

На правах рукописи

Дубовикова Татьяна Анатольевна

**НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И СОСТОЯНИЕ  
СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ  
ФОРМАХ РОЖИ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Ратникова Людмила Ивановна**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
**Краснова Елена Игоревна**  
(Новосибирский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней)

доктор медицинских наук, профессор  
**Сафонов Александр Дмитриевич**  
(Омская государственная медицинская академия, заведующий кафедрой инфекционных болезней)

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (г. Уфа)

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г. в \_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Н.Г. Патурина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Рожь как вариант стрептококковых заболеваний группы А чрезвычайно распространена в современном мире и является одной из актуальных медико-социальных проблем здравоохранения [Храмцов М.М., 2000; Еровиченков А.А., 2003; Васильева Н.Г., 2006; Ратникова Л.И., Жамбурчинова А.Н., Лаврентьева Н.Н., 2006; Брико Н.И., 2006; Жаров М.А., 2007; Ковтун Э.Н., 2008; Краснова Е.И., 2010; Шип С.А., Ратникова Л.И., 2012; Celestin R., Brown J., Kihiczaket G. et al., 2007; Godoy J.M.P., PhD M.D., Massari P.G., 2010; Linder A., Johansson L., Thulin P. et al., 2010].

По данным многих авторов, последние десятилетия связаны с увеличением удельного веса геморрагических форм болезни [Еровиченков А., Брико Н., Горобченко А., 2004; Жаров М.А., 2007; Козлова Л.С., 2008].

Представляет значительный научный и практический интерес изучение состояния тромбоцитарного, прокоагулянтного звеньев, фибринолитической системы у больных с геморрагическими формами данного заболевания. Следует отметить, что, несмотря на несомненные успехи, достигнутые в изучении роли гемостаза в патогенезе рожь, причины развития регионарных проявлений геморрагического синдрома у больных рожь до конца не ясны [Черкасов В.Л., 1986; Бабакулиева Т.Х., 1987; Фазылов В.Х., 1996; Шабалина О.Ю., 2002; Еровиченков А.А., 2003; Загидуллина А.И., 2005; Митрофанова М.Ю., 2010]. Дискуссионными остаются многие моменты патогенеза.

Особое внимание исследователей в течение ряда лет привлекает оксид азота (NO), выполняющий функции одного из универсальных регуляторов физиологических биохимических процессов. Большое число внутриклеточных мишеней для монооксида азота оставляет открытым вопрос о его участии в патогенезе рожь. Данные о динамике стабильных метаболитов NO при рассматриваемой форме стрептококковой инфекции относительно малочисленны и свидетельствуют о неоднозначности полученных результатов [Шеберстова Н.Б., 2006; Жаров М.А., 2007]. Таким образом, возникла необходимость и представляется перспективным проведение целенаправленных комплексных исследований по выяснению роли оксида азота в развитии рожь. Множество исследований о роли NO в физиологических

и патологических условиях указывают на участие этой сигнальной молекулы в регуляции свертывания крови [Марков Х.М., 2001; Ignarro L.J., Cirino G., Casini A. et al., 1999; Upmacis R.K., Shen H., Benguigui L.E. et al., 2011; Jones C.I., Barret N.E., Moraes L.A. et al., 2012]. До настоящего времени участие оксида азота в механизмах развития геморрагического синдрома при роже целенаправленно не изучалось.

Таким образом, перспектива решения медицинских задач, связанных с проблемой рожи, заключается в совершенствовании клинической диагностики, раннем определении клинической формы болезни с целью дальнейшей оптимизации терапевтического воздействия. В связи с этим новые исследования в данном направлении являются актуальными и имеют практическую значимость.

**Цель исследования.** Выявить спектр изменений в системе гемостаза у больных геморрагическими формами рожи, интенсивность нитроксидергических процессов у данной группы пациентов и разработать критерии раннего прогноза клинического варианта заболевания.

#### **Задачи исследования**

1. Выявить современные клинические особенности геморрагических форм рожи.

2. Исследовать функциональные изменения в системе гемостаза на сосудисто-тромбоцитарном, плазменно-коагуляционном уровнях, а также в совокупности реакций противосвертывания (физиологические антикоагулянты и фибринолитический механизм) у пациентов с геморрагическими проявлениями в динамике заболевания.

3. Изучить особенности эндогенной экспрессии оксида азота у больных с эритематозно-геморрагической и буллезно-геморрагической рожей в острый период и период ранней реконвалесценции.

4. Изучить прогностическое значение эпидемиологических и клинико-лабораторных данных, разработать математическую модель многофакторного анализа для определения наиболее вероятной формы течения местного патологического процесса с первых дней болезни.

**Научная новизна.** На современной методической основе дана комплексная характеристика системы гемостаза у больных геморрагическими

формами рожи: впервые определены однонаправленные изменения, которые характеризуют затянувшуюся гиперкоагуляционную фазу латентно протекающего синдрома диссеминированного микротромбообразования.

Получены новые сведения, детализирующие роль дисфункции и дизрегуляции эндотелия, в дополнение к существующим представлениям о патогенезе местного геморрагического синдрома: повышение активности фактора Виллебранда наряду с гиперпродукцией оксида азота с тенденцией к его угнетению в случае тяжелого течения буллезно-геморрагической рожи.

Настоящая работа является первым научным исследованием по изучению сопряженности двух биорегуляторных систем: свертывающей и нитроксидергической при различных клинических проявлениях рожи.

Расширено и конкретизировано представление о роли системы «L-аргинин-оксид азота» при роже. Установлено важное в прогностическом отношении значение показателей стабильных метаболитов оксида азота в развитии тяжелой буллезно-геморрагической формы болезни.

На основании дискриминантного анализа предложена модель прогнозирования клинической формы болезни.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена системностью исследовательских процедур и применением современных способов статистической обработки информации.

**Практическая значимость работы.** Результаты исследования служат научным обоснованием для возможности использования детекции показателей обмена оксида азота и развернутой коагулограммы в клинической практике. Полученные сведения позволяют эффективно оценить течение рожи с целью полноценной диагностики и оптимизации терапевтического воздействия. Выявлены наиболее информативные гемостазиологические показатели: повышенный уровень фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, замедление фибринолитической активности, гиперагрегация (индуцированная АДФ, коллагеном) и нарушение тромбоцитарной секреции кровяных пластинок, повышенная активность фактора Виллебранда. Показана целесообразность исследования данных параметров в динамике заболевания. Определение продукции оксида азота носит диагностическую и прогностическую значимость. Показано, что отсутствие значимого увеличения,

а также снижение показателей уровня метаболитов окиси азота ниже физиологических значений в острый период болезни может указывать на развитие тяжелой буллезно-геморрагической формы рожи с персистенцией возбудителя в очаге поражения.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Выявлено достоверное увеличение частоты регистрации распространенного процесса, тяжелого и осложненного течения заболевания с преобладанием в клинике выраженных воспалительных изменений со стороны регионарных лимфатических узлов и гемограммы у пациентов с геморрагическими формами.

2. Установлено, что умеренная гиперпродукция метаболитов оксида азота в остром периоде болезни является адекватной реакцией на воспалительный процесс, отсутствие же увеличения показателя является неблагоприятным в прогностическом отношении фактором.

3. Преимущественное значение в развитии местного геморрагического синдрома при роже имеет повышение активности фактора Виллебранда, умеренная гиперазотооксидемия с проявлением тенденции к угнетению метаболизма оксида азота при тяжелых случаях буллезно-геморрагического процесса наряду с латентно протекающим синдромом диссеминированного микротромбообразования.

4. Определены параметры, позволяющие определить вероятную форму рожи в первые дни болезни, а именно: пол, срок госпитализации, кратность, локализация, степень тяжести по интоксикации, скорость оседания эритроцитов, отдельные показатели коагулограммы и суммарная концентрация метаболитов оксида азота; разработана математическая модель прогнозирования характера местных изменений.

**Апробация.** Материалы диссертации доложены и обсуждены на научных конференциях молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Санкт-Петербург, 2008, 2009, 2011), на VI, VII, VIII итоговых практических конференциях молодых ученых Челябинской государственной медицинской академии (Челябинск, 2008, 2009, 2010), представлены на I и III Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2009, 2011).

Апробация диссертации состоялась 10.02.2012 г. на совместном заседании кафедр инфекционных болезней, внутренних болезней и военно-полевой терапии Челябинской государственной медицинской академии.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты проведенных исследований внедрены в работу IV инфекционного отделения Городской клинической больницы № 8 г. Челябинска. Научные выводы и практические рекомендации включены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней Челябинской государственной медицинской академии.

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 17 научных работ, из них 3 статьи – в ведущих рецензируемых журналах, рекомендуемых для публикаций основных результатов исследований.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 151 странице, иллюстрирована 13 рисунками и 28 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 180 источников, из них 116 отечественных и 64 зарубежных авторов.

**Личный вклад автора.** Материал диссертации собран, обработан и проанализирован лично автором.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Челябинской государственной медицинской академии (протокол № 1 от 14.09.2010).

Под наблюдением находились 122 пациента с диагнозом «рожа», поступившие на стационарное лечение в специализированное инфекционное отделение Городской клинической больницы № 8 г. Челябинска. В данную работу включались больные в возрасте от 18 до 65 лет с клинически подтвержденным диагнозом эритематозной, эритематозно-геморрагической и буллезно-геморрагической рожи [Черкасова В.Л., 1986].

Критериями исключения были следующие состояния: возраст менее 18 и более 65 лет; наличие декомпенсированной соматической патологии; системные болезни соединительной ткани, аутоиммунные заболевания; хроническая сердечная недостаточность выше IIa степени; отягощенный наследственный анамнез по тромбозам; наличие тромботических событий в

анамнезе; варикозная болезнь вен нижних конечностей с проявлением хронической венозной недостаточности 2 и более степени по международной классификации CEAP; прием препаратов, влияющих на гемостаз; злокачественные новообразования на момент исследования и в анамнезе менее 5 лет; отказ от участия в исследовании.

Для реализации научной работы, согласно цели и задачам, были сформированы группы наблюдения. В I группу были включены пациенты с эритематозно-геморрагической формой рожи (54 человека), II группу составили 38 человек с буллезно-геморрагическими проявлениями в местном статусе. Для оценки степени достоверности полученных данных, были выделены также дополнительные группы: III – 30 заболевших эритематозной формой рожи; IV (референтная) – 22 человека из группы условно-здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с учетом критериев исключения.

Лабораторное обследование включало оценку общеклинических и биохимических тестов. Определение уровня лейкоцитов и тромбоцитов, а также остальных параметров, составляющих общий анализ крови, осуществлялось в венозной крови на автоматическом анализаторе. Лейкоцитарную формулу и СОЭ выражали с помощью широко апробированных общепринятых диагностических методов.

Уровень продукции эндогенного оксида азота в организме оценивали по концентрации конечных стабильных метаболитов - нитритов ( $\text{NO}_2$ ), нитратов ( $\text{NO}_3$ ) – и их суммарному содержанию ( $\text{NO}_x$ ). Использовали метод Н.Л. Емченко и др. (1994) в модификации Э.Н. Коробейниковой (2001).

Исследование гемостазиологических параметров включало определение: активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) по методу З.С. Баркагана; протромбинового времени с выражением результата в виде международного нормализованного отношения (МНО); тромбинового времени (ТВ) по Biggs и Macfarlane; содержания фибриногена по Клауссу; активности антитромбина III (АТ III) по З.С. Баркагану; Хагеман ( $\text{XII}_a$ ) – зависимого фибринолиза ( $\text{XII}_a$ -ЗФ) по А.Г. Архипову и Г.Ф. Еремину; спонтанного эуглобулинового фибринолиза (ЭФ) по Kowarzik, Vuluck; фибрин-мономерных комплексов (РФМК) по Е.А. Елыкомову и А.П. Момоту; активности фактора Виллебранда (vWF) по Evans и Osten, в модификации

Б. Ф. Архипова, Л. З. Баркагана, Л. В. Марамзиной (1982). Агрегацию тромбоцитов, индуцированную адреналином (2,5 мкМ), аденозиндифосфатом (АДФ; 0,5 мкМ) и коллагеном (2 мг/мл) определяли турбидиметрическим методом G.V.R. Born.

Выше обозначенные исследования проводились в острый период (2 – 5 день) и на этапе ранней реконвалесценции (10 – 12 день болезни).

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS Statistics 12.01. Описательную статистику количественных переменных выражали в виде среднего, стандартной ошибки и 95 % доверительного интервала. Для оценки различий между группами в количественных признаках использовали непараметрические методы. Для сравнения распределений более чем двух независимых групп наблюдений применяли ранговый критерий Краскела-Уоллеса, тест Манна-Уитни. Проверка гипотез о различиях количественных переменных во времени внутри исследуемых выборок (кроме контрольной) проводилась с помощью критерия знаковых рангов Уилкоксона. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными (%) частотами. Для проверки значимости связи между двумя категориальными переменными использован критерий Хи-квадрат Пирсона. Мерой связи признаков считали коэффициент сопряженности. При проведении всех видов статистического анализа нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости  $< 0,05$ . Множественный регрессионный анализ использовали для изучения статистически значимого влияния нескольких независимых переменных на зависимую переменную. Дискриминантный анализ применяли для выделения групп объектов, имеющих близкие параметры распределения и проверки гипотезы о правильности включения пациентов в ту или иную группу. Также с целью определения взаимосвязи между переменными и сокращения их числа, проводился факторный анализ [Сергиенко В.И., Бондарев И.Б., 2000; Каримов Р.Н., 2002; Герасимов А.Н., 2007].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате решения первой задачи диссертационной работы были выявлены клинические особенности геморрагических форм рожи. Отмечены статистически значимые различия в оценке распространенности

патологического очага ( $p = 0,003$ ): при геморрагической форме (особенно при буллезно-геморрагической) достоверно чаще встречалось поражение 2–3 смежных областей в сравнении с эритематозным вариантом заболевания, где основную часть составляет локализованный процесс. При геморрагических формах значительно меньше процент регистрации рецидивирующего течения в сравнении с эритематозной рожей,  $p = 0,03$ . Достоверно чаще регистрируются тяжелые случаи заболевания у пациентов с геморрагическим синдромом в очаге поражения (до 71,1 %), у больных III группы – только в 10 % случаев. Течение буллезно-геморрагических форм ассоциировано с тенденцией к более поздним срокам появления эритемы (2–3 день болезни). Достоверно чаще происходит вовлечение в воспалительный процесс регионарных лимфатических узлов при геморрагических формах (до 79 %) в сравнении с эритематозной (57 %), при этом чаще такие явления, как периаденит и лимфангоит регистрируются у больных с буллезным поражением и местным геморрагическим синдромом ( $p = 0,011$ ). Также статистическое подтверждение получил факт большей частоты осложненного течения заболевания среди пациентов, страдающих буллезно-геморрагической рожей (23,7 %) в сравнении с эритематозно-геморрагической (9,3 %),  $p = 0,037$ . В группе больных с эритематозной формой осложнения не регистрировались. Воспалительная реакция в гемограмме больных I и II групп статистически значимо превышала аналогичные показатели пациентов без геморрагий и булл в местном статусе.

Интерпретация коагулограммы больных геморрагическими формами рожи продемонстрировала наличие подострого синдрома диссеминированного микротромбообразования, протекающего латентно с затяжной фазой гиперкоагуляции.

Для клинических форм рожи характерным являлось развитие гиперагрегации тромбоцитов в острый период заболевания на фоне общего достоверного снижения уровня тромбоцитов (табл. 1). Это находит подтверждение в повышенной спонтанной агрегационной активности у пациентов в сравнении с референтной группой (здоровые лица) и в выраженной гиперагрегации на действие АДФ и коллагена, высвобождающихся из поврежденного эндотелия. Также было установлено наличие секреторной недостаточности по характерному отсутствию второй волны агрегации

тромбоцитов у пациентов с геморрагическими формами в сравнении с эритематозной. Этот факт находит согласование с отдельными работами [Еровиченков А.А., 2003; Митрофанова М.Ю., 2008, 2010].

Таблица 1

**Уровень тромбоцитов в группах наблюдения  
( $M \pm m$ , 95 % доверительный интервал - ДИ)**

Группа	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	
	$M \pm m$	ДИ
I (n = 54)	216,6 $\pm$ 11,8	192,6 ... 240,5
II (n = 38)	211,6 $\pm$ 9,98	191,6 ... 231,6
III (n = 30)	256,8 $\pm$ 19,9 *; **	216,1 ... 297,5
IV (n = 22)	258,7 $\pm$ 18,8 ***; ****	218,4 ... 302,1

Примечание. Значимость различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей: \* – между группами I – III; \*\* II – III, \*\*\* I – IV, \*\*\*\* II – IV.

Участие адгезивных агентов эндотелия в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе является мало изученным при роже. В настоящем исследовании проведена оценка активности фактора фон Виллебранда (vWF) при геморрагических формах рассматриваемого заболевания (табл. 2).

Таблица 2

**Активность фактора Виллебранда у больных рожей, %  
( $M \pm m$ , 95 % доверительный интервал - ДИ)**

Группа	Период	Виллебранд-индуцированная агрегация		Значимость
		$M \pm m$	ДИ	
I n = 54	1	207,9 $\pm$ 6,5	196,2 ... 217,0	p (1) I-II = 0,037 p (1) I-III > 0,05 p (1) II-III = 0,045 p (1) I-IV = 0 p (1) II-IV = 0 p (1) III-IV = 0
	2	197,3 $\pm$ 6,7	188,2 ... 204,4	
II n = 38	1	221,0 $\pm$ 6,16	208,4 ... 233,6	
	2	209,8 $\pm$ 4,88	199,6 ... 220,0	
III n = 30	1	206,7 $\pm$ 5,18	194,0 ... 221,8	
	2	195,4 $\pm$ 9,8	174,8 ... 216,0	
IV n = 22	1	97,5 $\pm$ 6,9	83,1 ... 111,9	
	2	–	–	

Примечания: период 1 – исследование в острый период болезни, период 2 – исследование в период ранней реконвалесценции.

Активность vWF при буллезно-геморрагической форме рожи (II группа) в 2,3 раза больше по сравнению с контрольной (IV) и на 6 % значительнее, чем

при эритематозной форме (III). В периоде ранней реконвалесценции сохранялась повышенная Виллебранд-индуцированная агрегация с тенденцией к восстановлению показателей, но не возвращающихся к контрольным значениям.

Выявлены признаки гиперкоагуляции на уровне плазменно-коагуляционного гемостаза. Было определено достоверное укорочение АПТВ (1 фаза свертывания) у пациентов со всеми формами рожи:  $p(1)_{I-IV} = 0,006$ ;  $p(1)_{II-IV} = 0,016$ ;  $p(1)_{III-IV} = 0,009$ . Изменение данного показателя в динамике не получило математического подтверждения. Значимых изменений в оценке 2 этапа свертывания (МНО) в настоящем исследовании выявлено не было.

Гиперфибриногенемия достоверно наблюдалась при всех формах рожи с наибольшей выраженностью при геморрагических вариантах болезни, особенно при буллезно-геморрагическом характере изменений в патологическом очаге (табл. 3).

Таблица 3

**Оценка коагуляционного потенциала по 3 фазе свертывания (тромбиновое время (с), фибриноген (г/л);  $M \pm m$ , 95 % ДИ)**

Группа	Период болезни	Тромбиновое время		Фибриноген	
		$M \pm m$	ДИ	$M \pm m$	ДИ
I n = 54	1	$16,0 \pm 0,63$	14,8 ... 17,3	$7,7 \pm 0,5$	6,6 ... 8,7
	2	$17,6 \pm 1,0$	15,5 ... 19,7	$5,8 \pm 0,43$	4,9 ... 6,7
II n = 38	1	$15,7 \pm 0,78$	14,1 ... 17,3	$10,3 \pm 0,84$	8,6 ... 12,1
	2	$18,1 \pm 0,9$	16,3 ... 20,0	$6,1 \pm 0,54$	5,0 ... 7,2
III n = 30	1	$14,0 \pm 0,58$	12,8 ... 15,3	$4,9 \pm 0,5$	3,8 ... 6,0
	2	$14,9 \pm 0,35$	10,4 ... 19,3	$3,5 \pm 0,67$	2,5 ... 3,9
IV n = 22	1	$15,4 \pm 0,25$	14,9 ... 16,0	$2,5 \pm 0,13$	2,2 ... 2,8
	2	—	—	—	—

Примечание: период 1 – исследование в острый период, период 2 – исследование в период ранней реконвалесценции.

Увеличение уровня фибриногена по сравнению с уровнем здоровых лиц в группе эритематозно-геморрагической рожи (I) было в 3 раза, при буллезно-геморрагической форме (II) – более чем в 4 раза, и в 2 раза при эритематозном процессе (III группа). Также статистически значимыми были изменения этого показателя во времени только среди пациентов с геморрагическим синдромом в

области поражения. Отмечается тенденция к снижению данного критерия в периоде ранней реконвалесценции без полного восстановления.

О состоянии естественной антикоагулянтной системы судили по активности АТ III. Математическая обработка полученных количественных переменных по острому периоду рожки позволила выявить статистически значимое снижение активности данного естественного антикоагулянта в группе пациентов с эритематозно-геморрагической формой болезни ( $86,5 \% \pm 3,1 \%$ ) по сравнению с контролем ( $100,5 \% \pm 2,76 \%$ ), а также группами с буллезно-геморрагическим (II) и эритематозным (III) процессами. При буллезно-геморрагических изменениях в очаге рожки имелась тенденция к уменьшению показателя АТ III, но не получившего статистической значимости. Таким образом, у больных I и II совокупностей выявлены тромбогенные сдвиги. Уровень же АТ III у больных III – IV групп был сопоставим и статистически не отличался.

На этапе ранней реконвалесценции отмечалось достоверное повышение активности антитромбина III у пациентов I и II групп, более выраженное при буллезно-геморрагической форме. Данный факт может объяснить более продолжительное по времени наличие геморрагических проявлений в области очага поражения. Наши данные согласуются с немногочисленными сообщениями по этому поводу [Еровиченков А.А., 2003].

Установлено значительное замедление процессов фибринолиза у пациентов с рожкой во всех изучаемых группах. Выявленные закономерности говорят о гиперкоагуляционной направленности сдвигов, в наибольшей степени выраженных в группе пациентов с буллезно-геморрагической и эритематозно-геморрагической формами рожки (табл. 4).

В период реконвалесценции статистически значимо сохранялось угнетение фибринолиза, не достигающее уровня показателей здоровых лиц и пациентов с эритематозной формой болезни (III группа). Оценка достоверности:  $\text{ЭФ } p \text{ (I-IV, II-IV, III-IV)} < 0,001$ ;  $\text{ХП}_a\text{-ЗФ} p \text{ (I-IV, II-IV)} < 0,001$ ;  $p \text{ III-IV)} = 0,002$ .

Достоверное удлинение времени лизиса может отражать ранние этапы коагулопатии потребления. При диссеминированном внутрисосудистом

свертывании крови отмечается закономерное угнетение XIIa-3Ф, начинающееся уже в первой фазе этого процесса.

Таблица 4

**Сравнительная характеристика фибринолиза в изучаемых группах (минуты, М ± m, 95 % ДИ)**

Группа	Период болезни	ЭФ		XIIa - 3Ф	
		М ± m	ДИ	М ± m	ДИ
I n = 54	1	319,4 ± 7,1	305,0 ... 333,8	52,1 ± 4,8	42,4 ... 61,8
	2	306,8 ± 11,7	282,2 ... 331,4	30,2 ± 4,34	21,0 ... 39,3
II n = 38	1	336,8 ± 8,6	318,3 ... 355,3	70,9 ± 8,35	53,8 ... 88,1
	2	315,0 ± 12,7	297,6 ... 334,8	37,8 ± 4,2	29,0 ... 46,6
III n = 30	1	326,6 ± 12,8	300,3 ... 352,9	24,3 ± 6,64	10,0 ... 38,7
	2	311,8 ± 13,3	284,0 ... 339,5	4,2 ± 0,15	2,2 ... 6,1
IV n = 22	1	212,1 ± 8,46	194,5 ... 229,7	5,3 ± 0,5	3,2 ... 8,2
	2	—	—	—	—

Примечание: период 1 – исследование в острый период, период 2 – исследование в период ранней реконвалесценции.

Ортофенантролиновый тест был высокоинформативным во всех группах наблюдения. Выявлялось статистически значимое повышение уровня РФМК у всех пациентов, свидетельствующее о тромбинемии и активации тромбообразования. Наибольшая выраженность изменений была характерной для геморрагических форм рожи, особенно для буллезно-геморрагической альтерации кожи – 26,2 мг % ± 0,8 мг % по сравнению с контролем – 3,9 мг % ± 0,58 мг % (p < 0,001). Полного восстановления показателей до физиологического уровня не наблюдалось.

Проявления местного геморрагического синдрома при роже, вероятно, в большей степени являются следствием сосудистого повреждения ввиду особенностей факторов патогенности гемолитического стрептококка. Также склоняет к данному выводу выявленная гиперагрегация и снижение функциональной активности тромбоцитов на коллаген в сочетании с активацией фактора Виллебранда.

Учитывая обозначенную важность сосудистого повреждения, следующим этапом исследования явилось установление роли системы «L-аргинин-оксид-

азота» при данном варианте стрептококковой инфекции.

Результаты детекции уровня конечных стабильных метаболитов оксида азота обозначены в табл. 5.

Таблица 5

**Показатели экспрессии оксида азота у больных в группах наблюдения в остром периоде рожи (мкмоль/л,  $M \pm m$ , 95 % доверительный интервал)**

Группа	NO <sub>x</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>3</sub>
I (ЭГ)	21,3 ± 1 19,2 ... 23,4	6,9 ± 0,5 6,0 ... 7,8	14,8 ± 0,74 13,4 ... 16,3
II (БГ)	22,8 ± 1,1 20,6 ... 24,9	7,2 ± 0,4 6,4 ... 7,9	15,6 ± 0,9 13,9 ... 17,3
III (Э)	20,1 ± 1,1 17,9 ... 22,4	6,5 ± 0,3 5,8 ... 7,1	13,6 ± 1 11,7 ... 15,6
IV (контроль)	17,5 ± 0,6 *; ** 16,2 ... 18,8	4,0 ± 0,2*; **; *** 3,6 ... 4,4	13,4 ± 0,6 12,1 ... 14,7

Примечания: ЭГ – эритематозно-геморрагическая форма рожи; БГ – буллезно-геморрагическая форма; Э – эритематозная форма. Значимость различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей: \* - между группами I и IV; \*\* - между группами II и IV; \*\*\* - между группами III и IV.

Как видно из представленных материалов, при роже уровень нитритов, нитратов и NO<sub>x</sub> достоверно повышался по сравнению с концентрацией конечных продуктов нитроксид-молекулы у лиц контрольной группы. Проведение межгруппового сравнения обозначило статистическую значимость выявленных изменений в ранние сроки болезни: в группах I – IV -  $p = 0,005$  для суммарного значения нитратов и нитритов,  $p = 0$  для переменной «нитриты». Среди пациентов групп II – IV выявлен такой же показатель достоверности. В группах III – IV значимость определена только для нитритов ( $p = 0$ ). Степень тяжести заболевания оказывала влияние на уровень метаболитов NO. Выявлена достоверно меньшая напряженность синтеза оксида азота у больных геморрагическими формами рожи при тяжелой степени тяжести по сравнению со среднетяжелой, особенно при буллезно-геморрагическом характере очага поражения.

Заслуживает внимания выявленная тенденция к угнетению эндогенной продукции нитроксидмолекулы у пациентов II группы с тяжелой формой болезни у 29 % этих больных. При этом уровень NO<sub>x</sub> варьировал в пределах от

12 до 17 мкмоль/л. Этот показатель был сопоставим с уровнем здоровых лиц и в значительном проценте случаев имел значение меньше физиологического уровня образования метаболитов азота оксида.

Утяжеление клинического течения эритематозной формы болезни у пациентов приводило к повышению секреции NO ( $p = 0,041$ ). При легкой степени тяжести заболевания (анализ был возможен лишь среди III группы больных) показатели метаболитов оксида азота мало отличались от контроля ( $p > 0,05$ ).

При детекции сывороточного содержания NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub> и NO<sub>x</sub> в динамике заболевания выявлен факт сохранения повышенной концентрации этих показателей в периоде ранней реконвалесценции. При этом отмечена тенденция к нарастанию уровня азотооксидемии на этапе стихания клинических проявлений у больных буллезно-геморрагической формой рожи.

Принимая во внимание тот факт, что NO является одним из важнейших факторов неспецифической антиинфекционной защиты организма хозяина [Синяченко О.В., Звягина Т.В., 2001; Рябов Г.А., Азизов Ю.М., 2001; Titheradge M.A., 1999], угнетение его продукции можно считать неблагоприятным в прогностическом отношении фактором. Данные литературы находят этому подтверждение: дефицит оксида азота внутри клетки-фагоцита способствует выживанию поглощенных микроорганизмов и их размножению, что сопровождается утяжелением инфекционного процесса и его хронизацией [Бондаренко В.М., Виноградов Н.А., Малеев В.В., 1999; Покровский В.И., Виноградов Н.А., 2005].

В настоящей работе впервые представлены сведения о взаимосвязи свертывающей системы крови и нитроксидагических процессов при роже.

Математическая зависимость показателей гемостазиограммы и метаболитов обмена азота оксида была выявлена только у пациентов с эритематозной формой рожи. Данное положение объясняется тем, что в этой группе больных четко была определена умеренная гиперазотооксидемия, выраженная в равной степени в остром периоде и на этапе ранней реконвалесценции. При этом уровень метаболитов окиси азота соотносился со степенью тяжести в прямой зависимости.

Использование в данной диссертационной работе методов

дискриминантного и факторного анализа позволило установить параметры, определяющие отношение пациента к группе эритематозного, эритематозно-геморрагического или буллезно-геморрагического процессов при роже. Таковыми являлись следующие признаки: пол, срок госпитализации от начала заболевания, кратность, локализация, степень тяжести по интоксикации, скорость оседания эритроцитов, отдельные показатели коагулограммы (активированное парциальное тромбопластиновое время, растворимые фибрин-мономерные комплексы) и суммарная концентрация метаболитов оксида азота. Уравнения, составленные с использованием ненормированных коэффициентов канонической дискриминантной функции, могут дать представление об отнесении больного к той или иной группе уже в первые дни болезни.

$$F_1(x) = -8,275 + 0,616 \times \text{пол} + 0,293 \times \text{день госпитализации} - 0,787 \times \text{кратность} + 0,053 \times \text{локализация} + 0,947 \times \text{тяжесть} + 0,099 \times \text{температура} - 0,018 \times \text{СОЭ} + 0,066 \times \text{АПТВ} + 0,065 \times \text{РФМК} + 0,092 \times \text{NO}_x.$$
$$F_2(x) = -0,333 + 0,602 \times \text{пол} + 0,061 \times \text{день госпитализации} + 0,437 \times \text{кратность} + 0,212 \times \text{локализация} - 0,161 \times \text{тяжесть} - 0,047 \times \text{температура} - 0,029 \times \text{СОЭ} + 0,031 \times \text{АПТВ} - 0,058 \times \text{РФМК} + 0,047 \times \text{NO}_x.$$

Возможность такого прогнозирования позволит выбрать подходящую лечебную тактику в коррекции имеющихся патологических проявлений и контролировать исход патологического процесса. Это, несомненно, представляет практический интерес.

Таким образом, полученные в настоящей работе результаты свидетельствуют об участии и важной роли нитроксидергической системы в патогенезе рожи. Кроме того, детализирована и уточнена роль системы гемостаза как одного из причинных механизмов патологических изменений в местном статусе при данном заболевании. Исследование также представляет статистическую взаимосвязь рассматриваемых биорегуляторных систем по отдельным параметрам, а также возможность применения полученных сведений в практическом здравоохранении.

## **ВЫВОДЫ**

1. Установлены различия в клиническом течении рожи в зависимости от наличия или отсутствия местного геморрагического синдрома в очаге поражения. У пациентов с геморрагическими формами выявлено достоверное

увеличение частоты регистрации распространенного процесса, тяжелого и осложненного течения заболевания с преобладанием в клинике выраженных воспалительных изменений со стороны регионарных лимфатических узлов и гемограммы.

2. При геморрагических формах рожи имеет место синдром диссеминированного микротромбообразования, протекающий латентно. Отличительной особенностью этого проявления является затяжная гиперкоагуляционная фаза. Выраженность изменений зависит от формы и степени тяжести рожи.

3. Определено участие системы «L-аргинин-оксид азота» в патогенезе рожи. При эритематозной форме определена умеренная гиперазотооксидемия, выраженная в равной степени в остром периоде и на этапе ранней реконвалесценции. Уровень метаболитов окиси азота в данном случае соотносится со степенью тяжести в прямой зависимости.

4. Геморрагическая рожа характеризуется в целом умеренным повышением уровня нитратов, нитритов и их суммарной концентрации. Тяжелое течение буллезно-геморрагической рожи не сопровождается гиперпродукцией оксида азота. На этапе стихания клинических проявлений – тенденция к нарастанию азотооксидемии у данной группы пациентов.

5. У пациентов с эритематозной формой болезни с помощью регрессионного анализа выявлена сопряженность показателей гемостазиограммы (фибриногена, ЭФ и XII-ЗФ, РФМК) и концентрации конечных стабильных метаболитов оксида азота.

6. В развитии местного геморрагического синдрома при роже преимущественное значение определено в изменении проницаемости и дисфункции эндотелия (повышение активности фактора Виллебранда, признаки умеренного повышения синтеза NO с проявлением тенденции к угнетению метаболизма оксида азота при тяжелых случаях буллезно-геморрагического процесса).

7. На основании дискриминантного анализа предложена математическая модель и параметры, позволяющие прогнозировать вероятную форму рожи в первые дни болезни (пол, срок госпитализации, кратность, локализация, степень тяжести по интоксикации, скорость оседания эритроцитов, АПТВ,

РФМК и суммарная концентрация метаболитов оксида азота).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью полноценной диагностики и оптимизации проводимых лечебных мероприятий в план обследования больных необходимо включать гемостазиологический мониторинг. Наиболее информативными показателями коагулограммы являются: уровень фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, фибринолитическая активность, агрегационная функция тромбоцитов (индуцированная АДФ, коллагеном), активность фактора Виллебранда. Исследование данных параметров необходимо проводить в динамике.

2. Целесообразно включать в обследование больных определение уровня нитритов, нитратов и их суммарной концентрации. Гиперпродукция указанных метаболитов расценивается как адекватная реакция на воспалительный процесс. Отсутствие же значимого увеличения, а также снижение данных показателей ниже физиологической границы в острый период болезни может являться неблагоприятным фактором (вероятно развитие тяжелой буллезно-геморрагической формы рожи с персистенцией возбудителя в очаге поражения и замедлением репарации).

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Ратникова Л.И., **Дубовикова Т.А.** Продукция оксида азота у больных с геморрагическими формами рожи // **Эпидемиология и инфекционные болезни.** – 2011. – № 3. – С. 26-29, автора – 0,25 п.л.

2. Ратникова Л.И., **Дубовикова Т.А.**, Шип С.А., Жамбурчинова А.Н. Гендерные особенности рожи // **Эпидемиология и инфекционные болезни.** – 2011. – № 4. – С. 36-40, автора – 0,2п.л.

3. Ратникова Л.И., **Дубовикова Т.А.** Оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных геморрагическими формами рожи // **Журнал инфектологии.** – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 53-57, автора – 0,3п.л.

4. **Дубовикова Т.А.** Современные тенденции клинического течения рожи как формы первичной стрептококковой инфекции // **Дальневосточный журнал инфекционной патологии.** – 2011. – № 18. – С. 106-109, автора – 0,5п.л.

5. Ратникова Л.И., **Дубовикова Т.А.**, Шип С.А., Лаврентьева Н.Н. Гендерные особенности и современные аспекты в терапии рожи // **Известия**

высших учебных заведений. Уральский регион. – 2010. – № 1. – С. 80-85, автора – 0,2 п.л.

6. Ратникова Л.И., Шип С.А., **Дубовикова Т.А.**, Жамбурчинова А.Н. Современные клинико-лабораторные и гендерные особенности рожи // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2011. – № 3. – С. 115-118, автора – 0,13 п.л.

7. **Дубовикова Т.А.**, Елисеев В.А. Кинетика метаболитов оксида азота при геморрагических формах рожи // Материалы I международной (VIII) итоговой научно-практической конференции молодых ученых. – Челябинск: Изд-во ЧелГМА, 2010. – С. 67-69, автора – 0,2 п.л.

8. **Дубовикова Т.А.** Клинические особенности геморрагических форм при первичной и рецидивирующей роже // Актуальные вопросы инфекционной патологии-2007 : материалы научной конференции молодых ученых с международным участием, посвященной 110-летию СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – СПб.: СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2008. – С. 51-52, автора – 0,25 п.л.

9. **Дубовикова Т.А.**, Шип С.А. Современная иммуностимулирующая терапия рожи // Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения : материалы конференции. – СПб., 2008. – С. 71-72, автора – 0,13 п.л.

10. **Дубовикова Т.А.**, Беспалова М.К., Рольщиков О.Б. Изменение показателей медиаторов воспаления при первичной роже у женщин // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 61. – Приложение // Материалы I Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 30 марта – 1 апреля 2009 года). – Москва, 2009. – С.12, автора – 0,04 п.л.

11. **Дубовикова Т.А.** Оценка факторов риска развития тяжелых геморрагических форм рожи // Актуальные вопросы инфекционной патологии-2009 : материалы научной конференции молодых ученых с международным участием, посвященной 90-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии СПбГМУ им. академика И.П. Павлова. – СПб.: СПбГМУ им. академика И.П. Павлова, 2009. – С. 73, автора – 0,13 п.л.

12. **Дубовикова Т.А.** Система «L-аргинин-оксид азота» при роже // Актуальные вопросы инфекционной патологии-2011 : материалы научной

конференции молодых ученых с международным участием. – СПб. : СПбГМУ им. академика И.П. Павлова, 2011. – С. 25, автора – 0,13 п.л.

13. **Дубовикова Т.А.** Изменение показателей свертывающей системы крови при роже // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 1. – Приложение // Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28 – 30 марта 2011 года). – С. 112-113, автора – 0,25 п.л.

14. Ратникова Л.И., **Дубовикова Т.А.**, Шип С.А. Клинико-лабораторные особенности рожи у женщин и мужчин // Актуальные вопросы патофизиологии инфекционных и неинфекционных болезней в клинике и эксперименте : сборник научных трудов XVI Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 80-летию Дагестанской государственной медицинской академии. – Махачкала : ИПЦ ДГМА, 2011. – Ч. I. – С. 153-156, автора – 0,2 п.л.

15. **Дубовикова Т.А.**, Жамбурчинова А.Н. Особенности цитокинового профиля у женщин с геморрагическими формами рожи // Материалы VI итоговой научно-практической конференции молодых ученых Челябинской государственной медицинской академии : сборник научных трудов. – Челябинск, 2008. – С. 59-61, автора – 0,2 п.л.

16. **Дубовикова Т.А.**, Лаврентьева Н.Н. Состояние различных звеньев гемостаза у пациентов с геморрагическими формами рожи // Материалы VII итоговой научно-практической конференции молодых ученых Челябинской государственной медицинской академии. – Челябинск : Изд-во ЧелГМА, 2009. – С. 54-56, автора – 0,2 п.л.

17. **Дубовикова Т.А.** Специфика течения рожи на фоне сахарного диабета // Полипатии в семейной и клинической медицине : материалы научно-практической конференции, посвященной памяти академика АМН П.Е.Лукомского / под ред. О.Ф. Калева. – Челябинск : Изд-во ЧелГМА, 2010. – С. 36-37, автора – 0,25 п.л.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПТВ	активированное парциальное тромбопластиновое время
АДФ	аденозиндифосфат
АТ III	антитромбин III
ДИ	доверительный интервал
МНО	международное нормализованное отношение
РФМК	растворимые фибрин-мономерные комплексы
ТВ	тромбиновое время
ЭФ	эуглобулиновый фибринолиз
СЕАР	международная классификация хронической венозной недостаточности: C-clinic, E-etiology, A-anatomy, P-patophysiology
NO	оксид азота
NO <sub>3</sub>	нитраты
NO <sub>2</sub>	нитриты
NO <sub>x</sub>	суммарная концентрация нитратов и нитритов
vWF	фактор Виллебранда
XII <sub>a</sub> -3Ф	Хагеман (XII <sub>a</sub> ) – зависимый фибринолиз