	Коксиейлез, средней степени тяжести	Коэффициент корреляции Пирсона r, t, p
Показатели тромбоцитарного фактора роста, пг/мл (контрольные значения у здоровых добровольцев – 200,0±160,0 пг/мл)	10378,94±2583,88	5189,5±1210,37	
Тромбоциты ( $\times 10^9$ ; г/л) $M \pm m$	101,87±20,4	268,5±64,2	$r_1 = -0,928$ $t_1 = 4,310$ $p_1 = 0,049835$ $p_1 < 0,05$ $r_5 = -0,975$ $t_5 = 7,66$ $p_5 = 0,016595$ $p_5 < 0,05$
Лейкоциты ( $\times 10^9$ ; г/л) $M \pm m$	13,32±4,12	4,95±1,78	$r_2 = 0,979$ $t_2 = 8,358$ $p_2 = 0,014013$ $p_2 < 0,05$ $r_6 = 0,982$ $t_6 = 8,917$

			$p_6=0,012345$ $p_6<0,05$
СРБ мг/л	$45,2\pm 11,4$	$25,4\pm 10,79$	$r_3=0,961$ $t_3=6,011$ $p_3=0,02674$ $p_3<0,05$ $r_7=0,985$ $t_7=9,898$ $p_7=0,010053$ $p_7<0,05$
Фибриноген г/л	$2,34\pm 0,29$	$3,06\pm 0,32$	$r_4= - 0,978$ $t_4=8,078$ $p_4=0,014983$ $p_4<0,05$ $r_8= - 0,987$ $t_8=10,574$ $p_8=0,008826$ $p_8<0,05$

Примечание:  $r_1$  - коэффициент корреляции между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем тромбоцитов у пациентов с тяжелой формы коксиделлеза;  $p_1$  - достоверность корреляционной связи между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем тромбоцитов у пациентов с тяжелой формы коксиделлеза; ;  $r_2$  - коэффициент корреляции между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем лейкоцитов у пациентов с тяжелой формы коксиделлеза;  $p_2$  - достоверность корреляционной связи между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем лейкоцитов у пациентов с тяжелой формы коксиделлеза; ;  $r_3$  - коэффициент корреляции между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем СРБ у пациентов с тяжелой формы коксиделлеза;  $p_3$  - достоверность корреляционной связи показателя тромбоцитарного фактора и уровнем СРБ у пациентов с тяжелой формы коксиделлеза; ;  $r_4$  - коэффициент корреляции между уровнем тромбоцитарного фактора и уровнем фибриногена у пациентов с тяжелой формы коксиделлеза;  $p_4$  - достоверность корреляционной связи между уровнем тромбоцитарного фактора и уровнем фибриногена у пациентов с тяжелой формы коксиделлеза.

$r_5$  - коэффициент корреляции между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем тромбоцитов у пациентов со среднетяжелой формой коксиделлеза;  $p_5$  - достоверность корреляционной связи между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем тромбоцитов у пациентов со среднетяжелой формой коксиделлеза; ;  $r_6$  - коэффициент корреляции между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем лейкоцитов у пациентов со среднетяжелой формой коксиделлеза;  $p_6$  - достоверность корреляционной связи между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем лейкоцитов у пациентов со среднетяжелой формой коксиделлеза; ;  $r_7$  - коэффициент корреляции между показателем тромбоцитарного фактора и уровнем СРБ у пациентов со среднетяжелой формой коксиделлеза;  $p_7$  - достоверность корреляционной связи показателя тромбоцитарного фактора и уровнем СРБ у пациентов со среднетяжелой формой коксиделлеза; ;  $r_8$  - коэффициент корреляции между уровнем тромбоцитарного фактора и уровнем фибриногена у пациентов со среднетяжелой формой коксиделлеза;  $p_8$  - достоверность корреляционной связи между уровнем тромбоцитарного фактора и уровнем фибриногена у пациентов со среднетяжелой формой коксиделлеза.

Согласно представленным в таблице данным, отмечалась статистически значимая, прямая корреляционная связь между показателями тромбоцитарного фактора роста, лейкоцитами и СРБ (сила связи по шкале Чеддока значительная) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением коксиделлеза ( $p < 0,05$ ).

Аналогично установленной корреляционной связи показателя тромбоцитарного фактора роста с тромбоцитами и фибриногеном при АПЛ, при коксиделлезе установлена обратная пропорциональная корреляционная связь значительной степени выраженности у больных как с тяжелым, так и со среднетяжелым течением коксиделлеза ( $p < 0,05$ ).

Общность корреляционных параллелей изучаемых инфекций на наш взгляд очевидна и объясняется общностью патогенетических механизмов проникновения риккетсий и коксиделл в эндотелий сосудистого русла, с развитием патогномоничных изменений в органах и тканях пациентов.

Статистически достоверная разница отличий показателей тромбоцитарного фактора роста у пациентов с коксиделлезом в зависимости от степени тяжести, а также установление прочных прямых и обратных корреляционных связей между изучаемым маркером и результатами традиционного обследования больных (лейкоцитами, тромбоцитами, фибриногеном и СРБ) в зависимости от степени тяжести, дает основание сделать вывод о диагностической ценности определения данного маркера при коксиделлезе. Это позволит оценить выраженность эндотелиальной дисфункции и клинически прогнозировать тяжесть течения заболевания.

Проведенные наблюдения проиллюстрированы клиническими примерами.

*Клинический пример №9 (выписка из и/б №6140)*

*Больной А., 34 лет поступил в ОИКБ 02 августа на 4-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела, общую слабость, головную боль, озноб, потливость, боли в суставах, исчезновение аппетита. Анамнез заболевания – заболел остро – стала повышаться температура тела до фебрильных цифр,*

особенно в вечернее время, появилась утомляемость, постоянная головная боль, потливость, бессонница.

Эпидемиологический анамнез - проживает в Наримановском районе Астраханской области, в хозяйстве – скот, птица.

Объективно - состояние средней степени тяжести. На коже туловища, верхних и нижних конечностей пятнисто – папулезная сыпь. Явления склероконъюнктивита. При пальпации обнаружено увеличение подчелюстных лимфоузлов до 1,5 см в диаметре. В зеве – легкая гиперемия задней стенки глотки, налетов нет. В легких – дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Пульс – 68 ударов в 1 минуту. АД – 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный. Печень на 2,5 см выступает из-под нижнего края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Менингеальные симптомы отсутствуют.

В дальнейшем в течении недели у больного сохранялись: лихорадка до 38,5<sup>0</sup>С (подъемы в вечерние часы), потливость, на 6-й день болезни появился сухой кашель, на 10-й день болезни на коже туловища и нижних конечностей появилась сыпь.

Результаты проводимого обследования определили следующее:

<i>Лабораторные показатели</i>	<i>Результаты</i>
<i>Лейкоциты (x10<sup>9</sup>/л)</i>	4,2
<i>Тромбоциты (x10<sup>9</sup>/л)</i>	232
<i>Общий белок крови (г/л)</i>	<b>62 ↓</b>
<i>СРБ (мг/л)</i>	<b>12 ↑</b>
<i>Фибриноген (г/л)</i>	3,0
<i>Тромбоцитарный фактор роста (пк/мг)</i>	<b>5050 ↑</b>

РСК с аг Бернета - I порция(7-й день болезни)1:160; II порция (15-й день болезни) – 1:320

Клинический диагноз – Лихорадка Ку, средней степени тяжести (клин., эпид., серолог. РСК с аг Бернета 1:320).



На фоне проводимой терапии - антибиотикотерапия – доксициклин *per os* (по схеме), дезинтоксикационная терапия (глюкоза, реополиглюкин, трисоль), симптоматические средства – состояние больного стало улучшаться – температура нормализовалась на 5й день лечения, сыпь регрессировала на 7й день терапии, показатели общего б/л и СРБ крови нормализовались на 10й день терапии. Выписан с выздоровлением на 1-й день болезни (11 койко-дней).

*Клинический пример № 10 (выписка из и/б №6222)*

Больной Г., 32 лет поступил в ОИКБ им. А.М Ничоги г. Астрахани 21.08. на 4-й день болезни с жалобами на фебрильную лихорадку, головную боль, общую слабость, анорексию, рвоту.

Анамнез заболевания - заболевание началось остро с выраженного озноба, резкой головной боли, повышения температуры до 39<sup>0</sup> С. Затем присоединилась общая слабость, боли в мышцах и суставах всего тела, бессонница, повышенная потливость. Аппетит исчез, беспокоила постоянная тошнота, однократно на высоте лихорадки наблюдалась рвота, не связанная с приемом пищи. Со 2-го дня заболевания появился сухой кашель. На 4-й день болезни на коже туловища и конечностей появилась обильная, незудящая сыпь. Госпитализирован в стационар.

Эпидемиологический анамнез – житель сельского района Астраханской области, в хозяйстве имеется корова, постоянно работает на земельном участке, не отрицает укус клеща.

Объективно: общее состояние тяжелое. Лихорадка 39,4<sup>0</sup> С. Кожные покровы бледные. Лицо и шея гиперемированы. Выраженные явления склерита и конъюнктивита. На коже живота, груди, спины обильная пятнистая сыпь ярко-розового цвета, на нижних конечностях – геморрагии. В зеве – умеренная гиперемия слизистой мягкого неба, миндалин. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, ЧДД – 20 в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Пульс 92 удара в минуту, ритмичный. АД – 105/70 мм рт. ст. Язык суховат, густо обложен белым налетом. Живот при пальпации безболезненный. Край печени пальпируется на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом Пастернацкого

*отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не затруднено, безболезненное. Менингеальные симптомы отрицательные.*

*Лабораторные данные (4й день болезни):*

<i>Лабораторные показатели</i>	<i>Результаты</i>
<i>Лейкоциты (<math>\times 10^9/\text{л}</math>)</i>	<b>14,9</b>
<i>Тромбоциты (<math>\times 10^9/\text{л}</math>)</i>	<b>113,6</b>
<i>Общий белок крови (г/л)</i>	<b>54 ↓</b>
<i>СРБ (мг/л)</i>	<b>56 ↑</b>
<i>Фибриноген (г/л)</i>	<b>1,97 ↓</b>
<i>Тромбоцитарный фактор роста (пк/мг)</i>	<b>15200 ↑</b>

*РСК с аг. Бернета – I порция (взята на 10-й день болезни) – 1:320; II порция (взята на 15-й день болезни) – 1:1280.*

*Учитывая клинико-эпидемиологические данные, результаты лабораторного исследования выставлен клинический диагноз – Лихорадка Ку, тяжелое течение (клин., эпид., серолог. РСК с аг Бернета 1:1280). Тяжелое течение заболевания выставлено на основании клинических данных и лабораторных критериев – лейкоцитоз, гипопротейнемия, высокий уровень СРБ, снижение фибриногена и высокая концентрация тромбоцитарного фактора роста.*

*В соответствии с тяжестью заболевания назначена антибиотикотерапия, патогенетическая терапия с коррекцией интоксикационного синдрома, коагуляционных нарушений. На 3-й день стационарного лечения состояние больного несколько улучшилось, температура тела снизилась до субфебрильных цифр. На 12-й день болезни высыпания на коже регрессировали бесследно. Субфебрильная температура тела, астеновегетативный синдром сохранялись до 16-го дня болезни. К 18 дню заболевания состояние пациента удовлетворительное, жалоб нет. Клинико-лабораторные показатели в пределах референтных значений. Выписан с выздоровлением на 19-й день заболевания. Своевременно установленное*

*тяжелое течение заболевания на основании клинических и лабораторных показателей, в том числе концентрации тромбоцитарного фактора роста, позволило провести корректирующую патогенетическую терапию и предотвратить развитие осложнений.*

#### **III.4. ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ $\alpha$ 1-АНТИТРИПСИНА ПРИ АСТРАХАНСКОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКЕ КАК МАРКЕРА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Известно, что АПЛ характеризуется острым течением, непосредственным токсическим поражением органов и систем организма, в том числе и за счет накопления протеолитических ферментов, уровень которых возрастает пропорционально степени тяжести воспалительной реакции. По данным собственных клинических наблюдений, при АПЛ преимущественно поражаются гепатобилиарная и сердечно-сосудистая системы. Из различных ингибиторов протеолиза, присутствующих в плазме крови человека, особый интерес представляет  $\alpha$ 1-антитрипсин, который является главным ингибитором нейтрофильной эластазы – ключевого фермента протеолиза мембран клеток.

В связи с вышеизложенным, изучение  $\alpha$ 1-антитрипсина в процессах протеолиза при АПЛ представляется актуальным и имеющим практическую востребованность вопросом.

Содержание  $\alpha$ 1 – антитрипсина было изучено в сыворотке крови у 77 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом АПЛ. В эту группу вошли 40 больных с тяжелым и 37 со среднетяжелым течением инфекции, с преимущественным поражением печени и сердечно-сосудистой системы.

Особенности клинико-лабораторной симптоматики у данных пациентов представлены ниже (таблица 20, таблица 21).

Таблица 20 - Особенности клинической симптоматики среднетяжелого и тяжелого течения АПЛ с преимущественным поражением сердечно-сосудистой и гепатобилиарной системы (n=77)

Симптом	Абсолютное значение (частота в % )	ДИ, 95% (CI)
Лихорадка	77 (100%)	100,0±2,14
Головная боль	77 (100%)	100,0±2,14
Миалгии	65 (84,41%)	84,41±7,79
Артралгии	62 (80,5%)	80,5±8,51
Склерит, конъюнктивит	64 (83,11%)	83,11±8,04
Гиперемия слизистой зева	44 (57,14%)	57,14±10,62
Экзантема (по характеру сыпи)	77 (100%)	100,0±2,14
- розеолезная	77 (100%)	100,0±2,14
-пятнистая	77 (100%)	100,0±2,14
-папулы	60 (77,92%)	77,92±8,91
- геморрагическая	11 (14,28%)	14,28±7,51
Первичный аффект	31 (40,2%)	40,2±10,53
Лимфаденит регионарный	18 (23,37%)	23,37±9,09
Кашель	22 (28,57%)	28,57±9,7
Одышка	20 (25,97%)	25,97±9,41
Аускультативные изменения в легких	26 (33,77%)	33,77±10,15
Гипотония	33 (42,86%)	42,86±10,62
Брадикардия	18 (23,38%)	23,38±9,09
Тахикардия	66 (85,71%)	85,71±7,51

Аускультативные изменения в сердце	20 (25,97%)	25,97±9,41
Тошнота	31 (40,26%)	40,26±10,53
Рвота	15(19,48%)	19,48±8,5
Анорексия	64(83,12%)	83,12±8,04
Гепатомегалия	46(59,74%)	59,74±10,53
Желтуха	36 (46,75%)	28,57±9,7
Боли в поясничной области Симптом Пастернацкого	28(36,36%)	36,36±10,33
Олигурия	9(11,69%)	11,69±6,9

Таблица 21 - Особенности клинико-лабораторных показателей крови и мочи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АПЛ с преимущественным токсическим поражением сердечно-сосудистой и гепатобилиарной системы (n=77)

Исследуемый показатель	Среднее значение M±m	Абс.значение · (частота в %)	ДИ, 95% (CI)
Лейкопения (*10 <sup>9</sup> ; г/л)	3,59 ± 1,4	27 (35,06%)	35,06±10,24
Лейкоцитоз (*10 <sup>9</sup> ; г/л)	12,36 ± 2,72	9 (11,68%)	11,68±6,9
Тромбоцитопения (*10 <sup>9</sup> )	136,19 ± 19,87	32 (41,55%)	41,55±10,58
Общий билирубин (ммоль/л)	45,99 ± 7,62	36 (46,75%)	46,75±10,71
АлАТ, АсАТ (ммоль/л)	2,78 ± 0,84	41 (53,2%)	53,2±10,71
Общий белок (г/л)	56,0 ± 8,3	35 (45,45%)	46,45±10,69
Протеинурия (г/л)	0,047 ± 0,011	66 (85,71%)	85,71±7,51
Желчные пигменты в моче	+++	32 (41,55%)	41,55±10,58

Содержание  $\alpha 1$  – антитрипсина в сыворотке крови обследованных больных в стадию разгара инфекции составило в среднем  $3,50 \pm 0,09$  г/л. Повышение содержания данного маркера в 2-2,5 раза относительно показателей нормы зарегистрировано в 85,71% случаев АПЛ. Повышение концентрации  $\alpha 1$ -антитрипсина было прямо пропорционально степени тяжести АПЛ (таблица 22).

Таблица 22 - Уровень  $\alpha 1$ -антитрипсина при АПЛ тяжелом и среднетяжелом течении

Обследованные группы	Количество пациентов	Концентрация $\alpha 1$ -антитрипсина, г/л, $M \pm m$	t/p
АПЛ, тяжелое течение	40	$4,39 \pm 0,22$	$t_1=13,6$ ; $p_1 < 0,001$
АПЛ, средней степени тяжести	37	$2,97 \pm 0,19$	$t_2=7,93$ ; $p_2 < 0,001$
Контрольная группа	20	$1,39 \pm 0,06$	

Примечание:  $p_1$  – достоверность различий при сравнении показателя альфа-антитрипсина у пациентов с тяжелой формы АПЛ с группой контроля;  $p_2$  – достоверность различий при сравнении показателя альфа-антитрипсина у пациентов с среднетяжелой формой АПЛ с группой контроля.

Как видно из таблицы 22, у пациентов с тяжелым течением АПЛ концентрация  $\alpha 1$ -антитрипсина имела максимальные значения, по сравнению с нормой и показателями данного маркера у пациентов средней степени тяжести и была статистически значима -  $p_1 < 0,001$ . У пациентов со среднетяжелым течением показатель  $\alpha 1$ -антитрипсина по сравнению с нормой статистически значимо был также увеличен -  $p_2 < 0,001$ .

Проведенные клинические исследования в наблюдаемой группе пациентов с диагнозом АПЛ указали на преимущественное поражение сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем, что позволило провести корреляционный анализ между

результатами исследований, отражающими патологическими изменениями в данных системах и уровнем  $\alpha$ 1-антитрипсина.

Поражение гепатобилиарной системы обследованной группы больных (n=77) зарегистрировано в 61,03% случаев и проявилось наличием следующего симптомокомплекса (таблица 23).

Таблица 23 - Клинико-лабораторная характеристика поражения гепатобилиарной системы при АПЛ

Клинический признак АПЛ (n=77)	Абсолютное значение (частота в %)	ДИ, 95% (CI)
Гепатомегалия	46 (59,74%)	59,74±10,53
Боли в области правого подреберья	31 (40,2%)	40,2±10,53
Желтуха слизистых	22 (28,57%)	28,57±9,7
-субиктеричность	13 (59%)	59,0±10,56
- иктеричность	9 (40,9 %)	40,9±10,56
Желтуха кожи	36 (46,75%)	23,38±9,09
-легкая	12 (33,33%)	22,72±9,0
-умеренная	18 (50%)	40,9±10,56
-выраженная	6 (16,66%)	18,0±8,25
Общий билирубин (M±m)	63,99 ± 7,62	
Абс.значение. (частота в % )	36 (46,75%)	46,75±10,71
АЛТ (M±m)	2,78 ± 0,84	
Абс.значение. (частота в % )	41 (53,2%)	53,2±10,71
УЗИ печени – диффузные изменения, неоднородность структуры	13 (16,88%)	16,88±8,04

У данных пациентов мы наблюдали повышение  $\alpha 1$ -антитрипсина при поступлении в стационар, параллельно нарастанию концентраций биохимических показателей, отражающих поражение гепатобилиарной системы (таблица 24).

Таблица 24 - Корреляционная зависимость между показателями  $\alpha 1$ -антитрипсина, общего билирубина и аланинаминотрансферазы при среднетяжелом и тяжелом течении АПЛ у пациентов с преимущественным поражением гепатобилиарной системы (n=47)

Показатели крови	АПЛ, тяжелое течение	АПЛ, средней степени тяжести	Коэффициент корреляции Пирсона r, t, p
$\alpha 1$ -антитрипсин (г/л)	4,39±0,22	2,97±0,19	
Общий билирубин (мкмоль/л)	37,47±7,24	17,22±0,99	$r_1=0,937$ $p_1=0,043678$ $p_1<0,05$ $r_3=0,981$ $p_3=0,012799$ $p_3<0,05$
АЛТ (ммоль/л)	2,81±0,13	1,11±0,12	$r_2=0,976$ $p_2=0,015969$ $p_2<0,05$ $r_4=0,919$ $p_4=0,053100$ $p_4<0,05$

Примечание:  $r_1$  - коэффициент корреляции между показателем  $\alpha 1$ -антитрипсина и общим билирубином у пациентов с тяжелой формы АПЛ;  $p_1$  - достоверность корреляционной связи показателя альфа-антитрипсина и общего билирубина у пациентов с тяжелой формы АПЛ;  $r_2$  - коэффициент корреляции между показателем  $\alpha 1$ -антитрипсина и АЛТ у пациентов с тяжелой формы АПЛ;  $p_2$  - достоверность корреляционной связи показателя альфа-антитрипсина и АЛТ у пациентов с тяжелой формы АПЛ;  $r_3$  - коэффициент корреляции между показателем  $\alpha 1$ -антитрипсина и общим билирубином у пациентов со среднетяжелой формы АПЛ;  $p_3$  - достоверность корреляционной связи показателя альфа-антитрипсина и общего билирубина у пациентов со среднетяжелой формы АПЛ;  $r_4$  - коэффициент корреляции между показателем  $\alpha 1$ -антитрипсина и АЛТ у пациентов со среднетяжелой формой АПЛ;  $p_4$  - достоверность корреляционной связи показателя альфа-антитрипсина и АЛТ у пациентов с тяжелой формы АПЛ.



Как следует из представленной выше таблицы корреляционная связь между показателями  $\alpha$ 1-антитрипсина, общим билирубином и уровнем АЛТ оказалась прямой как у больных со среднетяжелым, так и у тяжелых течением АПЛ. Сила связи по шкале Чеддока во всех случаях была существенной -  $p < 0,05$ .

Проведенные исследования можно проиллюстрировать следующими клиническими примерами.

*Клинический пример №11 (и/б №5234)*

*Больной Х., 24 лет, поступил в приемное отделение ОИКБ им А.М. Ничоги 08.07. на 4-й день болезни с жалобами на головную боль, слабость, высокую температуру до 38,50С, сильные боли в икроножных мышцах, локтевых и голеностопных суставах.*

*Анамнез заболевания – заболел остро, с резкого повышения температуры до фебрильных цифр с ознобом, в последующем появились головная боль, боли в мышцах и суставах. Лечился самостоятельно симптоматическими средствами. В последующие дни продолжал высоко лихорадить, симптомы интоксикации сохранялись, появились высыпания на туловище и конечностях. Госпитализирован в стационар.*

*Эпидемиологический анамнез - за неделю до заболевания работал на дачном участке, снимал с себя клеща.*

*Объективно: состояние средней тяжести, температура тела – 37,9<sup>0</sup>С. Кожные покровы несколько гиперемированы, на коже туловища, сгибательных поверхностях обеих рук и ног отмечается обильная розеолезно – папулезная сыпь. Склерит. В зеве – гиперемия слизистой мягкого неба. В легких – дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 18 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс – 80 уд/мин. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень при пальпации выступает на 2 см из-под нижнего края реберной дуги, безболезненная. Мочеиспускание не нарушено.*

*Результаты лабораторного обследования:*

Лабораторные показатели	Результаты
<i>Лейкоциты (x10<sup>9</sup>/л)</i>	<i>3,7</i>
<i>Общий белок крови (г/л)</i>	<i>62</i>
<i>Общий билирубин крови (мкмоль/л)</i>	<i>12,85</i>
<i>АлАТ (ммоль/л)</i>	<i>2,4</i>
<i>АсАТ(ммоль/л)</i>	<i>1,7</i>
<i>α1 – антитрипсин (г/л)</i>	<i>2,47</i>
<i>Уробилин</i>	<i>отсутствует</i>
<i>Желчные пигменты в моче</i>	<i>отсутствуют</i>

*ПЦР на АПЛ – обнаружена ДНК риккетсии *Coxiella burnetii*.*

*Установлен диагноз – Астраханская риккетсиозная лихорадка, средней степени тяжести (клин., эпид., ПЦР+).*

*После этиотропной и патогенетической терапии (доксциклин, дезинтоксикационная, противовоспалительная) состояние больного улучшилось – температура нормализовалась, сыпь регрессировала, симптомы интоксикации исчезли.*

*Выписан с выздоровлением в удовлетворительном состоянии на 10-й день болезни.*

*Клинический пример №12 (выписка из и/б №7250)*

*Больная И., 58 лет, поступила в ОИКБ им. А.М. Ничоги 05.07 на 5-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела от 38<sup>0</sup>С до 39<sup>0</sup>С, общую слабость, утомляемость, выраженные боли в животе, боли в мышцах, тошноту и повторную рвоту.*

*Анамнез заболевания – заболела остро, когда почувствовал слабость, повысилась температура до 39<sup>0</sup>С. В последующие два дня продолжала лихорадить до 39,5<sup>0</sup>С, усилились слабость, головная боль, артралгии. В дальнейшем появились боли в животе – в области правого подреберья постоянного характера, двукратно отмечала рвоту, заметила темный цвет мочи. На фоне прогрессирующих симптомов заболевания госпитализирована в стационар.*

*Эпидемиологический анамнез – имеет приусадебный участок, за несколько дней до заболевания снимала с себя клеща.*

*Объективно – состояние тяжелое. Лихорадит. В сознании, заторможена. В области правой голени выявлен первичный аффект. На коже туловища обильная пятнистая и папулезная сыпь ярко красного цвета. Склеры субиктеричны. Желтуха на коже умеренной степени выраженности. В легких – жесткое дыхание, хрипов нет. ЧДД – 24 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Пульс – 92 уд/мин. АД – 100/60 мм рт. ст. Живот при пальпации болезненный в правом подреберье. Край печени пальпируется на 2,5 см ниже края реберной дуги, болезненный. Диурез не нарушен, моча темного цвета. Менингеальные симптомы отрицательные.*

*Лабораторные показатели:*

<i>Лабораторные показатели</i>	<i>Результаты</i>
<i>Лейкоциты (*10<sup>9</sup> г/л)</i>	<b>3,5↓</b>
<i>Общий белок крови (г/л)</i>	<b>62↓</b>
<i>Общий билирубин крови (мкмоль/л)</i>	<b>97,4↑</b>
<i>АлАТ (ммоль/л)</i>	<b>3,4↑</b>
<i>АсАТ(ммоль/л)</i>	<b>2,1↑</b>
<i>α I – антитрипсин (г/л)</i>	<b>5,2↑</b>

Уробилин	+++↑
Желчные пигменты в моче	++↑

*ПЦР на АПЛ – обнаружена ДНК риккетсии *Copori casp.**

*Учитывая клинические симптомы, лабораторные биохимические показатели и уровень концентрации  $\alpha$ 1-антитрипсина, превышающий нормальные показатели в два раза выставлен клинический диагноз: Астраханская риккетсиозная лихорадка, тяжелое течение (клин., эпид., ПЦР+). Гепатит риккетсиозной этиологии. Лечение назначено, учитывая тяжесть заболевания и поражение гепатобилиарной системы. На фоне проводимой терапии - антибиотикотерапия, дезинтоксикационная терапия, десенсибилизирующие препараты, гепатопротекторы, преднизолон – состояние больной улучшилось, температура тела нормализовалась, желтуха стала регрессировать, сыпь регрессировала. Лабораторные показатели нормализовались.*

*Выписана на 21-й день болезни в удовлетворительном состоянии.*

Клинико-диагностические признаки поражения сердечно-сосудистой системы в исследуемой группе пациентов с АПЛ указывали на токсическое поражение миокарда у 14 больных (18,18% случаев).

Больные предъявляли жалобы на утомляемость, головокружение, ощущение перебоев в работе сердца, одышку при движении. При обследовании выявлены – гипотония, глухость сердечных тонов, тахикардия, на ЭКГ: изменение реполяризации, нарушение ритма, в общем анализе крови – увеличение СОЭ (рисунок 4).

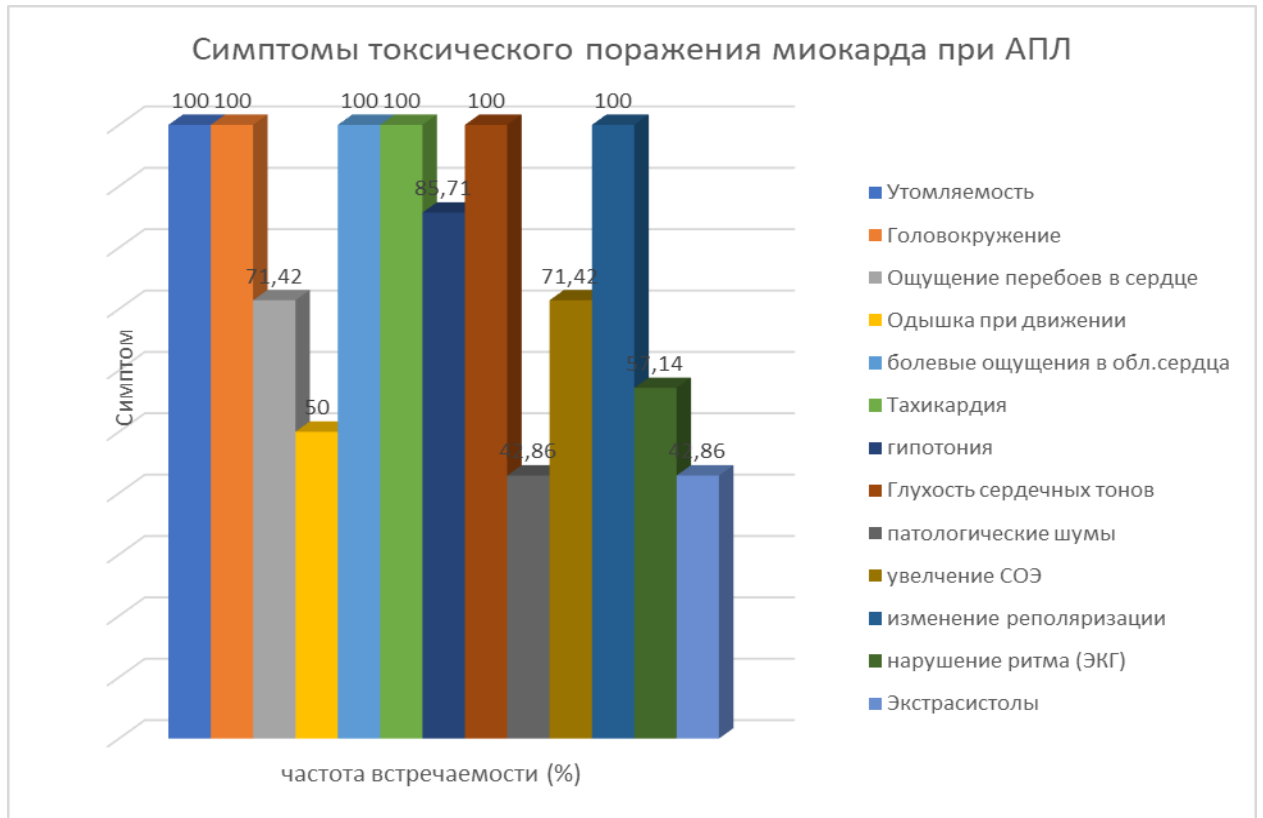


Рисунок 4 – Симптомы токсического поражения миокарда при АПЛ

Проведенные исследования уровня  $\alpha 1$ -антитрипсина у данных пациентов показали статистически значимое увеличение концентрации исследуемого белка ( $4,54 \pm 0,28$  г/л) в сравнении с контрольной группой ( $1,39 \pm 0,06$ ) –  $p < 0,001$  и группой пациентов без признаков токсического поражения миокарда ( $3,28 \pm 0,18$ ) –  $p < 0,05$  (рисунок 5).

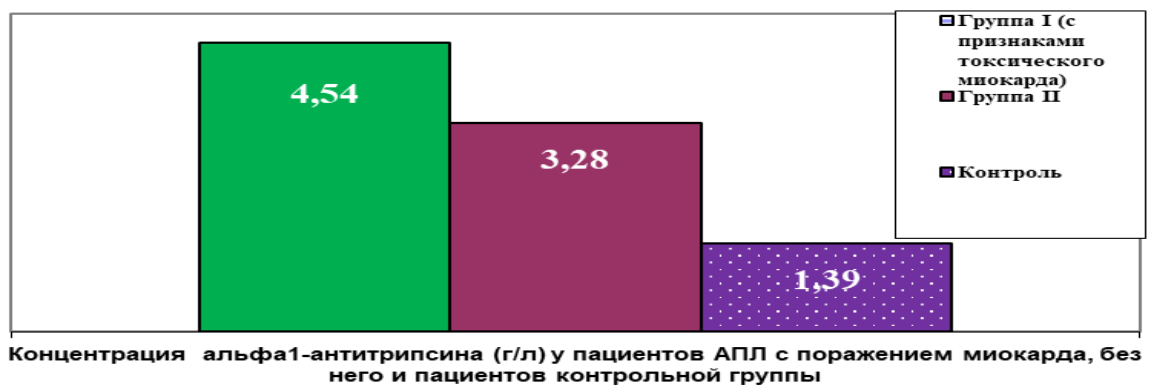


Рисунок 5 – Концентрация  $\alpha 1$ -антитрипсина у пациентов АПЛ с поражением миокарда, без него и пациентов контрольной группы

*Клинический пример №13 (выписка из и/б 6253)*

*Больной. Р, 57 лет, поступил в ОИКБ на 3-й день болезни с жалобами на слабость, умеренную головную боль, тошноту, боли в мышцах и суставах нижних конечностей, лихорадку до 39 °С, одышку. Анамнез заболевания - заболел остро, когда почувствовал общую слабость, озноб. Температура тела повысилась до 38,7° С. Присоединились головная боль разлитого характера, боли в мышцах нижних конечностей, тошнота. Принимал жаропонижающие средства, на фоне которых температура тела снижалась до субфебрильных цифр, а затем вновь повышалась до пиретических значений (39°С). На 3-й день болезни на коже туловища и конечностей появилась обильная сыпь. Эпидемиологический анамнез: житель Камызякского района Астраханской области, за неделю до заболевания снимал с себя клеща.*

*Объективно: состояние тяжелое, адинамичен. Температура тела 38,7° С. Лицо гиперемировано. На коже туловища, конечностей – обильная пятнисто-папулезная сыпь, с геморрагическим компонентом. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 94 удара в минуту. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Язык суховат, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Моча светло-желтого цвета. Менингеальных симптомов нет.*

*Лабораторные показатели (5-й день болезни):*

Лабораторные показатели	Результаты
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	<b>11,4</b> ↑
СОЭ (мм/ч)	<b>42</b> ↑
Общий белок крови (г/л)	<b>55</b> ↓
СРБ (мг/л)	<b>64</b> ↑
$\alpha 1$ – антитрипсин (г/л)	<b>6,05</b> ↑

*ПЦР на АПЛ – обнаружена ДНК R.sporii casp..*

*На фоне проводимой терапии (на -7й день болезни) - температура снизилась до субфебрильных цифр, симптомы интоксикации уменьшились, но появились жалобы на боли в грудной клетке, постоянную одышку, сердцебиение. Пульс – 90 уд/мин (температура – 37,3<sup>0</sup> С), АД – 130/85 мм рт. ст. На ЭКГ – синусовая тахикардия, единичные экстрасистолы, изменение реполяризации миокарда, снижение амплитуды зубца Т. После консультации кардиолога выставлен диагноз: Астраханская риккетсиозная лихорадка, тяжелое течение (clin., эпид., ПЦР+). Острый риккетсиозный миокардит, тяжелое течение. После проводимой этиотропной и патогенетической терапии, кардиотерапии – состояние пациента улучшилось, гемодинамика нормализовалась, кардиалгия исчезла, на ЭКГ – в динамике – сердечный ритм нормализовался. Выписан с выздоровлением под наблюдение врача – кардиолога.*

Анализируя полученные данные по исследованию  $\alpha 1$  – антитрипсина у пациентов с диагнозом АПЛ тяжелого и среднетяжелого течения, можно предположить, что повышение концентрации данного маркера свидетельствует о высокой интенсивности протеолитических процессов в организме при данном риккетсиозе уже в начальный период заболевания. Кроме того, отмечено нарастание концентрации  $\alpha 1$ -антитрипсина параллельно тяжести течения исследуемой инфекции. Повышенное содержание исследуемого маркера в 3,2 раза выше контрольных значений отмечалось у пациентов не только с признаками поражения гепатобилиарной системы, но и при клинико-лабораторных признаках острого миокардита, что подтверждает значимость определения данного маркера в качестве прогностического критерия течения и исхода изучаемой инфекции.

### **III.5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ $\alpha$ 1 – АНТИТРИПСИНА У ПАЦИЕНТОВ С КОКСИЕЛЛЕЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

Наши многолетние наблюдения и исследования в области клинко-патогенетической картины коксиеллеза подтвердили полиморфизм клинической симптоматики, что, в целом, согласуется с данными литературы.

Гепатобилиарная система при коксиеллезе поражается в большинстве случаев, нередко с выраженными клиническими изменениями (гепатомегалия, желтуха) и нарушениями биохимических показателей крови. Также в последнее время нередки случаи токсического поражения сердечно-сосудистой системы с развитием острого специфического миокардита. В связи с этим нам представилось перспективным исследовать концентрацию  $\alpha$ 1-антитрипсина при данной инфекции, т.к. это гликопротеид, синтезируемый печенью, тормозит действие эластазы, трипсина и других ферментов тканевых протеаз, тем самым ограничивает воспалительную реакцию и локализует очаг повреждения с восстановлением нарушенной структуры в месте повреждения.

Было изучено содержание  $\alpha$ 1 – антитрипсина в сыворотке крови у 60 пациентов в разгар заболевания с лабораторно подтвержденным диагнозом – лихорадка Ку. По результатам клинического обследования больные были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты с признаками поражения гепатобилиарной системы (40 человек). Вторая группа включила больных с доминирующими признаками коксиеллезного острого миокардита (20 человек).

Поведенные клинические наблюдения показали, что у пациентов первой группы помимо лихорадки и интоксикационного синдрома, в большинстве случаев



отмечалась гепатомегалия и другие признаки поражения гепатобилиарной системы (таблица 25, таблица 26).

Таблица 25 - Особенности клинических симптомов пациентов с лихорадкой Ку с доминирующими признаками поражения гепатобилиарной системы (n=40)

Симптом	Абсол.знач. (частота в %)	ДИ, 95% (CI)
Лихорадка	40 (100%)	100,0±3,02
- ремитирующая	33 (82,5%)	82,5±11,54
- постоянная	7 (17,5%)	17,5±11,54
Головная боль	38 (95%)	95,0±6,62
Потливость	30 (75%)	75,0±13,5
Ретроорбитальные боли	25 (62,5%)	62,5±14,71
Гепатомегалия	35 (87,5%)	87,5±10,05
Тошнота	30 (75%)	75±13,15
Рвота	8 (20%)	20,0±12,15
Боли в правом подреберье	28 (70%)	70,0±13,92
Желтуха:	15 (37,5%)	37,5±14,71
-субиктеричность слизистых	6 (40,0%)	40,0±24,62
-иктеричность на коже	9 (60%)	60,0±24,62
- легкая	4 (44,44%)	44,44±32,36
-умеренная	2 (22%)	22,0±26,96
-выраженная	3 (33,33%)	33,3±30,67

Таблица 26 - Показатели лабораторного исследования крови и мочи больных лихорадкой Ку, с преимущественным поражением гепатобилиарной системы (n=40)

Исследуемый показатель	Среднее значение	Абсол.знач. (частота в %)	ДИ, 95% (CI)
Лейкопения ( $\times 10^9$ ; г/л)	3,23 $\pm$ 0,32	14 (35%)	35,0 $\pm$ 14,49
Лейкоцитоз ( $\times 10^9$ ; г/л)	11,7 $\pm$ 1,67	6 (15%)	15,0 $\pm$ 10,85
Общий билирубин (мкмоль/л)	60,15 $\pm$ 10,38	15 (37,5%)	37,5 $\pm$ 14,71
АЛТ (мкмоль/л)	2,83 $\pm$ 0,82	15 (37,5%)	37,5 $\pm$ 14,71
Протеинурия (г/л)	0,66 $\pm$ 0,23	14 (35%)	35,0 $\pm$ 14,49
Желчные пигменты в моче	+++	13 (32,5%)	32,5 $\pm$ 14,23

Содержание  $\alpha 1$  – антитрипсина в сыворотке крови в стадию разгара инфекции составило, в среднем, 4,09 $\pm$ 0,16 г/л. Повышение концентрации данного маркера наблюдалось в 95% случаев – у 38 пациентов исследуемой группы.

Пациенты этой группы, с превышающей норму концентрацией  $\alpha 1$  – антитрипсина (n=38) были разделены на две подгруппы – с клинико-лабораторными проявлениями коксиеллезного гепатита и без таковых.

Максимальное увеличение  $\alpha 1$ -антитрипсина было обнаружено у пациентов с клиническими и биохимическими проявлениями специфического коксиеллезного гепатита (подгруппа – 1) (таблица 27).

Таблица 27 - Клинико-лабораторные особенности пациентов с лихорадкой Ку, с проявлениями гепатита и без него

Клинико-лабораторные показатели	Подгруппа I (с проявлениями гепатита) n=15	Подгруппа II (без проявления гепатита) n=23
Концентрация $\alpha$ 1-антитрипсина в группе контроля (у здоровых добровольцев) г/л	1,39 $\pm$ 0,06	
Концентрация $\alpha$ 1-антитрипсина (min, max) г/л	4,5-5,58	1,87-4,4
Среднее значение концентрации г/л	4,92 $\pm$ 0,09 $t_1=6,79$ $p_1<0,001$	3,79 $\pm$ 0,14
Гепатомегалия	15 (100%)	23 (100%)
Желтуха кожи и слизистых	15 (100%)	-
Общий билирубин (мкмоль/л)	138,08 $\pm$ 10,62 $t_2=11,71$ $p_2<0,001$	13,27 $\pm$ 0,88
АЛТ (мкмоль/л)	3,10 $\pm$ 0,18 $t_3=9,86$ $p_3<0,001$	1,07 $\pm$ 0,10
АСТ (мкмоль/л)	2,42 $\pm$ 0,16 $t_4=9,86$ $p_4<0,001$	0,95 $\pm$ 0,13
УЗИ изменения – диффузные, нарушение структуры, повышенная эхогенность	15 (100%)	-

Примечание:  $t_1, p_1$  – достоверность различия между показателями  $\alpha$ 1-антитрипсина у пациентов с лихорадкой Ку с клиническими проявлениями гепатита и без таковых;  $t_2, p_2$  – достоверность сравнения концентрации общего билирубина в сыворотке крови в двух исследуемых группах;  $t_3, p_3$  – достоверность сравнения концентрации АЛТ в сыворотке крови в двух исследуемых группах;  $t_4, p_4$  – достоверность сравнения концентрации АСТ в сыворотке крови в двух исследуемых группах

Следует также отметить, что несмотря на 100% диагностику гепатомегалии в двух исследуемых подгруппах, во второй группе не отмечалось желтухи кожи и

слизистых, уровень билирубина и печеночных трансаминаз был статистически значимо ниже, чем в первой подгруппе пациентов с клиническими проявлениями коксиеллезного гепатита -  $p < 0,001$ .

Концентрация  $\alpha 1$ -антитрипсина у больных коксиеллезом с признаками специфического гепатита (I подгруппа) составила  $4,92 \pm 0,09$  г/л и была выше по сравнению с содержанием  $\alpha 1$ -антитрипсина у пациентов с гепатомегалией без желтухи и изменений биохимических показателей -  $3,79 \pm 0,14$  г/л ( $p < 0,001$ ). При сравнении пациентов подгруппы I с контрольной группой было установлено, что уровень  $\alpha 1$ -антитрипсина в сыворотке крови больных практически в 4 раза превышает контрольный показатель -  $4,92 \pm 0,09$  в сравнении  $1,39 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ).

Отмечалась корреляционная зависимость между показателями  $\alpha 1$ -антитрипсина и уровнем общего билирубина, АлАТ, АсАТ у пациентов с лихорадкой Ку, максимально выраженная у пациентов с лихорадкой Ку и проявлениями коксиеллезного гепатита (таблица 28).

Таблица 28 - Корреляционная зависимость между показателями  $\alpha 1$ -антитрипсина, общего билирубина, аланинамино- и аспаратаминотрансферазы при коксиеллезе.

Показатели крови	Пациенты с лихорадкой Ку, с клиническими проявлениями гепатита (n=15)	Пациенты с лихорадкой Ку, без клинических проявлений гепатита (n=23)	Коэффициент корреляции Пирсона r, t, p
А1– антитрипсин (г/л)	$4,92 \pm 0,09$	$3,79 \pm 0,14$	
Общий билирубин (мкмоль/л)	$138,08 \pm 10,62$	$13,27 \pm 0,88$	$r_1 = 0,937$ $p_1 = 0,043474$ $p_1 < 0,05$ $r_3 = 0,942$ $p_3 = 0,039592$ $p_3 < 0,05$
АлАТ (ммоль/л)	$3,10 \pm 0,18$	$1,07 \pm 0,10$	$r_2 = 0,968$ $p_2 = 0,021838$

			$p_2 < 0,05$ $r_4 = 0,321$ $p_4 = 0,616734$ $p_4 > 0,05$
АсАТ (мкмоль/л)	2,42±0,16	0,95±0,13	$r_5 = 0,212$ $p_5 = 0,743368$ $p_5 > 0,05$ $r_6 = 0,407$ $p_6 = 0,5211058$ $p_6 > 0,05$

Примечание:  $r_1$  - коэффициент корреляции между показателем  $\alpha 1$ -антитрипсина и общим билирубином у пациентов с кокциеллезным гепатитом;  $p_1$  - достоверность корреляционной связи показателями  $\alpha 1$ -антитрипсина и общего билирубина у пациентов с кокциеллезным гепатитом;  $r_2$  - коэффициент корреляции между показателем  $\alpha 1$ -антитрипсина и АлАТ у пациентов с кокциеллезным гепатитом;  $p_2$  - достоверность корреляционной связи показателя  $\alpha 1$ -антитрипсина и АлАТ у пациентов с кокциеллезным гепатитом;  $r_3$  - коэффициент корреляции между показателем  $\alpha 1$ -антитрипсина и АсАТ у пациентов с кокциеллезным гепатитом;  $p_3$  - достоверность корреляционной связи показателя  $\alpha 1$ -антитрипсина и АсАТ у пациентов с кокциеллезным гепатитом.

$r_4$  - коэффициент корреляции между показателем  $\alpha 1$ -антитрипсина и общим билирубином у пациентов с лихорадкой Ку без гепатита;  $p_4$  - достоверность корреляционной связи показателя  $\alpha 1$ -антитрипсина и общего билирубина у пациентов с лихорадкой Ку без гепатита;  $r_5$  - коэффициент корреляции между показателем  $\alpha 1$ -антитрипсина и АлАТ у пациентов с лихорадкой Ку без гепатита;  $p_5$  - достоверность корреляционной связи показателя  $\alpha 1$ -антитрипсина и АлАТ у пациентов с лихорадкой Ку без гепатита;  $r_6$  - коэффициент корреляции между показателем  $\alpha 1$ -антитрипсина и АсАТ у пациентов с лихорадкой Ку без гепатита;  $p_6$  - достоверность корреляционной связи показателя  $\alpha 1$ -антитрипсина и АсАТ у пациентов с лихорадкой Ку без гепатита

Согласно представленным в таблице результатам исследования, статистически значимая корреляционная зависимость прямая, весьма высокая по критериям Чеддока наблюдалась между показателями  $\alpha 1$ -антитрипсина, общим билирубином, АлАТ, АсАТ в группе пациентов с лихорадкой-Ку и клиническими проявлениями гепатита ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов без кокциеллезного гепатита статистически значимой корреляционной зависимости между показателями  $\alpha 1$ -антитрипсина, общим билирубином, АлАТ, АсАТ установить не удалось, что, на наш взгляд, свидетельствует о диагностической ценности определения  $\alpha 1$ -антитрипсина у пациентов с лихорадкой Ку и отражением процесса прямого, токсического поражения паренхимы печени кокциеллами.

*Клинический пример №14 (выписка из и/б №4220)*

*Больной Б., 31 года поступила в ОИКБ г. Астрахани 2 мая на 6-й день болезни с жалобами на постоянное повышение температуры тела, потливость, тошноту, рвоту.*

*Анамнез заболевания – заболел остро с резкого повышения температуры до 39,5<sup>0</sup>С, появления общей слабости, умеренной головной боли. Затем присоединились боли в мышцах и суставах нижних конечностей, выраженная потливость, боли в глазных яблоках, головокружение. Аппетит пропал, беспокоила тошнота, отмечалась многократная рвота. В течении 5 дней состояние не улучшалось, температура постоянно держалась на высоких цифрах, и больной был госпитализирован в инфекционный стационар.*

*Эпидемиологический анамнез – проживает в сельском районе Астраханской области, в хозяйстве имеется крупный рогатый скот. Пьет сырое молоко (от собственных коров).*

*Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы – желтуха умеренной интенсивности, сыпи нет. Субиктеричность склер. В легких - дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД – 18 в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Пульс – 120 ударов в минуту. АД – 130/80 мм рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот при пальпации – мягкий, безболезненный. Печень на 2,0 – 2,5 см выступает из-под нижнего края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом Пастернацкого – отрицательный. Мочеиспускание не затруднено, безболезненное. Моча коричневого цвета, насыщенная. Менингеальные симптомы отрицательные.*

<i>Лабораторные показатели (6-й день болезни)</i>	<i>Результаты</i>
<i>Лейкоциты (*10<sup>9</sup> з/л)</i>	<i>3,2↓</i>
<i>Общий белок крови (г/л)</i>	<i>64↓</i>

<i>Общий билирубин крови (мкмоль/л)</i>	<b>92,8↑</b>
<i>АлАТ (ммоль/л)</i>	<b>2,9↑</b>
<i>АсАТ(ммоль/л)</i>	<b>2,1↑</b>
<i>α1 – антитрипсин (г/л)</i>	<b>3,4↑</b>
<i>Уробилин</i>	<b>+++↑</b>
<i>Желчные пигменты в моче</i>	<b>++↑</b>

*На 8-й день заболевания состояние ухудшилось. На фоне продолжающейся лихорадки появилась желтуха на коже, беспокоила тошнота, несколько раз повторялась рвота, наблюдалась выраженная слабость.*

*Лабораторные показатели:*

<i>Лабораторные показатели (8й день болезни)</i>	<i>Результаты</i>
<i>Лейкоциты (*10<sup>9</sup> г/л)</i>	<b>2,9↓</b>
<i>Общий белок крови (г/л)</i>	<b>58↓</b>
<i>Общий билирубин крови (мкмоль/л)</i>	<b>138,08↑</b>
<i>АлАТ (ммоль/л)</i>	<b>3,3↑</b>
<i>АсАТ(ммоль/л)</i>	<b>2,1↑</b>
<i>α1 – антитрипсин (г/л)</i>	<b>4,1↑</b>
<i>Уробилин</i>	<b>+++↑</b>
<i>Желчные пигменты в моче</i>	<b>++↑</b>

*РСК с аг Бернета I и II порция крови (взяты на 6-й и 18-й день болезни соответственно) – отрицательные, III порция крови (взята на 27 день болезни) – 1:1280*

*Учитывая клиническую картину заболевания, результаты лабораторных исследований, в том числе показатели общего билирубина, АлАТ, АсАТ, а также*

нарастающую концентрацию  $\alpha 1$ -антитрипсина поставлен клинический диагноз: Лихорадка Ку, тяжелое течение. Острый гепатит коксиейеллезной этиологии. Соответственно тяжести течения, учитывая признаки поражения гепатобилиарной системы назначена корректирующая терапия - доксициклин, дезинтоксикационная терапия (солевые растворы, преднизолон), гепатопротекторы, витамины группы В. После проведенного лечения состояние больного улучшилось - температура тела снизилась до нормальных цифр, желтуха кожи и склер полностью регрессировала, но продолжали сохраняться симптомы общей интоксикации. На 22-й день болезни состояние больного стало удовлетворительным, лабораторные показатели нормализовались.

*Выписан с выздоровлением на 25-й день заболевания.*

Дальнейшие исследования касались второй группы наблюдаемых пациентов (20 человек) с диагнозом – лихорадка Ку. Это были больные, у которых при обследовании, включавшем общеклинические, лабораторные и инструментальные методы, были зарегистрированы признаки токсического миокардита разной степени активности (таблица 29).

Таблица 29 - Клинико-лабораторные показатели крови и мочи при коксиейеллезе, у больных с преимущественным поражением миокарда (n=20)

Клинико-лабораторные показатели Пациентов с лихорадкой Ку, с преимущественным поражением миокарда	Абсол.знач. (частота в % )	ДИ, 95% (CI)
Лихорадка	20 (100%)	100,0 $\pm$ 4,32
Утомляемость, общая слабость	20 (100%)	100,0 $\pm$ 4,32
Болевые ощущения в области сердца	15 (75%)	75,0 $\pm$ 18,8
Ощущение перебоев в работе сердца	13 (65%)	65,0 $\pm$ 20,7
Одышка при движении	11 (55%)	55,0 $\pm$ 21,6
Тахикардия	20 (100%)	100,0 $\pm$ 4,32
Гипотония	20 (100%)	100,0 $\pm$ 4,32



Глухость сердечных тонов	18 (90%)	90,0±13,02
Патологические шумы в сердце	9 (45%)	45,0±21,6
Лабораторные признаки		
Лейкоциты ( $\times 10^9$ ; г/л) $M \pm m$	9,11±0,29 3 (15%)	15,0±15,5
СОЭ мм/час $M \pm m$	24,33±1,78 7 (35%)	35,0±20,7
Общий белок (г/л)	54,48±1,39 11 (55%)	55,0±21,6
СРБ мг/л	4,58±0,77 16 (80%)	80,0±8,59
ЭКГ – изменения		
Изменение реполяризации	20 (100%)	100,0±4,32
Нарушение ритма	8 (40%)	40,0±21,27
Экстрасистолы	5 (25%)	25,0±18,8

Значение уровня  $\alpha 1$ -антитрипсина у пациентов с поражением миокарда в результате непосредственного действия коксидов составило  $4,78 \pm 0,09$  г/л, что в 1,35 раза выше показателей уровня маркера у пациентов без токсического поражения миокарда ( $3,56 \pm 0,18$  г/л) –  $t=6,06$ ;  $p<0,001$ . Сравнение группы больных с признаками токсического миокардита с контрольной группой выявило статистически значимое повышение концентрации показателя у больных:  $4,78 \pm 0,09$  г/л VS  $1,39 \pm 0,06$  г/л соответственно -  $t=31,34$   $t=6,06$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$  (рисунок 6).

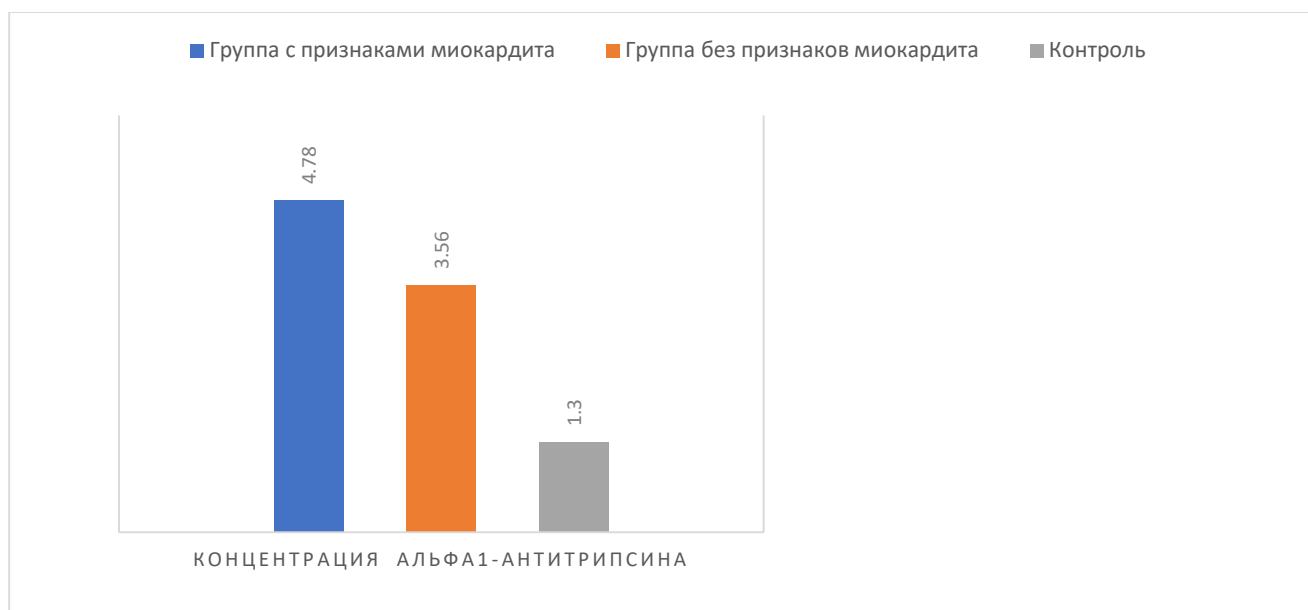


Рисунок 6 - Концентрация  $\alpha 1$ -антитрипсина (г/л) при коксиделлезе у пациентов с признаками миокардита, в группе пациентов без признаков повреждения миокарда и в группе контроля – здоровых добровольцев

Как и при анализе предыдущих результатов нашего исследования, оказалось, что уровень  $\alpha 1$ -антитрипсина коррелировал с лабораторными признаками токсического миокардита – лейкоцитами, СОЭ, общим уровнем белка и СРБ (таблица 30).

Таблица 30 - Корреляционная зависимость между показателями  $\alpha 1$ -антитрипсина, общего билирубина, аланинамино- и аспаратаминотрансферазы при коксиделлезе у пациентов с клиническими проявлениями миокардита

Показатели крови	$M \pm m$	Коэффициент корреляции Пирсона r, t, p
$\alpha 1$ -антитрипсин (г/л)	4,78±0,09	
Лейкоциты ( $\times 10^9$ ; г/л) $M \pm m$	9,11±0,29	$r_1=0,991$ $p_1=0,005865$ $p_1 < 0,05$
СОЭ мм/час.	24,33±1,78	$r_2=0,978$ $p_2=0,014860$

		$p_2 < 0,05$
Общий белок (г/л)	$54,48 \pm 1,39$	$r_3 = 0,934$ $p_3 = 0,045648$ $p_3 < 0,05$
СРБ мг/л	$4,58 \pm 0,77$	$r_4 = 0,985$ $p_4 = 0,0099$ $p_4 < 0,05$

Примечание:  $r_1$  - коэффициент корреляции между показателем  $\alpha 1$ -антитрипсина и уровнем лейкоцитов у пациентов с коксиеллезным миокардитом;  $p_1$  - достоверность корреляционной связи показателя альфа-антитрипсина и уровня лейкоцитов у пациентов с коксиеллезным миокардитом;  $r_2$  - коэффициент корреляции между показателем  $\alpha 1$ -антитрипсина и СОЭ у пациентов с коксиеллезным миокардитом;  $p_2$  - достоверность корреляционной связи показателя альфа-антитрипсина и СОЭ у пациентов с коксиеллезным миокардитом;  $r_3$  - коэффициент корреляции между показателем  $\alpha 1$ -антитрипсина и общим белком у пациентов с коксиеллезным миокардитом;  $p_3$  - достоверность корреляционной связи показателя альфа-антитрипсина и общим белком у пациентов с коксиеллезным миокардитом;  $r_4$  - коэффициент корреляции между показателем  $\alpha 1$ -антитрипсина и СРБ у пациентов с коксиеллезным миокардитом;  $p_4$  - достоверность корреляционной связи показателя  $\alpha 1$ -антитрипсина и СРБ у пациентов с коксиеллезным миокардитом.

Согласно приведенным результатам исследования выявлена сильная, статистически значимая прямая корреляционная связь между уровнем  $\alpha 1$ -антитрипсина и показателями лейкоцитов, СОЭ, общего белка, СРБ у пациентов с коксиеллезным миокардитом, что указывает, на наш взгляд об участии данного белка в воспалительной реакции, обусловленной прямым токсическим воздействием коксиелл на миокард пациентов ( $p < 0,05$ ).

*Клинический пример №14 (выписка из и/б №3872)*

*Больной А., 25 лет поступил в ОИКБ им. А.М. Ничоги г. Астрахани 21.04 на 8-й день болезни с жалобами на лихорадку, озноб, выраженную слабость, нарушение сна.*

*Анамнез заболевания - заболел остро, резко поднялась температура тела до  $38,7^{\circ}\text{C}$ , появились потрясающий озноб, общая слабость. Самостоятельно принимал только аспирин. В последующие дни состояние не улучшалось – продолжал высоко лихорадить, беспокоила сильная слабость и быстрая утомляемость, бессонница. Больной был госпитализирован в ОИКБ.*

*Эпидемиологический анамнез – работник мясокомбината.*

*Объективно - температура тела 38,2<sup>0</sup> С. Состояние тяжелое. Вялый. Кожные покровы бледные. Умеренные явления склерита и конъюнктивита. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких – дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Пульс – 84 удара в минуту. АД – 115/60 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при пальпации – мягкий, безболезненный. Печень – нижняя граница на 1-1,5 см ниже края реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено. Менингеальные симптомы отсутствуют.*

Лабораторные показатели (8-й день болезни)	Результаты
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	<b>8,4</b>
СОЭ (мм/ч)	<b>29</b> ↑
Общий белок крови (г/л)	<b>55</b> ↓
СРБ (мг/л)	<b>37</b> ↑
$\alpha 1$ – антитрипсин (г/л)	<b>4,89</b> ↑

*РСК с аг Бернета I порция крови (взята на 8-й день болезни) – титр 1: 320 #*

*Учитывая клиническую картину заболевания, лабораторные показатели – увеличение СОЭ, гипопротеинемия, повышенная концентрация СРБ и  $\alpha 1$ -антитрипсина поставлен диагноз Лихорадка Ку, тяжелое течение.*

*На 12-й день болезни на фоне продолжающейся лихорадки и симптомов интоксикации появились жалобы на тяжесть в области сердца, перебои в сердечном ритме. Объективно при аускультации сердца – выявлены глухие сердечные тоны и появление систолического шума на верхушке сердца. ЭКГ – признаки синусовой тахикардии, изменения реполяризации миокарда, снижения амплитуды зубца Т. При лабораторном обследовании выявлен лейкоцитоз, увеличение СОЭ, нарастание концентрации СРБ и сохраняющийся высокий уровень  $\alpha 1$  – антитрипсина в сыворотке крови. РСК с аг Бернета I порция крови*

*(взята на 8-й день болезни) – 1: 320 #, II порция крови (взята на 18й день болезни) – 1: 1280 #*

*Установлен окончательный диагноз - лихорадка Ку, тяжелое течение. Токсический миокардит.*

*После проводимой терапии, включающей этиотропное лечение (левомицетин, доксициклин), дезинтоксикационную терапию (солевые растворы, преднизолон), кардиопрепараты состояние больного на 18-й день болезни улучшилось – температура тела снизилась до субфебрильных цифр, стал активен, появился аппетит, нормализовался сон. На 25-й день болезни – симптомы миокардита регрессировали, нормализовались лабораторные показатели и ЭКГ.*

*Выписан в удовлетворительном состоянии с выздоровлением по клиническим и лабораторным признакам на 31-й день заболевания.*

Таким образом, исследование уровня  $\alpha 1$ – антитрипсина при коксиеллезе доказало высокие концентрации данного белка у больных со специфическими изменениями в миокарде и печени, свидетельствующие об избыточной активации протеиназ, что может способствовать деструкции органоспецифических тканевых структур и определять степень тяжести заболевания.

Определение концентрации данного маркера с учетом клинико-анамнестических и биохимических данных у больных коксиеллезом может быть ценным диагностическим критерием, позволяющим оценить степень воспалительной реакции в период разгара и спрогнозировать вероятность затяжного течения и специфических осложнений данной инфекции.

### **III.6. РОЛЬ ЛИПОКАЛИНА В КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ АСТРАХАНСКОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКЕ**

Опираясь на проведенные клинические исследования тяжелого течения Астраханской пятнистой лихорадки и ее осложнений, нами было установлено, что частым осложнением АПЛ является острое почечное повреждение – острая почечная недостаточность.

Большинство исследователей полагают, что независимо от этиологии и патогенеза ОПН, имеются общие ключевые звенья [17,193].

В настоящее время предложено около 30 различных критериев ОПН. Традиционно она диагностируется по развитию олигурии или анурии вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации, роста плазменной концентрации мочевины и креатинина. Однако эти критерии не обеспечивают своевременной ранней диагностики развивающегося острого повреждения почек. Например, известно, что значительное снижение скорости клубочковой фильтрации и альбуминурия проявляются только на поздних стадиях поражения почек.

Одним из наиболее перспективных маркеров острого повреждения почек на сегодняшний день является нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL), который секретируется в плазму крови в основном из активированных нейтрофилов, но также вырабатывается и другими клетками, в том числе почечными, при их повреждении. Исследованиями ученых было доказано, что у человека и животных при повреждении почек уровень NGAL в плазме крови, в ткани почек и моче резко возрастает [32, 34].

Все, вышеизложенное, позволило нам исследовать уровень плазменного NGAL у пациентов с диагнозом АПЛ и предложить использовать его как

диагностический маркер не только развития ОПН, но и в качестве прогностического критерия тяжести течения и исходов изучаемого риккетсиоза.

Определение липокалина плазмы у больных с АПЛ было проведено в группе больных – 65 человек, со среднетяжелым и тяжелым течением АПЛ – 30 и 35 случаев соответственно. Клиническая картина у данной группы пациентов протекала с характерными признаками АПЛ периода разгара (4-7 день болезни) (таблица 31). Со статистической значимостью отличий регистрировались такие клинические проявления болезни как: тошнота - 11 (36,7%) в сравнении 24 (88,57%) -  $p < 0,05$ ; анорексия 35 (100%) против 26 (86,67%) -  $p < 0,05$ ; желтуха 21 (60%) в сравнении 5 (16,67%) -  $p < 0,05$ .

Таблица 31 - Особенности клинической симптоматики АПЛ при тяжелом и среднетяжелом течении в период разгара (n=65)

Симптомы	АПЛ средней степени тяжести (n=30) Абс. кол-во больных (частота в %)	АПЛ тяжелое течение (n=35) Абс. кол-во больных (частота в %)	$\chi^2$ ; крит.Фишера; p
Склерит, конъюнктивит	22 (73,33%)	28 (80%)	$\chi^2=0,528$ ; крит. Фишера=0,56678; $p > 0,05$
Гиперемия лица	9 (31,11%)	16 (53,33%)	$\chi^2=0,195$ ; крит. Фишера=0,21340; $p > 0,05$
Гиперемия зева	10 (33,33%)	15 (42,85%)	$\chi^2=0,432$ ; крит. Фишера=0,45624; $p > 0,05$
Кашель	8 (26,67%)	14 (40%)	$\chi^2=0,258$ ; крит. Фишера=0,30128; $p > 0,05$
Боли в грудной клетке	4 (13,34%)	9 (25,7%)	$\chi^2=0,214$ ; крит. Фишера=0,35137; $p > 0,05$
Аускультативные изменения в легких	7 (23,33%)	11 (31,42%)	$\chi^2=0,468$ ; крит. Фишера=0,58148; $p > 0,05$

Гипотония	15 (50,0%)	21 (60%)	$\chi^2=0,654$ ; крит. Фишера=0,46123; $p>0,05$
Брадикардия	4 (13,34%)	5 (16,6%)	$\chi^2=0,012$ ; крит. Фишера=1,00000; $p>0,05$
Тахикардия	26 (86,66%)	32 (91,42%)	$\chi^2=0,195$ ; крит. Фишера=0,21340; $p>0,05$
Аускультативные изменения в сердце	23 (76,67%)	31 (88,57%)	$\chi^2=1,628$ ; крит. Фишера=0,3203; $p>0,05$
Тошнота	11 (36,7%)	24 (88,57%)	$\chi^2=6,616$ ; крит. Фишера=0,0132; $p<0,05$
Рвота	9 (30,0%)	17 (48,57%)	$\chi^2=2,31$ ; крит. Фишера=0,128; $p>0,05$
Анорексия	26 (86,67%)	35 (100%)	$\chi^2=4,973$ ; крит. Фишера=0,04048; $p<0,05$
Гепатомегалия	19 (63,33%)	28 (80,0%)	$\chi^2=2,241$ ; крит. Фишера=0,16952; $p>0,05$
Желтуха	5 (16,67%)	21 (60%)	$\chi^2=12,639$ ( $p<0,001$ ); крит. Фишера=0,00043; $p<0,05$
Спленомегалия	4 (13,33%)	12 (34, 28%)	$\chi^2=3,882$ ; крит. Фишера=0,08196; $p>0,05$
Боли в поясничной области	7 (23,33%)	17 (48,57%)	$\chi^2=4,418$ ; крит. Фишера $t=0,04277$ ; $p<0,05$
Симптом Пастернацкого	10 (33,33%)	18 (51,42%)	$\chi^2=0,142$ ; крит. Фишера=0,141; $p>0,05$
Олигурия	6 (20%)	22 (62,85%)	$\chi^2=12,100$ ( $p<0,01$ ); крит. Фишера=0,00093; $p<0,05$
Анурия	1 (3,33%)	9 (25,7%)	$\chi^2=6,216$ ( $p<0,01$ ); крит. Фишера $t=0,00093$ ; $p<0,05$



Примечание: р – достоверность различий при сравнении количественных, однородных признаков у пациентов с АПЛ среднетяжелого и тяжелого течения

Приведенные выше результаты клинического обследования наблюдаемой группы пациентов указывают на поражение мочевыделительной системы у каждого пятого пациента с диагнозом АПЛ среднетяжелого течения и практически у каждого второго больного с тяжелым течением инфекции. Боли в поясничной области умеренной степени выраженности и положительный симптом Пастернацкого диагностировались у 7 (23,33%) и 10 (33,33%) пациентов со среднетяжелым течением болезни. У пациентов с тяжелым течением АПЛ интенсивные боли в поясничной области наблюдались у 17 больных (48,57%), положительный симптом Пастернацкого у 18 (51,42%) -  $p < 0,05$ . При среднетяжелом течении АПЛ олигурия отмечена у каждого пятого 6 (20%) пациента, анурия диагностировалась в одном случае (3,33%). В то время как при тяжелом течении инфекции олигурия наблюдалась у 22 пациентов (62%), анурия у 9 (25,7%). Разница статистически значима -  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ .

Также наблюдались статистически значимые изменения в анализах крови и мочи. У пациентов с тяжелым течением АПЛ статистически значимо выше отмечался уровень лейкоцитоза ( $p < 0,05$ ), креатинина крови ( $p < 0,001$ ), мочевины ( $p < 0,001$ ), как при поступлении, так и в динамике заболевания по сравнению с пациентами со среднетяжелым течением инфекции (таблица 32).

Таблица 32 - Особенности клинико-лабораторных показателей крови и мочи при среднетяжелом и тяжелом течении АПЛ (n=65)

Исследуемый показатель	Среднее значение (M±m)	% встречаемости	Среднее значение (M±m)	% встречаемости и	t/p
	АПЛ средней степени (n=30)		АПЛ тяжелой степени (n=35)		

Лейкопения ( $\times 10^9$ ; г/л)	3,76 $\pm$ 0,18	10 (33,33%)	3,42 $\pm$ 0,12	12(34,28%)	t=1,57 p>0,05
Лейкоцитоз ( $\times 10^9$ ; г/л)	10,22 $\pm$ 0,98	3 (10%)	14,5 $\pm$ 1,7	5(14,28%)	t=2,18 p<0,05
Тромбоцитопения ( $\times 10^9$ ; г/л)	-	-	104,97 $\pm$ 2,62	17 (48,57%)	
Тромбоцитоз ( $\times 10^9$ ; г/л)	-	-	322,66 $\pm$ 1,86	3 (8,5%)	
Креатинин мкмоль/л –при поступлении и - динамика	86,9 $\pm$ 3,33  139,57 $\pm$ 11,41	6 (20%)  23(76,66%)	129,77 $\pm$ 4,14  362,51 $\pm$ 8,33	35(100%)  35(100%)	t <sub>1</sub> =8,07 p<0,001 t <sub>2</sub> =15,78 p<0,001
Мочевина ммоль/л - при поступлении и - динамика	4,82 $\pm$ 1,42  15,1 $\pm$ 2,03	30 (100%)  30 (100%)	10,66 $\pm$ 0,37  23,96 $\pm$ 1,36	35(100%)  35(100%)	t <sub>1</sub> =3,98 p<0,001 t <sub>2</sub> =3,63 p<0,001
Протеинурия г/л	0,75 $\pm$ 0,26	12 (40%)	1,45 $\pm$ 0,9	35(100%)	t=0,75 p>0,05
Лейкоцитурия	12,0 $\pm$ 6,2	10 (33,33%)	16,8 $\pm$ 7,9	24 (68,57%)	t=0,48 p>0,05
Цилиндрурия	+++	22,22%	+++	10 (28,57%)	

Количественные изменения тромбоцитарного звена наблюдались только у пациентов с тяжелым течением АПЛ и не регистрировались у больных со среднетяжелым течением инфекции.

Дальнейшие наши исследования были направлены на определение степени и динамики гломерулярной патологии и тубулярных повреждений при АПЛ в зависимости от стадии заболевания (начальный период и период разгара) по изменениям уровней сывороточного креатинина, мочевины, СКФ, а также по динамике уровня сывороточного NGAL у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением данного риккетсиоза.

Клинико-лабораторные исследования креатинина и мочевины в начальном периоде заболевания у всех больных (n=65) были не показательными и не отражали специфику происходящих изменений (таблица 33). И только в период разгара заболевания, уровни креатинина и мочевины оказывались повышенным, составляя в среднем для креатинина  $336,33 \pm 64,49$  мкм/л и  $20,07 \pm 7,51$  мкм/л для мочевины. В сравнении с показателями креатинина при поступлении и в период разгара -  $113,28 \pm 12,71$  против  $336,33 \pm 64,49$  ( $p < 0,001$ ); для мочевины -  $20,07 \pm 7,51$  в сравнении  $5,22 \pm 1,59$  ( $p < 0,05$ ).

Таблица 33 - Показатели креатинина и мочевины в начальный период и в период разгара при Астраханской пятнистой лихорадки (n=65)

Значение	M±m; ДИ	Частота встречаемости, % (ДИ)	t/p
Креатинин, мкмоль/л:			$t_1=5,11$ $p_1 < 0,001$
при поступлении	$113,28 \pm 12,71$ (ДИ:87,86-138,7)	27,39% (ДИ:0,16-0,38)	
разгар болезни	$336,33 \pm 64,49$ (ДИ:207,46-465,41)	95,89% (ДИ: 0,78-1,12)	
Мочевина, мкмоль/л:			$t_2=1,83$ $p_2 < 0,05$
при поступлении	$5,22 \pm 1,59$ (ДИ:2,04-8,4)	24,65% (ДИ: 0,13-0,35)	
разгар болезни	$20,07 \pm 7,51$	93,15%	

	(ДИ:5,05-35,09)	(ДИ: 0,88-0,98)	
--	-----------------	-----------------	--

Примечание:  $p_1$  и  $p_2$  – достоверность различий при сравнении количественных, однородных признаков при поступлении и в период разгара

В то время как определение липокалина плазмы у больных с АПЛ уже на начальном этапе заболевания демонстрировало увеличение уровня данного маркера у всех больных. При тяжелом течении инфекции уровень липокалина колебался от 370 (при поступлении) до 756,54 нг/мл (в период разгара), составляя в среднем  $511,27 \pm 146,06$  (нг/мл). При среднетяжелом течении АПЛ уровень липокалина колебался от 107,34 при поступлении и до 294,43 нг/мл в период разгара, составляя в среднем  $173,95 \pm 40,19$  нг/мл (таблица 34).

Таблица 34 - Средние значения липокалина (нг/мл) плазмы у больных Астраханской пятнистой лихорадкой в зависимости от степени тяжести заболевания, в начальный период заболевания и в период разгара

Значение	Тяжелое течение n=35, ДИ	Среднетяжело е n=30, ДИ	Контроль n=30	p
Липокалин (нг/мл)	370,07- 756,54  $511,27 \pm 146,06$ ДИ:219,15-803,39	107,34 -294,43  $173,95 \pm 40,19$ ДИ:53,57- 294,33	$78,89 \pm 24,2$	$t_1=2,92$ $p_1 < 0,01$ $t_2=2,03$ $p_2 < 0,05$

Примечание:  $p_1$  – достоверность различий при сравнении показателя липокалина у пациентов с тяжелой формы АПЛ с группой контроля;  $p_2$  – достоверность различий при сравнении показателя липокалина у пациентов с среднетяжелой формой АПЛ с группой контроля.

Многолетнее наблюдение за больными с АПЛ позволило сделать вывод о том, что не всегда интенсивность интоксикационного синдрома, наличие яркой экзантемы и гиперергической лихорадки при поступлении являются маркерами тяжелого течения и появления в дальнейшем осложнений.

У ряда больных на фоне этиотропной терапии и дезинтоксикационных мероприятий уже в период разгара происходило заметное улучшение клинической симптоматики, у остальных пациентов, напротив, симптомы заболевания нарастали и приводили к формированию различного рода осложнений, среди которых на современном этапе наиболее часто регистрируется ОПН.

Поскольку в современном течении АПЛ прослеживается тенденция утяжеления симптомов с преимущественным поражением сосудистого звена и органов мочевыделительной системы, в реальной клинической практике актуальным становится поиск маркеров повреждения паренхимы почек, диагностическая чувствительность которых могла бы позволить на самых ранних этапах заболевания спрогнозировать развитие ОПН. По результатам нашего исследования при АПЛ уровни мочевины и креатинина у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением в начальный период заболевания, оставались в пределах референтных значений. И только в разгар заболевания статистически значимо повышались -  $p_1 < 0,001$  для креатинина и  $p_2 < 0,05$  для мочевины. В то же время, оказалось, что уровень липокалина, как маркера повреждения почек, диагностически тонко реагировал с первых дней заболевания и в дальнейшем нарастал, в соответствии с тяжестью инфекции. Повышение уровня липокалина наблюдалось до  $511,27 \pm 146,06$  при тяжелой форме АПЛ и до  $294,43 \pm 13,27$  при среднетяжелом течении.

При изучении липокалина у больных АПЛ в зависимости от степени тяжести и периода заболевания, также были выявлены определенные закономерности. Повышение уровня липокалина происходило параллельно с уменьшением СКФ и повышением значения уровня креатинина и мочевины в начальный и экзантематозный периоды в зависимости от степени тяжести АПЛ (таблица 35).

Таблица 35 - Уровень липокалина, креатинина, мочевины и СКФ у пациентов с АПЛ среднетяжелого и тяжелого течения в различные периоды заболевания

Степень тяжести АПЛ	Периоды	Липокалин (нг/мл)	Креатинин (мкмоль/л)	Мочевина (мкмоль/л)	СКФ мл/мин
АПЛ средней степени тяжести (n=30)	Начальный	107,34±18,56 ***	86,9±17,84	4,82±1,90 *	74,03±16,29
	Разгара (экзантематозный)	294,43±13,27 ***	139,17±63,23 **	15,10±10,70	52,37±19,34 ***
АПЛ тяжелой степени тяжести (n=35)	Начальный	370,07±20,54 ***	129,77±24,42	10,66±2,17 *	59,89±16,29
	Разгара (экзантематозный)	756,54±40,2 ***	362,57±42,2 **	13,6±3,78	15,99±3,5 ***

Примечание: знаком «\*» отмечена достоверность отличий  $p < 0,05$ ; знаком «\*\*»  $p < 0,01$ ; знаком «\*\*\*» -  $p < 0,001$

Как видно из представленных результатов уровень липокалина статистически значимо менялся в зависимости от степени тяжести уже в начальный период болезни -  $p < 0,001$ . Креатинин статистически значимо увеличивался в зависимости от степени тяжести в период разгара заболевания -  $p < 0,01$ . Уровень мочевины, напротив в зависимости от степени тяжести статистически значимо отличался только в начальный период, в период разгара был выше при тяжелой форме, однако без статистически значимой разницы отличий. Скорость клубочковой фильтрации в зависимости от степени тяжести с выраженной статистически значимой разницей отличий также уменьшалась в период разгара у пациентов с тяжелым течением АПЛ, по сравнению со средней степенью тяжести.

Нами проведен корреляционный анализ между уровнем липокалина, сывороточным креатинином, мочевиной и СКФ в различные периоды болезни при среднетяжелом и тяжелом течении АПЛ (таблица 36).

Таблица 36 - Корреляционный анализ между уровнем липокалина, сывороточным креатинином, мочевиной и СКФ в различные периоды болезни при среднетяжелом и тяжелом течении АПЛ

Степень тяжести АПЛ	Периоды болезни	Липокалин (нг/мл)	Креатинин (мкмоль/л)	Мочевина (мкмоль/л)	СКФ мл/мин	Коэффициент корреляции Пирсона r, t, p
АПЛ средней степени тяжести (n=30)	Начальный	107,34±18,56 ***	86,9±17,84	4,82±1,90 *	74,03±16,29	r <sub>1</sub> =0,981; t <sub>1</sub> =8,838 p <sub>1</sub> =0,012561; p <sub>1</sub> <0,05 r <sub>2</sub> =0,995; t <sub>2</sub> =17,301 p <sub>2</sub> =0,003324; p <sub>3</sub> <0,05 r <sub>3</sub> = - 0,980; t <sub>3</sub> =8,426 p <sub>3</sub> =0,0013793; p <sub>1</sub> <0,05
	Разгара (эксантематозный)	294,43±13,27 ***	139,17±63,23 **	15,10±10,70	52,37±19,34 ***	r <sub>4</sub> =0,990; t <sub>4</sub> =39,019 p <sub>4</sub> =0,000556; p <sub>4</sub> <0,05 r <sub>5</sub> =0,992; t <sub>5</sub> =14,058 p <sub>5</sub> =0,005022; p <sub>5</sub> <0,05 r <sub>6</sub> = - 0,995; t <sub>6</sub> =17,608 p <sub>6</sub> =0,003210; p <sub>6</sub> <0,05
АПЛ тяжелой степени тяжести (n=35)	Начальный	370,07±20,54 ***	129,77±24,42	10,66±2,17 *	59,89±16,29	r <sub>7</sub> =0,991; t <sub>7</sub> =13,113 p <sub>7</sub> =0,0005766; p <sub>7</sub> <0,05 r <sub>8</sub> =0,998; t <sub>8</sub> =25,530 p <sub>8</sub> =0,001531; p <sub>8</sub> <0,05 r <sub>9</sub> = - 0,99; t <sub>9</sub> =32,905 p <sub>9</sub> =0,000922; p <sub>9</sub> <0,05
	Разгара (эксантематозный)	756,54±40,2 ***	362,57±42,2 **	13,6±3,78	15,99±3,5 ***	r <sub>10</sub> =0,994; t <sub>10</sub> =15,893 p <sub>10</sub> =0,003936; p <sub>10</sub> <0,05 r <sub>11</sub> =0,996; t <sub>11</sub> =19,631 p <sub>11</sub> =0,002585; p <sub>11</sub> <0,05 r <sub>12</sub> = - 0,990; t <sub>12</sub> =11,998 p <sub>12</sub> =0,006875; p <sub>12</sub> <0,05

Примечание:  $r_1, p_1, t_1$  - коэффициент корреляции, критерий Стьюдента, достоверность корреляционной связи между показателем липокалина и креатинина у пациентов со средней степенью тяжести АПЛ, начального периода;

$r_2, p_2, t_2$  - коэффициент корреляции, критерий Стьюдента, достоверность корреляционной связи между показателем липокалина и мочевины у пациентов со средней степенью тяжести АПЛ, начального периода;

$r_3, p_3, t_3$  - коэффициент корреляции, критерий Стьюдента, достоверность корреляционной связи между показателем липокалина и СКФ у пациентов со средней степенью тяжести АПЛ, начального периода;

$r_4, p_4, t_4$  - коэффициент корреляции, критерий Стьюдента, достоверность корреляционной связи между показателем липокалина и креатинина у пациентов со средней степенью тяжести АПЛ, периода разгара;

$r_5, p_5, t_5$  - коэффициент корреляции, критерий Стьюдента, достоверность корреляционной связи между показателем липокалина и мочевины у пациентов со средней степенью тяжести АПЛ, периода разгара;

$r_6, p_6, t_6$  - коэффициент корреляции, критерий Стьюдента, достоверность корреляционной связи между показателем липокалина и СКФ у пациентов со средней степенью тяжести АПЛ, периода разгара;

$r_7, p_7, t_7$  - коэффициент корреляции, критерий Стьюдента, достоверность корреляционной связи между показателем липокалина и креатинина у пациентов с тяжелой формой АПЛ, начального периода;

$r_8, p_8, t_8$  - коэффициент корреляции, критерий Стьюдента, достоверность корреляционной связи между показателем липокалина и мочевины у пациентов с тяжелой формой АПЛ, начального периода;

$r_9, p_9, t_9$  - коэффициент корреляции, критерий Стьюдента, достоверность корреляционной связи между показателем липокалина и СКФ у пациентов с тяжелой формой АПЛ, начального периода;

$r_{10}, p_{10}, t_{10}$  - коэффициент корреляции, критерий Стьюдента, достоверность корреляционной связи между показателем липокалина и креатинина у пациентов с тяжелой формой АПЛ, периода разгара;

$r_{11}, p_{11}, t_{11}$  - коэффициент корреляции, критерий Стьюдента, достоверность корреляционной связи между показателем липокалина и мочевины у пациентов с тяжелой формой АПЛ, периода разгара;

$r_{12}, p_{12}, t_{12}$  - коэффициент корреляции, критерий Стьюдента, достоверность корреляционной связи между показателем липокалина и СКФ у пациентов с тяжелой формой АПЛ, периода разгара.



Анализ результатов корреляционных зависимостей липокалина с креатинином, мочевиной и скоростью клубочковой фильтрации у пациентов среднетяжелого и тяжелого течения АПЛ в зависимости от периода заболевания позволил установить прямые корреляционные, статистически значимые связи сильной степени выраженности, по критериям Чеддока, между липокалином, мочевиной и креатинином вне зависимости от степени тяжести и стадии болезни ( $p < 0,05$  во всех случаях). Учитывая, что на начальных проявлениях заболевания уровень креатинина и мочевины, особенно у пациентов среднетяжелого течения, может оставаться на верхних границах нормы, определение липокалина может стать ценным диагностическим исследованием, помогающим практическому врачу уточнить степень тяжести и прогнозировать тяжелое течение АПЛ, с развитием ОПН.

Между уровнем липокалина и СКФ определена обратная, сильная корреляционная, статистически значимая связь, сильной степени выраженности по критериям Чеддока ( $p < 0,05$ ). Данные изменения, на наш взгляд, позволяют считать определение липокалина ценным диагностическим исследованием, позволяющим оценить степень функциональных нарушений почек при формировании осложнений АПЛ.

*Клинический пример №15 (выписка из и/б №8135)*

*Больной, Г., 27 лет, поступил в отделение ОИКБ 18.08 на 6-й день болезни с жалобами на повышение температуры до высоких цифр, головную боль, общую слабость, боли в коленных и локтевых суставах, сыпь на коже, боли в поясничной области, тошноту.*

*Анамнез заболевания – заболел остро, в течении первых суток температура тела повысилась до  $39,2^{\circ}\text{C}$ , присоединились выраженная головная боль, боли в суставах и мышцах, нарушение сна. На 5-й день болезни на туловище и конечностях появились обильные высыпания ярко-красного цвета. В последующем продолжал лихорадить, присоединились боли в поясничной области.*

*Эпидемиологический анамнез – работает на дачном участке, укус клеща не отрицает.*

*Объективно – состояние тяжелое, вялый, адинамичный. В сознании. Акроцианоз. Обильная, ярко-красного цвета розеолезно-папулезная сыпь на коже туловища, верхних и нижних конечностях. Элементы геморрагической сыпи – петехии – в области голеней и стоп. В легких ослабленное дыхание, сухие хрипы. Пульс – 94 уд/мин. АД – 105/70 мм рт.ст. Гепатомегалия. Симптом Пастернацкого слабо положительный. Диурез снижен. Менингеальные симптомы отрицательные.*

Лабораторные показатели (6-й день болезни)	Результаты
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	<b>8,9</b>
Креатинин крови (мкмоль/л)	<b>126↑</b>
Мочевина крови (мкмоль/л)	<b>6,8</b>
СКФ	<b>67</b>
Липокалин (нг/л)	<b>756</b>
В общем анализе мочи	<b>протеинурия, лейкоциты – 5-6 в п/зрения, цилиндрурия.</b>

*ПЦР на АПЛ – обнаружена ДНК риккетсии *Coporii casp.**

*Учитывая клиническо-эпидемиологические критерии и лабораторные показатели больному поставлен клинический диагноз - Астраханская риккетсиозная лихорадка, тяжелое течение (клин., эпид., ПЦР+).*

*Тяжесть состояния больного была обусловлена выраженной интоксикацией, снижением диуреза вызванного преренальными причинами.*

*В динамике - на 10-й день болезни – состояние больного оставалось тяжелым, при лабораторном обследовании установлено нарастание креатинина до 458 мкмоль/л, мочевины – 36,6 мкмоль/л, снижение СКФ до 14*

*Больной переведен в отделение интенсивной терапии с клиническим диагнозом – Астраханская риккетсиозная лихорадка, тяжелое течение (клин., эпид., ПЦР+). Осложнение: острая почечная недостаточность.*

*После проведенной интенсивной терапии – состояние пациента стабилизировалось, клинические симптомы развившегося осложнения регрессировали. Лабораторные показатели нормализовались.*

*Выписан с выздоровлением, в удовлетворительном состоянии на 29-й день болезни.*

*В данном примере отражено, что липокалин является ранним диагностическим маркером поражения почек, по сравнению с показателями креатинина, мочевины и СКФ.*

*Клинический пример №16 (выписка из и/б №8493)*

*Больной К, 38 лет, госпитализирован в ОИКБ им. А.М.Ничоги 03.08 на 5-й день болезни с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр, головную боль, ломоту в суставах, высыпания на коже.*

*Анамнез заболевания - заболел остро, с резкого повышения температуры до фебрильных цифр с ознобом, в последующем появились головная боль, боли в мышцах и суставах. Лечился самостоятельно симптоматическими средствами. В последующие дни продолжал высоко лихорадить, симптомы интоксикации сохранялись, появились высыпания на туловище и конечностях. Госпитализирован в стационар.*

*Эпидемиологический анамнез - живет в благоустроенной квартире, работает инженером на судоремонтном заводе. Имеет дачу в Наримановском*

районе Астраханской области. За неделю до заболевания работал на даче, снимал с себя клеща.

*Объективные данные: состояние средней тяжести. Температура тела - 38,2<sup>0</sup>С. Сознание ясное. Периферические лимфоузлы мелкие. Движение в нижних конечностях затруднено вследствие сильных болей в икроножных мышцах, а также коленных и тазобедренных суставах. На коже туловища, верхних и нижних конечностей обильная пятнисто—папулезная сыпь розового цвета. Отмечались умеренно выраженные склерит и конъюнктивит. В зеве - умеренная гиперемия мягкого неба, язычка, дужек. Носовое дыхание свободное. Над легкими перкуторный звук, дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД — 20 в 1 мин. Тоны сердца умеренно приглушены, пульс 96 в 1 мин. АД - 135/80 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2 см ниже края реберной дуги. Положительный симптом поколачивания по поясничной области. Диурез сохранен. Мочится безболезненно. Моча светлая.*

Лабораторные показатели	Результаты
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	<b>7,4</b>
Креатинин крови (мкмоль/л)	<b>82↑</b>
Мочевина крови (мкмоль/л)	<b>2,7</b>
СКФ	<b>78</b>
Липокалин (нг/л)	<b>101</b>
В общем анализе мочи	<b>протеинурия, лейкоциты – 2-3 в п/зрения, единичные цилиндры</b>

*ПЦР на АПЛ – обнаружена ДНК риккетсии *Coinqii casp.**

*Учитывая клинические признаки поражения мочевыделительной системы и лабораторные показатели, в том числе повышенный уровень липокалина плазмы больному скорректирована терапия для предотвращения развития ОПН. На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось - температура*

*нормализовалась, исчезли симптомы интоксикации, к четвертому дню лечения произошёл регресс сыпи; нормализовались лабораторные показатели ОАМ, креатинина. Выписан с выздоровлением на 14 й день заболевания.*

Таким образом, использование современного биохимического маркера острого повреждения почек при АПЛ, такого как определение концентрации липокалина, наряду с традиционными показателями, позволяет более дифференцированно подходить к оценке развития ранней патологии почечных структур, прогностически выделять пациентов, входящих в группу риска по развитию ОПН и своевременно моделировать медикаментозное лечение.

Результаты проведенного исследования демонстрируют диагностическую ценность исследования уровня липокалина плазмы, как информативного раннего маркера, для подтверждения развития и определения степени тяжести ОПН при АПЛ. Клинические проявления АПЛ при поступлении не позволяют точно прогнозировать дальнейшее нарастание степени тяжести и формирование осложнений, в том числе и со стороны мочевыделительной системы.

### **III. 7 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ЛИПОКАЛИНА, $\alpha$ 1 -АНТИТРИПСИНА И ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА ПРИ АСТРАХАНСКОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКЕ И КОКСИЕЛЛЕЗЕ**

После установления диагностической ценности предлагаемых новых маркеров – белков острой фазы в изучении степени тяжести, поражения гепатобилиарной, сердечно-сосудистой систем и ренальных осложнений при АПЛ и коксиеллезе, нами проведена оценка прогностической значимости изучения

липокалина,  $\alpha$ 1-антитрипсина и тромбоцитарного фактора роста у пациентов двух изучаемых инфекций.

### III.7.1 Прогностическая ценность определения липокалина у пациентов с АПЛ

Результаты нашего исследования показали, что изучение определения липокалина у пациентов тяжелого течения АПЛ и диагностирование показателя липокалина в пределах  $512 \pm 146,06$  приводит к абсолютному риску (EER) в 76,4% относительному риску (RR) в диапазоне 8,4 (таблица 37).

Таблица 37 - Оценка риска развития острой почечной недостаточности у пациентов с тяжелой формой Астраханской пятнистой лихорадки при результатах липокалина, стремящихся к  $512 \pm 146,06$  (нг/мл)

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,746	
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,077	
Относительный риск (RR)	8,400	
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,439	
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	3,550	
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	19,873	
Снижение относительного риска (RRR)	7,400	
Разность рисков (RD)	0,569	
Чувствительность (Se)	0,899	
Специфичность (Sp)	0,723	
Критерии оценки значимости различий исходов в виде формирования ОПН в зависимости от уровня липокалина (нг/мл) у больных с АПЛ		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	45,622	<0,001

Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	43,189	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	50,390	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00000	p<0,05
Минимальное значение ожидаемого формирования ОПН при АПЛ – 23,50%		
Критерии оценки силы связи между уровнем липокалина (нг/мл) и частотой развития ОПН у пациентов тяжелого течения АПЛ		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий Крамера Критерий Чупрова	0,592	относительно сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,510	относительно сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,721	сильная

Как видно из представленной таблицы, отражающей силу относительного риска ренальных осложнений у пациентов тяжелого течения АПЛ, относительный риск (RR) превышает 1, более чем в 8 раз, что свидетельствует о прямой связи между высокими показателями уровня липокалина и поражением почек. Доверительный интервал в пределах 3,550-19,873, дает право судить о статистической значимости ошибки связи между уровнем липокалина и частотой развития ОПН при АПЛ в  $p < 0,05$ . Статистическая значимость различий исходов в виде формирования ОПН в зависимости от уровня липокалина (нг/мл) у больных с АПЛ с использованием критерия  $\chi^2$  -  $p < 0,001$ ; критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса -  $p < 0,001$ , точного критерия Фишера -  $p < 0,05$ .

Оценка силы связи между уровнем липокалина (нг/мл) и частотой развития ОПН у пациентов тяжелого течения АПЛ по критериям Крамера и Чупрова – относительно сильная. Оценка силы связи с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона сильная. Чувствительность маркера составила

89,9%. Минимальное значение ожидаемого формирования ОПН при АПЛ – 23,50% (таблица 37).

Приведенные результаты статистической обработки полученных результатов доказывают диагностическую ценность определения липокалина у пациентов тяжелого течения АПЛ, как специфического маркера повреждения паренхимы почек и формирования ОПН.

Методом парной линейной регрессии установлена корреляционная связь между традиционными маркерами ОПН (показателями креатинина, мочевины, скорости клубочковой фильтрации), уровнем липокалина у пациентов с тяжелым течением АПЛ и развившейся клиникой поражения почек (таблица 38).

Таблица 38 – Корреляционный, регрессионный анализ показателя «липокалин» г/л в зависимости от показателя «креатинин»; «липокалин» г/л в зависимости от показателя "мочевина "; «липокалин» г/л в зависимости от показателя "скорость клубочковой фильтрации (СКФ)" у пациентов тяжелого течения АПЛ и клиникой ОПН

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
Липокалин г/л – Мочевина мкмоль/л	0,396	Умеренная, прямая	0,018*
Липокалин г/л – Креатинин мкмоль/л	0,627	Заметная, прямая	p < 0,001*
Липокалин г/л – СКФ мл/мин	- 0,621	Заметная, обратная	p < 0,001*

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

При оценке связи показателя "Креатинин" (мкмоль/л) и показателя "Липокалин" (г/л) была установлена заметной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость показателя "Креатинин" (мкмоль/л) от показателя "Липокалин" (г/л) описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Креатинин разгара}} = 0,318 \times X_{\text{липокалин}} + 215,393$$



При увеличении показателя "Липокалин" на 1,0 следует ожидать увеличение показателя "Креатинин" на 0,318. Полученная модель объясняет 53,9% наблюдаемой дисперсии показателя "Креатинин" (рисунок 7).

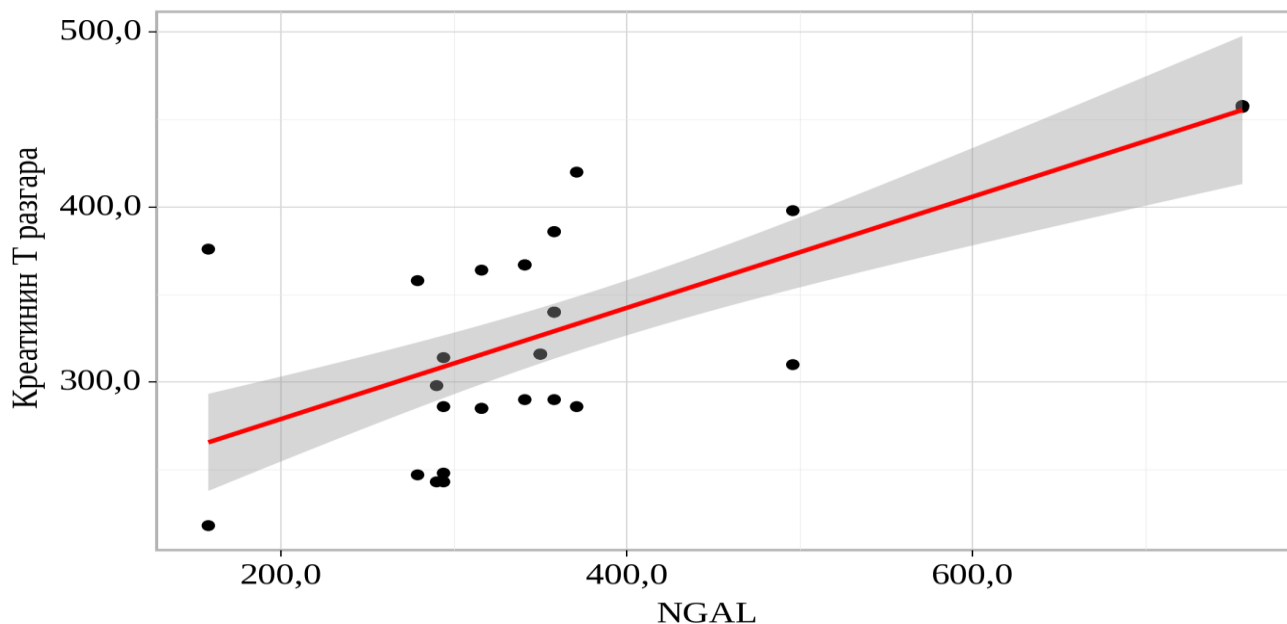


Рисунок 7 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя «Креатинин» мкмоль/л от показателя «Липокалин» г/л у пациентов с АПЛ, тяжелого течения и клиникой ОПН

При оценке связи показателя "Мочевина" и показателя "Липокалин" была установлена умеренной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость показателя "Мочевина" (мкмоль/л) от показателя "Липокалин" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Мочевина}} = 0,024 \times X_{\text{липокалин}} + 15,008$$

При увеличении показателя "Липокалин" на 1,0 следует ожидать увеличение показателя "Мочевина" на 0,024. Полученная модель объясняет 23,6% наблюдаемой дисперсии показателя "Мочевина" (рисунок 8).

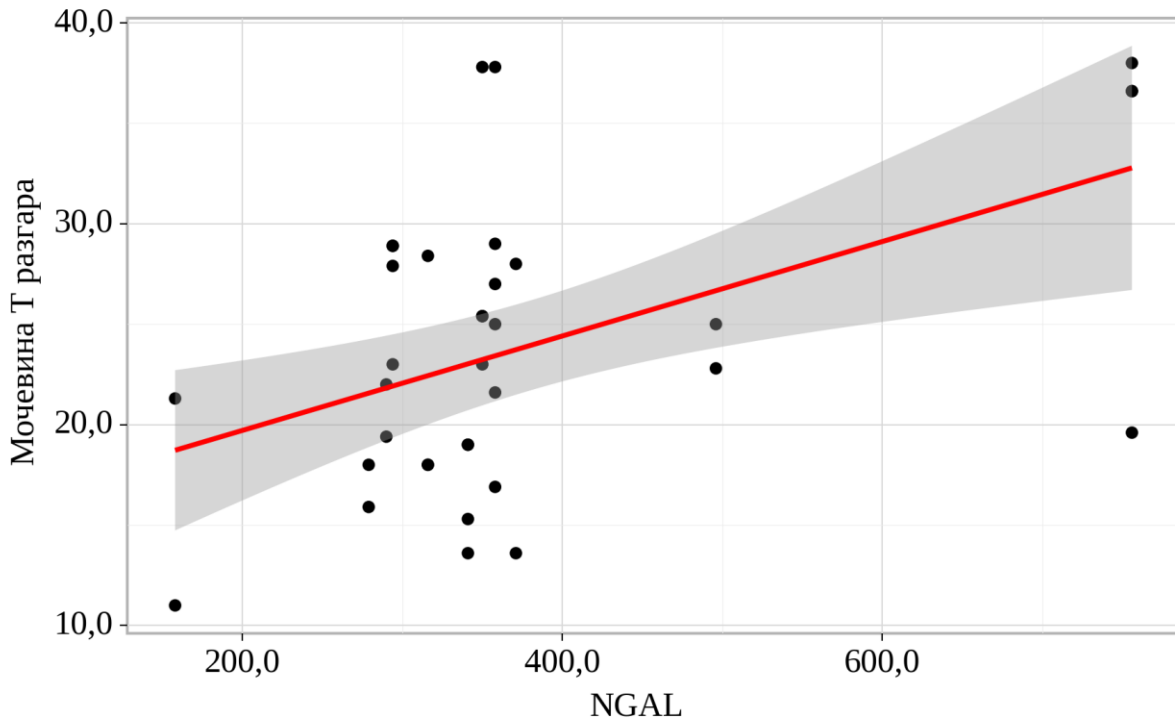


Рисунок 8 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя «Мочевина» мкмоль/л от показателя «Липокалин» г/л у пациентов с АПЛ, тяжелого течения и клиникой ОПН

При увеличении показателя «Креатинин» на 1,0 следует ожидать увеличение показателя «Липокалин» на 1,510, при увеличении показателя «Мочевина» на 1,0 следует ожидать увеличение показателя "Липокалин" на 6,710.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r_{xy} = 0,798$ , что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Полученная модель объясняет 63,7% наблюдаемой дисперсии показателя "Липокалин".

При оценке связи показателя «СКФ» (мл/мин) и показателя «Липокалин» г/л была установлена заметной тесноты обратная связь.

Наблюдаемая зависимость показателя "СКФ" (мл/мин) от показателя "Липокалин" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{СКФ}} = -0,015 \times X_{\text{Липокалин}} + 22,291$$

При увеличении показателя "Липокалин" на 1 следует ожидать уменьшение показателя "СКФ " на 0,015. Полученная модель объясняет 37,0% наблюдаемой дисперсии показателя "СКФ Т разгара" (рисунок 9).

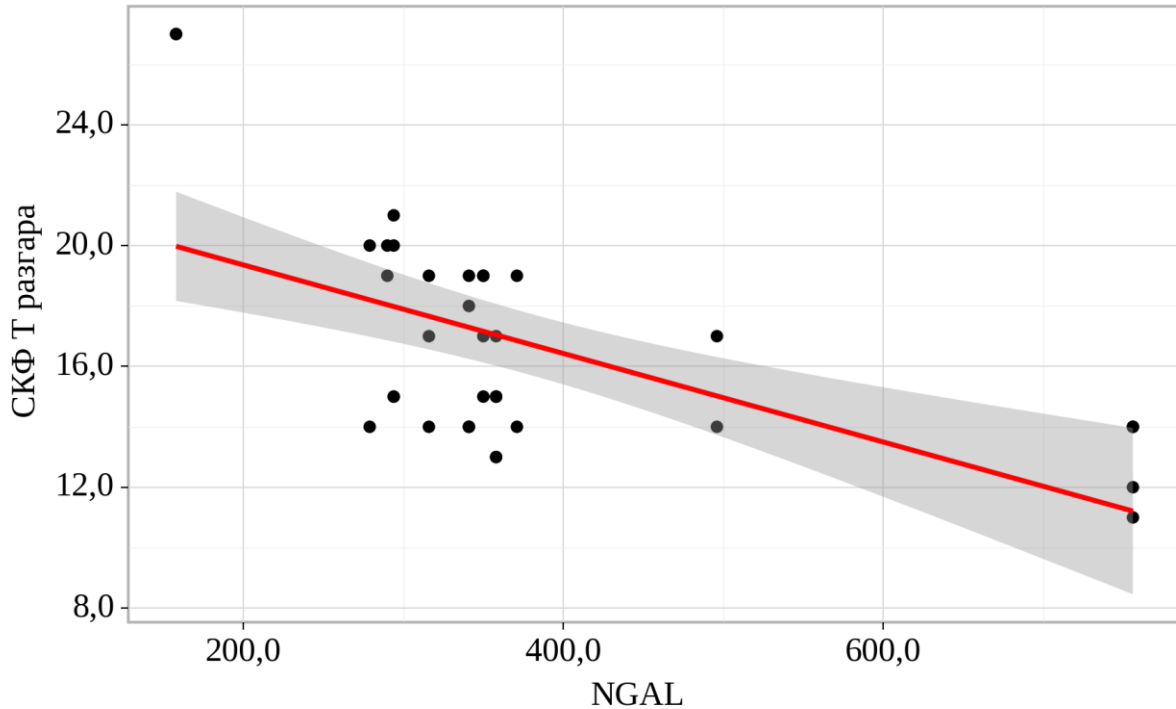


Рисунок 9 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя «СКФ» мл/мин от показателя «Липокалин» г/л у пациентов с АПЛ, тяжелого течения и клиникой ОПН

Таким образом, можно сделать вывод о том, что обнаружение в начальный период заболевания высоких цифр липокалина прогнозирует с высокой долей вероятности увеличение креатинина и мочевины ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ), а также снижение скорости клубочковой фильтрации ( $p < 0,001$ ) у пациентов с АПЛ, тяжелого течения.

### III.7.2 Прогностическая ценность определения $\alpha 1$ -антитрипсина у пациентов с АПЛ и кокциеллезом

При статистической обработке результатов влияния уровня  $\alpha 1$  -антитрипсина было установлено, что относительный риск (RR) развития поражения гепатобилиарной системы у пациентов с АПЛ при показателях маркера в диапазоне  $4,39 \pm 0,22$  выше 1.0, что свидетельствует о прямой связи между высокой концентрацией изучаемого белка и развитием гепатобилиарной патологии (таблица 39).

Таблица 39 - Оценка риска развития поражения гепатобилиарной системы у пациентов с тяжелой формой АПЛ при результатах  $\alpha 1$  -антитрипсина в диапазоне  $4,39 \pm 0,22$  (г/л)

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,374	
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,214	
Относительный риск (RR)	1,745	
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,226	
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,121	
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2,717	
Снижение относительного риска (RRR)	0,745	
Разность рисков (RD)	0,160	
Чувствительность (Se)	0,687	
Специфичность (Sp)	0,790	
Критерии оценки значимости различий частоты возникновения поражения гепатобилиарной системы у пациентов с АПЛ в зависимости от уровня $\alpha 1$ -антитрипсина (г/л)		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	16,512	$p < 0,001$

Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	15,218	$p < 0,001$
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	16,844	$p < 0,001$
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00005	$p < 0,05$
Минимальное значение формирования поражения гепатобилиарной системы при АПЛ – 33,50%		
Критерии оценки силы связи между уровнем $\alpha 1$ - антитрипсина и частотой поражения гепатобилиарной системы у пациентов с АПЛ		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий <i>V</i> Крамера Критерий <i>K</i> Чупрова	0,327	средняя
Коэффициент сопряженности Пирсона (С)	0,311	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (С')	0,440	относительно сильная

Нижняя и верхняя граница доверительного интервала оказалась больше 1,0, что свидетельствует о статистической значимости ошибки связи между уровнем  $\alpha 1$  - антитрипсина и частотой развития гепатобилиарной недостаточности при АПЛ в  $p < 0,05$ .

Достоверность частоты формирования поражения гепатобилиарной системы в зависимости от уровня  $\alpha 1$  - антитрипсина (г/мл) у больных с АПЛ с использованием критерия  $\chi^2$ -  $p < 0,001$ ; критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса -  $p < 0,001$ , точного критерия Фишера -  $p < 0,05$ .

Оценка силы связи между уровнем  $\alpha 1$  - антитрипсина (г/мл) и частотой развития поражения гепатобилиарной системы у пациентов тяжелого течения АПЛ по критериям Крамера и Чупрова – средняя. Оценка силы связи с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона относительно сильная.

Чувствительность маркера составила 68,7%. Минимальное значение ожидаемого формирования гепатобилиарной недостаточности при АПЛ – 33,50%.

Дополнительно прогностическая модель развития поражения гепатобилиарной системы у пациентов с тяжелым течением АПЛ в зависимости от количественных факторов (показателей общего билирубина, АЛТ, АСТ) была оценена нами методом линейной регрессии. Число наблюдений составило 40 (таблица 40).

Таблица 40 – Анализ показателя "α1-антитрипсин" в зависимости от показателя "общий билирубин", показателя "АСТ" у пациентов с тяжелым течением АПЛ и поражением гепатобилиарной системы

Показатели	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	t	p
α1-антитрипсин г/л	1,342	0,358	3,745	p < 0,001*
общий билирубин мкмоль/л	0,017	0,004	4,752	p < 0,001*
АСТ ммоль/л	0,990	0,126	7,848	p < 0,001*

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Наблюдаемая зависимость показателя "α1-антитрипсин" от показателя "общий билирубин", показателя "АСТ" описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\alpha 1\text{-антитрипсин}} = 1,342 + 0,017X_{\text{общ.билирубин}} + 0,990X_{\text{АСТ}}$$

где Y – величина показателя "α1-антитрипсин",  $X_{\text{общ.билирубин}}$  – общий билирубин,  $X_{\text{АСТ}}$  – АСТ

При увеличении показателя "общего билирубин" на 1,0 следует ожидать увеличение показателя "α1-антитрипсин" на 0,017, при увеличении показателя "АСТ" на 1,0 следует ожидать увеличение показателя "α1-антитрипсин" на 0,990.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r_{xy} = 0,820$ , что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель является статистически значимой (p < 0,001) (рисунок 10-11). Полученная модель объясняет 67,3% наблюдаемой дисперсии показателя "α1 - антитрипсин".

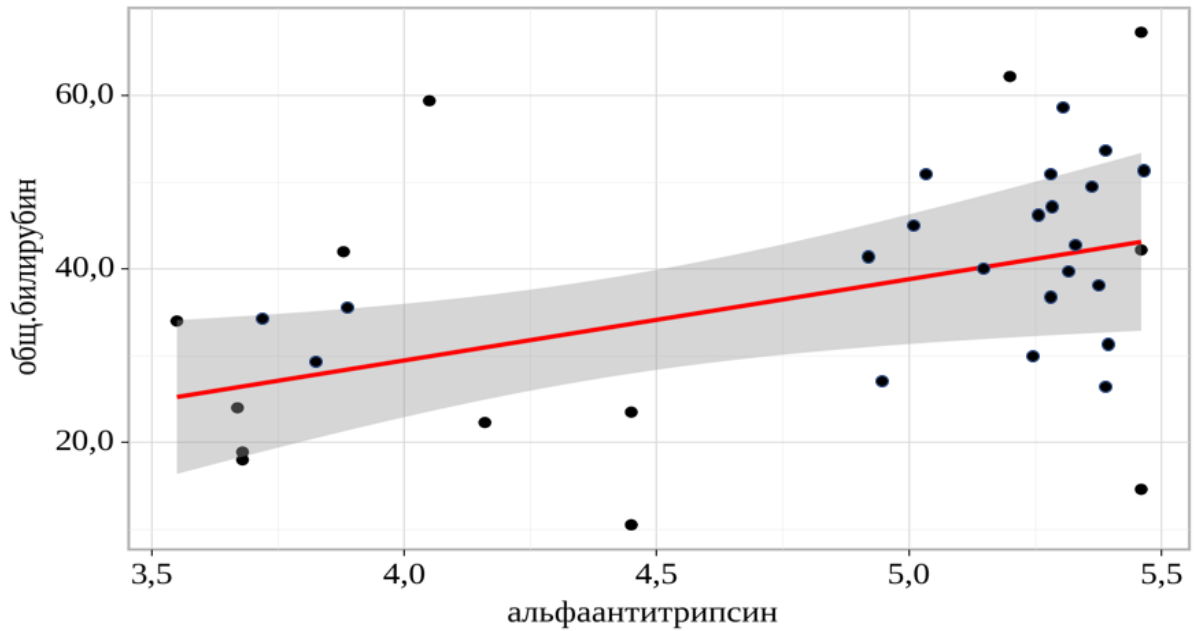


Рисунок 10 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "общий билирубин" (мкмоль/л) от показателя " $\alpha$ 1-антитрипсин" (г/л) у пациентов с тяжелым течением АПЛ и развитием поражения гепатобилиарной системы

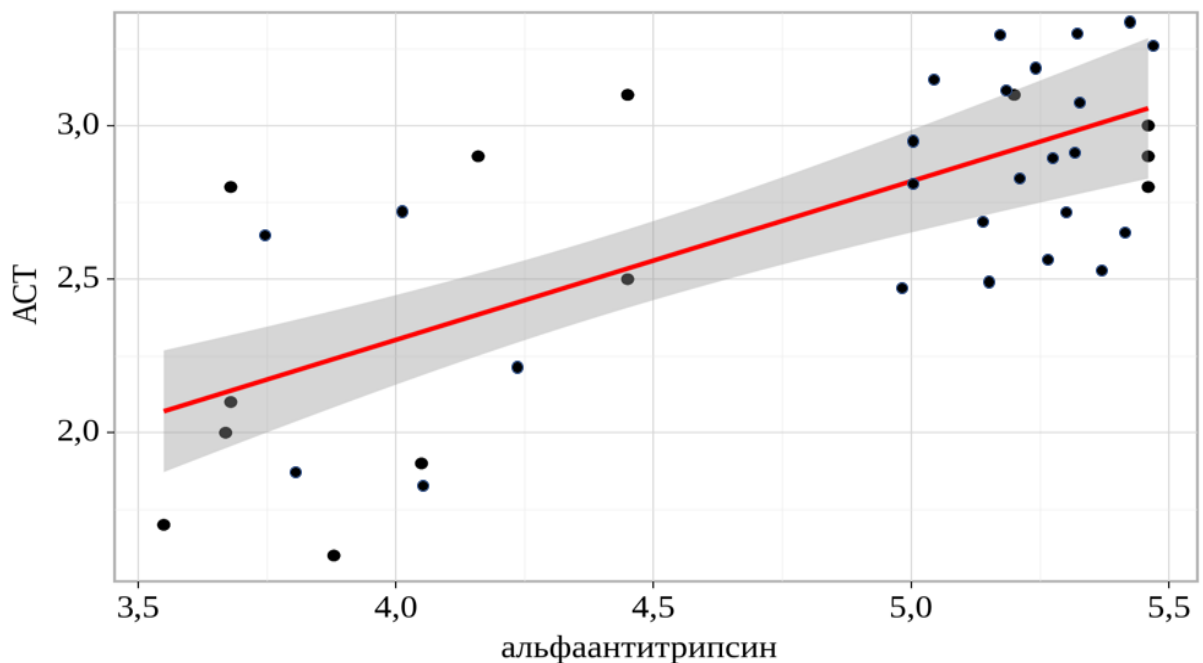


Рисунок 11 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "АСТ" (ммоль/л) от показателя " $\alpha$ 1-антитрипсин" (г/л) у пациентов с тяжелым течением АПЛ и развитием поражения гепатобилиарной системы

Данные результаты также позволяют рекомендовать изучение уровня  $\alpha 1$  – антитрипсина у пациентов с АПЛ, в качестве прогностического маркера развития поражения гепатобилиарной системы.

При изучении влияния уровня  $\alpha 1$  – антитрипсина на частоту формирования кокциеллезного гепатита у пациентов с лихорадкой Ку, было установлено, что RR превышает 1,0 в 4,4 раза, что позволяет оценить риск развития гепатита при показателе маркера в пределах  $4,92 \pm 0,09$ , как прямой, со статистической значимостью ошибки связи между уровнем изучаемого белка и частотой развития гепатита при лихорадке Ку в  $p < 0,05$ , при нижних и верхних пределах доверительного интервала более 1,0 (таблица 41).

Таблица 41 - Оценка риска развития кокциеллезного гепатита у пациентов с тяжелой формой кокциеллеза при результатах  $\alpha 1$  -антитрипсина в пределах  $4,92 \pm 0,09$  (г/л).

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,403	
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,091	
Относительный риск (RR)	4,433	
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,499	
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,666	
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	11,797	
Снижение относительного риска (RRR)	3,433	
Разность рисков (RD)	0,312	
Чувствительность (Se)	0,871	
Специфичность (Sp)	0,500	
Критерии оценки значимости частоты возникновения гепатита у пациентов с кокциеллезом в зависимости от уровня $\alpha 1$ - антитрипсина (г/л)		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости р
Критерий Хи-квадрат	12,850	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	11,347	<0,001



Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	14,333	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00042	p<0,05
Минимальное значение формирования гепатита у больных с кокциеллезом - 12,29%		
Критерии оценки силы связи между уровнем $\alpha 1$ - антитрипсина (г/л) и частотой возникновения гепатита у пациентов с кокциеллезом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий <i>V</i> Крамера Критерий <i>K</i> Чупрова	0,340	средняя
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,322	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,456	относительно сильная

Достоверность частоты формирования гепатита в зависимости от уровня  $\alpha 1$  - антитрипсина (г/мл) у больных с кокциеллезом с использованием критерия  $\chi^2$  -  $p < 0,001$ ; критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса -  $p < 0,001$ , точного критерия Фишера -  $p < 0,05$ .

Оценка силы связи между уровнем  $\alpha 1$  - антитрипсина (г/мл) и частотой возникновения гепатитов у пациентов с тяжелым течением кокциеллеза по критериям Крамера и Чупрова – средняя. Оценка силы связи с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона относительно сильная. Чувствительность маркера составила 87,1%. Минимальное значение ожидаемого формирования гепатита при кокциеллезе – 12,29%.

Дополнительно прогностическая модель развития поражения гепатобилиарной системы у пациентов с тяжелым течением кокциеллеза в зависимости от количественных факторов (показателей общего билирубина, АЛТ, АСТ) была оценена нами методом линейной регрессии. Число наблюдений составило 40 (таблица 42).

Таблица 42 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя "α1-антитрипсин" и показателя "общий билирубин" у пациентов с тяжелым течением коксидиоза и поражением гепатобилиарной системы

Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	t	p
α1-антитрипсин г/л	3,023	0,271	11,164	< 0,001*
общий билирубин мкмоль/л	0,014	0,003	4,833	< 0,001*

Наблюдаемая зависимость показателя "α1-антитрипсин" от показателя "общий билирубин" описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\alpha 1\text{-антитрипсин}} = 3,023 + 0,014X_{\text{общ.билирубин}}$$

где  $Y$  – величина показателя "α1-антитрипсин",  $X_{\text{общ.билирубин}}$  – общий билирубин.

При увеличении показателя "общий билирубин" на 1,0 следует ожидать увеличение показателя "α1-антитрипсин" на 0,014 (рисунок 12).

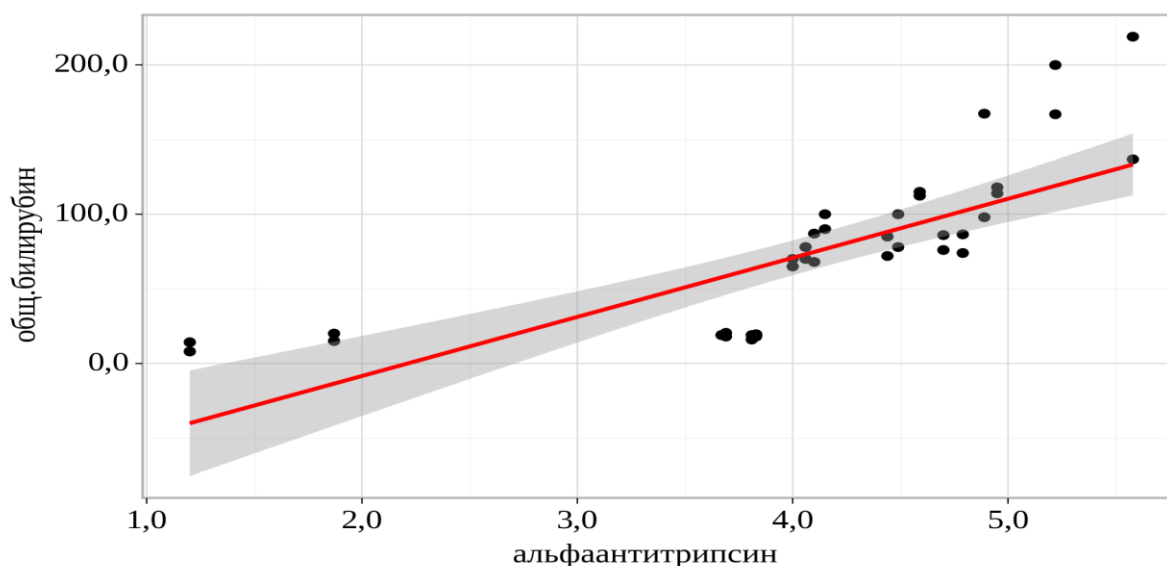


Рисунок 12 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "общий билирубин" мкмоль/л от показателя "α1-антитрипсин"(г/л) у

пациентов с тяжелым течением коксииеллеза и поражением гепатобилиарной системы

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r_{xy} = 0,752$ , что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и объясняет 56,5% наблюдаемой дисперсии показателя "α1-антитрипсин" (рисунок 13).

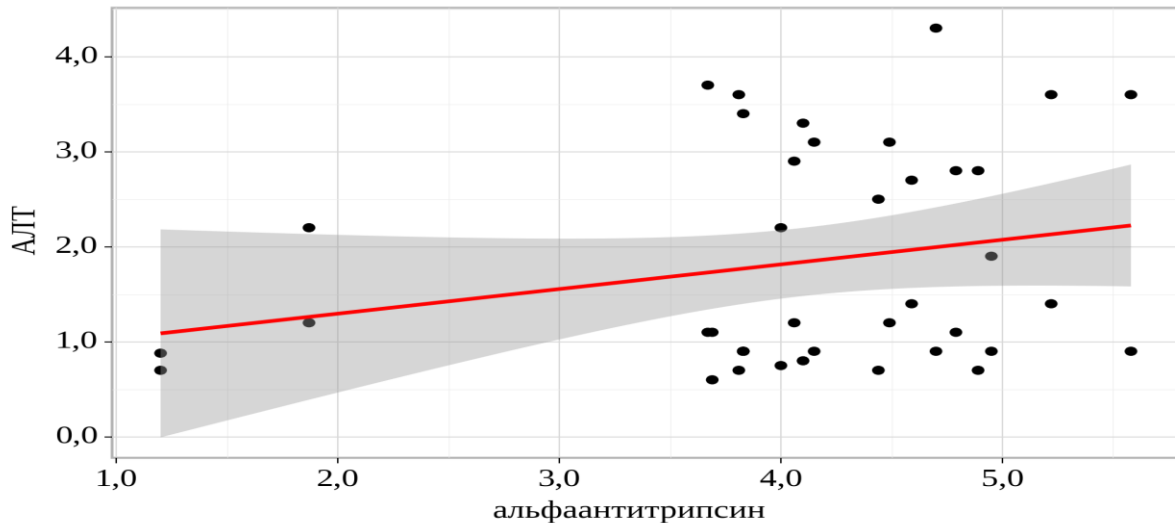


Рисунок 13 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "АЛТ" (ммоль/л) от показателя "α1-антитрипсин" (г/л) у пациентов с тяжелым течением коксииеллеза и поражением гепатобилиарной системы

Поскольку основная часть α1 – антитрипсина продуцируется в печени, а уровень маркера воспаления острой фазы повышается, в том числе и при инфекционных заболеваниях, считаем, что определение этого белка при АЛТ и коксииеллезе с развитием клиники гепатита и поражения гепатобилиарной системы является дополнительным диагностическим тестом, позволяющим оценить степень тяжести инфекции и прогнозировать осложнения.

В меньших количествах α1 – антитрипсин синтезируется в мононуклеарных фагоцитах и нейтрофилах, почках и тонком кишечнике. Белок инактивирует различные группы протеаз в реакциях неспецифической защиты организма. Развитие коксииеллезного миокардита предполагает усиление перекисного окисления липидов, активации протеаз, воздействующих на кардиомиоциты, что делает актуальным изучение концентрации α1 – антитрипсина при коксииеллезном

миокардите. Согласно результатам нашего исследования, белок доказал свою статистически значимую диагностическую ценность у пациентов с диагнозом: Лихорадка Ку, тяжелое течение с клиникой коксиеллезного гепатита.

При оценке прогностической значимости  $\alpha 1$  – антитрипсина в возникновении коксиеллезного миокардита при показателях в диапазоне  $4,78 \pm 0,09$  (г/л), оказалось, что показатель RR превышает 1,0 более чем в 13 раз (таблица 43). Число наблюдений составило 20.

Таблица 43 - Оценка риска развития коксиеллезного миокардита у пациентов с тяжелой формой коксиеллеза при результатах  $\alpha 1$  -антитрипсина, в диапазоне  $4,78 \pm 0,09$  (г/л).

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,333	
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,024	
Относительный риск (RR)	13,667	
Стандартная ошибка относительного риска (S)	1,004	
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,908	
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	97,876	
Снижение относительного риска (RRR)	12,667	
Разность рисков (RD)	0,309	
Чувствительность (Se)	0,952	
Специфичность (Sp)	0,500	
Критерии оценки значимости частоты возникновения миокардита у пациентов с коксиеллезом в зависимости от уровня $\alpha 1$ - антитрипсина (г/л)		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	34,381	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	30,857	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	42,143	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00000	p<0,05

Минимальное значение формирования миокардита у больных с кокциеллезом – 10,50%		
Критерии оценки силы связи между уровнем $\alpha 1$ - антитрипсина (г/л) и частотой возникновения миокардита у пациентов с кокциеллезом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий <i>V</i> Крамера Критерий <i>K</i> Чупрова	0,905	очень сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,671	сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,949	очень сильная

Достоверность частоты формирования миокардита при кокциеллезе в зависимости от уровня  $\alpha 1$  - антитрипсина (г/мл) с использованием критерия  $\chi^2$ - $p < 0,001$ ; критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса -  $p < 0,001$ , точного критерия Фишера -  $p < 0,05$ .

Оценка силы связи между уровнем  $\alpha 1$  - антитрипсина (г/мл) и частотой возникновения гепатитов при тяжелом течении кокциеллеза по критериям Крамера и Чупрова – очень сильная и сильная. Оценка силы связи с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона очень сильная. Чувствительность теста составила 95,2%.

Из представленных результатов следует, что у пациентов с тяжелым течением кокциеллеза, вероятность развития кокциеллезного миокардита при показателях  $\alpha 1$  -антитрипсина, стремящихся к  $4,78 \pm 0,09$ , составляет 95,2%, что позволяет рекомендовать определение концентрации данного маркера в качестве дополнительного критерия вероятности повреждения миокарда, при имеющихся клинико-лабораторных признаках прямого воздействия кокциелл на сердечно-сосудистую систему.

Была произведена оценка зависимости показателя " $\alpha 1$ -антитрипсин" от количественных факторов пациентов с тяжелым течением кокциеллеза и клиникой

развившегося миокардита (уровня лейкоцитов, СОЭ, общего белка, СРБ) методом линейной регрессии. Число наблюдений составило 21 (таблица 44).

Таблица 44 – Анализ показателя "α1-антитрипсин" в зависимости от показателя "уровень лейкоцитов", показателя "общий белок" у пациентов с тяжелым течением коксиеллеза и клиникой развившегося миокардита

Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	t	p
А1-антитрипсин (г/л)	4,952	1,835	2,698	0,015*
концентрация лейкоцитов г/л	0,231	0,099	2,332	0,032*
общий белок г/л	-0,054	0,021	-2,594	0,018*

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Наблюдаемая зависимость показателя "α1-антитрипсин" от показателя "уровень лейкоцитов", показателя "общий белок" описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\alpha 1\text{-антитрипсин}} = 4,952 + 0,231X_{\text{лейк}} - 0,054X_{\text{Белок}}$$

где  $Y$  – величина показателя "α1-антитрипсин",  $X_{\text{лейк}}$  – лейкоциты,  $X_{\text{Белок}}$  – общий белок (рисунок 14).

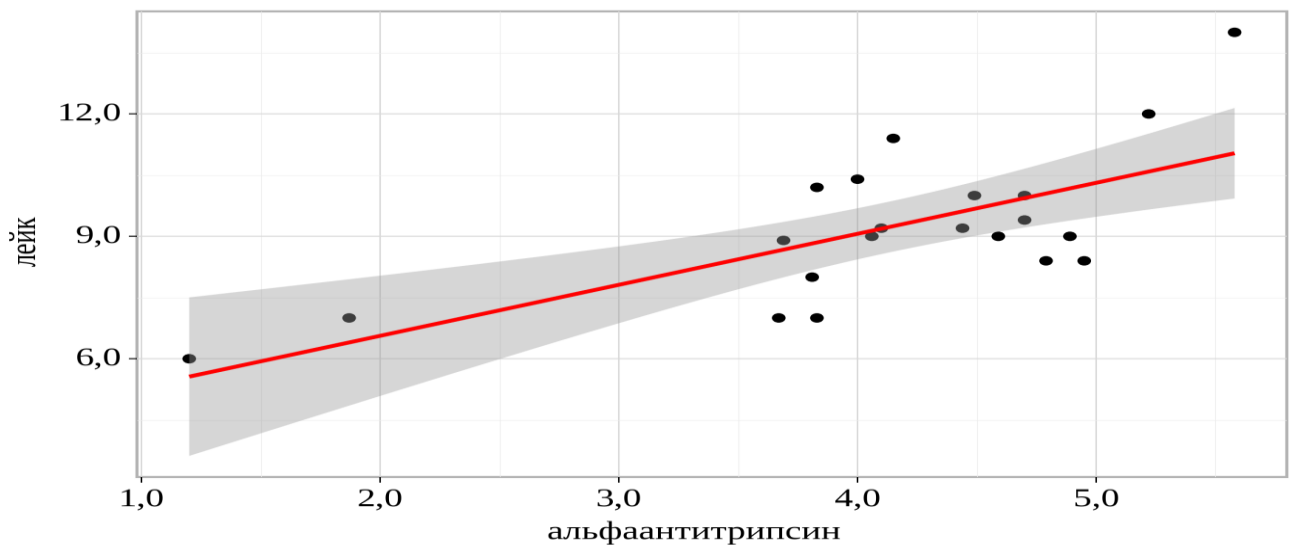


Рисунок 14 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "уровень лейкоцитов" (г/л) от показателя "α1-антитрипсин" (г/л) у пациентов с тяжелым течением коксиделлеза и клиникой развившегося миокардита

При увеличении показателя "уровень лейкоцитов" на 1,0 следует ожидать увеличение показателя концентрации "α1-антитрипсин" на 0,231, при увеличении показателя "общий белок" на 1,0 следует ожидать уменьшение показателя "α1-антитрипсин" на 0,054.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r_{xy} = 0,787$ , что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Полученная модель объясняет 61,9% наблюдаемой дисперсии показателя "α1-антитрипсин" (рисунок 15).

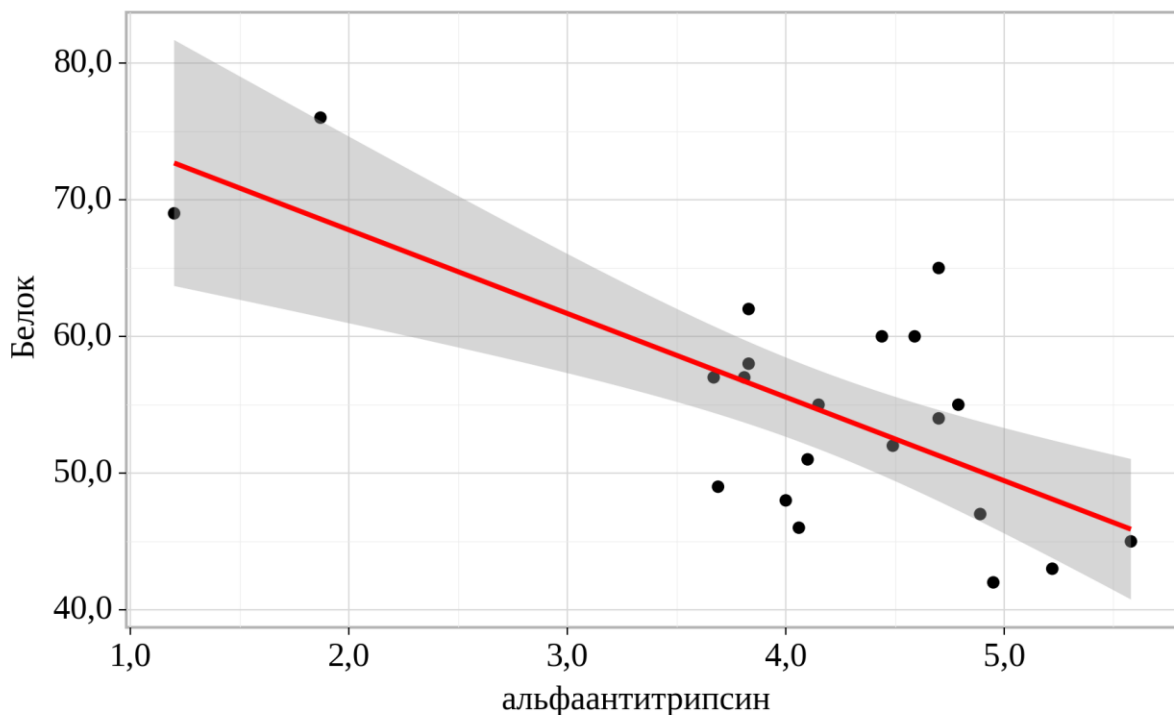


Рисунок 15 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "Общий белок" (г/л) от показателя "α1-антитрипсин" (г/л) у пациентов с тяжелым течением коксиделлеза и клиникой развившегося миокардита

Как видно из представленного графика и данных таблицы 44, между α1-антитрипсином и уровнем общего белка отмечалась отрицательная обратная корреляционная связь: чем выше регистрировался показатель "α1-антитрипсин" у

пациентов с тяжелым течением коксиеллеза и миокардитом, тем в более низких пределах определялся уровень общего белка.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя "α1-антитрипсин" и показателя "СОЭ" у пациентов с тяжелым течением коксиеллеза и клиникой развившегося миокардита представлены в таблице – 45 и на рисунке 16.

Таблица 45 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя "α1-антитрипсин" (г/л) и показателя "СОЭ" (мм/час.) у пациентов с тяжелым течением коксиеллеза и клиникой развившегося миокардита

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
α1-антитрипсин (г/л) СОЭ (мм/час)	0,458	умеренная, прямая	0,037*

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При оценке связи показателя "СОЭ" и показателя "α1-антитрипсин" была установлена умеренной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость показателя "СОЭ" от показателя "α1-антитрипсин" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{СОЭ}} = 3,274 \times X_{\alpha 1\text{-антитрипсин}} + 6,125$$

При увеличении показателя "α1-антитрипсин" на 1,0 следует ожидать увеличение показателя "СОЭ" на 3,274. Полученная модель объясняет 21,0% наблюдаемой дисперсии показателя "СОЭ".

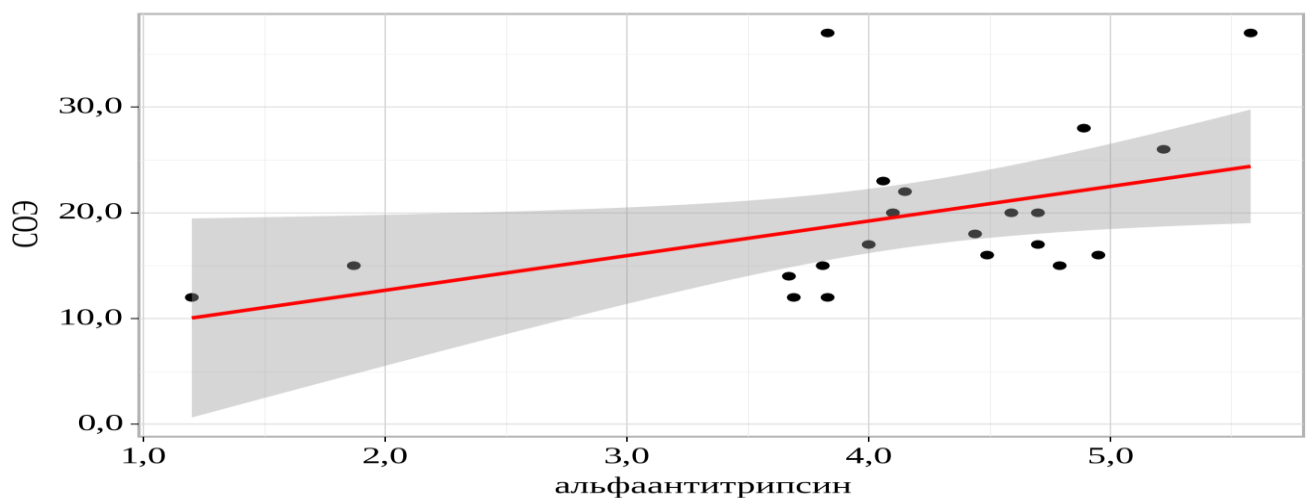




Рисунок 16 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя "α1-антитрипсин" и показателя "СОЭ" у пациентов с тяжелым течением кокциеллеза и клиникой развившегося миокардита

### III.7.3 Прогностическая ценность определения тромбоцитарного фактора роста у пациентов с АПЛ и кокциеллезом

В качестве неспецифического маркера развития универсального васкулита нами была изучена диагностическая ценность определения тромбоцитарного фактора роста у пациентов с АПЛ и лихорадкой Ку, статистически значимо меняющаяся в зависимости от степени тяжести заболеваний (таблица 46).

Таблица 46 - Оценка риска развития тяжелой формы АПЛ при показателях тромбоцитарного фактора роста в диапазоне  $10503,75 \pm 1623,3$  (пг/мл).

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,972	
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,028	
Относительный риск (RR)	35,000	
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,986	
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	5,063	
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	241,948	
Снижение относительного риска (RRR)	34,000	
Разность рисков (RD)	0,944	
Чувствительность (Se)	0,972	
Специфичность (Sp)	0,972	
Критерии оценки значимости возникновения тяжелого течения АПЛ в зависимости от уровня тромбоцитарного фактора роста (пг/мл)		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	64,222	<0,001

Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	60,500	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	81,535	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00000	p<0,05
Минимальное значение частоты развития тяжелой формы АПЛ в зависимости от уровня тромбоцитарного фактора роста - 18.00%		
Критерии оценки силы связи возникновения тяжелого течения АПЛ в зависимости от уровня тромбоцитарного фактора роста (пг/мл)		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий V Крамера Критерий K Чупрова	0,944	очень сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,687	сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,971	очень сильная

Достоверность частоты развития тяжелой формы АПЛ в зависимости от концентрации тромбоцитарного фактора роста с использованием критерия  $\chi^2$  составила  $p<0,001$ ; критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса -  $p<0,001$ , точного критерия Фишера -  $p<0,05$ . Оценка силы связи между уровнем тромбоцитарного фактора роста и тяжелым течением АПЛ по критериям Крамера и Чупрова – очень сильная и сильная. Оценка силы связи с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона очень сильная.

Данные результаты, на наш взгляд, являются предсказуемыми, поскольку результатами нашего исследования доказано увеличение концентрации данного белка у пациентов с тяжелым течением АПЛ более чем в 5 раз, со статически значимой разницей отличий при среднетяжелом течении ( $p<0,001$ ) и у здоровых добровольцев ( $p<0,001$ ). Представляется, что тяжелая степень поражения эндотелия, выраженность универсального васкулита, приводят к значительному

увеличению концентрации данного маркера в сыворотке крови и наделяют определением уровня тромбоцитарного фактора роста высокой диагностической и прогностической ценностью, имеющей важное практическое значение. Специфичность оценки риска развития тяжелой формы АПЛ по указанной концентрации тромбоцитарного фактора роста составила 97,2%.

Дополнительно, методом парной линейной зависимости нами была установлена сила связи между тромбоцитарным фактором роста и рядом лабораторных показателей крови, характеризующих интенсивность интоксикационного синдрома у пациентов с тяжелым течением АПЛ (уровнем лейкоцитов, тромбоцитов, СРБ, фибриногена) (таблица 47).

Таблица 47 – Анализ показателя "Тромбоцитарный фактор роста пг/мл" в зависимости от показателя "лейкоциты г/л", показателя "СРБ мг/л", показателя «тромбоциты» г/л, показателя «фибриноген» г/л у пациентов с тяжелым течением АПЛ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
тромбоцитарный фактор роста пг/мл – лейкоциты г/л	0,759	высокая, прямая	< 0,001*
тромбоцитарный фактор роста пг/мл – СРБ мг/л	0,824	высокая, прямая	< 0,001*
тромбоцитарный фактор роста пг/мл – тромбоциты г/л	- 0,228	слабая, отрицательная	0,395
тромбоцитарный фактор роста пг/мл – фибриноген г/л	- 0,631	заметная, отрицательная	0,009*

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Как видно из представленной таблицы максимально высокая корреляционная прямая связь наблюдалась между показателем тромбоцитарного фактора роста (пг/мл) и уровнем лейкоцитов (г/л) –  $p < 0,001$ ; между показателем тромбоцитарного фактора роста (пг/мл) и СРБ (мг/л) –  $p < 0,001$  (рисунок 17-18).

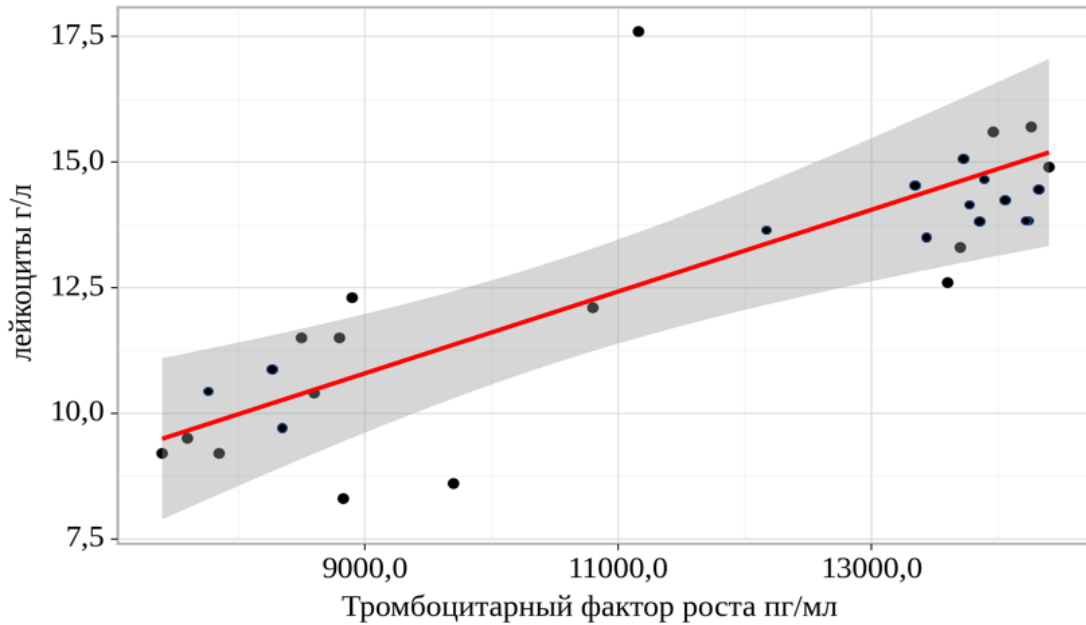


Рисунок 17 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "лейкоциты г/л" от показателя "Тромбоцитарный фактор роста пг/мл" у пациентов с тяжелым течением АПЛ

Наблюдаемая зависимость показателя "Тромбоцитарный фактор роста пг/мл" от показателя "лейкоциты г/л", показателя "СРБ мг/л" описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{Тромбоцитарный фактор роста пг/мл}} = 3595,722 + 850,269X_{\text{лейкоциты г/л}} - 73,683X_{\text{СРБ мг/л}}$$

где  $Y$  – величина показателя "Тромбоцитарный фактор роста пг/мл",  $X_{\text{лейкоциты г/л}}$  – лейкоциты г/л,  $X_{\text{СРБ мг/л}}$  – СРБ мг/л

При увеличении показателя "лейкоциты г/л" на 1,0 следует ожидать увеличение показателя "Тромбоцитарный фактор роста пг/мл" на 850,269, при увеличении показателя "СРБ мг/л" на 1,0 следует ожидать уменьшение показателя "Тромбоцитарный фактор роста пг/мл" на 73,683.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r_{xy} = 0,830$ , что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и объясняет 68,9% наблюдаемой дисперсии показателя "Тромбоцитарный фактор роста пг/мл".

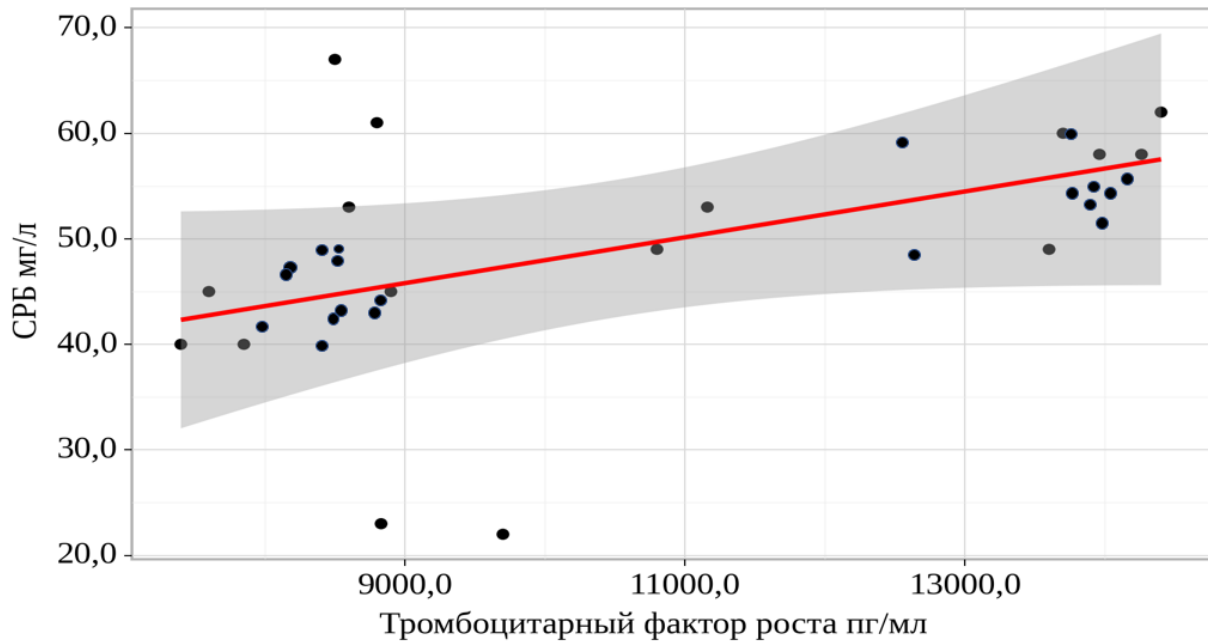


Рисунок 18 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "СРБ мг/л" от показателя "Тромбоцитарный фактор роста пг/мл" у пациентов с тяжелым течением АПЛ

Между показателем тромбоцитарного роста (пг/мл) и фибриногеном г/л корреляционная связь носила обратный характер: при повышении тромбоцитарного фактора роста у пациентов с тяжелым течением АПЛ, уровень фибриногена снижался -  $p < 0,05$ , что, по-видимому, объясняло частую регистрацию геморрагического синдрома и геморрагический характер сыпи у пациентов с тяжелым течением АПЛ на современном этапе. Отчетливо подобные закономерности прослеживаются на представленных графических изображениях (рисунок 19).

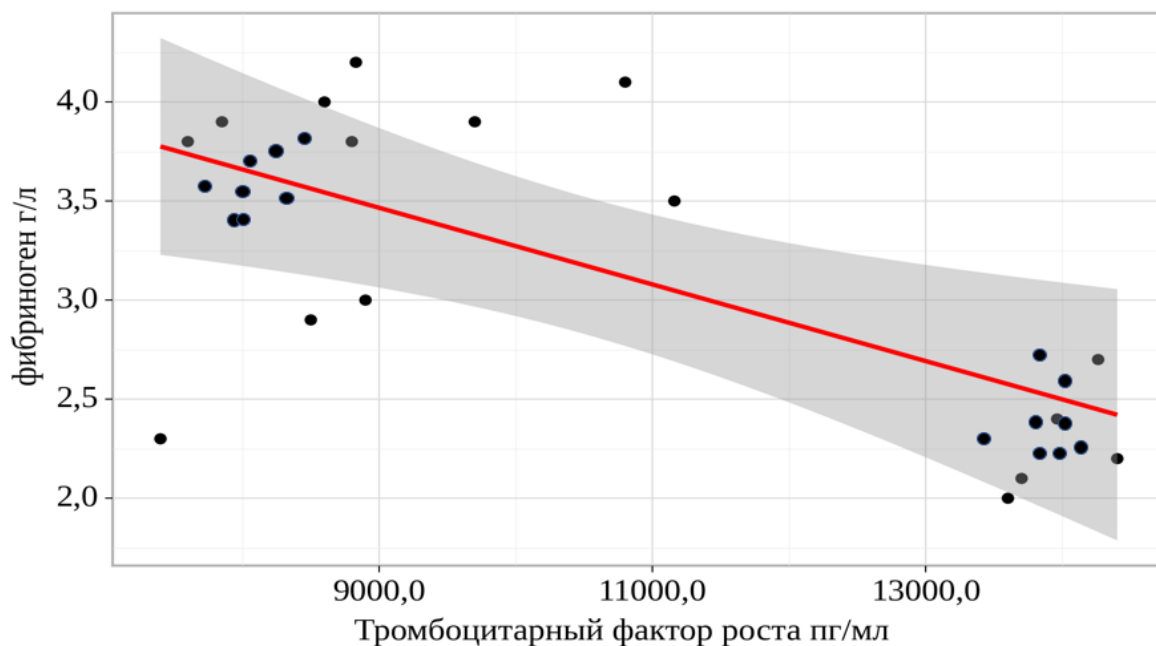


Рисунок 19 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "Фибриноген мг/л" от показателя "Тромбоцитарный фактор роста пг/мл" у пациентов с тяжелым течением АПЛ

Подобные результаты мы получили и при оценке риска развития среднетяжелой формы АПЛ при показателях тромбоцитарного фактора роста, в пределах  $5189,5 \pm 1210,3$  (пг/мл) (таблица 48).

Таблица 48 - Оценка риска развития среднетяжелой формы АПЛ при показателях тромбоцитарного фактора роста в диапазоне  $5189,5 \pm 1210,3$  (пг/мл).

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,968
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,032
Относительный риск (RR)	30,000
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,984
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	4,358
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	206,520
Снижение относительного риска (RRR)	29,000
Разность рисков (RD)	0,935
Чувствительность (Se)	0,968

Специфичность (Sp)	0,968	
Критерии оценки значимости возникновения среднетяжелого течения АПЛ в зависимости от уровня тромбоцитарного фактора роста (пг/мл)		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	54,258	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	50,581	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	68,280	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00000	p<0,05
Минимальное значение частоты развития тяжелой формы АПЛ в зависимости от уровня тромбоцитарного фактора роста - 15,50%		
Критерии оценки силы связи возникновения среднетяжелого течения АПЛ в зависимости от уровня тромбоцитарного фактора роста (пг/мл)		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий V Крамера Критерий K Чупрова	0,935	очень сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,683	сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,966	очень сильная

Таким образом, определение тромбоцитарного фактора роста у пациентов с АПЛ позволяет статистически значимо уточнить и прогнозировать тяжесть течения инфекции, наряду с определением липокалина прогнозировать развитие ОПН, что позволяет практическому врачу быть более информированным при оказании медицинской помощи данной категории больных.

При изучении оценки риска обнаружения высокого показателя тромбоцитарного фактора роста, стремящегося к показателю  $10378,94 \pm 2583,8$  в

формировании тяжелого течения коксиделлеза, нами были получены следующие результаты (таблица 49).

Верхние и нижние границы доверительного интервала, превышающие единицу, позволили сделать вывод о статистической значимости ошибки связи между указанным уровнем тромбоцитарного фактора роста и тяжелым течением коксиделлеза в  $p < 0,05$ .

Таблица 49 - Оценка риска развития тяжелой формы лихорадки Ку при показателях тромбоцитарного фактора роста в диапазоне  $10378,94 \pm 2583,8$  (пг/мл).

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,979	
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,021	
Относительный риск (RR)	46,000	
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,990	
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	6,614	
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	319,941	
Снижение относительного риска (RRR)	45,000	
Разность рисков (RD)	0,957	
Чувствительность (Se)	0,934	
Специфичность (Sp)	0,979	
Критерии оценки значимости возникновения тяжелого течения лихорадки Ку в зависимости от уровня тромбоцитарного фактора роста (пг/мл)		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	86,170	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	82,383	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	110,954	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00000	$p < 0,05$
Минимальное значение частоты развития тяжелой формы лихорадки Ку в зависимости от уровня тромбоцитарного фактора роста - 23.50%		



Критерии оценки силы связи возникновения тяжелого течения лихорадки Ку в зависимости от уровня тромбоцитарного фактора роста (пг/мл)		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий <i>V</i> Крамера Критерий <i>K</i> Чупрова	0,957	очень сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,692	сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C)	0,978	очень сильная

Достоверность частоты развития тяжелой формы коксидиоза в зависимости от указанной концентрации тромбоцитарного фактора роста - с использованием критерия  $\chi^2$ -  $p < 0,001$ ; критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса -  $p < 0,001$ , точного критерия Фишера -  $p < 0,05$ . Оценка силы связи между уровнем тромбоцитарного фактора роста и тяжелым течением АПЛ по критериям Крамера и Чупрова – очень сильная и сильная. Оценка силы связи с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона очень сильная. Чувствительность теста составила 97,9%.

При коксидиозе, как и в случае с пациентами с АПЛ, степень тяжести характеризуется прежде всего интоксикационным синдромом, который складывается в том числе и из «традиционных» лабораторных показателей – «уровня лейкоцитов», «СРБ», тромбоцитов, фибриногена.

Мы оценили силу связи между показателем тромбоцитарного фактора роста и каждым из этих показателей, полагая, что суммарно, исходя из силы связи каждого показателя, уровень тромбоцитарного фактора роста при коксидиозе даст представление о степени выраженности интоксикационного синдрома, а следовательно, степени тяжести заболевания. Результаты представлены в таблице 50.

Таблица 50 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя "Тромбоцитарный фактор роста пг/мл", показателя "лейкоциты г/л", СРБ мг/л, «фибриноген г/л», «тромбоциты г/л» у пациентов с тяжелым течением коксиделлеза

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
Тромбоцитарный фактор роста пг/мл – лейкоциты г/л	0,631	Заметная	0,009*
Тромбоцитарный фактор роста пг/мл – СРБ мг/л	0,533	Заметная	0,034*
Тромбоцитарный фактор роста пг/мл – фибриноген г/л	-0,029	Нет связи	0,915
Тромбоцитарный фактор роста пг/мл – тромбоциты г/л	0,347	Умеренная	0,188

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В отличие от АПЛ, у пациентов с тяжелым течением коксиделлеза была установлена статистически значимая корреляционная связь только между показателем тромбоцитарного фактора роста пг/мл и лейкоцитами г/л ( $p < 0,05$ ), между показателем тромбоцитарного фактора роста пг/мл и СРБ мг/л ( $p < 0,05$ ). Корреляционной зависимости между тромбоцитарным фактором роста и фибриногеном г/л установлено не было, что в целом объясняло отсутствие у пациентов с тяжелым течением коксиделлеза геморрагического синдрома.

Выявленные закономерности представлены на рисунках 20-22.

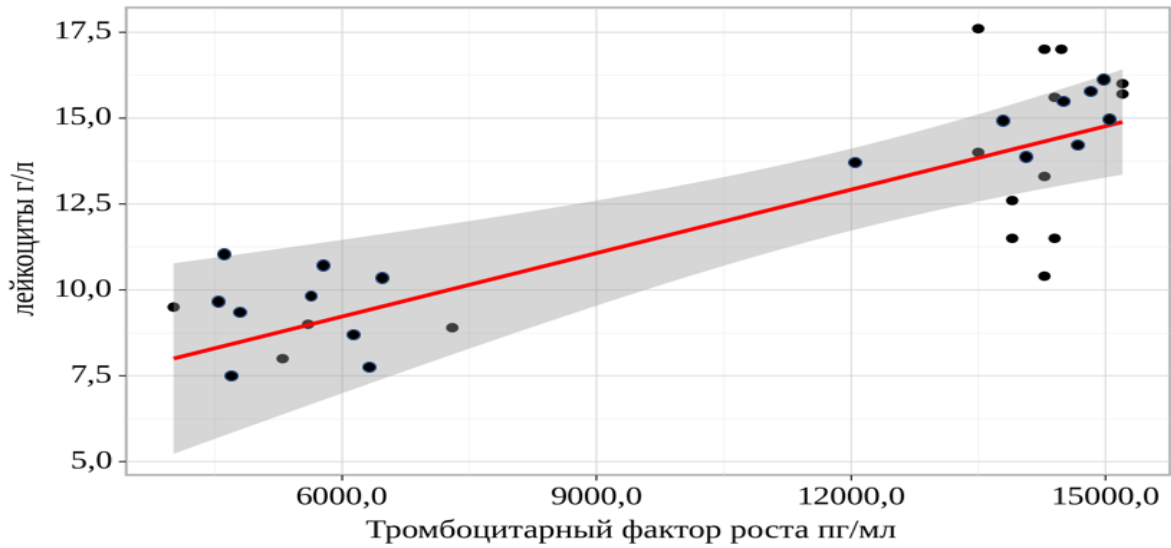


Рисунок 20 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "лейкоциты г/л" от показателя "Тромбоцитарный фактор роста пг/мл" у пациентов с тяжелым течением коксиделлеза

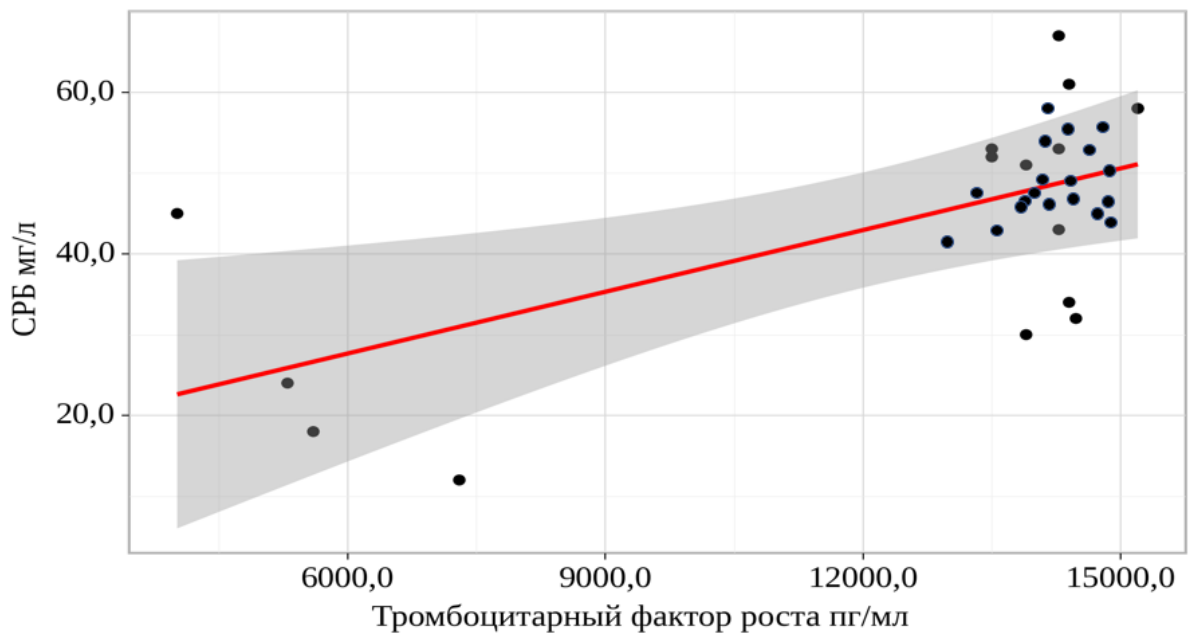


Рисунок 21 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "СРБ мг/л" от показателя "Тромбоцитарный фактор роста пг/мл" у пациентов с тяжелым течением коксиделлеза

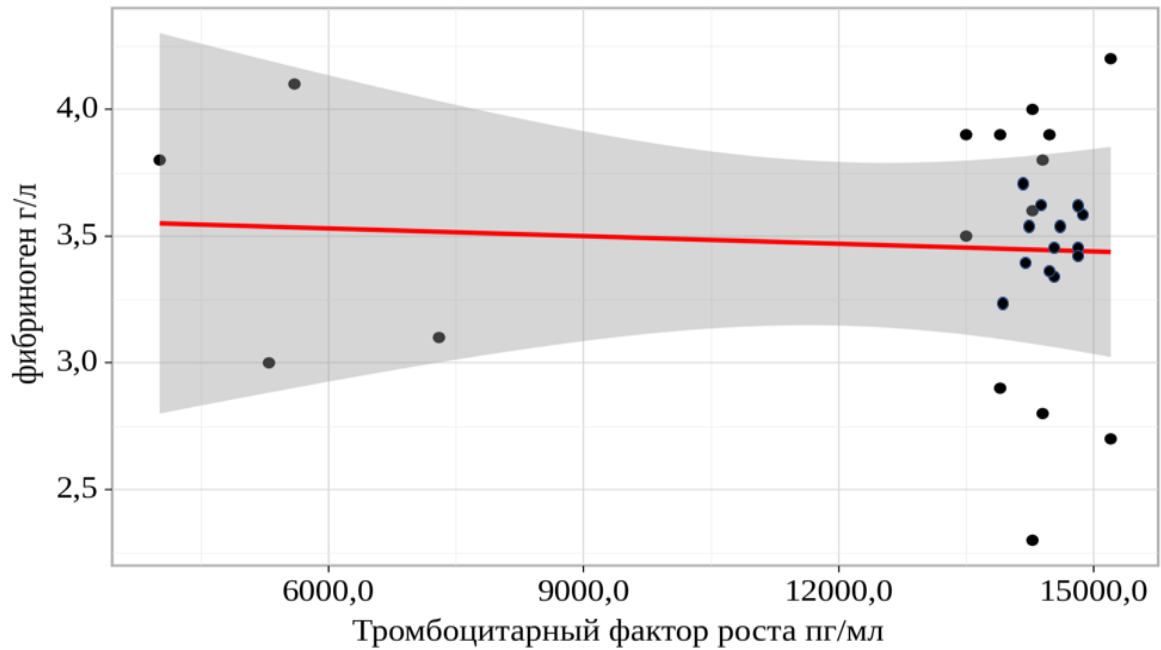


Рисунок 22 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "Фибриноген г/л" от показателя "Тромбоцитарный фактор роста пг/мл" у пациентов с тяжелым течением коксиделлеза

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r_{xy} = 0,815$ , что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель является статистически значимой ( $p = 0,011$ ) и объясняет 66,5% наблюдаемой дисперсии показателя "Тромбоцитарный фактор роста пг/мл".

Подобные результаты были получены и при оценке риска развития среднетяжелой формы данной инфекции, при показателях тромбоцитарного фактора роста в пределах  $4895,78 \pm 1754,22$  (таблица 51).

Таблица 51 - Оценка риска развития среднетяжелой формы лихорадки Ку при показателях тромбоцитарного фактора роста в диапазоне  $4895,78 \pm 1754,22$  (пг/мл).

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,994
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,006
Относительный риск (RR)	164,000
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,997
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	23,238

Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1157,427	
Снижение относительного риска (RRR)	163,000	
Разность рисков (RD)	0,988	
Чувствительность (Se)	0,994	
Специфичность (Sp)	0,994	
Критерии оценки значимости возникновения среднетяжелого течения лихорадки Ку в зависимости от уровня тромбоцитарного фактора роста (пг/мл)		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	32,048	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	31,109	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	43,066	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	-	p>0,05
<i>Минимальное значение частоты развития среднетяжелой формы лихорадки Ку в зависимости от уровня тромбоцитарного фактора роста - 82.50%</i>		
Критерии оценки силы связи возникновения среднетяжелого течения лихорадки Ку в зависимости от уровня тромбоцитарного фактора роста (пг/мл)		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий V Крамера Критерий K Чупрова	0,988	очень сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,703	сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,994	очень сильная

Достоверность частоты развития среднетяжелой формы кокциеллеза в зависимости от указанной концентрации тромбоцитарного фактора роста - с использованием критерия хи<sup>2</sup>- p<0,001; критерия хи<sup>2</sup> с поправкой Йейтса - p<0,001, точного критерия Фишера - p>0,05. Оценка силы связи между уровнем

тромбоцитарного фактора роста и тяжелым течением АПЛ по критериям Крамера и Чупрова – очень сильная и сильная. Оценка силы связи с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона очень сильная. Чувствительность теста составила 93,4%.

Таким образом, представленные результаты статистической обработки риска развития тяжелого и среднетяжелого течения, органотропного токсического поражения, формирования осложнений свидетельствуют о высокой диагностической и прогностической ценности определения липокалина,  $\alpha 1$  – антитрипсина и тромбоцитарного фактора роста у пациентов с АПЛ и коксиеллезом и могут быть рекомендованы для практического применения в клинической практике.

На основании проведенного исследования и полученных в работе результатов, нами сформированы клиничко-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов с АПЛ и коксиеллезом на современном этапе (рисунок 23, рисунок 24). Данные алгоритмы клинически апробированы у 37 пациентов с диагнозом Астраханская пятнистая лихорадка и 26 пациентов с диагнозом коксиеллез. Результаты апробации свидетельствуют о валидности и правильности предложенных нами протоколов. Разработанные алгоритмы способствуют уточнению степени тяжести инфекций, улучшению прогнозирования развития тяжелого течения и осложнений, оптимизации лечения, что приводит к снижению частоты затяжного течения и летальных исходов. Имеется акт внедрения в лечебный процесс.

Рисунок 23 - Клинико-диагностические и прогностические алгоритмы тяжелого течения и осложнений АПЛ на современном этапе.

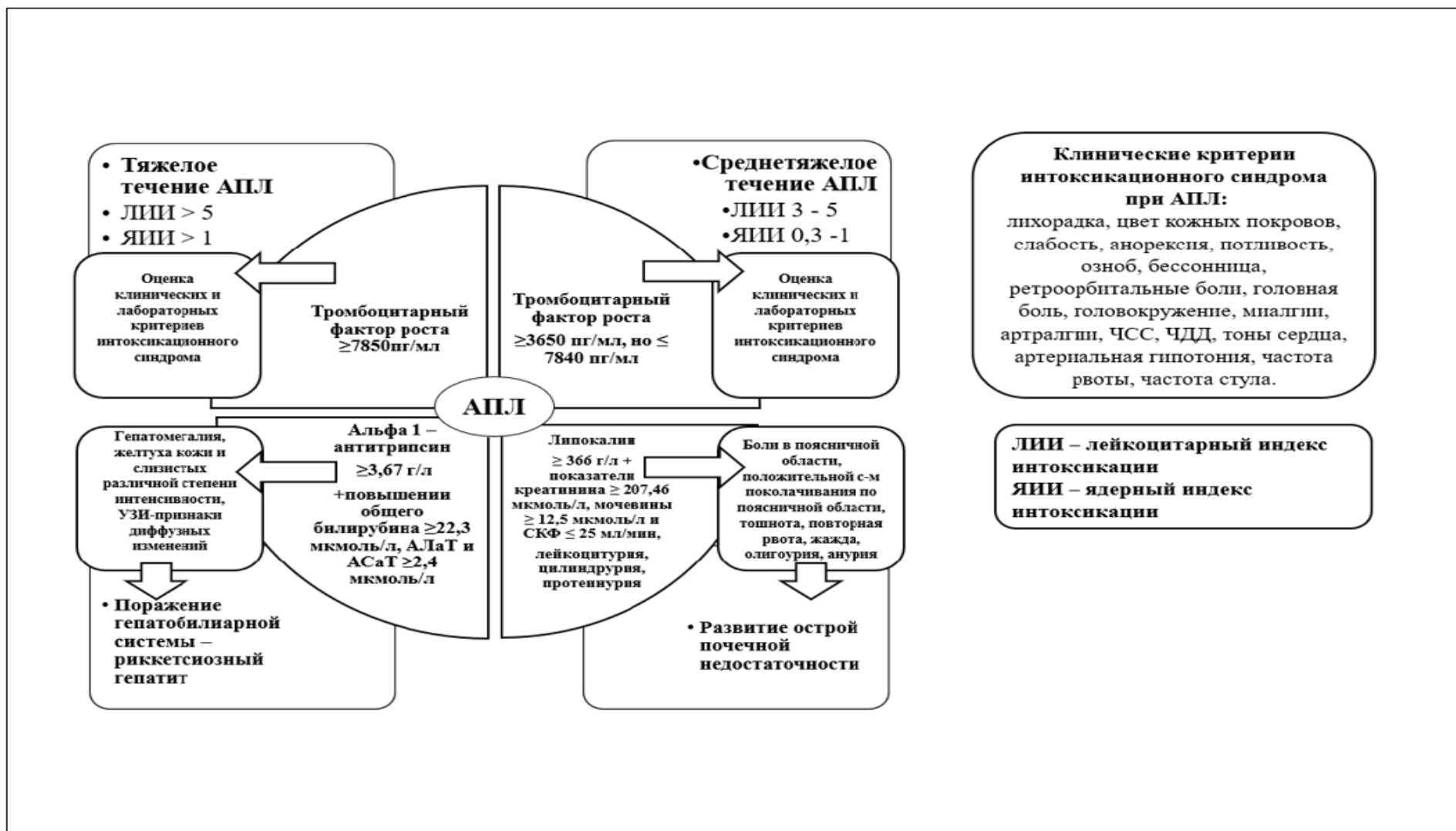


Рисунок 24 - Клинико-диагностические и прогностические алгоритмы тяжелого течения коксиеллеза на современном этапе.





## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день Астраханская область остается эндемичным регионом по риккетсиозной инфекции и коксиеллезу.

За последние годы (2011-2020 гг.) заболеваемость АПЛ, являющейся эндемичным риккетсиозом для Астраханской области, возросла. Только за последние 10 лет зарегистрировано 1858 случаев данной инфекции. Ранее такое количество заболевших выявлялось за более длительный промежуток времени – порядка 20 лет. Проблема коксиеллеза для нашего региона также актуальна. Заболеваемость лихорадкой Ку в Астраханской области варьирует в пределах 56% - 98% от общей заболеваемости по Российской Федерации, составляя, в среднем, 75,6%. Средний многолетний показатель регистрации коксиеллеза на территории области по данным Роспотребнадзора составляет 5,8 на 100 тыс. населения, что почти в 6 раз больше уровня заболеваемости по Российской Федерации.

В последние годы, в результате высокого роста индекса обилия клещей, сезонного туризма в низовьях Волги ареал распространения АПЛ вышел за границы АО и случаи заболевания стали регистрироваться на других территориях РФ. Коксиеллез начал появляться в тех регионах РФ, где раньше с данной инфекцией не встречались.

Многолетние исследования данных инфекций позволили установить особенности клинической картины, формы течения, этиологические и патогенетические аспекты, лабораторные критерии АПЛ и коксиеллеза, а также оптимизировать этиотропную и патогенетическую терапию. Однако на сегодняшний день мы вынуждены констатировать:

- увеличение частоты тяжелых случаев АПЛ, регистрацию летальных исходов данной инфекции от специфических осложнений. На современном этапе процент тяжелого течения АПЛ – 7,26% (летальность при тяжелом течении 20,7%),

хотя с самого начала изучения АПЛ считалась инфекцией с благоприятным течением и исходом.

- все чаще регистрируются тяжелые формы коксииеллеза с возникновением специфического гепатита, токсического миокардита. Это требует корректировки терапии данным пациентам для предотвращения развития затяжной и хронической форм инфекции.

Собственные наблюдения клинических случаев АПЛ и коксииеллеза дали нам основание для более детального изучения современного течения данных инфекций с выделением особенностей клинической картины тяжелого течения и осложнений АПЛ; определением «органов-мишеней» при тяжелом течении коксииеллеза на основании клинико-лабораторной симптоматики.

В связи с субъективностью оценки клинических симптомов, частой малой информированности рутинных тестов, а также, зачастую, вынужденной длительной лабораторной верификации диагноза, возникла необходимость поиска ранних предикторов тяжелого течения и осложнений АПЛ и коксииеллеза для прогнозирования течения и исходов изучаемых инфекций.

Перспективным и доказательным для нас стало исследование концентрации белков острой фазы воспаления, функции которых направлены на ограничение воспалительной реакции эндотелия, локализация очага повреждения и восстановление нарушенной структуры на клеточном и организменном уровне. Известные по данным литературных источников и установленные в результате собственных многолетних наблюдений клинико-патогенетические особенности АПЛ и коксииеллеза, позволили нам обосновать выбор следующих биомаркеров для изучения.

Доказано, что дисфункция эндотелия при АПЛ и коксииеллезе является одним из основных звеньев в патогенезе изучаемых инфекций. Повреждение возбудителями *R.conori caspiens* и *S.burnetti* эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла в организме человека обуславливает возникновение инфекционно - токсического синдрома в клинической картине АПЛ и коксииеллеза.

Для отражения степени поражения эндотелия и, как следствие, степени выраженности интоксикационного синдрома мы изучили динамику концентрации тромбоцитарного фактора роста при наблюдаемых инфекциях. На сегодняшний день известно, что уровень тромбоцитарного фактора роста увеличивается пропорционально степени поражения эндотелиальных клеток, повышению синтеза тромбоцитов, эндотелий зависимых факторов свертывания. Данный факт можно использовать при прогнозировании течения и возможности возникновения ИТШ при эндотелиотропных клещевых лихорадках, с параллельной клинико-лабораторной оценкой степени выраженности интоксикационного синдрома.

Также немаловажную роль в патогенезе изучаемых инфекций играет токсическое воздействие возбудителя на органы и системы организма человека. Одним из результатов этого является накопление протеолитических ферментов, концентрация которых возрастает по мере выраженности воспалительной реакции. В связи с этим нами был осуществлен поиск маркеров, благодаря которым происходит дезактивация протеолитических ферментов, расщепляющих белок и ограничение воспалительной реакции путем стимулирования пролиферации поврежденных клеток. Такими острофазовыми белками явились  $\alpha$ 1-антитрипсин-гликопротеин плазмы крови и липокалин – компонент гранул нейтрофилов, компонент острой фазы воспалительного ответа. Динамику уровней концентраций данных маркеров при АПЛ и коксипеллезе в своей работе мы рассмотрели, как индикаторы, позволяющие прогнозировать нарушение функций таких систем организма, как сердечно-сосудистая, мочевыделительная и гепатобилиарная, в сочетании с детальным анализом клинической симптоматики, оценкой степени тяжести и результатов лабораторно-инструментального обследования пациентов.

Для достижения цели и задач нашего исследования, в период с 2010 по 2019 гг. на базе ОИКБ им. А.М. Ничоги, был проведен сбор клинического материала.

Критериями включения были: верифицированный диагноз АПЛ и коксипеллеза, возраст пациентов от 18 до 70 лет, добровольное информированное согласие пациентов.

Критерии исключения – отсутствие добровольного информированного согласия, период обострения хронических заболеваний и/или наличие тяжелых соматических и/или инфекционных заболеваний другой этиологии (вирусные гепатиты, миокардиты, гломерулонефриты, пневмонии и др.), искажающие динамику исследуемых в работе белков острой фазы. В исследование не вошли пациенты с тяжелой формой АПЛ, у которых развилась клиника ДВС синдрома, полиорганной недостаточности, тяжелой коагулопатии с летальным исходом.

Диагноз АПЛ и коксиеллеза устанавливался по общепринятым критериям и соответствовал МКБ-10:

A77.8 Астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ);

A78.0 Лихорадка Ку.

В случае возникновения у пациентов с АПЛ и коксиеллезом инфекционного поражения миокарда диагноз «миокардит» верифицировался по большим и малым критериям, разработанным Тумаренко А.В. с соавт. в 2009 году [146]. При этом диагноз «миокардит» устанавливался на основании наличия хронологической связи переносимой инфекции (АПЛ, коксиеллез) с двумя большими или одним большим и двумя малыми критериями.

При развитии у пациентов с АПЛ тяжелого течения риккетсиозного гепатита, диагноз «гепатит» устанавливался на основании наличия: хронологической связи переносимой риккетсиозной инфекции – АПЛ (при отсутствии анамнестических сведений о поражении печени любой другой нериккетсизной этиологии), гепатомегалии, желтухи различной степени интенсивности на коже и слизистых, повышения АлАТ, АсАТ и общего билирубина [24].

Синдром поражения гепатобилиарной системы при коксиеллезе идентифицировался в соответствии с «Клинические рекомендации Лихорадка Ку у взрослых» 2014 г. [177], при наличии увеличения размеров печени, желтухи различной степени интенсивности на коже и слизистых.

Коксиеллезный гепатит (синдром цитолиза печеночных клеток и нарушения пигментного обмена в печени) верифицировался в соответствии с «Клинические рекомендации Лихорадка Ку у взрослых» 2014 г. [177], при наличии желтухи различной степени интенсивности на коже и слизистых, повышения АлАТ, АсАТ и общего билирубина.

ЛИИ оценивался с помощью формулы Островского В.К. (1983 г).

Дополнительно высчитывался ядерный индекс интоксикации (ЯИИ) по формуле (Дантаянц Г.А., 1978 г.).

Геморрагический синдром проявлялся геморрагической сыпью, гематомами в местах инъекций, симптомами «жгута», «щипка», кровоточивостью десен, наружными и внутренними геморрагиями, различной степени выраженности (носовыми, желудочно-кишечными, маточными). Полостные кровотечения наблюдались у крайне тяжелых пациентов с АПЛ с клиникой ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности, выраженными изменениями в лабораторных показателях и коагулограмме, с дальнейшим развитием у них летальных исходов, которые были критериями исключения для данного исследования.

В период сезонных подъемов заболеваемости АПЛ и коксиеллезом за 2010-2019 гг. в исследовании приняло участие 433 пациента: с верифицированным диагнозом АПЛ – 223 больных, с диагнозом лихорадка Ку – 210 больных.

В соответствии с поставленной задачей по изучению тяжелого течения АПЛ на современном этапе, в ходе наших собственных наблюдений были получены следующие результаты.

В группе больных с верифицированным диагнозом АПЛ было зарегистрировано 73 случая тяжелого течения инфекции, что составило 32,73% от общего числа обследованных пациентов.

При анализе эпидемиологических данных у пациентов с диагнозом АПЛ, тяжелое течение в 51 случае (69,88%) установлен факт контакта с клещом: 35 пациентов (47,95%) отметили укус клеща; 16 больных (21,92%) снимали клеща с домашних животных без средств индивидуальной защиты. В результате первым

проявлением риккетсиоза у 35 больных с тяжелым течением инфекции был зарегистрирован первичный аффект.

В начальный период болезни преобладали типичные симптомы риккетсиоза, однако степень их выраженности отличалась максимумом уже с первых дней заболевания. Резкое повышение температуры тела в первые часы от начала болезни на уровне  $39,1^{\circ}\text{C}$ - $40^{\circ}\text{C}$  отмечали 47 больных (64,38%); выше  $40^{\circ}\text{C}$  – 10 пациентов (13,69%). Средняя продолжительность лихорадки при тяжелой форме АПЛ составила  $12,8 \pm 3,37$  дней. Одновременно с повышением температуры пациенты отмечали и другие симптомы интоксикационного синдрома – выраженную слабость, головную боль разлитого характера, анорексию, нарушение сна. На фоне гиперпиретической лихорадки у 36 больных (49,32%) была рвота.

На современном этапе ведущим симптомом уже в начальном периоде тяжелого течения АПЛ были артромиалгии. Боли в мышцах, с преимущественной локализацией в икроножных, отмечали 66 пациентов (90,41%), боли в крупных и мелких суставах – 59 больных (80,82%). У 15 пациентов (20,55%) выраженные артромиалгии стали причиной ограничения движений и адинамии.

При тяжелом течении АПЛ мы отметили кратковременность начального периода инфекции –  $3,85 \pm 0,72$  дня в сравнении со среднетяжелым течением –  $4,8 \pm 1,12$  дней.

Появление высыпаний на коже при АПЛ является патогномоничным симптомом и регистрируется в 100% случаев. Экзантема – признак перехода заболевания из начального в период разгара. По нашим наблюдениям особенностями высыпаний при современном тяжелом течении АПЛ были:

- полиморфность экзантемы у всех пациентов (100%) – розеолы, папулы, петехии, эритема с распространением и локализацией на туловище, верхних и нижних конечностях, ладонях и подошвах;
- у 32 пациентов (43,84%) преобладали элементы геморрагической сыпи – петехии с локализацией на нижних конечностях, боковых поверхностях туловища;

- у 14 больных (19,18%) сыпь распространилась на лицо, что ранее не наблюдалось;

- длительность высыпаний составила в среднем  $9,66 \pm 1,13$  дней.

Одной из особенностей современного тяжелого течения АПЛ стала регистрация у пациентов геморрагического синдрома различной степени выраженности. Ранее его отсутствие или единичные проявления были отнесены к дифференциально-диагностическим критериям при АПЛ. Помимо геморрагической сыпи у 22 пациентов (30,14%), отмечались умеренно выраженные геморрагические симптомы: необильные кратковременные носовые кровотечения, кровоточивость десен, кровоподтеки в местах инъекций, положительные симптомы «жгута», «щипка».

Анализ клинических наблюдений за пациентами с тяжелым течением АПЛ в разгар заболевания выявил интенсификацию клинико-лабораторных признаков нарушения деятельности ряда органов и систем. Преобладали изменения со стороны сердечно-сосудистой, гепатобилиарной, мочевыделительной и нервной систем.

Со стороны сердечно-сосудистой системы у большинства пациентов в разгар заболевания зарегистрированы: тахикардия - 65 больных (89,4%), гипотония - 44 пациента (60,27%), глухость сердечных тонов у 5 человек (6,84 %). Изменения работы миокарда на ЭКГ, нарушение проводимости, нарушение ритма зафиксированы у 35 больных (47,94%).

У 59 пациентов (80,82%) отмечалась гепатомегалия. Нижний край печени пальпировался на 1,5-2 см ниже края реберной дуги. В единичных случаях больные отмечали тяжесть и боли в правом подреберье. В 44 случаях (60,27%) при тяжелом течении исследуемого риккетсиоза в разгар заболевания была зарегистрирована желтуха на коже и видимых слизистых различной степени интенсивности – от легкой до выраженной. На УЗИ у этих пациентов отмечались диффузные изменения печени, неоднородность структуры.

Симптомы поражения ЦНС отмечались у каждого пациента с тяжелым течением АПЛ, чего раньше не наблюдалось. На сегодняшний день можно констатировать увеличение интенсивности интоксикационного синдрома у пациентов с тяжелым течением АПЛ. У 48 больных (65,75%) отмечалась вялость, адинамия, заторможенность, дезориентация во времени и пространстве. При осмотре у 13 пациентов (17,8%) отмечались положительные менингеальные симптомы – ригидность затылочных мышц, симптом Кернига. Им была проведена спинномозговая пункция. Анализ полученного ликвора не выявил воспалительных изменений, что послужило основанием идентифицировать вышеуказанные изменения со стороны ЦНС при тяжелом течении АПЛ синдромом менингизма.

В результате наших клинических наблюдений было установлено, что на современном этапе при тяжелом течении АПЛ одними из ведущих симптомов стали клинико-лабораторные признаки поражения мочевыделительной системы. Это одна из доминирующих особенностей современного течения исследуемого риккетсиоза. У 56 пациентов (76,71%) зарегистрированы жалобы на продолжительные боли в поясничной области, тянущего характера, иногда с «прострелом». У 26 больных (35,61%) определялся положительный симптом Пастернацкого. В более половины тяжелых случаев АПЛ – у 45 пациентов (61,64%) зафиксировано нарушение мочевыделительной функции - олигурия, а у каждого четвертого пациента – 18 человек (24,66%) - развилась анурия. У всех пациентов с клинико-anamнестическими признаками поражения мочевыделительной системы при лабораторном обследовании ОАМ зарегистрирована протеинурия, цилиндрурия. Повышение креатинина и мочевины в крови до верхних референсных пределов при поступлении отмечено у 20 больных (27,39%) с тяжелым течением АПЛ. Наблюдения в динамике за данными показателями, выявили их прогрессивный рост у всех пациентов в среднем до 360,9 мкмоль/л и 22,73 мкмоль/л соответственно.

Среди результатов лабораторного исследования крови у наблюдаемой группы пациентов можно выделить следующие особенности:



- в разгар заболевания в большинстве случаев в крови наблюдался лейкоцитоз от  $9 \times 10^9/\text{л}$  до  $23 \times 10^9/\text{л}$  (68,49%);

- лейкопения преобладала в начальный период, при поступлении у 30 пациентов (41,09%).

Особое внимание в современном течении тяжелой формы АПЛ заслуживает тромбоцитопения. Снижение количества тромбоцитов отмечено практически у каждого второго - 36 пациентов (49,32%).

Анализ современного тяжелого течения АПЛ позволил установить увеличение частоты возникновения специфических осложнений данной инфекции (ИТШ, ОПН, ОДН, ДВС и др.), что приводило к неблагоприятному исходу заболевания. С момента начала изучения АПЛ данный риккетсиоз считался инфекцией с благоприятным течением и исходом.

Одними из предрасполагающих факторов к появлению осложнений явились поздняя госпитализация пациентов, неправильная оценка состояния пациента на догоспитальном этапе, в начальный период заболевания. У 47 (64,38%) наблюдаемых пациентов с тяжелым течением АПЛ наблюдались следующие осложнения: инфекционно-токсический шок, острая почечная недостаточность, токсическая энцефалопатия с переходом в отек мозга, острая печеночная энцефалопатия.

Одним из ранних осложнений АПЛ был инфекционно – токсический шок. Мы наблюдали данное неотложное состояние при тяжелом течении инфекции у 26 больных (35,61%). Оно характеризовалось интоксикационным синдромом: выраженной головной болью, слабостью, адинамией; тахикардией, снижением пульсового давления, увеличением частоты сердечных сокращений по мере прогрессирования шока; критическим падением АД; чувством тревоги, подавленностью, или общим психоэмоциональным возбуждением; акроцианозом, «холодным» потом; нарушением диуреза.

По данным нашего исследования самым часто встречаемым осложнением при тяжелом течении АПЛ стала острая почечная недостаточность. ОПН

наблюдалась у 47 больных (64,38%). У этих пациентов были зарегистрированы следующие клинические признаки ОПН: диурез резко уменьшался, иногда не более 100 мл/сутки, в единичных случаях была зафиксирована анурия. Больные жаловались на боли в животе, пояснице, жажду, тошноту, повторную рвоту. При исследовании общего анализа мочи отмечалось резкое снижение удельного веса, в осадке мочи обнаруживались эритроциты, белок, зернистые цилиндры, лейкоциты. У больных возникала гипокалемия, вследствие чего наблюдались боли в сердце, нарушение сердечного ритма, изменения на ЭКГ.

В результате вазопатического действия возбудителя АПЛ в головном мозге развивается нарушение микроциркуляции. В результате этого при АПЛ, тяжелом течении у 27 пациентов (37%) среди ранних осложнений отмечалась инфекционно – токсическая энцефалопатия (ИТЭ), с последующим развитием отека головного мозга.

При изучении особенностей клинического течения тяжелой формы АПЛ нами был установлен высокий процент поражения гепатобилиарной системы с развитием специфического риккетсиозного гепатита. При массивном поражении гепатоцитов у больных АПЛ развивалась острая печеночная энцефалопатия. Чаще всего данное состояние наблюдалось в сочетании с другими неотложными состояниями и было зарегистрировано у 31 пациента (42,46%) в исследуемой группе.

Таким образом, опираясь на проведенный клинический анализ АПЛ в настоящее время, можно сказать, что уже в начальный период заболевания данная инфекция нередко приобретает тяжелое течение. Отмечается выраженный интоксикационный синдром, к которому очень быстро присоединяется геморрагический. Также регистрируются признаки поражения мочевыделительной системы, что ранее считалось нехарактерным для АПЛ. Увеличилась частота встречаемости риккетсиозного гепатита и специфического острого миокардита. Тяжелое течение АПЛ приводит к развитию специфических осложнений –

инфекционно-токсическому шоку, ОПН, ОПечЭ, ОДН - неотложным состояниям, требующим ургентной терапии.

Изучение современных особенностей клинического течения АПЛ позволило установить новые опорные клинические симптомы заболевания и изменившийся характер клинического течения с возникновением неблагоприятного исхода инфекции. Это позволило внести дополнения и изменения в предложенную в 1997 г. профессором Галимзяновым Х.М. классификацию АПЛ.

На современном этапе по периодам заболевания выделяются: инкубационный, начальный (доэксантематозный), разгара (эксантематозный) и реконвалесценции; по степени тяжести: легкое, среднетяжелое и тяжелое.<sup>1</sup>

Течение\*: неосложненное и осложненное.

Исходы\*: выздоровление, смерть.

Осложнения\*:

- специфические: ИТШ, ДВС-синдром, ОПН, ИТЭ с переходом в ОНГМ, пневмония, ОДН, ОПечЭ, острый миокардит;

- неспецифические: лимфангит, флебит.

Клинико-лабораторный анализ современного течения коксипеллеза проводился в группе из 210 больных с верифицированным диагнозом заболевания. У 46 пациентов (21,9%) было зарегистрировано тяжелое течение инфекции. При проведении нашего исследования мы отметили, что на современном этапе в клинической картине коксипеллеза отмечается преобладание интоксикационного синдрома и симптомов поражения сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем.

Манифестирующим симптомом изучаемой инфекции является лихорадка. Помимо характерного ремитирующего типа температурной кривой, отмеченного у 120 пациентов (57,14%), в современном течении коксипеллеза чаще стали регистрироваться гектический тип – 32 пациента (15,24%) и волнообразная лихорадка – 16 больных (7,62%). Повышение температуры сочеталось с другими симптомами интоксикации, характерными для лихорадки Ку: общая слабость,

---

Знаком (\*) отмечены внесенные дополнения и изменения в классификации АПЛ и коксипеллеза

головная боль, потливость, бессонница, ретроорбитальные боли. Степень их выраженности и частота встречаемости увеличивались прямо пропорционально тяжести течения заболевания. Так, при тяжелом течении инфекции у всех 46 пациентов зарегистрированы разлитая головная боль диффузного характера, нарушение сна – бессонница ночью, сонливость в дневное время, ретроорбитальные боли, выраженная потливость.

В современном течении периода разгара заболевания можно выделить следующие особенности.

Увеличился процент встречаемости сыпи при данной инфекции. Нами отмечено появление экзантемы на 6-8-й день болезни у 38 пациентов (18,09%). По характеру высыпания преобладали розеолы с локализацией на туловище и нижних конечностях.

Чаще стали регистрироваться симптомы поражения сердечно-сосудистой системы. Жалобы на боли в области сердца отмечены у 36 пациентов (17,14%), гипотония у 109 больных (51,9%), аускультативные изменения в виде глухости сердечных тонов наблюдались у 151 больного (71,9%), патологические шумы у 27 пациентов (12,86%), изменения на ЭКГ зарегистрированы у 22 больных (10,48%). У 20 обследованных пациентов (9,52%) по совокупности общеклинических, лабораторных и инструментальных методов был диагностирован острый миокардит различной степени тяжести. Следует отметить, что возникновение данной патологии является одной из причин тяжелого, затяжного течения коксиеллеза и требует своевременной диагностики и специфической терапии.

Нашими многолетними наблюдениями было установлено, что нередко при лихорадке Ку отмечается гепатомегалия (до 80% случаев), с развитием иктеричности у каждого пятого пациента. Сегодня, на основе анализа современного течения коксиеллеза, мы можем сказать, что частота и интенсивность поражения гепатобилиарной системы увеличились. В исследуемой группе пациентов у 195 (92,86%) зарегистрирована гепатомегалия. При осмотре больных нижний край печени пальпировался на 2,0-2,5 см ниже края реберной

дуги. Болезненность при пальпации отмечали 132 пациента (67,69%). У 96 наблюдаемых (45,71%) отмечалось появление желтухи на коже и видимых слизистых в разгар заболевания. Чаще всего у 53 пациентов (55,21%) выраженность ее была умеренной. Клинические признаки поражения печени были подкреплены результатами биохимического исследования крови: у всех больных с желтухой отмечена гипербилирубинемия в среднем  $60,15 \pm 10,38$  ммоль/л и гипертрансаминаемия в среднем  $1,83 \pm 0,18$  ммоль/л; а также обнаружением в ОАМ высокой концентрации желчных пигментов.

Изучение современных особенностей клинического течения коксииеллеза позволило выделить новые клинические формы заболевания, что дало основание для дополнения имеющейся клинической классификации, предложенной Касаткиной И.Л. в 1963 г.: 1) типичная (фебрильная); 2) бронхопневмоническая; 3) тифоподобная; 4) бруцеллезоподобная; 5) нервная; 6)\*миокардиальная; 7)\*гепатобилиарная.

Полученные результаты по изучению современного течения АПЛ и коксииеллеза обусловили необходимость применения в обследовании пациентов с данными инфекционными заболеваниями, наряду с клинической оценкой ведущих синдромов, степени тяжести, результатов традиционных лабораторно-инструментальных методов исследования, новых биохимических маркеров острой фазы, позволяющих расширить возможности врачей-инфекционистов в диагностике современных проявлений и осложнений изучаемых природно-очаговых инфекций для повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Наше исследование по выявлению особенностей клинического течения АПЛ и коксииеллеза на современном этапе показало, что одним из ведущих синдромов при данных инфекциях является интоксикационный. Степень его выраженности является одной из составляющих в оценке тяжести течения заболевания. Традиционно для оценки выраженности интоксикационного синдрома используют

---

Знаком (\*) отмечены внесенные дополнения и изменения в классификации АПЛ и коксииеллеза

определение ЛИИ и ЯИИ. Однако, при изучаемых инфекциях динамика показателей общего анализа крови отличается полиморфизмом, могут наблюдаться как лейкоцитоз, так и лейкопения и т.д. В связи с чем, для оценки степени выраженности интоксикационного синдрома при данных заболеваниях клиницисты отдают приоритет оценке клинических признаков интоксикации, что не исключает определенной доли субъективизма.

Учитывая общность патогенеза АПЛ и кокциеллеза в качестве раннего маркера оценки степени выраженности интоксикационного синдрома у пациентов с изучаемыми инфекциями был изучен уровень тромбоцитарного фактора роста.

Уровень концентрации тромбоцитарного фактора роста в корреляции с традиционными лабораторными тестами (показатели лейкоцитов, тромбоцитов, СРБ и фибриногена) были изучены у 433 пациентов – 223 больных с диагнозом АПЛ и 210 больных с диагнозом лихорадка Ку. Полученные результаты сравнивались в группах с тяжелым и среднетяжелым течением инфекции.

Исследования в группе пациентов с диагнозом АПЛ – 73 пациента тяжелого течения и 150 пациентов среднетяжелого течения показали следующие результаты.

Показатель тромбоцитарного фактора роста был в два раза выше у пациентов с тяжелым течением инфекции -  $10503,75 \pm 1623$  пг/мл против  $5189,5 \pm 1210,37$  пг/мл при средней степени тяжести инфекции ( $p < 0,01$ ).

Уровень тромбоцитов (тромбоцитопения) был статистически значимо более выражен у пациентов с тяжелой формой АПЛ, по сравнению со среднетяжелым течением -  $118,24 \pm 40,79$  против  $262,25 \pm 50,2$  ( $p < 0,05$ ). Показатели лейкоцитов (лейкоцитоз)  $6,7 \pm 1,97$  против  $13,87 \pm 2,51$  и СРБ  $19,7 \pm 9,97$  против  $48,94 \pm 10,12$  также преобладали со статистической значимостью у пациентов с тяжелым течением инфекции ( $p < 0,05$ ,  $t = 2,25$  и  $p < 0,05$ ,  $t = 2,06$  соответственно). Уровень фибриногена при тяжелой форме был статистически значимо более низким по сравнению со средней степенью тяжести заболевания  $1,97 \pm 0,28$  против  $2,67 \pm 0,32$  ( $p < 0,01$ ,  $t = 2,67$ ).

Корреляционное исследование концентрации тромбоцитарного фактора роста с уровнем тромбоцитов, лейкоцитов, СРБ и фибриногена у наблюдаемых

больных определило зависимость между показателями тромбоцитарного фактора роста, тромбоцитами, лейкоцитами, СРБ и фибриногеном.

Прямая корреляционная зависимость ( $p < 0,05$ ) установлена между уровнем тромбоцитарного фактора роста, показателями лейкоцитов и СРБ у пациентов с тяжелой формой АПЛ. У пациентов со среднетяжёлым течением инфекции корреляционная связь между показателем тромбоцитарного фактора роста и лейкоцитами хоть и была высокой, оказалась статистически незначимой ( $p > 0,05$ ).

Также нашими исследованиями у всех наблюдаемых пациентов с АПЛ была установлена обратная статистически значимая корреляционная связь по шкале Чеддока сильной степени выраженности между показателем тромбоцитарного фактора роста, уровнем тромбоцитов и фибриногена.

Результаты исследований тромбоцитарного фактора роста при АПЛ позволили нам предположить, что степень прямого токсического поражения эндотелия возбудителем данной инфекции приводит к интенсивному высвобождению изучаемого маркера и коррелирует со степенью тяжести заболевания, выраженностью геморрагического синдрома, обусловленного статистически значимым снижением тромбоцитов и фибриногена. Соответственно это доказывает вовлеченность тромбоцитарного фактора роста в патогенез эндотелиальной дисфункции при АПЛ и может быть использовано в качестве дополнительного маркера диагностики степени тяжести данной инфекции.

При исследовании концентрации тромбоцитарного фактора роста и показателей лейкоцитов, тромбоцитов, СРБ и фибриногена крови у 46 пациентов с тяжелым течением коксидиоза и у 164 пациентов со среднетяжелым течением инфекции получены следующие результаты.

При коксидиозе средней степени тяжести концентрация тромбоцитарного фактора роста составила  $4895,78 \pm 1754,22$  пг/мл, при тяжелом течении -  $10378,94 \pm 4583,881$  пг/мл. Также как и при АПЛ, установлено значимое повышение маркера при тяжелом течении коксидиоза в сравнении со среднетяжелым течением ( $p < 0,05$ ).

Проведенное сравнение уровня тромбоцитарного фактора роста и показателей тромбоцитов, лейкоцитов, СРБ и фибриногена у пациентов с диагнозом коксипеллез в зависимости от степени тяжести заболевания показало, что статистически значимые различия касались только показателей тромбоцитарного фактора роста  $4895,78 \pm 1754,22$  против  $10378,94 \pm 4583,881$  ( $p < 0,05$ ), тромбоцитов  $268,5 \pm 64,2$  против  $101,87 \pm 20,4$  ( $p < 0,01$ ) и лейкоцитов  $4,95 \pm 1,78$  против  $13,32 \pm 4,12$  ( $p < 0,05$ ), а анализ показателей СРБ и фибриногена у пациентов с коксипеллезом статистически значимых различий не выявил. По нашему мнению, это свидетельствует о непосредственном вовлечении тромбоцитарного фактора роста в поражение эндотелия сосудов и является маркером тяжелого течения эндотелиотропной коксипеллезной инфекции.

При корреляционном анализе установлена корреляционная зависимость между концентрацией тромбоцитарного фактора роста и показателями лейкоцитов, тромбоцитов, СРБ и фибриногена. Выявлена статистически значимая, прямая корреляционная связь между показателями тромбоцитарного фактора роста, лейкоцитами и СРБ (сила связи по шкале Чеддока значительная), разница у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением коксипеллеза -  $p < 0,05$ . Также при коксипеллезе установлена обратная пропорциональная корреляционная связь значительной степени выраженности между уровнем тромбоцитарного фактора роста фибриногеном и тромбоцитами у больных как с тяжелым, так и со среднетяжелым течением инфекции ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные результаты по изучению концентрации тромбоцитарного фактора роста у больных с АПЛ и коксипеллезом в зависимости от степени тяжести позволяют нам говорить о диагностической ценности данного маркера при установлении степени тяжести изучаемых инфекций уже в начальный период заболевания, прогнозировании течения и коррекции нарушений, вызванных токсическим действием *R. conori caspiens* и *S. burnetti* на эндотелий сосудистого русла.



Следующим биомаркером, который был выбран нами в качестве раннего предиктора поражения органов и систем при АПЛ и кокциеллезе, дополнительно позволяющим спрогнозировать течение заболевания, стал  $\alpha 1$ -антитрипсин.

Детальный клинико-лабораторный анализ случаев АПЛ и кокциеллёза с выделением ведущих симптомов и синдромов на современном этапе установил значительную частоту поражения сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем при данных инфекциях.

Было изучено содержание  $\alpha 1$  – антитрипсина в сыворотке крови у пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом АПЛ. Группу исследования составили 77 больных: 40 пациентов с тяжелым течением АПЛ и 37 пациентов со среднетяжелым течением инфекции.

У всех пациентов в клинической картине на фоне интоксикационного синдрома преобладали симптомы поражения печени и сердечно-сосудистой системы: гипотония – 33 больных (42,86%), тахикардия – 66 пациентов (85,71%), аускультативные изменения в сердце - 20 больных (25,97%), гепатомегалия – 46 пациентов (59,74%), желтуха – 36 больных (46,75%), гипербилирубинемия со средними показателями  $45,99 \pm 7,62$  ммоль/л у 36 пациентов (46,75%) и гипертрансаминаемия со средними значениями  $2,78 \pm 0,84$  ммоль/л у 41 больного (53,2%).

Результаты изучения концентрации  $\alpha 1$ -антитрипсина в наблюдаемой группе больных показали следующее. Содержание  $\alpha 1$  – антитрипсина в сыворотке крови больных с АПЛ в стадию разгара составило в среднем  $3,50 \pm 0,09$  г/л. Повышенное содержание данного маркера в 2-2,5 раза относительно нормы (контрольная группа  $1,39 \pm 0,06$  г/л) отмечено у 66 пациентов (85,71%).

Результаты исследования выявили прямое пропорциональное повышение концентрации  $\alpha 1$  – антитрипсина относительно степени тяжести АПЛ. При тяжелом течении инфекции уровень  $\alpha 1$ -антитрипсина достигал максимальных значений -  $4,39 \pm 0,22$  г/л, по сравнению с контрольной группой ( $1,39 \pm 0,06$  г/л) и показателями данного маркера у пациентов средней степени тяжести ( $p < 0,001$  и

$p < 0,01$ ). У больных АПЛ, средней степени тяжести концентрация  $\alpha 1$ -антитрипсина по сравнению с нормой статистически значимо также была повышена до  $2,79 \pm 0,19$  г/л ( $p < 0,001$ ).

Исследования в подгруппе пациентов ( $n=47$ ) с тяжелым и среднетяжелым течением АПЛ с поражением гепатобилиарной системы показало повышение  $\alpha 1$  – антитрипсина в среднем до  $3,68 \pm 0,21$  г/л при поступлении в стационар. Увеличение концентрации данного маркера сочеталось с повышением биохимических показателей, отражающих поражение печени – общим билирубином, АлАТ и АсАТ. При корреляционном анализе установлена прямая корреляционная связь между показателями  $\alpha 1$ -антитрипсина, общим билирубином и уровнем АлАТ как у больных со среднетяжелым, так и тяжелым течением АПЛ ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ).

Проведенные исследования уровня  $\alpha 1$ -антитрипсина в подгруппе пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением АПЛ с признаками токсического поражения миокарда ( $n=14$ ) показал статистически значимое ( $p < 0,001$ ) увеличение концентрации исследуемого белка ( $4,54 \pm 0,28$  г/л) в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев ( $1,39 \pm 0,06$  г/л). Сравнение уровня  $\alpha 1$ -антитрипсина в исследуемой подгруппе с подгруппой пациентов без признаков токсического поражения миокарда ( $3,28 \pm 0,18$  г/л) было также статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

Анализ полученных в ходе нашего исследования результатов по оценке концентрации  $\alpha 1$ -антитрипсина у пациентов с диагнозом АПЛ в зависимости от степени тяжести инфекции позволяет сделать вывод о том, что:

- концентрация  $\alpha 1$ -антитрипсина в крови больного АПЛ увеличивается параллельно нарастанию тяжести течения инфекции;
- повышение концентрации данного маркера уже в начальный период заболевания у пациентов с тяжелым течением АПЛ свидетельствует о высокой интенсивности протеолитических процессов в организме больного, которые

требуют корректировки в лечении, чтобы избежать осложнений и неотложных состояний, угрожающих жизни пациента;

- уровень исследуемого маркера в 3,2 раза выше контрольных значений у пациентов с признаками поражения гепатобилиарной системы и с признаками острого миокардита. Это позволяет отнести определение концентрации  $\alpha 1$ -антитрипсина в крови больных АПЛ к диагностическим критериям оценки тяжести течения и прогнозирования возникновения специфических осложнений при данном заболевании.

Определение уровня  $\alpha 1$ -антитрипсина при коксиеллезе было проведено в группе из 60 пациентов с верифицированным диагнозом. Эта группа была поделена на 2 подгруппы по клиническим признакам.

В первую группу вошли пациенты с признаками поражения гепатобилиарной системы (n=40). К клинико-лабораторным критериям поражения гепатоцитов были отнесены: гепатомегалия у 35 больных (87,5%); боли в области правого подреберья у 28 пациентов (70%), желтуха кожи и слизистых у 15 больных (37,5%), повышение уровня общего билирубина в среднем до  $60,15 \pm 10,38$  ммоль/л у 15 пациентов (37,5%), повышение АлАТ в среднем до  $2,83 \pm 0,82$  мкмоль/л у 15 больных (37,5%), высокая концентрация желчных пигментов в моче у 13 пациентов (32,5%).

Исследование концентрации  $\alpha 1$ -антитрипсина в сыворотке крови первой группы зафиксировало его концентрацию в среднем  $4,09 \pm 0,16$  г/л. Повышение концентрации данного маркера было выявлено у 38 пациентов (95%) исследуемой группы.

Пациенты в исследуемой группе, с превышающей норму концентрацией  $\alpha 1$  – антитрипсина (n=38), были разделены на две подгруппы – с клинико-лабораторными проявлениями коксиеллезного гепатита (клиническими признаками была боли в правом подреберье, гепатомегалия, желтуха, повышение билирубина и АлАТ) и без таковых (клиническим признаком была только гепатомегалия, чувство тяжести в правом подреберье). Несмотря на 100% диагностику гепатомегалии в двух исследуемых подгруппах, во второй подгруппе

не отмечалось желтухи кожи и слизистых, уровень билирубина и печеночных трансаминаз в сравнении с первой подгруппой пациентов с клиническими проявлениями кокциеллезного гепатита был статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с клиническими и биохимическими проявлениями кокциеллезного гепатита (подгруппа I) было зарегистрировано максимальное повышение концентрации  $\alpha 1$ -антитрипсин -  $4,92 \pm 0,09$  г/л. Это было статистически значимо выше по сравнению с содержанием  $\alpha 1$ -антитрипсина у пациентов с гепатомегалией, но без желтухи и изменений биохимических показателей крови (подгруппа II)  $4,92 \pm 0,09$  г/л против  $3,79 \pm 0,14$  г/л ( $p < 0,001$ ). При сравнении пациентов I подгруппы с контрольной группой было установлено, что уровень  $\alpha 1$ -антитрипсина в сыворотке крови больных практически в 4 раза превышает контрольный показатель -  $4,92 \pm 0,09$  в сравнении  $1,39 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ).

Поиск корреляционных параллелей в обеих подгруппах пациентов с кокциеллёзом выявил прямую статистически значимую корреляционную зависимость между уровнем  $\alpha 1$ -антитрипсина и показателями общего билирубина, АЛТ, АСТ. При этом максимально выраженная зависимость была зарегистрирована у пациентов с проявлениями специфического гепатита (подгруппа I) при данной инфекции ( $p < 0,05$ ).

Вторая группа состояла из больных с кокциеллезом с доминирующими признаками инфекционного поражения миокарда ( $n=20$ ). Признаками возникновения острого миокардита явились – жалобы пациентов на болевые ощущения в области сердца, ощущение перебоев в работе сердца, одышка при движении; объективные признаки- тахикардия, глухость сердечных тонов, патологические шумы при аускультации; изменения на ЭКГ – нарушение реполяризации и проводимости, сердечного ритма, появление экстрасистол, «ритм галопа».

В данной исследуемой группе пациентов значение уровня  $\alpha 1$ -антитрипсина в крови составило  $4,78 \pm 0,09$  г/л, что в 1,35 раза выше показателей уровня

исследуемого маркера у пациентов без токсического поражения миокарда  $3,56 \pm 0,18$  г/л ( $p < 0,001$ ). Сравнение группы больных с признаками острого миокардита с контрольной группой выявило статистически значимое повышение концентрации показателя  $\alpha 1$ -антитрипсина у больных коксиеллезом:  $4,78 \pm 0,09$  г/л в сравнении  $1,39 \pm 0,06$  г/л соответственно ( $p < 0,001$ ).

Был проведен корреляционный анализ концентрации  $\alpha 1$ -антитрипсина с показателями лейкоцитов, СОЭ, общего белка и СРБ, которые у пациентов с диагнозом коксиеллез являются лабораторными признаками возможного поражения миокарда. В результате анализа установлена сильная, статистически значимая ( $p < 0,05$ ) прямая корреляционная связь между сравниваемыми показателями, что указывает, на наш взгляд об участии данного белка в воспалительной реакции, обусловленной прямым воздействием *S. burnetti* на миокард пациентов.

По результатам нашего исследования у больных с коксиеллезом различной степени тяжести определена высокая концентрация  $\alpha 1$ -антитрипсина. При этом наиболее высокий уровень отмечен у пациентов с клиническими признаками острого коксиеллезного миокардита и коксиеллезного гепатита. Статистически значимая высокая концентрация  $\alpha 1$ -антитрипсина отражала выраженную воспалительную реакцию и деструкцию органоспецифических тканевых структур в организме человека в результате избыточной активации протеиназ. Степень выраженности данного процесса отражала тяжесть течения изучаемой инфекции. Поэтому считаем, что определение уровня  $\alpha 1$ -антитрипсина при коксиеллезе может быть использовано в диагностике органоспецифических поражений и прогнозировании тяжести течения изучаемой инфекции.

Как уже отмечалось выше одной из черт современного течения АПЛ является поражение мочевыделительной системы с развитием осложнения в виде ОПН. Это побудило нас к изучению концентрации липокалина плазмы крови у больных АПЛ, как дополнительного раннего биомаркера острого повреждения почек, с целью оценки тяжести течения и возможности прогнозирования возникновения ОПН.

Исследование уровня липокалина плазмы у больных с АПЛ было проведено в группе из 65 пациентов – 30 больных со среднетяжелым и 35 с тяжелым течением инфекции.

Клинико-лабораторный анализ в исследуемой группе пациентов показал следующее. Признаки поражения мочевыделительной системы были зарегистрированы у каждого пятого пациента с диагнозом АПЛ среднетяжелого течения и практически у каждого второго больного при тяжелом течении инфекции. При среднетяжелом течении АПЛ 7 пациентов (23,33%) отмечали боли в поясничной области умеренной степени выраженности, у 10 больных (33,33%) отмечался положительный симптом Пастернацкого. При тяжелом течении АПЛ интенсивные боли в поясничной области беспокоили 17 больных (48,57%), положительный симптом Пастернацкого диагностирован у 18 пациентов (51,42%). Нарушение выделительной функции почек в виде олигурии отмечалось у 6 пациентов (20%), у одного пациента со среднетяжелым течением АПЛ была диагностирована анурия. При тяжелом течении АПЛ данное нарушение регистрировалась значительно чаще. Олигурия наблюдалась у 22 пациентов (62%), анурия у 9 больных (25,7%). При сравнении частот данных признаков у больных с тяжелым и среднетяжелым течением риккетсиоза разница статистически значима – олигурия ( $p < 0,01$ ); анурия ( $p < 0,05$ ).

Определение липокалина плазмы в исследуемой группе уже в начальный период болезни доказало повышение уровня данного маркера, с последующим нарастанием в динамике в 100% случаев. При тяжелом течении уровень липокалина колебался от 370 нг/мл (при поступлении) до 756,54 нг/мл (в период разгара), составляя в среднем  $511,27 \pm 146,06$  (нг/мл). При среднетяжелом течении АПЛ уровень липокалина колебался от 107,34 нг/мл при поступлении до 294,43 нг/мл в период разгара, составляя в среднем  $173,95 \pm 40,19$  нг/мл.

Уровни креатинина -  $113,28 \pm 12$  мкмоль/л и мочевины  $20,07 \pm 7,51$  мкмоль/л, как лабораторных маркеров поражения почек, в начальный период АПЛ были не показательными и не отражали специфику происходящих изменений, тяжесть

состояния и угрозу развития ОПН. Увеличение уровня креатинина и мочевины статистически значимо повышалось только в период разгара АПЛ. Средние показатели креатинина составили  $336,33 \pm 64,49$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), мочевины –  $20,07 \pm 7,51$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ зависимости показателей уровня липокалина плазмы с значениями креатинина, мочевины и СКФ при среднетяжелом и тяжелом течении АПЛ позволил установить статистически значимые корреляционные связи. Между концентрацией липокалина плазмы и показателями креатинина, мочевины – прямая корреляционная связь ( $p < 0,05$ ), между значениями липокалина и СКФ – обратная корреляционная зависимость ( $p < 0,05$ ).

Проведенные клинико-лабораторные исследования у больных с АПЛ с признаками поражения мочевыделительной системы позволили нам говорить о значимости определения уровня липокалина крови у пациентов с диагнозом АПЛ как при среднетяжелом, так и при тяжелом течении инфекции.

Так, выяснилось, что на начальных проявлениях болезни уровень креатинина и мочевины, особенно у пациентов среднетяжелого течения, может оставаться на верхних границах нормы, в то время как липокалин реагирует уже в первые дни заболевания. Соответственно определение липокалина на начальном этапе заболевания может стать ценным диагностическим исследованием, помогающим практическому врачу уточнить степень тяжести и прогнозировать тяжелое течение АПЛ, с развитием ОПН.

Полученные исследования концентрации новых маркеров – белков острой фазы – установили их диагностическую ценность в прогнозировании течения исследуемых инфекций, вероятности поражения гепатобилиарной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем, возможности возникновения специфических осложнений при тяжёлом течении АПЛ и коксиеллёза. Результаты анализа данных позволили нам провести оценку прогностической значимости изучения уровня липокалина,  $\alpha 1$ -антитрипсина и тромбоцитарного фактора роста у пациентов с АПЛ и коксиеллезом.

При АПЛ установлена следующая прогностическая значимость исследуемых маркеров на основании статистических методов.

Определение тромбоцитарного фактора роста при АПЛ позволяет судить о тяжести поражения эндотелия и выраженности универсального васкулита, соответственно спрогнозировать тяжесть течения инфекции и вероятность развития геморрагического синдрома. Оценка риска развития тяжелой формы АПЛ при показателях тромбоцитарного фактора роста в диапазоне  $10503,75 \pm 1623,3$  (пг/мл) показала очень прямую и сильную связь между уровнем тромбоцитарного фактора роста и тяжелым течением АПЛ (по критериям Крамера, Пирсона и Чупрова). Специфичность оценки риска развития тяжелой формы АПЛ при указанной концентрации тромбоцитарного фактора роста составила 97,2%.

При статистической обработке результатов влияния уровня  $\alpha 1$  -антитрипсина было установлено, что относительный риск (RR) развития поражения гепатобилиарной системы у пациентов с АПЛ при показателях маркера в пределах  $4,39 \pm 0,22$  г/мл значительно выше единицы, что свидетельствует о прямой связи высокого уровня изучаемого белка с развитием данной патологии. Оценка силы связи между уровнем  $\alpha 1$  - антитрипсина и частотой развития поражения гепатобилиарной системы у пациентов с тяжелым течением АПЛ по критериям Крамера и Чупрова – средняя. Оценка силы связи с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона относительно сильная. Чувствительность маркера составила 68,7%. Минимальное значение ожидаемого формирования гепатобилиарной недостаточности при АПЛ – 33,50%. Считаем, что данные результаты позволяют исследовать уровень  $\alpha 1$ -антитрипсина при АПЛ в качестве дополнительного прогностического маркера поражения гепатобилиарной системы и возникновения специфического риккетсиозного гепатита.

Оценка риска развития острой почечной недостаточности у пациентов с тяжелой формой АПЛ при результатах липокалина в диапазоне  $512 \pm 146,06$  (нг/мл) показала, что относительный риск (RR) превышает единицу, более чем в 8 раз, что свидетельствует о прямой связи высокого уровня между концентрацией



липокалина и возможностью поражения почек. Оценка силы связи между уровнем липокалина и частотой развития ОПН у пациентов с тяжелым течением АПЛ относительно сильная и сильная (по критериям Крамера и Чупрова, коэффициенту Пирсона). Чувствительность маркера составила 89,9%. Полученные данные позволяют говорить о серьезной прогностической значимости определения липокалина в качестве маркера повреждения почек и развития ОПН при АПЛ.

По результатам нашего исследования, с применением статистических методов исследования, удалось установить диагностическую ценность и прогностическую значимость определения уровня тромбоцитарного фактора роста и  $\alpha 1$  – антитрипсина при кокциеллезе.

При изучении влияния уровня  $\alpha 1$  – антитрипсина на частоту формирования специфического кокциеллезного гепатита у пациентов с лихорадкой Ку, было установлено, что относительный риск превышает единицу в 4,4 раза, что позволяет оценить риск развития специфического гепатита при уровне  $\alpha 1$ -антитрипсина в пределах  $4,9 \pm 0,09$  г/мл как статистически значимый. Оценка силы связи между уровнем  $\alpha 1$  - антитрипсина (г/мл) и частотой возникновения гепатитов у пациентов при тяжелом течении кокциеллеза по критериям Крамера и Чупрова – средняя. Оценка силы связи с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона относительно сильная. Чувствительность маркера составила 87,1%.

При оценке прогностической значимости  $\alpha 1$  – антитрипсина в возникновении острого миокардита у больных с кокциеллезом при показателях исследуемого маркера в диапазоне  $4,78 \pm 0,09$  г/л, оказалось, что показатель относительного риска превышает единицу более чем в 13 раз.

Оценка силы связи между уровнем  $\alpha 1$  - антитрипсина (г/мл) и частотой возникновения острого миокардита у пациентов при тяжелом течении кокциеллеза по критериям Крамера и Чупрова – очень сильная и сильная. Оценка силы связи с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона очень сильная. Чувствительность теста составила 95,2%.

Оценка риска развития тяжелой формы коксидиоза при показателях тромбоцитарного фактора роста в диапазоне  $10378,94 \pm 2583,8$  пг/мл показала следующие результаты. Оценка силы связи между уровнем тромбоцитарного фактора роста и тяжелым течением коксидиоза по критериям Крамера и Чупрова – очень сильная и сильная. Оценка силы связи с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона очень сильная. Чувствительность теста составила 97,9%.

Таким образом, результаты детального клинического исследования течения АПЛ и коксидиоза на современном этапе в интеграции с традиционными лабораторно-инструментальными тестами и определением предлагаемых новых маркеров острой фазы воспаления позволяют нам сформировать клинко-диагностические и прогностические алгоритмы тактики ведения пациентов с среднетяжелым и тяжелым течением двух изучаемых инфекций на современном этапе.

В результате проведенного анализа выявлены следующие критерии, прогнозирующие возможность тяжелого течения АПЛ:

- клинические критерии: первичный аффект, пиретическая и гиперпиретическая лихорадка с 1-го дня болезни; выраженные артромиалгии, геморрагическая сыпь, тахикардия, нарушения сознания, гепатомегалия, снижение диуреза;

- лабораторные критерии интоксикационного синдрома – лейкоцитоз (среднее значение  $13,87 \times 10^9 \pm 2,51$  г/л), тромбоцитопения (среднее значение  $118,24 \times 10^9 \pm 40,79$  г/л), протеинурия, СРБ ( $48,94 \pm 10,12$  мг/л); фибриноген ( $1,97 \pm 0,28$  г/л); ЛИИ > 5; ЯИИ > 1;

- показатель тромбоцитарного фактора роста в пределах  $10503,75 \pm 1623,31$  пг/мл.

Исходя из наблюдений можно сказать, что, в среднем, сочетание 5 из вышеперечисленных клинко-лабораторных критериев с уровнем тромбоцитарного фактора роста выше нормальных значений в 2-2,5 раза дает право

выставить тяжелое течение АПЛ и скорректировать патогенетическую дезинтоксикационную терапию для предотвращения развития критических состояний.

Алгоритм прогнозирования и диагностики развития ОПН при АПЛ включает в себя следующие клинико-диагностические критерии:

- клинические: пиретическая и гиперпиретическая лихорадка, тахикардия, гипотония, жажда, тошнота, рвота, анорексия, боли в поясничной области, положительный симптом поколачивания по поясничной области, олигурия, анурия;

- лабораторные: лейкопения, тромбоцитопения, протеинурия (в среднем  $1,12 \pm 0,58$ ), цилиндрурия (до +++), СКФ при поступлении ( $66,96 \pm 16,29$ ), креатинин при поступлении (в среднем –  $113,28 \pm 12,71$  мкмоль/мл), мочевины при поступлении (в среднем  $5,22 \pm 1,59$  мкмоль/мл);

- уровень липокалина крови при поступлении (с тенденцией к нарастанию) – от 107,34 до 756,54 нг/мл.

Совокупность выше указанных клинических критериев, указывающих на нарушение мочевыделительной функции почек в сочетании с изменениями в общем анализе крови и мочи, с незначительным отклонением от нормы креатинина и мочевины крови в начальный период болезни и нарастанием уровня липокалина уже в первые дни болезни (в 1,5-2 раза выше нормативных значений) позволяют спрогнозировать развитие ОПН у пациентов с диагнозом АПЛ.

Алгоритм прогнозирования возникновения риккетсиозного гепатита при АПЛ складывается из следующих диагностических критериев:

- клинические критерии – гепатомегалия, боли в области правого подреберья, тошнота и рвота, желтуха различной степени выраженности на коже и слизистых;

- лабораторно-инструментальные критерии – общий билирубин (в среднем  $45,99 \pm 7,62$  мкмоль/л), АлАТ (в среднем  $2,78 \pm 0,84$ ), желчные пигменты в моче, УЗИ изменения – нарушение структуры печени, повышенная эхогенность;

- уровень  $\alpha 1$ -антитрипсина – повышение концентрации маркера выше нормальных значений, в среднем до  $3,68 \pm 0,2$  г/л.

Сочетание вышеперечисленных критериев с повышенным уровнем  $\alpha 1$ -антитрипсина уже в начальный период заболевания позволяет спрогнозировать возникновение гепатита при АПЛ и скорректировать патогенетическую терапию для предотвращения развития острой печеночной энцефалопатии и других неотложных состояний.

Клинико-лабораторный анализ и показатели тромбоцитарного фактора роста у больных коксиеллезом позволили нам выделить диагностические критерии в алгоритме постановки тяжелого течения данной инфекции:

- клинические: длительность лихорадки более 5 дней; преобладание из симптомов интоксикации общей слабости, потливости, ретроорбитальных болей и бессонницы; тахикардии, гипотонии;

- лабораторные: лейкоцитоз ( $13,32 \times 10^9 \pm 4,12$  г/л), тромбоцитопения ( $101,87 \times 10^9 \pm 20,4$ ), общий белок ( $54,48 \pm 1,27$  мкмоль/л), СРБ ( $45,2 \pm 11,4$  г/л), фибриноген ( $2,34 \pm 0,29$  г/л);

- уровень тромбоцитарного фактора роста – показатели концентрации маркера в пределах  $10378,94 \pm 2583,88$  пг/мл.

Наряду с типичной (фебрильной) формой коксиеллеза на современном этапе регистрируются гепатобилиарная и миокардиальная формы. Приведенные ниже алгоритмы прогнозирования и диагностики данных органотропных поражений позволят на ранних стадиях заболевания скорректировать патогенетическую и симптоматическую терапию и предотвратить развитие затяжных форм и неотложных состояний при данной инфекции.

Алгоритм диагностики и прогнозирования коксиеллезного гепатита складывается из наличия и совокупности следующих диагностических критериев:

-клинические: боли в области правого подреберья, тошнота, рвота, гепатомегалия, желтуха на коже и видимых слизистых различной степени интенсивности;

- лабораторно-инструментальные – общий билирубин (в среднем  $138,08 \pm 10,62$  мкмоль/л), АлАТ (в среднем  $3,10 \pm 0,18$ ), АсАТ (в среднем  $2,42 \pm 0,16$ ), желчные пигменты в моче (+++), УЗИ изменения – нарушение структуры печени, диффузные изменения, повышенная эхогенность;

- уровень  $\alpha 1$ -антитрипсина – среднее значение  $4,92 \pm 0,09$  г/л.

Алгоритм диагностики и прогнозирования острого коксиеллезного миокардита основан на выявлении сочетания следующих клинико-диагностических признаков:

- клинические критерии – общая слабость, утомляемость; болевые ощущения в области сердца, чувство перебоев в работе сердца; одышка при движении; тахикардия и гипотония; патологические изменения в аускультативной картине работы сердца – глухость сердечных тонов, шумы, «ритм галопа»;

- лабораторно-инструментальные критерии – лейкоцитоз ( $9,11 \times 10^9 \pm 0,29$  г/л), СОЭ ( $24,33 \pm 1,78$  мм/час), общий белок крови ( $54,48 \pm 1,39$  г/л), СРБ ( $4,58 \pm 0,77$  мг/л); ЭКГ-изменения (нарушение реполяризации и проводимости, снижение вольтажа зубцов, нарушение ритма);

- уровень  $\alpha 1$ -антитрипсина – повышение концентрации острого белка в диапазоне  $4,78 \pm 0,09$  г/л.

Сформированные алгоритмы диагностики и прогнозирования тяжести течения АПЛ и коксиеллёза, развития гепатита и острого миокардита, ОПН, включающие в себя клинические, лабораторно-инструментальные критерии, а также определение концентрации новых маркеров острой фазы воспаления, таких как тромбоцитарный фактор роста,  $\alpha 1$ -антитрипсин и липокалин, позволяют скорректировать патогенетическую и симптоматическую терапию изучаемых инфекций уже в ранние сроки заболевания, предотвратить развитие осложнений, затяжных форм и способствуют достижению благоприятного исхода эндемичных для нашей области инфекций, таких как АПЛ и коксиеллез.

## ВЫВОДЫ

1. Установлена статистически значимая более частая регистрация геморрагического синдрома – 32,73% [ДИ:0,222-0,418], риккетсиозного гепатита – 46,75% [ДИ:0,21-0,43], острого миокардита – 6,84% [ДИ:0,03-0,01], острой почечной недостаточности - 64,38% [ДИ:0,54-0,74] у пациентов с тяжелым течением АПЛ на современном этапе по сравнению с клиническим течением инфекции в предыдущие годы ( $p < 0,01$ ).
2. Определены основные формы тяжелого течения коксиеллеза на современном этапе – поражение гепатобилиарной системы - 45,7% [ДИ: 0,31-0,59] и сердечно-сосудистой системы 21,41% [ДИ: 0,1-0,32].
3. Выявлена прямая корреляционная, статистически значимая связь между повышенным уровнем тромбоцитарного фактора роста, увеличенными показателями лейкоцитов и СРБ ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ) и обратная статистически значимая связь между увеличенным показателем тромбоцитарного фактора роста, сниженным уровнем тромбоцитов и фибриногена ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ) у пациентов с тяжелой формой Астраханской пятнистой лихорадкой и коксиеллезом.
4. Установлено статистически значимое увеличение концентрации  $\alpha 1$ -антитрипсина у пациентов при тяжелом течении АПЛ ( $4,39 \pm 0,22$  г/л) по сравнению с показателями данного маркера при среднетяжелом течении инфекции ( $p < 0,001$ ) и референсными значениями ( $p < 0,001$ ).
5. Выявлено, что у пациентов с коксиеллезом тяжелого течения с клиникой поражения как гепатобилиарной, так и сердечно-сосудистой систем отмечаются статистически значимые высокие концентрации  $\alpha 1$ -антитрипсина ( $4,92 \pm 0,09$  г/л и  $4,78 \pm 0,09$  г/л) по сравнению со среднетяжелым

течением ( $3,67 \pm 0,16$  г/л) ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) и референсными значениями здоровых добровольцев ( $p < 0,001$ ).

6. Диагностировано статистически значимое нарастание концентрации липокалина выше референтных значений (37-106 нг/мл) у пациентов с тяжелым течением Астраханской пятнистой лихорадки уже в начальный период болезни до  $511,27 \pm 146,06$  нг/мл ( $p < 0,001$ ), в то время как уровень креатинина и мочевины статистически значимо менялся до патологических значений в зависимости от степени тяжести только в период разгара заболевания.
7. Установлено прогностическое значение определения концентрации липокалина,  $\alpha 1$ -антитрипсина и тромбоцитарного фактора роста в качестве предикторов тяжелого течения и осложнений Астраханской пятнистой лихорадки и коксиеллеза на современном этапе (для липокалина при АПЛ – OR=8,4;  $p < 0,05$  в развитии ОПН; для  $\alpha 1$ -антитрипсина - OR=1,745;  $p < 0,05$  в развитии гепатобилиарной недостаточности при тяжелом течении АПЛ; для  $\alpha 1$ -антитрипсина - OR=4,433;  $p < 0,05$  в развитии коксиеллезного гепатита при тяжелом течении коксиеллеза, для  $\alpha 1$ -антитрипсина - OR= 13,67;  $p < 0,05$  в развитии миокардита при тяжелом течении коксиеллеза; для тромбоцитарного фактора роста - OR=35,0;  $p < 0,05$  в развитии тяжелого течения АПЛ; для тромбоцитарного фактора роста - OR=30,00;  $p < 0,05$  в развитии тяжелого течения коксиеллеза).
8. Разработаны и клинически оценены клинико-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов с АПЛ и коксиеллезом, включающие определение концентрации белков-маркеров тяжелого течения и осложнений при изучаемых инфекциях.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Дальнейшее динамическое наблюдение и мониторинг клинической симптоматики АПЛ и коксиселлеза
2. Катамнестическое наблюдение и изучение отдаленных последствий перенесенных инфекций.
3. Изучение в динамике концентрации белков острой фазы у тяжелых пациентов с АПЛ, с выраженным геморрагическим синдром в виде полостных кровотечений.
4. Изучение влияния различных схем этиопатогенетического и симптоматического лечения на динамику концентрации белков острой фазы с возможностью мониторинга эффективности и безопасности проводимой терапии.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать к использованию в практическом здравоохранении классификации АПЛ и коксиеллеза с дополнениями и изменениями, с учетом современных тенденций.

2. Рекомендовать к применению разработанные клинико-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов с Астраханской пятнистой лихорадкой и коксиеллезом.

3. Рекомендовать определение тромбоцитарного фактора роста в стационаре пациентам с Астраханской пятнистой лихорадкой как дополнительного критерия степени тяжести. При результатах тромбоцитарного фактора роста  $\geq 7850$  пг/мл, ЛИИ  $> 5$ , ЯИИ  $> 1$  в совокупности с клинико-лабораторными критериями интоксикационного синдром интерпретировать тяжелое течение инфекции. При результатах тромбоцитарного фактора роста  $\geq 3650$  пг/мл, но  $\leq 7840$  пг/мл, ЛИИ от 3 до 5, ЯИИ от 0,3 до 1,0 в совокупности с клинико-лабораторными критериями интоксикационного синдрома - среднетяжелое течение инфекции.

3. Рекомендовать при определении  $\alpha 1$  – антитрипсина  $\geq 3,67$  г/л, вместе с клинико-биохимическими проявлениями поражения гепатобилиарной системы (гепатомегалия, желтуха кожи и слизистых различной степени интенсивности, повышение общего билирубина  $\geq 22,3$  мкмоль/л, АлАТ и АсАТ  $\geq 2,4$  мкмоль/л), диагностировать развитие риккетсиозного гепатита при Астраханской пятнистой лихорадке.

4. Рекомендовать исследование липокалина у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением Астраханской пятнистой лихорадки. При значениях липокалина плазмы крови  $\geq 366$  г/л в начальный период заболевания прогнозировать развитие острой почечной недостаточности. В совокупности с

клинико-лабораторными проявлениями (боли в поясничной области, положительный симптом поколачивания по поясничной области, жажда, тошнота, рвота, олигурия, анурия, увеличение креатинина  $\geq 207,46$  мкмоль/л, мочевины  $\geq 12,5$  мкмоль/л и снижение СКФ  $\leq 25$  мл/мин) диагностировать развитие ОПН.

5. Рекомендовать при кокциеллезе определение тромбоцитарного фактора роста как дополнительного критерия степени тяжести инфекции. При определении показателя  $\geq 7300$  пг/мл в сочетании с клинико-лабораторными критериями интоксикационного синдрома диагностировать тяжелое течение, при значениях  $\geq 2650$  пг/мл, но  $\leq 7290$  пг/мл – среднетяжелое течение кокциеллеза.

6. Рекомендовать для уточнения диагностики кокциеллезного гепатита определение  $\alpha 1$  – антитрипсина в значении  $\geq 4,5$  г/л, в сочетании с клиническими проявлениями - гепатомегалии, желтухи кожи и слизистых различной степени интенсивности и биохимическими показателями – гипербилирубинемия  $\geq 25,2$  мкмоль/л, гипертрансаминемия  $\geq 2,6$  мкмоль/л.

7. Рекомендовать для оптимизации диагностики острого кокциеллезного миокардита определение  $\alpha 1$  – антитрипсина в диапазоне  $\geq 4,7$  г/л, с одновременными клиническими проявлениями поражения сердечно-сосудистой системы – гипотонией  $\leq 90/60$  мм рт.ст, тахикардией  $\geq 90$  уд/мин, глухостью сердечных тонов, появлением «ритма галопа», изменениями работы сердца на ЭКГ: нарушением проводимости, реполяризации, ритма и появлением экстрасистол, лабораторными критериями - увеличением уровня лейкоцитов  $\geq 9,11 \times 10^9$  г/л, снижением уровня общего белка крови  $\leq 53,0$  г/л .

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АлАТ - аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

АО – Астраханская область

АПЛ- Астраханская пятнистая лихорадка

АРЛ – Астраханская риккетсиозная лихорадка

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДИ – доверительный интервал

ИТШ – инфекционно – токсический шок

КПЛ – клещевые пятнистые лихорадки

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОНГМ – отек набухание головного мозга

ОПН – острая почечная недостаточность

ОПП – острое повреждение почек

ОПечЭ – острая печеночная энцефалопатия

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

ТЭ – токсическая энцефалопатия

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЧДД – число дыхательных движений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЯИИ – ядерный индекс интоксикации

$\alpha$ 1-АТ –  $\alpha$ 1 – антитрипсин

PDGF-BB – тромбоцитарный фактор роста

NGAL – нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеева М. Г., Аликеева Г. К., Антонова М. В. и др. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под редакцией Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: Гэотар-Медиа, 2018. - 1101 с.
2. Аитов К.А., Борисов В.А., Малов И.В. Инфекционные болезни: введение в специальность (учебно-методическое пособие). – Иркутск, 2007. – 106 с.
3. Алексеев А. В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С., Ракипов И.Г. Современные биомаркеры острого повреждения почек // Практическая медицина. – 2014. – №. 3 (79). – С.22-27.
4. Алиева Э. Э., Гафарова М. Т., Бондаренко Е. И., Малый К. Д., Гафарова Н. Х. Генетическое разнообразие риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки на Крымском полуострове // Человек-Природа-Общество: Теория и практика безопасности жизнедеятельности, экологии и валеологии. – 2019. – №. 5. – С. 85-88.
5. Алтухов С. А. Характеристика кожных проявлений Астраханской лихорадки : дис. – Астраханская гос. мед. академия, 1995.
6. Ананьина Ю. В. Зоонозы: роль в инфекционной патологии человека и тенденции эпидемического проявления // Ветеринарная патология. – 2004. – №. 3. – С. 27-31.
7. Ахмедов Д. Р., Билалова С. К., Магомедова С. А., Даниялбекова З. М., Абусуева и др. Дифференциальная диагностика экзантем при природно-очаговых лихорадках // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2018. – №. 1. – С. 21-24.
8. Ахмеров Р. Р. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология Plasmolifting //М.: Литтерра. – 2014. – С. 149.
9. Ахмерова Р. Р., Галимзянов Х. М., Спиренкова А. Е., Мартова О. В., Сахипов Р.С. и др. Современная эпидемиологическая характеристика Ку-лихорадки

на территории Астраханской области //Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. – 2019. – С. 17-25.

10. Ашеков Е. О., Ауелбек Б. О., Алмат, С. Б., Ергеш М. Е. Состояние проницаемости эндотелия при воспалении // international innovation research. – 2017. – С. 154-157.

11. Бедлинская Н. Р., Галимзянов Х. М., Лазарева Е. Н., Мирекина Е. В., Кантемирова Б. И. Клиническое течение астраханской риккетсиозной лихорадки в зависимости от наличия тромбогеморрагического синдрома //Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14. – №. S1. – С. 31-31.

12. Бедлинская Н. Р., Галимзянов Х. М., Лазарева Е. Н., Горева О. Н., Бабаева М. А. Роль антигипоксантажной терапии в коррекции гемокоагуляционных нарушений у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой //Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11. – №. 1. – С.72-80.

13. Бедлинская Н. Р., Галимзянов Х. М., Лазарева Е. Н. Функциональная активность тромбоцитов у больных астраханской риккетсиозной лихорадкой с сопутствующей гипертонической болезнью //Архивъ внутренней медицины. – 2012. – №. 4. – С.60-62.

14. Бедлинская Н. Р., Галимзянов Х. М., Мирекина Е. В. Клинико-эпидемиологические аспекты Астраханской риккетсиозной лихорадки в зависимости от степени тяжести заболевания //Пест-Менеджмент. – 2019. – №. 1.–С. 22-27.

15. Бедлинская Н. Р., Галимзянов Х. М., Мирекина Е. В. Клинико-эпидемиологические аспекты Астраханской риккетсиозной лихорадки в зависимости от наличия геморрагического синдрома // Пест-Менеджмент. – 2018.– №. 4.– С. 12-17.

16. Бедлинская Н. Р., Кантемирова Б. И., Бабаева М. А. Значение функциональной активности тромбоцитов и динамичности метаболизма нейтрофилов в развитии геморрагического синдрома у больных Астраханской

риккетсиозной лихорадкой // Новая наука: Современное состояние и пути развития. – 2016. – №.2-2. – С. 28-31.

17. Бейшенкулов М. Т., Бейшенкулов М. Т., Калиев К. Р., Чазымова, З. М., Абдурашидова, Т. Ш. и др. Прогнозирование влияния нарушений функций почек на течение хронической сердечной недостаточности // Известия вузов Кыргызстана. – 2016. – №. 9. – С. 33-36.

18. Белевский А. С., Карчевская Н. А., Илькович М. М., Гембицкая Т. Е., Лещенко И. В. Дефицит альфа-1-антитрипсина у взрослых (проект Федеральных рекомендаций) // Практическая пульмонология. – 2017. – №. 3.-С. 98-108.

19. Бесхлебова О. В., Гранитов В. М., Дедков В. Г., Арсеньева И. В. Клещевые инфекции с природной очаговостью в алтайском крае: настоящее и будущее //Бюллетень медицинской науки. – 2018. – №. 4 (12). – С.39-44.

20. Бондаренко Е. И., Филимонова Е. С., Краснова Е. И., Криницина Э. В., Ткачев С. Е. Случаи заболевания Ку-лихорадкой, выявленные у жителей новосибирской области, госпитализированных с подозрением на инфекции, передаваемые клещами // Diagnostika. – 1955. – Т. 66. – №. 4. – С. 229.

21. Борисевич С. В., Яковлев Э. А. Эколого-эпидемиологические особенности возбудителя лихорадки Ку в Российской Федерации и странах Европы //Бактериология. – 2016. – Т. 1. – №. 1. – С. 96-101.

22. Василькова В. В., Кабачек Н. И., Галимзянов, Х. М. Дифференциальная диагностика Астраханской риккетсиозной лихорадки // Издательство Астраханской медицинской академии. - 2009. – С.156.

23. Василькова В. В., Галимзянов Х. М., Черенов И. В. Критерии дифференциальной диагностики крымской геморрагической лихорадки и лептоспироза на территории Астраханской области //Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2014. – №. 4 (9). – С. 30-34.

24. Василькова В. В., Галимзянов Х. М., Черенова В. К. Клинические особенности тяжелого течения Астраханской риккетсиозной лихорадки //Актуальные вопросы инфекционной патологии. Материалы IX научно-

практической конференции Южного федерального округа с международным участием. – 2014. – С. 54-55

25. Василькова В. В., Черенов И. В., Кантемирова Б. И. Современные клинико-эпидемиологические особенности трансмиссивных природно-очаговых инфекций на территории Астраханской области // Новая наука: Современное состояние и пути развития. – 2016. – №. 2-2. – С. 35-39.

26. Василькова В. В., Шерышева Ю. В., Кантемирова Б. И. Сравнительная характеристика клинических проявлений риккетсиозов, встречающихся на территории Астраханской области // Новая наука: Современное состояние и пути развития. – 2016. – №. 2-2. – С. 31-35.

27. Василькова В. И., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И., Черенова О.П. Тяжелые формы и осложнения при Астраханской риккетсиозной лихорадке // Врач. – 2018. – Т. 29. – №. 4. -С.77-80.

28. Вельков В. В. NGAL (Липокалин 2) - ренальный тропонин”, ранний маркер острого повреждения почек: значение для нефрологии и кардиохирургии (Часть 1) //Лабораторна діагностика. – 2012. – №. 1. – С. 42-57.

29. Вельков В. В. С-реактивный белок–структура, функция, методы определения, клиническая значимость //Лабораторная медицина. – 2006. – Т. 8. – С. 1-7.

30. Верткин А., Силина Е. Инфекционные заболевания. Руководство для практических врачей. – Litres, 2019. – С.180.

31. Верткин А., Силина Е. Лихорадка. Руководство для практических врачей. – Litres, 2017. -С.140

32. Винник Ю., Репина Е., Серова Е., Котловский Ю., Якименко А. Липокалин (NGAL)-маркер острого повреждения почек у больных острым панкреатитом //Врач. – 2015. – №. 2. – С.55-56.

33. Висмонт Ф. И., Чантурия А. В., Степанова Н. А., Жадан С. А., Попутников, Д. М. Типовые патологические процессы: курс лекций / Ф. И. Висмонт



[и др.] ; Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. патолог. физиологии. - Минск : БГМУ, 2013. - 236 С.

34. Вознесенская Т. С., Бершова Т. В., Сергеева Т. В. Липокалин как маркер хронической болезни почек у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом //Российский педиатрический журнал. – 2013. – №. 5.-С.20-24.

35. Воробьев В. В., Ляликов С. А. Дни лабораторной медицины [Электронный ресурс] : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф., 5 мая 2016 г., [г. Гродно / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО "Гродн. гос. мед. ун-т"; редкол.: Воробьев В.В. (отв. ред.), Ляликов С.А.]. – Электрон. текстовые дан. и прогр. (1, 18 Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2016.

36. Галимзянов Х. М. Астраханская риккетсиозная лихорадка: Клиника, диагностика, лечение : дис. – Астраханская мед. акад., 1997.

37. Галимзянов Х. М., Углева С. В., Василькова В. В., Лунина И. О. Атлас переносчиков природно-очаговых трансмиссивных инфекций // Издательство Астраханского ГМУ. - 2015. – С.117.

38. Галимзянов Х. М., Василькова В.В., Кантемирова Б.И. Клинико-эпидемиологические особенности Астраханской риккетсиозной лихорадки //Пест-Менеджмент. – 2018. – Т. 105. – №. 1. – С. 18.

39. Галимзянов Х. М., Бедлинская Н. Р., Черенова Л. П., Мирекина Е. В. Сравнительная характеристика клинико-эпидемиологических особенностей Астраханской риккетсиозной и Крымской геморрагической лихорадок //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – Т. 10. – №. 2. – С. 32-36.

40. Галимзянов Х. М., Бедлинская Н. Р., Никешина Н. Н. Фактор сезонности и диагностика регионально значимых инфекционных заболеваний //Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2021. – №. 1. – С. 5-11.

41. Галимзянов Х. М., Малеев В. В., Тарасевич И. В. Астраханская риккетсиозная лихорадка //Астрахань: АГМА. – 1999. – С. 45-56.

42. Горелов А. В. И др. Клиническое руководство по инфекционным болезням. // Медконгресс., Москва – 2020. – 476 с.
43. Грачёв В. И., Маринкин И. О., Суслонova Н. В. Биохимическая регуляция функций организма // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2019. – №. 31-1. – С. 20-34.
44. Гребенчиков О. А., Долгих В. Т., Прокофьев М. Д. Эндотелиальная дисфункция как важнейший патогенетический фактор развития критического состояния // Вестник сургу. Медицина. – 2021. – №. 3. – С. 51-60.
45. Гуров А. В., Крюков А. И., Левина Ю. В., Бахтин А. А., Дубовая Т. К. Регенерация барабанной перепонки и оценка динамики слуха при острой травматической перфорации барабанной перепонки после аппликации плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 86. – №. 4. – С. 23-30.
46. Гусейнова А. Г. Анализ клинических проявлений астраханской риккетсиозной лихорадки С сопутствующей гипертонической болезнью // Forcipe. – 2019. – №. Приложение. – С. 469-470.
47. Дворцова И. В., Москвитина Э. А., Пичурина Н. Л., Орехов И. В., Сишко Т. В. Лихорадка КУ: структурно-функциональная организация паразитарных систем природных и хозяйственных очагов, эпизоотологические и эпидемические проявления инфекции в Ростовской области // Пест-Менеджмент. – 2018. – №. 1. – С. 11-17.
48. Дементьева И. И., Морозов Ю. А. Современные лабораторные биомаркеры диагностики дисфункций органов-мишеней при синдроме полиорганной недостаточности // Клиническая физиология кровообращения. – 2015. – №. 1. – С. 5-13.
49. Демиденко Л. А., Гафарова М. Т., Алиева Э. Э., Халилова А. С. А. Видовой состав клещей-переносчиков инфекционных заболеваний в Крыму // Новое в биологии и медицине. – 2018. – С. 23-29.

50. Джумагулова А. Ш., Муканбеткеримова Г. М. Североазиатский клещевой риккетсиоз в Кыргызской Республике // Общество. – 2019. – №. 1. – С. 82-86.
51. Долгарева С. А. Фармакологическая коррекция нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов при патологии. – 2012.
52. Домашенко О. Н., Паниева Д. С., Гридасов В. А. Везикулёзный риккетсиоз: практические аспекты диагностики и лечения // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12. – №. 2. – С. 38-42.
53. Домашенко О. Н., Слюсарь Е. А., Гридасов В. А. К вопросу о поражении печени при генерализованной форме коксиеллёза. Случай из практики // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. – №. 4. – С. 145-148.
54. Дудин С. А., Тарбеев А. К. Закономерности изменений периферической крови при инфекционных заболеваниях // Авиценна. – 2018. – №. 16. – С. 22-30.
55. Дудина К. Р., Кутателадзе М. М., Знойко О. О., Бокова Н. О., Шутько С. А., Клиническая значимость маркёров острого воспаления при инфекционной патологии // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95. – №. 6. – С. 909-915.
56. Дыхан Л. Основы биологической безопасности // Litres, 2019. – 99 стр.
57. Егорова Е. А., Алиева А. А. Дифференциальная диагностика коксиеллеза и бруцеллеза в Астраханской области // Природно-очаговые инфекции в современной практике врача. – 2016. – С. 69-75.
58. Ерин И. С. Влияние тромбоцитарных факторов роста на время регенерации роговицы при лечении сухого кератоконъюнктивита собак // Наука нового времени: от идеи к результату. – 2017. – С. 17-20.
59. Ершов А. В. С-реактивный белок в диагностике внебольничной пневмонии // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21. – №. 3. – С. 15-19.
60. Ефимова А. Р., Рудакова С. А., Дроздова О. М., Рудаков Н. В., Якименко В. В. Видовой состав переносчиков клещевых инфекций в Кемеровской области // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2. – №. 2. – С. 6-13.

61. Жаркова В.В. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация терапии коксиеллёза на современном этапе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007.– 23 с.
62. Железникова Г. Ф. Механизмы взаимодействия возбудителя инфекции и иммунной системы хозяина // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4. – №. 3. – С. 69-77.
63. Жигальцова О. А., Даниленко Н. Г., Сивицкая Л. Н., Силивончик Н. Н. Альфа-1-антитрипсин: функциональные особенности, генетический полиморфизм и эффекты недостаточности //Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2015. – №. 2. – С. 73-80.
64. Жигальцова-Кучинская О. А., Сивицкая Л. Н., Даниленко Н. Г., Жигальцов А. М., Нагорнов И. В. и др. Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхолегочной патологии // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14. – №. 6. – С. 39-52.
65. Жигальцова-Кучинская О. А., Силивончик Н. Н. Дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина //Приложение к журналу «Лечебное дело». – 2019. – Т. 54. – С. 53.
66. Захарова А. С. Функциональная и метаболическая активность нейтрофилов при панкреонекрозе : дис. – Сибирский федеральный университет, 2020.
67. Зотова Н. В., Гусев Е. Ю. Септический шок: две стратегии цитокинового ответа //Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – №. 5. - С. 132-133.
68. Иголкина Я. П. Российская академия наук сибирское отделение федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт химической биологии и фундаментальной медицины. - 2017
69. Кабачек Н. И., Галимзянов Х. М., Василькова В. В. Дифференциальная диагностика Астраханской риккетсиозной лихорадки и кори // Астраханский медицинский журнал. – 2009. – Т. 4. – №. 1. – С. 39-43.

70. Каде А. Х., Занин С. А., Губарева Е. А., Туровая А. Ю., Богданова Ю.А. и др. Физиологические функции сосудистого эндотелия // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – Т. 3. – №. 11. - С. 611-617.
71. Каратеев А. Е., Лиля А. М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы // *Научно-практическая ревматология*. – 2018. – Т. 56. – №. 1.
72. Карпенко С. Ф. Возрастные аспекты клинико-иммунологических проявлений коксиеллеза // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2012. – №. 6. - С. 16-19.
73. Карпенко С. Ф. Особенности эпидемиологии и лабораторной диагностики коксиеллеза в Астраханской области // *Инфекция и иммунитет*. – 2013. – Т. 3. – №. 2. – С. 136-136.
74. Карпенко С. Ф. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение некоторых факторов резистентности у больных коксиеллезом: дис. – Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. – 2018. - 46 с.
75. Карпенко С. Ф. Современное представление о клинике и терапии коксиеллеза // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2013. – Т. 20. – №. 3. – С. 117-122.
76. Карпенко С. Ф., Галимзянов Х. М., Аракельян Р. С. Клинико-патогенетические особенности развития острого гепатита при коксиеллезе // *Медицинская иммунология*. – 2015. – Т. 17. – №. 5. – С. 165-165.
77. Карпенко С. Ф., Галимзянов Х. М., Аракельян Р. С. Лихорадка Ку в Астраханской области: современные реалии эпидемиологии и клиники // *Пест-Менеджмент*. – 2017. – №. 3. – С. 5-10.
78. Карпенко С. Ф., Кантемирова Б. И., Красков А. В. Клинико-иммунологические особенности коксиеллеза у больных старше 50 лет и пути коррекции нарушений // *Новая наука: Современное состояние и пути развития*. – 2016. – №. 2-2. – С. 42-45.

79. Карташов М. Ю. И др. Генотипирование изолятов риккетсий, циркулирующих на территории полуострова Крым // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2018. – Т. 36. – №. 2. – С. 84-88.
80. Касаткин С. Н., Галимзянов Х. М., Вишневецкая И. Ф. Особенности клинико-цитохимических показателей у больных АРЛ в условиях применения лазеротерапии // Лазерная медицина. – 2002. – Т. 6. – №. 4. – С. 46-47.
81. Касимова Н. Б. Клинико-патогенетические и иммуногенетические аспекты Астраханской риккетсиозной лихорадки : дис. – Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, 2004. – 44 стр.
82. Кенембаева А. С. Клинико–лабораторная характеристика тяжелой формы Астраханской риккетсиозной лихорадки // ББК: 54.1 А 43. – 2016. – С. 118.
83. Киселева Е. П., Крылов А. В., Старикова Э. А., Кузнецова С. А. Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 129. – №. 4. – С. 336-347.
84. Ковалевская А. А. Совершенствование эпидемиологического надзора в сочетанных природных очагах актуальных инфекционных болезней (на примере Астраханской области).
85. Козлов В. А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей / В.А. Козлов, А. Г. Борисов, С. В. Смирнова, А. А. Савченко. — Новосибирск: Наука, 2009. - 274 с. – 2009.
86. Козырева Е. В., Давидян Л. Ю. Роль факторов роста в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 4. – С. 444-446.
87. Коннова Ю. А., Цветкова Н. А., Карань Л. С., Умбетова К. Т., Волчкова Е. В. Трудности диагностики клещевой пятнистой лихорадки в реальной клинической практике // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. – 2020. – С. 105-106.
88. Крамарь Л. В., Невинский А. Б., Каплунов К. О. Лихорадка Ку // Лекарственный вестник. – 2020. – Т. 14. – №. 2. – С. 35-40.

89. Красиков А. П., Рудаков Н. В. Риккетсиозы, кокциеллёз и анаплазмозы человека и животных: монография / А. П. Красиков, Н. В. Рудаков. — Омск: ООО ИЦ «Омский научный вестник», 2013 — 280 с.
90. Кривенцев Ю. А., Кривенцев Ю. А., Носков А. И., Осыко С. В., Кривенцева Л. А. и др. Иммунохимический тест на альфа2-макроглобулин в оценке иммунного статуса человека // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №. 3. – С. 94-94.
91. Кудаев С. В., Сапарова З. Ш., Тихонова Е. Б., Рожкова С. В., Разумова С. Н. Морфологические аспекты Астраханской риккетсиозной лихорадки // Морфология. – 2018. – Т. 153. – №. 3. – С. 154-155.
92. Кузнецов А. П., Грязных А. В., Сажина Н. В. Физиология иммунной системы: монография. Курган: Изд-во Курганского гос. ун-та, 2015. 150 с.
93. Лазарева Е. Н. Клинико-патогенетические особенности нарушений системы гемостаза и их коррекция у больных некоторыми природно-очаговыми инфекциями: дис. – Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016. – 46 стр.
94. Лазарева Е. Н., Галимзянов Х. М., Хок М. М., Мирекина Е. В., Сазыкина У. А. и др. Функциональная активность тромбоцитов и эритроцитов у больных кокциеллезом // Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире. – 2013. – Т. 1. – №. 4. – С. 192-196.
95. Лазарева Е. Н., Галимзянов Х. М., Малеев В. В. Клинико-лабораторные критерии дифференциальной диагностики сезонных лихорадок в Астраханской области // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13. – №. 2. – С. 30-38.
96. Лазарева Е. Н., Галимзянов Х. М., Малеев В. В., Каран Л. С., Бабаева М. А. Роль тромбоцитов в патогенезе кокциеллеза // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – №. 4. – С. 58-63.
97. Лазарева Е. Н., Кантемирова Б. И., Бабаева М. А. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы у больных крымской геморрагической лихорадкой, астраханской риккетсиозной лихорадкой и кокциеллезом // Новая

наука: Современное состояние и пути развития: материалы Международной научно-практической конференции. Оренбург. – 2016. – С. 50.

98. Лазарева Е. Н., Малеев В. В., Хок М. М. Значение нарушений гемостаза в патогенезе Астраханской риккетсиозной лихорадки и коксиеллеза //Актуальные проблемы медицины. – 2014. – Т. 28. – №. 24 (195). - С. 12-16.

99. Ларцева Л. В., Обухова О. В., Бармин А. Н. Биологические опасности, определяющие рост и распространение инфекционных и паразитарных заболеваний населения. Обзор литературы //Астраханский вестник экологического образования. – 2021. – №. 3. – С. 55-65.

100. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.Л. Риккетсиозы человека : (Рук. для врачей) / Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. - Москва ; СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2002. - 473.

101. Лубова В. А., Берлизова М. В., Курловская А. В., Бондаренко Е. И., Леонова Г. Н. Лабораторная диагностика трансмиссивных клещевых инфекций в Приморском крае //Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2018. – №. 1 (73). – С. 13-20.

102. Лубова В. А., Леонова Г. Н. Ку-лихорадка-природно-очаговый зооноз //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19. – №. 4.- С.97-101.

103. Лукин Е. П., Мищенко О. А., Борисевич С. В. Лихорадка Ку в XXI в.: материал для подготовки лекции // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 8. – №. 4 (31). – С. 62-77.

104. Лыгина Ю.А. Основные характеристики эпидемического процесса везикулезного риккетсиоза в крупном промышленном городе [электронный ресурс] / Ю.А. Лыгина, Р.Н. Андреев // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2021: сб. тез. докл. LXXV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 14-16 апр. 2020 г. / под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. - Минск, 2021. - С. 1355.

105. Максимович В. В., Гайсенюк С. Л. Ку-лихорадка: проблема ветеринарная и медицинская //Наше сельское хозяйство. – 2020. – №. 10. – С. 45-48.



106. Малеев В. В., Лазарева Е.Н., Хок М.М., Макашова В.В., Астрина О.С. Влияние окислительного стресса на функциональную активность лейкоцитов и тромбоцитов у больных коксидиозом // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16. – №. 9. – С.12-16
107. Малеев В. В., Шерышева Ю. В., Касимова Н. Б., Галимзянов Х. М., Аршба Т. Е. Современные представления об Астраханской риккетсиозной лихорадке и ее лечении // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4. – №. 4. – С. 43-49.
108. Малеев В.В., Василькова В. В., Галимзянов Х. М., Баклаушева, Е. Н., Юсупалиева Л. С. Особенности течения коксидиоза в Астраханской области // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2. – №. 1. – С. 92-96.
109. Малеев, В. В., Полякова, А. М., Астрина, О. С., Виноградов, Н. А., Садыкова. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии //Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7. – №. 1. – С. 11-15.
110. Малов В. А., Пономарев С. В., Тарасевич И. В., Кубенский Е. Н., Горобченко А. Н. и др. Описание случая тяжелого течения Q-лихорадки //Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – №. 11. – С. 84-91.
111. Малхазова С. М., Миронова В. А. Природно-очаговые болезни в России // Природа. – 2017. – №. 4. – С. 37-47.
112. Маринова А. О. Состояние респираторного взрыва нейтрофилов и моноцитов при остром панкреонекрозе: дис. – Сибирский федеральный университет, 2018.
113. Михайлулов Р. Н. Факторы роста–перспективные технологии воздействия на раневой процесс //Харківська хірургічна школа. – 2014. – №. 5. – С. 90-98.
114. Михальчук В. Н., Гоженко А. И. Ингибиторы протеиназ в физиологических процессах человека // Вестник морской медицины. – 2008. – №. 3-4. – С. 34.

115. Нестерова И. В., Колесникова Н. В., Чудилова Г. А., Ломтатидзе Л. В., Ковалева С. В. и др. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1 // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7. – №. 3. - С. 7-18.

116. Николаева О. В., Шутова Н. А., Сулхдост И. А., Сафаргалина-Корнилова Н. А., Ковальцова М. В. и др. Рабочая тетрадь по патофизиологии. Часть 2. Типовые патологические процессы. – 2019.

117. Новицкий А. А., Коровин А. Е., Товпеко Д. В. Синдром хронического адаптивного перенапряжения в патогенезе раневой болезни //Клиническая патофизиология. – 2019. – Т. 25. – №. 3. – С. 25-31.

118. Онухова М. П. И др. Случай клещевого риккетсиоза с поражением легких //Архивъ внутренней медицины. – 2016. – №. 4 (30). – С. 72-77.

119. Осолодкова Е. В. Пути заражения человека риккетсиозами //приоритетные направления научных исследований. Анализ, управление, перспективы. – 2020. – С. 17-21.

120. Осолодкова Е. В. Риккетсиозы как болезни с природной очаговостью //приоритетные направления научных исследований. Анализ, управление, перспективы. – 2020. – С. 16-17.

121. Пантюхина А. Н., Тарасевич И. В., Шпынов С. Н. Перспективы совершенствования иммунофлюоресцентного метода для диагностики риккетсиозов и q лихорадки //Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – №. 2 (19). - С. 79-85.

122. Парахонский А. П. Защитно-приспособительный характер острого и хронического иммунного воспаления //Естественно-гуманитарные исследования. – 2014. – №. 4 (6). – С. 74-87.

123. Парахонский А. П. Характеристика чрезвычайных компенсаторных реакций при воспалении //Современная наука в теории и практике. – 2018. – С. 94-126.

124. Пенъевская Н.А., Рудаков Н.В. Оценка эффективности профилактики клещевых трансмиссивных инфекций: проблемы теории и практики / под рецензией

Злобина В.И., Евстропова А.Н.; ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. — Омск: ИЦ Омский научный вестник, 2020. — 416 с.

125. Полушкина Н. Диагностический справочник иммунолога. — Litres, 2020. — 360 стр.

126. Проворова В. В., Краснова Е. И., Хохлова Н. И., Савельева М. А., Филимонова, Е. С. Старые и новые клещевые инфекции в России //Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2019. — Т. 8. — №. 2 (29). — С. 102-112.

127. Пролетов Я. Ю., Саганова Е. С., Смирнов А. В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I // Нефрология. — 2014. — Т. 18. — №. 4. — С.25-35.

128. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA. — М.: Медиа Сфера, 2003. — 312 с.

129. Рожнова М. В. Исследование белков острой фазы воспаления при разных видах патологических состояний : дис. — Сибирский федеральный университет, 2016.

130. Рудаков Н. В., Абрамова Н. В., Штрек С. В., Шаламова Е. В., Пеньевская Н. А. и др. Клинико-лабораторная диагностика клещевых риккетсиозов на территориях низкого риска инфицирования *Rickettsia sibirica* // Клиническая лабораторная диагностика. — 2018. — Т. 63. — №. 11. - С. 717-721.

131. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Штрек С.В., Рудакова С.А., Кумпан Л.В. и др. Клинико-лабораторная характеристика клещевого риккетсиоза, связанного с микст-инфицированием *rickettsia sibirica* и «*candidatus rickettsia tarasevichiae*» //Инфекция и иммунитет. — 2021. - Т. 11 - № 6 - с. 1173–1178

132. Рудаков Н. В., Самойленко И. Е., Решетникова Т. А., Кумпан Л. В. Новые эколого-эпидемиологические аспекты изучения очагов клещевых риккетсиозов на основе молекулярно-биологических методов // Здоровье населения и среда обитания. — 2016. — №. 11 (284) — С.5-7.

133. Рудаков Н. В., Шпынов С. Н., Пенъевская Н. А., Блох А. И., Решетникова Т. А. и др. Особенности эпидемиологической ситуации по клещевым риккетсиозам в Российской Федерации в 2010–2020 гг. И прогноз на 2021 г //Проблемы особо опасных инфекций. – 2021. – №. 1. – С. 73-80.

134. Рудаков, Н.В. Клещевые трансмиссивные инфекции Сибири: практическое руководство / Н.В. Рудаков, С.А. Рудакова; Омский НИИ природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора. — Омск: ООО ИЦ «Омский научный вестник», 2019. — 146 с.

135. Рудаков Н. В., Самойленко И. Е. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки //Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – №. 2 (19). - С.43-48.

136. Рудаков Н.В., Ястребов В.К. Эволюция учения о природной очаговости болезней человека. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014. - № 4. – С. 4 –38.

137. Садретдинов Р. А., Галимзянов Х. М. Гемодинамические типы микроциркуляции у больных инфекционными лихорадками // Фундаментальные исследования. – 2010. – №. 7. – С. 63-66.

138. Саидахмедова Д. А., Ярмухамедова Н. А. Коксипеллез в Самаркандской области // Вопросы науки и образования. – 2019. – №. 32 (82). – С. 120-122.

139. Саидахмедова Д. А., Ярмухамедова Н. А. Современные методы диагностики Ку лихорадки // Scientific progress. – 2021. – Т. 1. – №. 6. – С. 188-191.

140. Серебряков А. А., Коханов А. В., Николаев А. А. Уропротеины с антибактериальными свойствами: клинико-диагностическое значение //Астраханский медицинский журнал. – 2020. – Т. 15. – №. 3. - С. 32-47.

141. Срослова Г. А., Срослов М. С., Стрыгин А. В., Букатин М. В., Толкачев Б. Е. и др. Адаптация клеточных элементов, участвующих в регуляции гемостаза, к действию цитокинов (обзор) //Журнал медико-биологических исследований. – 2020. – Т. 8. – №. 2. – С. 194-203.

142. Старичков А. А., Терлецкий А. В., Ахмерова Л. Г., Коновалова Д. Б., Цыганкова, О. В. и др. Диагностика и лечение бартонеллеза при сердечно-сосудистых заболеваниях // Национальные приоритеты России. – 2013. – №. 2 (9). – С.173-175.
143. Стрельникова Е. А., Трушкина П. Ю., Суров И. Ю., Короткова Н. В., Мжаванадзе Н. Д. и др. Эндотелий *in vivo* и *in vitro*. Часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры //Наука молодых–Eruditio Juvenium. – 2019. – Т. 7. – №. 3. – С.460-465.
144. Тарасевич И. В. Развитие учения о риккетсиях и риккетсиозах //Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – №. 2 (19). – С. 22-30.
145. Тарасов А. А. Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа: дис. – Волгоградский государственный медицинский университет, 2020. – 45 с.
146. Тумаренко А. В., Одинцов В. В., Орлов О. В., Скворцова Е. М. Миокардиты // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №. 1. – С. 87-96.
147. Тюрин В. П. Инфекционные эндокардиты / Тюрин В.П. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 368 с.
148. Углева С. В. Астраханская пятнистая лихорадка: динамика, территориальное распределение, структура заболеваемости //Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2020. – Т. 1. – №. 1. – С.43-50.
149. Углева С. В., Галимзянов Х. М., Шабалина С. В., Спиренкова А. Е., Ахмерова Р. Р. Изучение динамики эпидемического процесса Астраханской риккетсиозной лихорадки // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15. – №. S1. – С. 286-286.
150. Углева С. В., Шендо Г. Л., Галимзянов Х. М., Курбангалиева А. Р., Куликова Л. Н. Мониторинг природного очага Астраханской пятнистой лихорадки

// Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. – 2019. – С. 76-80.

151. Углева С. В. Эпидемиологические и клинико-иммунологические аспекты астраханской риккетсиозной лихорадки: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: - Москва, 2008. - 24 с.

152. Углева С. В., Буркин А. В., Шабалина С. В., Борисова И. Э. Состояние фагоцитарного звена иммунной системы у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. – №. 17. – С. 196-199.

153. Углева С. В., Шабалина С. В. Риккетсиозы в регионе Нижнего Поволжья // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – №. 2. – С. 231-238.

154. Угольник Т.С. Нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции. Воспаление: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса всех фак-тов учреждений высш. мед. образован. / Т.С. Угольник, И. А. Атаманенко, Е. В. Тимошкова. - Гомель : ГомГМУ, 2019. — 80 с.

155. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Алексеева И.Б., Романова И.Ю. Морфофункциональные особенности плазмы, богатой тромбоцитами, и ее применение в офтальмологии // Офтальмология. – 2018. – Т. 15. – №. 4. – С. 388-393.

156. Федотова Г. Г. Роль первичных и вторичных гранул нейтрофилов в регуляции биологических процессов // Морфологические ведомости. – 2007. – Т. 1. – №. 3-4. – С. 151-152.

157. Фетисова И. Ф., Гафарова М. Т. Эколого-эпидемиологические аспекты кокциеллеза // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. – №. 7. – С. 15-18.

158. Фибробластов Қ. Қ. Изучение бляшек риккетсий конори и провачека в культуре клеток куриных фибробластов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1979. – С. 41.

159. Фрейдлин И. С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей. СПб., 1998. - 113 с.
160. Хавинсон В. Х., Линькова Н. С., Морозова Е. А., Гутоп Е. О., Елашкина Е. В. Молекулярные механизмы сердечно-сосудистой патологии // Успехи физиологических наук. – 2014. – Т. 45. – №. 3. – С. 57-65.
161. Цыган В. И Патофизиология. Клиническая патофизиология. Том I. – Litres, 2021.
162. Чалов В.В. Дифференциальная диагностика Лихорадки Западного Нила и коксиеллеза // Астраханский медицинский журнал № 3, Астрахань, 2007, с. 20-22
163. Чалов В.В. Дифференциальная диагностика лихорадки Ку и лептоспироза // Астраханский медицинский журнал №4, Астрахань, 2007, с. 19-22
164. Чалов В.В., Галимзянов Х.М. Дифференциальная диагностика коксиеллеза и инфекционного мононуклеоза // Астраханский медицинский журнал № 3, Астрахань, 2007, с.22-25
165. Чалов В.В., Галимзянов Х.М. Дифференциально – диагностические критерии Астраханской риккетсиозной лихорадки и лихорадки Ку // Астраханский медицинский журнал №4, Астрахань, 2007, с. 25-27
166. Чеканова Т. А. И др. Диагностическая значимость определения спектра антител к *Coxiella burnetii* в I и II фазовых состояниях // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – Т. 23. – №. 4.
167. Чеканова Т. А. Индекс avidности антител класса G к *Coxiella burnetii* в эпидемиологическом мониторинге Q лихорадки // Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения. – 2019. – С. 124-127.
168. Чеканова Т. А. К вопросу о подтверждении острого коксиеллеза у людей // Сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума – 2021, с.164.

169. Черток В. М., Черток А. Г., Зенкина В. Г. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза // Цитология. – 2017. – Т. 59. – №. 4. – С. 243-258.
170. Шакирова Р. И., Пантелеев М. А., Дойникова А. Н., Жданов Р. И., Атауллаханов Ф. И. (Пространственная динамика свертывания крови на модели механического повреждения сосуда: фундаментальные механизмы регуляции и методы диагностики и терапии в кардиологии // Практическая медицина. – 2012. – №. 5 (60) - С. 75-80.
171. Шаленкова М. А., Михайлова З. Д., Клишкин П. Ф. Возможности использования липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов и других маркеров острого повреждения почек при остром коронарном синдроме // Российский медицинский журнал. – 2014. – №. 6. – С. 54-57.
172. Шамитова Е. Н., Сымулова И. С., Леванова М. М., Кашеварова Э. А. Механизмы и факторы ангиогенеза // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – №. 9. – С. 30-34.
173. Шапошникова Н. А., Шулятьев И. С., Варванина Г. Г. Клиническое и прогностическое значение дефицита альфа-1-антитрипсина у больных с хроническими заболеваниями печени // Лабораторная служба. – 2015. – №. 2. – С. 16-20.
174. Шерышева Ю. В. Клинико-патогенетическая значимость индукторов эндогенного интерферона при лечении больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой : дис. – Москва, 2007.
175. Шерышева Ю. В., Галимзянов Х. М., Коваленко А. Л. Оценка безопасности и фармакотерапевтической эффективности применения циклоферона при лечении Астраханской риккетсиозной лихорадки // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – Т. 57. – №. 1-2. – С. 26-31.
176. Шерышева Ю. В., Галимзянов Х. М., Сентюрова Л. Г. Дифференциально-диагностические критерии при выборе способов лечения астраханской риккетсиозной лихорадки // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №. 4. – С. 246-246.



177. Шестакова И. В., Черенова О.П., Василькова В.В., Галимзянов Х.М. Лихорадка КУ у взрослых // Национальные клинические рекомендации, Москва, 2014 г. – 44 стр.
178. Шкарин В. В., Благонравова А. С., Чумаков М. Э. Эпидемиологические особенности сочетанных природно-очаговых инфекций //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16. – №. 5 (96) - С. 43-52.
179. Шпынов С. Н. Вклад академика РАН И.В. Тарасевич в развитие отечественной риккетсиологии (contribution of iv tarasevich, academician of the russian academy of sciences, to the development of russian rickettsiology //Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2018. – №. 2. – С. 56-63.
180. Шпынов С. Н., Поздниченко Н. Н., Гуменюк А. С., Скиба А. А. Геномосистематика риккетсий // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8. – №. 2. - С. 107-118.
181. Шпынов С. Н., Тарасевич И. В. Современное представление о систематике и номенклатуре порядка Rickettsiales //Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – №. 2 (19). – С. 31-42.
182. Яковлев Э. А. и др. Заболеваемость лихорадкой Ку в Российской Федерации и странах Европы: реалии и проблемы //Проблемы особо опасных инфекций. – 2015. – №. 4. – С. 49-54.
183. Ahyong V., Berdan C. A., Burke T. P., Nomura D. K., Welch M. D. A metabolic dependency for host isoprenoids in the obligate intracellular pathogen *Rickettsia parkeri* underlies a sensitivity to the statin class of host-targeted therapeutics //msphere. – 2019. – Т. 4. – №. 6. – P. 19-36.
184. Alemneh T., Melaku A. Q. Q fever (coxiellosis) in animals and humans //Poultry Dairy and Veterinary Science. – 2018. – Т. 5. – №. 4. – P. 15-19.
185. Al-Hassani M. K. A. Serological detection of *Coxiella burnetii* chronic infection-phase 1 in serum of human and sheep at al-qadisiyah province, iraq //Al-Qadisiyah Journal Of Pure Science. – 2019. – Т. 24. – №. 1. – P. 13-20.

186. Alkan S., Şener A., KAYTA S. B. G., Anıl A. K. Ç. A. Q Fever in the Differential Diagnosis of COVID 19 Infection // Turkish Journal of Internal Medicine. – 2021. – T. 3. – №. 4. – P. 145-146.
187. Andric B., Đurovic M., Djurovic M. Past, Present and Future of Rickettsial Diseases in Montenegro // International Journal of Medical Science and Health Research. -Vol. 4, No. 05; 2020 – P.108-137
188. Angelakis E., Edouard S., Lafranchi M. A., Pham T., Lafforgue P., Raoult D. Emergence of Q fever arthritis in France // Journal of clinical microbiology. – 2014. – T. 52. – №. 4. – P. 1064-1067.
189. Arboleda M., Acevedo-Gutiérrez L. Y., Ávila A., Ospina D., Díaz F. J. et al. Human Rickettsiosis Caused by Rickettsia parkeri Strain Atlantic Rainforest, Urabá, Colombia // Emerging infectious diseases. – 2020. – T. 26. – №. 12. – P. 3048.
190. Armstrong M. R., McCarthy K. L., Horvath R. L. A contemporary 16-year review of Coxiella burnetii infective endocarditis in a tertiary cardiac center in Queensland, Australia // Infectious Diseases. – 2018. – T. 50. – №. 7. – P. 531-538.
191. Badyaga S., Bruki P. Infectious diseases transmitted by humans // Clean. Microbiol.- 2012. – 18 (4). – P. 332–337.
192. Baltadzhiev I., Baltadjiev A. Assessment of the organ system involvement in the malignant forms of spotted fever rickettsiosis // Trakia Journal of Sciences. – 2019. – T. 17. – №. 2. – P. 33-37.
193. Baltadzhiev I., Zaprianov Z., Baltadjiev A. Renal involvement in Mediterranean spotted fever—clinical and histopathological data // Medical Principles and Practice. – 2021. - № 30 (4) – P. 369-375.
194. Bellini C, Monti M, Potin M, Dalle Ave A, Bille J, Greub G. Cardiac involvement in a patient with clinical and serological evidence of African tick-bite fever // BMC Infect Dis. 2005. - № 5- P. 90–95.
195. Bernit, E., Pouget, J., Janbon, F., Dutronc, H., Martinez, P. et al. Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature // Archives of Internal Medicine. – 2002. – T. 162. – №. 6. – P. 693-700.

196. Billings A.N., Fran H.M., Okano J. P., Walker D.H. Rickettsiosis infection in mouse models activates an early anti-rickettsiosis effect mediated by NK cells and associated with the production of gamma interferon // *I am. J. Trop. Mad. Hyg.* – 2001 - № 65 (1) – P. 52-56.
197. Blanton L. S., Walker D. H. *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group rickettsiae (Rocky Mountain spotted fever and other spotted fevers) //Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 9th ed. Amsterdam: Elsevier. – 2020. -P.110-118
198. Botelho-Nevers E. Et al. *Coxiella burnetii* infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome //*European journal of clinical microbiology & infectious diseases.* – 2007. – T. 26. – №. 9. – P. 635-640.
199. Bradshaw M. J. Et al. Child neurology: Rocky Mountain spotted fever encephalitis //*Neurology.* – 2017. – T. 88. – №. 11. – P. 92-95.
200. Bradshaw M. J. Et al. Meningoencephalitis due to spotted fever rickettsioses, including Rocky Mountain spotted fever //*Clinical Infectious Diseases.* – 2020. – T. 71. – №. 1. – P. 188-195.
201. Browning S., Lai K., Pickles R., Graves S. R. Q fever vertebral osteomyelitis in the absence of cardiovascular involvement: two cases and a literature review //*Clinical Infection in Practice.* – 2020. – T. 6. – P. 19.-27.
202. Buijs S. B., Stuart S. K., Oosterheert J. J., Karhof S., Hoepelman A. I. et al. Long-term serological follow-up after primary *Coxiella burnetii* infection in patients with vascular risk factors for chronic Q fever //*European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* – 2021. – T. 40. – №. 7. – P. 1569-1572.
203. Buijs S. B., Bleeker-Rovers C. P., van Roeden S. E., Kampschreur L. M., Hoepelman A. I., et al. Still new chronic Q fever cases diagnosed eight years after a large Q fever outbreak // *Clinical Infectious Diseases.* – 2021. – T. 73. – №. 8. – P. 1476-1483.
204. Burke T. P., Engström P., Chavez R. A., Fonbuena J. A., Vance R. E. et al. Inflammasome-mediated antagonism of type I interferon enhances *Rickettsia* pathogenesis // *Nature microbiology.* – 2020. – T. 5. – №. 5. – P. 688-696.

205. Cardwell M.M., Martinez J. J. The Sca2 transporter protein from *Rickettsia conorii* is sufficient to ensure adhesion and invasion of cultured mammalian cells. *Infect. Immuno.* 2009. – Vol. 77 (12). – P. 72-80.
206. Chan Yu.G., Cordwell M.M., Germanas T.M., Uchiyama T., Martinez J.J. Rickettsial outer membrane protein B (ompu) mediates bacterial invasion via Ku70 active, c-Cbl, clathrin and caveolin in a 2-dependent manner // *Cell. Microbiol.* – 2009. - 11 (4). – P. 629-644.
207. Chan Yu.G., Riley S.P., Martinez J. J. Attachment to host cells and their invasion by spotted fever of the *Rickettsia* species group // *The front one. Microbiol.* 2010. -№1 – P.139.
208. Cucu I. A., Chifiriuc M. C. Etiology and incidence of infectious diseases of the heart. An update // *Romanian Archives of Microbiology and Immunology.* – 2019. – T. 78. – №. 1. – P. 45-61.
209. De Lange M. M., Gijzen L. E., Wielders C. C., van der Hoek W., Scheepmaker A. et al. Should acute Q-fever patients be screened for valvulopathy to prevent endocarditis? // *Clinical Infectious Diseases.* – 2018. – T. 67. – №. 3. – P. 360-366.
210. Dijkstra F., van der Hoek W., Wijers N., Schimmer B., Rietveld A., Wijkmans C.J. et al. The 2007–2010 Q fever epidemic in the Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS Immunol // Med. Microbiol.* - 2012; 64. – P. 3–12.
211. Durupt S., Puget M., Lega J. C., Durieu I., Reynaud Q. *Coxiella burnetii* infection (Q fever) mimicking systemic lupus erythematosus: two cases // *Lupus.* – 2018. – T. 27. – №. 6. – P. 1027-1029.
212. Dzul-Rosado K. R., Lugo-Caballero C., Salcedo-Parra A., López-Soto R. D., Faccini-Martínez Á. A. Long term neurologic sequelae in a Mexican rocky mountain spotted fever case // *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* – 2019. – T. 23. – P. 121-123.
213. Dzul-Rosado K. R., Reyes-Novelo E., Lugo-Caballero C., Cuxim-Koyoc A. D., Colli-Padron, F. Urban ecology of hosts and vectors of *Rickettsia* in a rickettsiosis-endemic city of the Yucatan peninsula, Mexico // *Acta Tropica.* – 2021. – T. 216. – P. 32.

214. Eldin C., Melenotte C., Million M., Cammilleri S., Sotto A., et al. 18F-FDG PET/CT as a central tool in the shift from chronic Q fever to *Coxiella burnetii* persistent focalized infection: A consecutive case series // *Medicine*. – 2016. – T. 95. – №. 34. – P.12-24.
215. Eldin C., Mélenotte C., Mediannikov O., Ghigo E., Million M. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change // *Clinical microbiology reviews*. – 2017. – T. 30. – №. 1. – P. 115-124.
216. Eldin C., Mailhe M., Lions C., Carrieri P., Safi H., Brouqui P. et al. Treatment and prophylactic strategy for *Coxiella burnetii* infection of aneurysms and vascular grafts: a retrospective cohort study // *Medicine*. – 2016. – T. 95. – №. 12. – P.134
217. Engström P., Burke T. P., Mitchell G., Ingabire N., Mark, K. G. et al. Evasion of autophagy mediated by *Rickettsia* surface protein OMPB is critical for virulence // *Nature microbiology*. – 2019. – T. 4. – №. 12. – P. 38-51.
218. Esmaeili S., Mohabati Mobarez A., Khalili M., Mostafavi E., Moradnejad P. Genetic evidence of *Coxiella burnetii* infection in acute febrile illnesses in Iran // *plos neglected tropical diseases*. – 2019. – T. 13. – №. 2. – P. 81.-94.
219. España P. P., Uranga A., Cillóniz C., Torres A. Q Fever (*Coxiella Burnetii*) // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* // Thieme Medical Publishers, 2020. – T. 41. – №. 04. – C. 509-521.
220. Fang R., Ismail N., Soong L., Popov V. L., Whitworth, et al. Differential interaction of dendritic cells with *Rickettsia conorii*: impact on host susceptibility to murine spotted fever rickettsiosis // *Infection and immunity*. – 2007. – T. 75. – №. 6. – P. 3112-3123.
221. Federico A., Morgillo F., Tuccillo C., Ciardiello F., Loguercio C. et al. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis // *International journal of cancer*. – 2007. – T. 121. – №. 11. – P. 2381-2386.
222. Feng H.M., Whitworth T., Popov V., Walker D.H. The effect of antibodies on the interaction of rickettsias with the host cell // *Infect. Immuno*. – 2004. - № 72 (6). – P.24-30.

223. Fenollar F., Lepidi H., Raoult D. Whipple's Endocarditis: Review of the Literature and Comparisons with Q Fever, Bartonella Infection, and Blood Culture—Positive //Clinical infectious diseases. – 2001. – T. 33. – №. 8. – P. 1309-1316.
224. Fish A. I. Characterization of the Interaction Between R. Conorii and Human Host Vitronectin in Rickettsial Pathogenesis /[https://digitalcommons.lsu.edu/gradschool\\_dissertations/4566](https://digitalcommons.lsu.edu/gradschool_dissertations/4566)
225. Fisher J., Card G., Soong L. Neuroinflammation associated with scrub typhus and spotted fever group rickettsioses //plos neglected tropical diseases. – 2020. – T. 14. – №. 10. – P. E0008675.
226. Francis R., Mioulane M., Le Bideau M., Mati M. C., Fournier P. E. et al. High-Content screening, a reliable system for Coxiella burnetii isolation from clinical samples //Journal of clinical microbiology. – 2020. – T. 58. – №. 5. – P. 1-19.
227. Fratzke A. P., Jan S., Felgner J., Liang L., Nakajima R., et al. Subunit Vaccines Using TLR Triagonist Combination Adjuvants Provide Protection Against Coxiella burnetii While Minimizing Reactogenic Responses //Frontiers in Immunology. – 2021. – T. 12. – P. 790.
228. Genova-Kalou P. D., Ivanova S. K., Pavlova A. P., Simeonov K. B., Pencheva D. V. et al. Role of Coxiella burnetii in the development of fever of unknown origin: a mini review // Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. – 2019. – T. 22. – №. 3. -P.17-24.
229. Georgiev M., Afonso A., Neubauer H., Needham H., Thiéry R., Rodolakis A. Et al. Q fever in humans and farm animals in four European countries // Euro Surveill. – 2013. - 18 (8). – P.15-32.
230. Ghellab L., Melenotte C., Million M., Leveille L., Thomas P. et al. Persistent Coxiella burnetii cardiovascular infection on Bentall-De Bono prosthesis //European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2020. – P. 1-8.

231. Ghoneim N. H., Abdel-Moein K. A., Zaher H. M., Abuowarda M. M. Investigation of Ixodidae ticks infesting camels at slaughterhouse and its potential role in transmitting *Coxiella burnetii* in Egypt // *Small Ruminant Research*. – 2020. – T. 191. – P. 106173.
232. Gill C. M., Piquet A. L., Cho T. A. Central Nervous System Vasculitis // *Neuroimmunology: Multiple Sclerosis, Autoimmune Neurology and Related Diseases*. – 2021. – P. 385-404.
233. Gomez-Aranda F., Diaz J. P., Acebal M. R., Cortes L. L., Rodriguez A. N. et al. Computed tomographic brain scan findings in Q fever encephalitis // *Neuroradiology*. – 1984. – T. 26. – №. 4. – P. 329-332.
234. Gomez-Barroso D., Vescio M. F., Bella A., Ciervo A., Busani L. et al. Mediterranean spotted fever rickettsiosis in Italy, 2001–2015: Spatio-temporal distribution based on hospitalization records // *Ticks and tick-borne diseases*. – 2019. – T. 10. – №. 1. – P. 43-50.
235. Gordon S. C., Gonzalez H. C. Hepatic manifestations of systemic disorders // *Schiff's Diseases of the Liver*. 12th ed.. John Wiley & Sons Ltd. – 2017. – P. 218-243.
236. Gouin E, Egile C., Dehoux P., Villiers V., Adams J. et al. The RickA protein of *Rickettsia conorii* activates the Arp2/3 complex // *Nature*. – 2004. – T. 427. – №. 6973. – C. 457-461.
237. Greenslade E., Beasley R., Jennings L., Woodward A., Weinstein P. Has *Coxiella burnetii* (Q fever) been introduced into New Zealand // *Emerging infectious diseases*. – 2003. – T. 9. – №. 1. – P. 138.
238. Gregory A. E., Van Schaik, Russell-Lodrigue E. J., Fratzke K. E., Samuel A. P. et al. *Coxiella burnetii* intratracheal aerosol infection model in mice, guinea pigs, and nonhuman primates // *Infection and immunity*. – 2019. – T. 87. – №. 12. – P. E00178-19.
239. Guillotte M. Structure and Synthesis of Lipid A of *Rickettsia* Species : diss. – University of Maryland, Baltimore, 2018.

240. Haglund C. M., Choe J. E., Skau C. T., Kovar D. R., Welch M. D. Rickettsia SCA2 is a bacterial formin-like mediator of actin-based motility // *Nature cell biology*. – 2010. – T. 12. – №. 11. – P. 1057-1063.
241. Heinze R.A. Rickettsian actin motility: behavior and involvement of cytoskeleton regulators // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2003. - P. 535–547.
242. Hidalgo T. C., Gorrín M. G., Ramírez M. L., Coronado R. J. S., Hidalgo T. C. Mortality in live patients with infectious endocarditis // *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. – 2019. – T. 25. – №. 4. – P.128-136.
243. Hillman R.D., Jr., Baktash Y.M., Martinez J. J. Ompa-mediated rickettsiosis adhesion and invasion of human endothelial cells depends on interaction with integrin alpha2beta1 // *Cell. Microbiol.* – 2012. – V. 15 (5). – P. 727–741.
244. Horney L. F., Walker D. H. Meningoencephalitis as a major manifestation of Rocky Mountain spotted fever // *Southern medical journal*. – 1988. – T. 81. – №. 7. – P. 915-918.
245. Ior D. D. Prevalence of Bovine Brucellosis and Cow Milk Contamination by *Brucella* in Benue State, Nigeria : dis. – 2017.
246. Jan R. H., Chen C. J., Hong Y. R., Lin Y. L., Chen L. K. A surface antigen of *Orientia tsutsugamushi* activates human monocyte-derived dendritic cells via nuclear factor-kb & p38 mitogen-activated protein kinase pathways // *The Indian journal of medical research*. – 2018. – T. 148. – №. 2. – P. 215.
247. Jatou K., Peter O., Raoult D., Tissot J. D., Greub G. Development of a high throughput PCR to detect *Coxiella burnetii* and its application in a diagnostic laboratory over a 7-year period // *New microbes and new infections*. – 2013. – T. 1. – №. 1. – P. 6-12.
248. Jianru S., Xiaoming W., Jin Q., Qin S., Renyu S., et al. Roles of NF- $\kappa$ B and SP-1 in Oxidative Stress-Mediated Induction of Platelet-Derived Growth Factor-B by TNF $\alpha$  in Human Endothelial Cells // *Journal of cardiovascular pharmacology*. – 2004. – T. 44. – №. 1. – P. 26-34.



249. Jordan J. M., Woods M. E., Feng H. M., Soong L., Walker D. H. Rickettsiae-stimulated dendritic cells mediate protection against lethal rickettsial challenge in an animal model of spotted fever rickettsiosis // *The Journal of infectious diseases*. – 2007. – T. 196. – №. 4. – P. 629-638.
250. Jordan J. M., Woods M. E., Olano J., Walker D. H. The absence of Toll-like receptor 4 signaling in C3H/HeJ mice predisposes them to overwhelming rickettsial infection and decreased protective Th1 responses // *Infection and immunity*. – 2008. – T. 76. – №. 8. – P. 3717-3724.
251. Kaabia N., Bahloul A. Q fever in Tunisia, an underestimated infection // *African Journal of Microbiology Research*. – 2021. – T. 15. – №. 10. – P. 529-534.
252. Keijmel S. P., Krijger E., Delsing C. E., Sprong T., Nabuurs-Franssen. Differentiation of acute Q fever from other infections in patients presenting to hospitals, the Netherlands // *Emerging infectious diseases*. – 2015. – T. 21. – №. 8. – P. 1348.
253. Kim H. K., Premaratna R., Missiakas D. M., Schneewind O. Rickettsia conorii O antigen is the target of bactericidal Weil–Felix antibodies // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2019. – T. 116. – №. 39. – P. 19659-19664.
254. Krzystek-Korpacka M., Neubauer K., Matusiewicz M. Platelet-derived growth factor-BB reflects clinical, inflammatory and angiogenic disease activity and oxidative stress in inflammatory bowel disease // *Clinical biochemistry*. – 2009. – T. 42. – №. 16-17. – P. 1602-1609.
255. Kulkarni M. Study of serum albumin levels in acute rickettsial infections in children // *International J. Of Healthcare and Biomedical Research*. – 2020. – T. 8. – №. 03. – P. 58-66.
256. Kumar S., Aroor S., Kini P. G., Mundkur S., Gadiparthi M. Clinical and Laboratory Features of Rickettsial diseases in children in South India // *Pediatric Oncall*. – 2019. – T. 16. – №. 1. – P. 9-16.
257. Levin M. L., Ford S. L., Hartzler K., Krapiunaya L., Stanley H., Snellgrove A. N. Minimal duration of tick attachment sufficient for transmission of infectious *Rickettsia rickettsii* (Rickettsiales: Rickettsiaceae) by its primary vector *Dermacentor variabilis*

(Acari: Ixodidae): duration of rickettsial reactivation in the vector revisited //Journal of medical entomology. – 2020. – T. 57. – №. 2. – P. 585-594.

258. Levy P. Y., Gouriet F., Habib G., Bonnet J. L., Raoult, D. Diagnosis of *Coxiella burnetii* pericarditis by using a systematic prescription kit in cases of pericardial effusion: an 8-year experience //Clinical Microbiology and Infection. – 2009. – T. 15. – P. 173-175.

259. Londoño A. F., Mendell N. L., Walker D. H., Bouyer D. H. A biosafety level-2 dose-dependent lethal mouse model of spotted fever rickettsiosis: *Rickettsia parkeri* Atlantic Rainforest strain //plos neglected tropical diseases. – 2019. – T. 13. – №. 6. – P. E0007054.

260. Love S., Perry A., Ironside J., Budka, H. Viral infections //Greenfield's Neuropathology-Two Volume Set. – CRC Press, 2018. – P. 1111-1115.

261. Martins L. A., Palmisano G., Cortez, M., Kawahara, R., de Freitas Balanco, J. M et al. The intracellular bacterium *Rickettsia rickettsii* exerts an inhibitory effect on the apoptosis of tick cells //Parasites & Vectors. – 2020. – V. 13. – №. 1. – P. 1-14.

262. Mcdade J.E. Historical aspects of Q fever. In: Marrie T.J. (Ed.). Q fever // Volume I. The Disease. Boston: CRC Press; 1990. – P. 5–21.

263. Melenotte C., Loukil A., Rico A., Lepidi H., Raoult D. Blood Culture–Negative Cardiovascular Infection in a Patient With Multiple Sclerosis // Open forum infectious diseases. – US : Oxford University Press, 2019. – T. 6. – №. 10. – P. 429.

264. Melenotte C., Protopopescu C., Million M., Edouard S., Carrieri M. P. et al. Clinical features and complications of *Coxiella burnetii* infections from the French National Reference Center for Q fever //JAMA network open. – 2018. – T. 1. – №. 4. – P. 580-583.

265. Melenotte C., Gay L., Mezouar S., Bardin N., Raoult, D. et al. The sexual dimorphism of anticardiolipin autoantibodies in acute Q fever patients // Clinical Microbiology and Infection. – 2019. – T. 25. – №. 6. – P. 763-767.

266. Melenotte C., Million M., Raoult D. New insights in *Coxiella burnetii* infection: diagnosis and therapeutic update // Expert review of anti-infective therapy. – 2020. – T. 18. – №. 1. – P. 75-86.
267. Meriglier E., Sunder A., Elsendoorn A., Canoui E., Rammaert B. et al. Osteoarticular manifestations of Q fever: a case series and literature review // Clinical Microbiology and Infection. – 2018. – T. 24. – №. 8. – P. 912-913.
268. Miller H. K., Priestley R. A., Kersh G. J. Transmission of *Coxiella burnetii* by ingestion in mice // Epidemiology & Infection. – 2020. – T. 148. – P.124-138.
269. Million M., Thuny F., Bardin N., Angelakis E., Edouard, S. et al. Antiphospholipid antibody syndrome with valvular vegetations in acute Q fever // Clinical Infectious Diseases. – 2016. – T. 62. – №. 5. – P. 537-544.
270. Million M., Huny F., Richet H., Raoult D. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey // The Lancet infectious diseases. – 2010. – T. 10. – №. 8. – P. 527-535.
271. Million M., Roblot F., Carles D., d'Amato F., Protopopescu C., Carrieri, M. P. et al. Reevaluation of the risk of fetal death and malformation after Q fever // Clinical infectious diseases. – 2014. – T. 59. – №. 2. – P. 256-260.
272. Minervino A. H., Labruna M. B., Dias S. R., Costa F. B., Martins T. F et al. Typhus Group Rickettsiosis, Brazilian Amazon //Emerging infectious diseases. – 2020. – T. 26. – №. 9. – P. 2294.
273. Miranda J., Mattar S., Tous M. G. Rickettsiosis // Revista MVZ Córdoba. – 2017. – T. 22. – №. Supl. – P. 6118-6133.
274. Müller-Santos M., Koskimäki J. J., Alves L. P. S., de Souza E. M., Jendrossek D. et al. The protective role of PHB and its degradation products against stress situations in bacteria // FEMS microbiology reviews. – 2021. – T. 45. – №. 3. – P. 58.
275. Nesbit R.M., Horton J.M., Littmann L. Myocarditis, pericarditis, and cardiac tamponade associated with Rocky Mountain spotted fever // J Am Coll Cardiol. 2011. – Vol.57. -P.2453.

276. Nicholson W. L., Sonenshine D. E., Noden B. H., Brown R. N. et al. Ticks (Ixodida) // *Medical and veterinary entomology*. – Academic Press, 2019. – P. 603-672.
277. Ouyang Liu, Zhang Kun, Jie Chen, Jingfeng Wang, Hui Huang Roles of platelet-derived growth factor in vascular calcification // *Journal of cellular physiology*. – 2018. – T. 233. – №. 4. – C. 2804-2814.
278. Pak H., Lee J. H., Quinn E., Cossart P., Izard T. The antigen of 4 surface rickettsia cells uses mimicry to bind and activate vinculin // *J. Biol. With what*. – 2011. Vol. 286 (40). -P. 35096-35103.
279. Pandey S., Chaudhari D., Renjen P. N., Ahmad K. Guillain-Barre'syndrome following scrub typhus: A rare case // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2021. – V. 24. – №. 3. – P. 451.
280. Pexara A., Solomakos N., Govaris A. Q fever and seroprevalence of *Coxiella burnetii* in domestic ruminants // *Veterinaria italiana*. – 2018. – V. 54. – №. 4. – P. 265-279.
281. Phillips A., Aggarwal G. R., Mittal V., Singh G. Central and peripheral nervous system involvement in a patient with scrub infection // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2018. – T. 21. – №. 4. – P. 318.
282. Pijnacker Roan, Johan Reimerink, Lidwien A. M. Smit Arianne B van Gageldonk-Lafeber et al. Remarkable spatial variation in the seroprevalence of *Coxiella burnetii* after a large Q fever epidemic // *BMC infectious diseases*. – 2017. – T. 17. – №. 1. – P. 1-8.
283. Psaroulaki A., Mathioudaki E., Vranakis I., Chochlakis D., Yachnakis E. et al. In the Search of Potential Serodiagnostic Proteins to Discriminate Between Acute and Chronic Q Fever in Humans. Some Promising Outcomes // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2020. – T. 10. – P. 557027.
284. Radulovich S., Troyer J.M., Bayer M.S., Lau A.O., Azad A.F. Identification and molecular analysis of the gene encoding hemolysin *Rickettsia typhi* // *Infect. Immuno*. 1999. – Vol. 67 (11). – P. 6104-6108.

285. Raijmakers R. P., Koeken, V. A., Jansen, A. F., Keijmel, S. P., Roerink, M. E. et al. Cytokine profiles in patients with Q fever fatigue syndrome //Journal of Infection. – 2019. – T. 78. – №. 5. – P. 349-357.
286. Raijmakers R. P. Chronic Q fever: expert opinion versus literature analysis and consensus //Journal of Infection. – 2012. – T. 65. – №. 2. – P. 102-108.
287. Raoult D. Q fever: confusion between chronic infection and chronic fatigue //Clinical Infectious Diseases. – 2017. – T. 65. – №. 6. – P. 1054-1055.
288. Raoult D., Sexton D. J., Mitty J. Clinical manifestations and diagnosis of Q fever //uptodate. Waltham, MA: uptodate Inc. [http://www. Uptodate. Com](http://www.Uptodate.Com) (Accessed on August 11, 2022).
289. Renesto P., Samson L., Ogata H., Azza S., Fourquet P. et al. Identification of two putative rickettsial adhesins by proteomic analysis //Research in Microbiology. – 2006. – T. 157. – №. 7. – P. 605-612.
290. Revilla-Martí P., Cecilio-Irazola Á., Gayán-Ordás J., Sanjoaquín-Conde I., Linares-Vicente, et al. Acute myopericarditis associated with tickborne Rickettsia sibirica mongolitimonae //Emerging infectious diseases. – 2017. – T. 23. – №. 12. – P. 2091.
291. Rhodes S. D., Cecilio-Irazola Á., Gayán-Ordás J., Sanjoaquín-Conde I., Linares-Vicente et al. Case Report Brain Death Secondary to Rocky Mountain Spotted Fever Encephalitis. – 2017. – T. 23. – №. 12. – P. 2091.
292. Riley S.P., Guo K.S., Germanas T.M., Cordwell M.M., Chan Y.G., Martinez J. J. Rickettsia conorii autovoz protein Sca1 promotes attachment to nonphagocytic mammalian cells // Infect. Immuno. – 2010. – Vol. 78 (5). – P. 1895-1904.
293. Roch N., Epaulard O., Pelloux I., Pavese P., Brion J.P., Raoult D, et al. African tick bite fever in elderly patients: 8 cases in French tourists returning from South Africa // Clin Infect Dis. – 2008. – Vol. 47. – P.28–35.
294. Sachin K. R., Madhu Pujar S., Divya C. Central Nervous System (CNS) Manifestations in Probable Case of Rickettsial Infections in Children in Central Karnataka //Asian Journal of Research in Infectious Diseases. – 2019. – P. 1-5.

295. Sachs N., Yafit Atiya-Nasagi, Adi Beth-Din, Itzhak Levy, Shalom Ben-Shimol, et al. Chronic Q Fever Infections in Israeli Children //The Pediatric infectious disease journal. – 2018. – T. 37. – №. 3. – P. 212-217.
296. Sahana M. A Study on Common Microbial Agents, their Characteristics and Immunological Response in patients presenting with Fever : dis. – Madras Medical College, Chennai, 2020.
297. Sahni A., Fang R., Sahni S. K., Walker, D. H. Pathogenesis of rickettsial diseases: pathogenic and immune mechanisms of an endotheliotropic infection //Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. – 2019. – T. 14. – P. 127-152.
298. Sahni S.K., Kiriakidi S., Kolon M.P., Sakhno A., Silverman D.D. Selective activation of signal converter and transcription activator (STAT) of STAT1 and STAT3 proteins in human endothelial cells infected with *Rickettsia rickettsii*. *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – Vol. 15. -P. 303-304.
299. Santamaría-Arza C., Reyes-Gómez C., Reyes-Hernández U., López-Cruz K., López-Días G., A. et al. Rickettsiosis conceptos básicos //Salud Jalisco. – 2018. – T. 5. – №. 2. – P. 113-121.
300. Santos R. C. C., Mega C. V., Esteves F., Vala H., Coelho C., Mesquita et al. A One Health Perspective on Q Fever: Part //Global Applications of One Health Practice and Care. – 2019. – P. 174.
301. Saravanan P., Nagaraj M. V., Somashekhar C. Rickettsial fever in tertiary care hospital in rural Bengaluru: Clinical profile and complications //Indian Journal of Child Health. – 2020. – T. 7. – №. 9. – P. 385-387.
302. Schmidt W. P., Devamani C. S., Elangovan D., Alexander N., Rose W., et al. Clinical characteristics of and antibody response to spotted fever group rickettsial infections in South India: case series and serological cohort study // Tropical Medicine & International Health. – 2021. – T. 26. – №. 12. – P. 1616-1623.

303. Schoffelen T., Schoffelen T., Bleeker-Rovers C. P., Amara A. B., van Der Meer, J. W. M., Netea et al. Intact interferon- $\gamma$  response against *Coxiella burnetii* by peripheral blood mononuclear cells in chronic Q fever // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2017. – T. 23. – №. 3. – P. 209. - 215.
304. Sekeyová Z., Danchenko M., Filipčík P., Fournier P. E. Rickettsial infections of the central nervous system // *plos neglected tropical diseases*. – 2019. – T. 13. – №. 8. – P. 7469.
305. Seshadri R., Paulsen I.T., Eisen J.A. Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii* // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100. P. 5455–5460.
306. Thompson C.C., Chimetto L., Edwards R. A., Swings J., Stackebrandt E., et al. Microbial genomic taxonomy // *BMC Genomics*. - 2013. - Vol. 14. - P. 913-917.
307. Shpynov S. N., Fournier P. E., Pozdnichenko N. N., Gumenuk A. S., Skiba A. A. New approaches in the systematics of rickettsiae // *New microbes and new infections*. – 2018. – T. 23. – C. 93-102.
308. Silva JT, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Foz ER, Portillo A, Oteo JA, et al. Tickborne lymphadenopathy complicated by acute myopericarditis, Spain // *Emerg Infect Dis*. – 2015. – Vol. 2. – P.2240–2422.
309. Sobotta K., Hillarius K., Jimenez P. H., Kerner K., Heydel C., et al. Interaction of *Coxiella burnetii* strains of different sources and genotypes with bovine and human monocyte-derived macrophages // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2018. – T. 7. – P. 543.
310. Song J., Hu X., Li X., Chen Y., Yan X. et al. *Rickettsia burneti* and *Brucella melitensis* co-infection: a case report and literature review // *BMC microbiology*. – 2021. – T. 21. – №. 1. – P. 1-5.
311. Špitalská E., Boldišová E., Palkovičová K., Sekeyová Z., Škultéty Ľ. et al. Case studies of rickettsiosis, anaplasmosis and Q fever in Slovak population from 2011 to 2020 // *Biologia*. – 2021. – P. 1-8.

312. Straily A., Stuck S., Singleton Jr, J., Brennan S., Marcum S. et al. Antibody titers reactive with *Rickettsia rickettsii* in blood donors and implications for surveillance of spotted fever rickettsiosis in the United States // *The Journal of infectious diseases*. – 2020. – T. 221. – №. 8. – P. 1371-1378.
313. Tagesu T. Q Fever in Small Ruminants and its Public Health Importance // *Dairy and Vet Sci J*. – 2019. – T. 9. – №. 1. – P. 1-10.
314. Tan C.K., Owens L. Infectivity, transmission and 16S rRNA sequencing of a rickettsia, *Coxiella burnetii* sp. Nov., from the freshwater crayfish *Cherax quadricarinatus* // *Dis. Aquat. Organ.* - 2000. - Vol. 41, N 2. - P. 115–122.
315. Tandberg J., Lagos L., Ropstad E., Smistad G., Hiorth M., et al. Chitosan coated extracellular vesicles as an adjuvant for immunization against salmonid rickettsial septicemia in an adult zebrafish model // *Journal of Extracellular Vesicles*. – 2018. – T. 7. – C. 115-116.
316. Tekin S., Gözaydın A., Öztürk A. B. A case of mediterranean spotted fever misdiagnosed as drug allergy // *Asthma Allergy Immunology*. – 2018. – T. 16. – №. 1. – C. 50-52
317. Todkill D., Fowler T., Hawker J. I. Estimating the incubation period of acute Q fever, a systematic review // *Epidemiology & Infection*. – 2018. – T. 146. – №. 6. – P. 665-672.
318. Tomaiuolo S., Lagos L., Ropstad E., Smistad G., Hiorth M. et al. Phylogeography of Human and Animal *Coxiella burnetii* Strains: Genetic Fingerprinting of Q Fever in Belgium // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2021. – T. 10. – P. 940.
319. Velaskar Y., Kotekar A. Diagnosis of a Fatal Rickettsial Infection in a 44-Year-Old Male // *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. – 2019. – T. 13. – №. 7. – P. 647-653.
320. Vranakis I., Kokkin S., Yachnakis E., Tselentis Y., Chochlakis D. et al. Q fever in Greece: Findings of a 13 years surveillance study // *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. – 2020. – T. 69. – P. 101340.



321. Waelbers V., Desmet S., De Munter P., Van Loon J. Vertebral Osteomyelitis or Infected Abdominal Aortic Endograft? A Rare Case of Q Fever // *Annals Of Vascular Surgery*. – 2020. – T. 67. - P. 568.-573.
322. Walker D. H. The pathogenesis and pathology of the hemorrhagic state in viral and rickettsial infections // *CRC Handbook of Viral and Rickettsial Hemorrhagic Fevers*. – CRC Press, 2019. – C. 9-46.
323. Walker D. H., Crawford C. G., Cain B. G. Rickettsial infection of the pulmonary microcirculation: the basis for interstitial pneumonitis in Rocky Mountain spotted fever // *Human pathology*. – 1980. – T. 11. – №. 3. – P. 263-272.
324. Walker D.H., Hudnell S.D., Sinyavsky V.K., Fink H.M. 1999. Immunohistochemical diagnosis of rickettsiosis smallpox based on monoclonal antibodies: macrophages are the main target // *Mod Pathol*. 2016. – Vol. 12. – P. 529–533.
325. Walker D.H., Popov V.L., Feng H.M. Creation of a new model of endothelial rickettsiosis mice of the typhus group: evidence of the critical role of gamma interferon and CD8 T-lymphocytes // *Laboratory. Invest*. – 2000. – Vol. 80 (9). – P. 1361–1372.
326. Walker D.H., Olano J.P., Eng H.M. The critical role of cytotoxic T-lymphocytes in the immune clearance of rickettsiosis infection // *Infect. Immuno*. – 2001. – Vol. 69 (3). - P. 1841-1846.
327. Walker T.S. Rickettsian interactions with human endothelial cells in vitro: attachment and penetration // *Infect. Immunol*. – 1984. – Vol. 44 (2). – P. 205-210.
328. Walker T.S., Winkler H.H. Penetration of *Rickettsia prowazeki* into cultured mouse fibroblasts (L-cells) // *Infect. Immuno*. – 1978. – Vol. 22 (1) – P. 200-208.
329. Weisburg W.G., Dobson M.E., Samuel J.E. et al. Phylogenetic diversity of rickettsiae // *J. Bacteriol*. - 1989. - Vol. 171. - P. 4202–4206.
330. Whitworth T., Popov V.L., Yu. XJ, Walker D.H., Bouye D.H. Expression of the *pld* or *tlc* *Rickettsia prowazekii* gene in the Typhimurium *Salmonella enterica* server mediates phagosomal output // *Infect. Immuno*. – 2005. – Vol. 73 (10) – P. 6668-6673.
331. Wilson P.A., Tierney L., Lai K., Graves S. Queensland tick typhus: three cases with unusual clinical features // *Intern Med J*. – 2013. – Vol. 43. – P. 823–825.

332. Young M. R. Endothelial cells in the eyes of an immunologist // *Cancer immunology, immunotherapy*. – 2012. – T. 61. – №. 10. – P. 1609-1616.
333. Zaki S. R., Alves V. A. F., Hale G. L. Non-hepatotropic viral, bacterial, and parasitic infections of the liver // *Macswen's Pathology of the Liver E-Book*. – 2017. – P. 415.
334. Zammitt N., O'Brien A. *Essentials of Kumar and Clark's Clinical Medicine E-Book*. – Elsevier Health Sciences, 2021.
335. Zeng Z., Wang C., Liu C., Wang B., Meng X., Chen Y. et al. Follow-up of a *Rickettsia felis* encephalitis: Some new insights into clinical and imaging features // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – T. 104. – P. 300-302.