

*На правах рукописи*

**БЕДЛИНСКАЯ**  
**Надия Руслановна**

**РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ  
ТРОМБОЦИТОВ И ФАГОЦИТОВ КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ  
АСТРАХАНСКОЙ РИККЕТСИОЗНОЙ ЛИХОРАДКИ**

14.01.09 – инфекционные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Галимзянов Халил Мингалиевич**

**Официальные оппоненты:**

**Никифоров Владимир Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Девяткин Андрей Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗМ», главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы по инфекционным болезням

**Ведущая организация** – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет Дружбы народов»

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а и на сайте института: [www.crie.ru](http://www.crie.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Горелов Александр Васильевич**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

В последние десятилетия в отдельных регионах Российской Федерации наблюдается активизация очагов эндемических риккетсиозов. С 1970-х гг. в Астраханской области стали регистрировать Астраханскую риккетсиозную лихорадку (АРЛ) как спорадическое заболевание, которое первоначально рассматривалось как вирусная экзантема. В дальнейшем была установлена риккетсиозная природа АРЛ. В соответствии с гигиеническими и санитарными нормативами Российской Федерации, в 1994 г. данное заболевание было зарегистрировано в Астраханской области как Астраханская риккетсиозная лихорадка.

Однако, несмотря на пристальный интерес ученых к этой проблеме и проведение современной терапии, в последние годы отмечается не только рост заболеваемости данной инфекции, но и учащение тяжелых случаев АРЛ. В настоящее время они составляют 5,3 % от общей заболеваемости [Василькова В.В. с соавт., 2016].

Насущность поднимаемой проблемы обусловлена и тем, что АРЛ является краевой патологией для Астраханской области. Высокий темп роста, изменение границ природных очагов, циркуляция на их территории различных по вирулентности штаммов возбудителя, более широкие контакты населения, прежде всего, городского, с природой, не могут не сказаться на особенностях эпидемиологии, клинической симптоматики и осложнений современного течения АРЛ, что представляет актуальность исследования данного риккетсиоза.

### **Степень разработанности темы исследования**

Сегодня в научной литературе существует довольно много трудов, посвященных исследованию специфики АРЛ [Алтухов С.А., 1995; Галимзянов Х.М., 1997; Поршнева Д.В., 1999; Ковтунов А.И., 2000; Касимова Н.Б., 2004; Шерышева Ю.В., 2007; Овчинникова Н.В., 2013]. Изучены клиника, особенности течения, структура основных осложнений этого заболевания, разработаны дифференциально-диагностические критерии диагностики, проведена клинко-лабораторная оценка эффективности этиотропной и патогенетической терапии.

Система гемостаза, как известно, занимает особое место в патогенезе инфекционных заболеваний. Ее функциональный статус обуславливает работу жизнеобеспечивающих систем макроорганизма с адаптивной позиции. Под воздействием эндотоксинов в ранние этапы формирования синдрома интоксикации осуществляется активация фактора Хагемана, то есть XII фактора свертывания. Именно он представляет собой стержневой фермент, который объединяет свертывающую, противосвертывающую и калликреин-кининовую системы в целостную функциональную полисистему. Важно отметить, что функциональное состояние названных систем обуславливает характер показателей кардиогемодинамики.

В настоящее время доказано, что иницирующая роль в развитии гемокоагуляционных нарушений как при бактериальных, так и при вирусных инфекциях принадлежит тромбоцитам. При этом установлено, что при некоторых бактериальных инфекциях эндотоксин является пусковым фактором в цепи морфофункциональных реакций тромбоцитов (агрегатообразования и секреции биологически активных веществ), которые играют важную роль в развитии тромбогеморрагического синдрома. Рядом авторов, установлено, что для риккетсиозов из группы клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ), в том числе и при АРЛ, свойственно снижение количества тромбоцитов [Галимзянов Х.М., 1997; Лобан К.М. с соавт., 2002; Баркаган З.С., 2008]. При этом тромбоцитопения ведет к дистрофии эндотелиальных клеток, в результате чего начинается пропускание эритроцитов, что способствует появлению розеолезной сыпи с геморрагическими элементами у больных АРЛ. Поэтому становится очевидной актуальность изучения основных патогенетических механизмов возникновения этих изменений у пациентов в зависимости от наличия геморрагического синдрома (ГС). Однако вопросы возникновения и развития гемокоагуляционных нарушений в системе гемостаза при риккетсиозах, в том числе при АРЛ, мало изучены.

#### **Цель исследования**

Определить особенности тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза и функциональной активности фагоцитов крови у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой для оптимизации патогенетической терапии.

### **Задачи исследования**

1. Выявить особенности клинического течения Астраханской риккетсиозной лихорадки в зависимости от наличия геморрагического синдрома.
2. Исследовать функциональную активность тромбоцитов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой.
3. Определить ферментативную активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой.
4. Изучить гемокоагуляционные нарушения при Астраханской риккетсиозной лихорадке и выявить предикторы развития геморрагического синдрома.
5. Оценить эффективность патогенетической терапии Астраханской риккетсиозной лихорадкой при включении этилметилгидроксипиридина сукцината для коррекции выявленных гемокоагуляционных нарушений.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые показана роль функциональной активности тромбоцитов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой в зависимости от тяжести течения болезни и наличия геморрагического синдрома.
2. Впервые определена роль функционально-метаболической активности фагоцитов крови у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой с геморрагическим синдромом.
3. Впервые выявлены прогностические критерии развития геморрагического синдрома у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Установлены ранее неизвестные клинико-лабораторные особенности тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза (тромбоцитопения, снижение агрегационной активности тромбоцитов) в развитии геморрагического синдрома, влияющие на течение и исход болезни.
2. Впервые определены причинно-следственные взаимосвязи метаболической активности фагоцитов с функциональной активностью тромбоцитов для их использования в качестве предикторов развития геморрагического синдрома при АРЛ.

3. Обосновано включение этилметилгидроксипиридина сукцината в качестве патогенетической терапии для профилактики геморрагического синдрома у больных АРЛ.

#### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертации явилось последовательное применение методов научного познания. Работа была организована в соответствии с поставленной целью и выполнена с использованием клинко-лабораторных, инструментальных, гемостазиологических, цитохимических, аналитических и статистических методов.

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

1. Выявленные клинко-лабораторные особенности течения Астраханской риккетсиозной лихорадки в зависимости от степени тяжести и наличия геморрагического синдрома предполагают вероятность причинно-следственной связи их возникновения с нарушениями в системе гемостаза.

2. Установлено, что тромбоцитопения и снижение агрегационных функций тромбоцитов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой являются причиной развития гемокоагуляционных нарушений в тромбоцитарно-сосудистом звене гемостаза.

3. Достоверное снижение функциональной активности тромбоцитов и фагоцитов крови у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой с геморрагическим синдромом можно рассматривать как предиктор нарушений в системе гемостаза и усугубления тяжести Астраханской риккетсиозной лихорадки.

4. Включение этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексную терапию Астраханской риккетсиозной лихорадки восстанавливает функциональную активность тромбоцитов и фагоцитов крови, что улучшает прогноз и течение болезни.

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности полученных результатов проведенного исследования определяется анализом клинического материала с применением высокоинформативных методов обследования и достаточным количеством наблюдений ( $n = 165$ ). Используются методы включения и исключения при формировании групп сравнения. Объектами исследования стали больные

Астраханской риккетсиозной лихорадкой с клиническими проявлениями геморрагического синдрома и при их отсутствии. Для подтверждения достоверности полученных результатов применены современные методы статистической обработки с использованием пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США), STATISTICA 5.5 (StatSoft, Inc., США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1, а также «БИОСТАТИКА». Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05. Сформулированные положения, выводы и практические рекомендации были аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Результаты исследования внедрены в диагностический и лечебный процесс ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» г. Астрахани, а также в учебный процесс кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на следующих мероприятиях: III-й Южно-российской научно-практической конференции с международным участием (Ростов-на-Дону, Краснодар, Сочи, 2008); I-м Конгрессе Евро-азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2010); IV-й Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Астрахань, 2012); Научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Современные аспекты инфекционной патологии» (Астрахань, 2013, 2015); VII-м и VIII-м Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2015, 2016); Научно-практической конференции «Социально-значимые нозологии в инфектологии» (Астрахань, 2015); Международной научно-практической конференции «Новая наука: современное состояние и пути развития» (Оренбург, 2016); Межрегиональном форуме специалистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России» (Краснодар, 2016); IV-й международной научно-практической конференции «Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук» (Прага, 2016).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 18 работ, из них 3 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

## **Личное участие автора в получении результатов**

Автором лично проведена оценка клинических, гемостазиологических и цитохимических показателей; подготовлен аналитический обзор зарубежной и отечественной литературы; осуществлен отбор методов исследования и статистическая обработка полученных результатов; проведен анализ и интерпретированы итоговые данные; сформулированы выводы, научная новизна и практические рекомендации.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 156 страницах компьютерного текста, включает введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследования, 4 главы собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы (144 отечественных и 73 иностранных источника). Диссертация иллюстрирована 24 таблицами, 14 рисунками, 5 фото и 6 выписками из историй болезни.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика пациентов и методы исследования**

Для решения поставленных задач было проведено клинико-лабораторное обследование 165 больных АРЛ в течение 2007–2014 гг. на базе ГБУЗ АО «ОИКБ им. А.М. Ничоги» (Областной инфекционной клинической больницы) г. Астрахани. Диагноз основывался на клинических и эпидемиологических данных и на результатах лабораторных исследований крови. Диагноз АРЛ в 100 % случаев был подтвержден обнаружением ДНК *R. solopii caspia* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Критериями включения больных в исследование больных: возраст от 18 лет и старше, с лабораторным подтвержденным диагнозом АРЛ, с наличием подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения больных из исследования: возраст моложе 18 лет; отсутствие согласия пациента на проведение исследования; беременность и период лактации; наличие у пациентов аутоиммунных, онкологических, тяжелых соматических заболеваний, ВИЧ-инфекции, гепатитов, сепсиса, туберкулеза.

Методы исследования гемостаза. Количественно-качественную оценку тромбоцитов проводили на гематологическом анализаторе «Medonic M-SERIES»;



агрегационную способность тромбоцитов определяли методом анализа флуктуации светопропускания в оптическом канале, предложенного З.А. Габбасовым (1989) на анализаторе НПФ БИОЛА (модель 230 LA, Россия) и оценивали с помощью программы AGGR (версия 2.53), разработанной НПФ БИОЛА (Россия) [Самаль А.Б., 1990]. В качестве индуктора агрегации был выбран аденозиндифосфат (АДФ) в дозе 2,5 мкмоль.

Цитохимическое исследование ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов крови. Нейтрофилы определяли в мазке из цельной крови. Выделение моноцитов проводили по методике И.С. Фрейдлин (1998). Исследовали следующие ферменты: активность окислительно-восстановительных ферментов: сукцинатдегидрогеназа (СДГ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ); активность ферментов транспорта электронов кислорода: никотинамидаденин – динуклеотид (НАД) и никотинамидаденин – динуклеотид - фосфат (НАДФ); Исследования дегидрогеназ и диафораз проводили по методике Р.П. Нарциссова (1970).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ: MicrosoftOfficeExcel 2007 (Microsoft, США), STATISTICA 5.5 (StatSoft, Inc., США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1, а также «БИОСТАТИКА». Использовали параметрический метод с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони, Фишера и Ньюмена-Кейлса для множественных сравнений, однофакторный дисперсионный анализ с определением критерия Тьюки-Крамера, критерия Шеффера. Значимость различий в группах сравнения оценивали при постоянно выбранном уровне значимости  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ .

Оценку тесноты связи проводили по величине коэффициента корреляции «r»:  $r < 0,19$  – очень слабая степень связи;  $0,2 < r < 0,29$  – слабая;  $0,3 < r < 0,49$  – умеренная;  $0,5 < r < 0,69$  – средняя;  $r > 0,7$  – сильная или тесная связь. Для корреляционного анализа применяли метод Пирсона.

### **Результаты собственных исследований**

На базе ГБУЗ «ОИКБ имени А.М. Ничоги» было обследовано 165 больных АРЛ в возрасте от 18 до 70 лет, из них – у 144 (87,3 %) пациентов регистрировали среднетяжелое течение болезни и у 21 больного (12,7 %) – тяжелое.

Основной процент больных ( $30,2 \pm 1,4\%$ ) составляли лица в возрасте от 40 до 50 лет, тогда как старше 50 лет преобладали мужчины ( $29,4 \pm 1,4 \%$ ), а в возрастной категории свыше 60 лет – женщины ( $18 \pm 1,2 \%$ ).

В основном больные поступали в стационар поздно – на  $6,0 \pm 0,2$  день болезни, в большинстве случаев при появлении экзантемы. Раннюю госпитализацию пациентов в первые трое суток выявляли лишь в  $21,2 \pm 0,7 \%$  случаях, которая была обусловлена выраженностью интоксикационного синдрома и появлением элементов сыпи с геморрагическим компонентом.

Рядом ученых [Галимзянов Х.М., 1997; Лобан К.М. с соавт., 2002; Баркаган З.С., 2008] установлено, что клиническое течение АРЛ сопровождается сыпью, при этом у части больных с геморрагическим компонентом после угасания экзантемы временно остается пигментация. Высокий процент данного симптома указывает на наличие нарушений в гемостазе, поэтому для решения поставленных в исследовании задач обследуемые больные были разделены на две группы: I группа – с клиническими проявлениями ГС ( $n = 39$ ); II группа – без клинических проявлений ГС ( $n = 105$ ).

Для оценки эффективности антигипоксантной терапии на функциональную активность тромбоцитов и фагоцитов крови у больных в комплексное лечение был введен этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМПС) с торговым названием – Мексиприм (М). ЭМПС применялся в разовой дозе 100 мг, разведенного на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, который вводили внутривенно капельно со скоростью введения 3 мл в минуту один раз в сутки. Курсовая доза данного препарата составляла 500 мг. Дозы препарата рассчитаны на основании инструкции по применению препарата.

На основании сказанного наблюдаемые пациенты были разделены на четыре группы: I СТ – больные с наличием клинических симптомов ГС, получавшие СТ; I СТ + М – больные, с наличием клинических симптомов ГС, которым к СТ был добавлен ЭМПС; II СТ – больные с отсутствием клинических симптомов ГС, получавшие СТ; II СТ + М – больные, с отсутствием клинических симптомов ГС, которым к СТ был добавлен ЭМПС.

Для проведения сравнительного анализа полученных результатов были сформированы две группы по 30 здоровых лиц (60 человек) в возрасте от 18 до 70 лет, не отличавшихся от исследуемых групп больных по полу и возрасту.

Лихорадка регистрировалась у всех больных и сочеталась с ознобом, при этом в зависимости от наличия клинических проявлений геморрагического синдрома было выявлено, что у больных с ГС статистически значимо преобладала высокая степень лихорадки (41,2 %), а у пациентов без ГС – субфебрильная (12,3 %). Одним из постоянных симптомов у больных АРЛ стала общая слабость (100 %) и головная боль (98,1 %). Анализ длительности основных клинических симптомов (головокружение, диспепсические расстройства, миалгия и гепатомегалия) у больных с проявлениями ГС достоверно были продолжительными более чем в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), а также явления склероконъюнктивита и спленомегалии по сравнению с группой пациентов без таковых. Однако артралгию выявляли чаще у пациентов без ГС в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), чем при его наличии (Таблица 1).

Геморрагический синдром у больных АРЛ был представлен в основном дермальными изменениями в виде петехий, которые, как правило, были вторичными и появлялись на 5–6 день болезни в центре розеол. Преимущественно они располагались на нижних (32,0 %) и верхних (25,2 %) конечностях, а также на переднебоковых поверхностях туловища, бедрах, ягодицах. В 56 % случаев отмечали увеличение диаметра этих элементов до 0,3 см, при этом интенсивность их проявления зависела от степени лихорадки.

Таблица 1

**Частота встречаемости и длительность отдельных симптомов у больных АРЛ среднетяжелого течения в зависимости от наличия геморрагического синдрома**

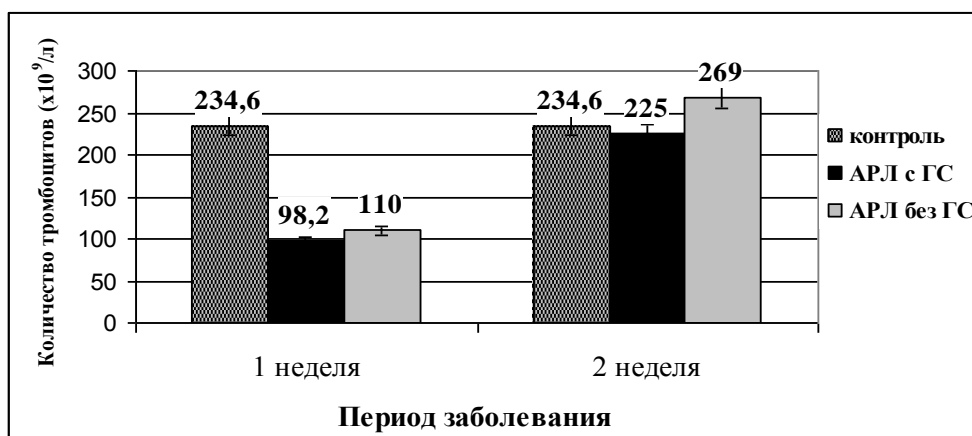
Симптомы	АРЛ с ГС (I группа), n = 39		АРЛ без ГС (II группа), n = 105	
	Частота регистрации (%)	Длительность симптома (дни)	Частота регистрации (%)	Длительность симптома (дни)
Лихорадка	100	12,68 ± 0,73	100	9,75 ± 0,11*
Общая слабость	100	9,75 ± 0,15	100	8,50 ± 0,13
Озноб	70,85	7,20 ± 0,15	69,95	7,0 ± 0,15
Розеолезно-папулезная сыпь	78,75	9,20 ± 0,12	80,25	7,2 ± 0,14*
Геморрагическая сыпь	27,08	8,60 ± 0,14		
Снижение аппетита	25,82	4,32 ± 0,42	25,15	2,85 ± 0,88*
Головная боль	98,12	12,05 ± 0,13	96,90	11,25 ± 0,13
Головокружение	4,65	3,98 ± 0,88	2,82*	2,50 ± 0,88*
Миалгия	87,85	8,95 ± 0,14	56,24*	5,90 ± 0,52*
Артралгия	56,14	5,90 ± 0,52	84,21*	8,85 ± 0,14*
Склероконъюнктивит	82,85	7,95 ± 0,42	62,45*	6,20 ± 0,42*
Тошнота	5,81	3,32 ± 0,88	5,40	2,20 ± 0,88*
Гепатомегалия	32,15	5,90 ± 0,28	25,84	3,90 ± 0,42*
Спленомегалия	14,28	3,14 ± 0,42	0,95*	1,05 ± 0,86*

*Примечание: I группа – больные с клиническими симптомами ГС, II группа – пациенты без клинических проявлений ГС; \* ( $p < 0,05$ ) – сравнение между группами с ГС и без ГС*

Таким образом, наличие геморрагического синдрома у больных АРЛ среднетяжелого течения достоверно продлевает клиническую симптоматику (лихорадка, головокружение, диспепсические расстройства, миалгия, склероконъюнктивит, гепатоспленомегалия) по сравнению с клиническими проявлениями при отсутствии ГС.

У больных с тяжелым течением АРЛ, как и при среднетяжелой форме, постоянными симптомами были лихорадка (100%), общая слабость (100 %), головная боль (98,8 %), миалгия (100 %) и артралгия (89,7 %), которые отличались интенсивностью и продолжительностью, а в 24,2 % случаях гепатомегалия сопровождалась увеличением селезенки. Клиническими проявлениями ГС у пациентов с тяжелым течением, наряду с геморрагической сыпью, выступали бесполостные и полостные кровотечения (носовые, микрогематурия) с частым развитием ряда жизнеугрожающих осложнений.

Сравнительный анализ исследования количества тромбоцитов у больных АРЛ средней тяжести в зависимости от наличия ГС позволил выяснить, что тромбоцитопения отмечалась у  $59,5 \pm 3,6$  % из них (на 1 неделе –  $75,0 \pm 2,3$  % и на 2 неделе –  $25,0 \pm 3,5$  %). На второй неделе болезни количество тромбоцитов восстанавливалось до показателей нормы в обеих группах независимо от наличия ГС (Рисунок 1).



**Рисунок 1. Динамика количества тромбоцитов у больных АРЛ в зависимости от наличия геморрагического синдрома**

Таким образом, для острого периода АРЛ у больных с ГС характерно достоверное снижение количества тромбоцитов, что является лабораторным признаком развития гемокоагуляционных нарушений в системе гемостаза.

Показателем функциональной активности тромбоцитов являются степень (V) и скорость (S) агрегации. У пациентов с ГС V агрегации по кривой светопропускания свидетельствующая об увеличении доли активных тромбоцитов была статистически значимо ( $p < 0,001$ ) снижена в 2,4 раза, а у больных без ГС в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ) по отношению к контрольной группе. В 25 % случаев в I группе кривая светопропускания была ниже изолинии, что может указывать на отсутствие у этих пациентов процессов агрегации. Однако у них на кривой среднего размера агрегатов V агрегации регистрировали на уровне 1,5 отн. ед., что говорит о сохранении данной функции единичными тромбоцитами. Тем не менее, предельное уменьшение этого показателя позволяет утверждать, что для периода разгара АРЛ свойственно резкое снижение агрегационной активности тромбоцитов. S агрегации по кривой светопропускания и по кривой среднего размера агрегатов в I группе также была достоверно ( $p < 0,001$ ) снижена в 2,5 и 1,9 раза соответственно относительно контроля. Тогда как во II группе больных S агрегации по кривой светопропускания была достоверно ( $p < 0,001$ ) повышена в 2,5 и 6,3 раза по сравнению с данными группы здоровых лиц и пациентами с ГС, соответственно (Таблица 2).

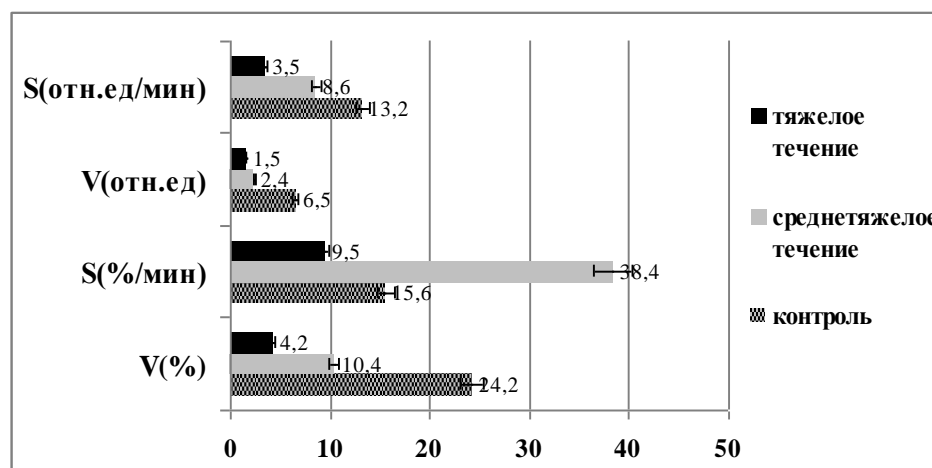
Таблица 2

**Динамика показателей функциональной активности тромбоцитов у больных АРЛ среднетяжелого течения в период разгара в зависимости от наличия ГС**

Показатели		Статистические функции	Контроль, n = 30	I группа, n = 39	II группа, n = 105
По кривой светопропускания	V (%)	M ± m	24,2 ± 0,6	10,1 ± 1,8 **ΔΔΔ	14,0 ± 2,3 ΔΔΔ
		min	16	0	0
		max	34	29	72,6
		медиана	24,8 ± 0,1	5,8 ± 0,4	12,9 ± 0,4
	S (%/мин)	M ± m	15,6 ± 0,7	6,2 ± 6,8 ***ΔΔΔ	39,3 ± 4,2 Δ
		min	9,4	8	7
		max	23,1	168	268
		медиана	14,3 ± 0,1	7,1 ± 0,9	21,1 ± 0,2
По кривой среднего размера агрегатов	V (отн. ед.)	M ± m	6,5 ± 0,2	3,5 ± 0,3***	5,8 ± 0,3
		min	4,3	1,5	2,8
		max	8,4	5,7	6,7
		медиана	6,2 ± 0,02	2,3 ± 0,9	5,7 ± 0,9
	S (отн. ед./мин)	M ± m	13,2 ± 0,8	6,8 ± 0,4 ***ΔΔΔ	11,3 ± 0,1
		min	4,2	1,1	1,9
		max	9	3,2	16,2
		медиана	5,4 ± 0,8	1,8 ± 0,5 *** ΔΔΔ	11,0 ± 1,5 ΔΔΔ

**Примечание:** V – степень агрегации по кривой светопропускания и по кривой среднего размера агрегатов; S – скорость агрегации по кривой светопропускания и по кривой среднего размера агрегатов. Сравнение групп с контролем: Δ – при  $p < 0,05$ , ΔΔ – при  $p < 0,01$ , ΔΔΔ – при  $p < 0,001$ ; сравнение с данными между группами I (ГС) и II (без ГС): \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$

Результаты исследования тромбоцитарного звена гемостаза у больных АРЛ тяжелого течения показали статистически значимое снижение агрегационных функций тромбоцитов как по сравнению с показателями у здоровых лиц, так и пациентов среднетяжелого течения (Рисунок 2).

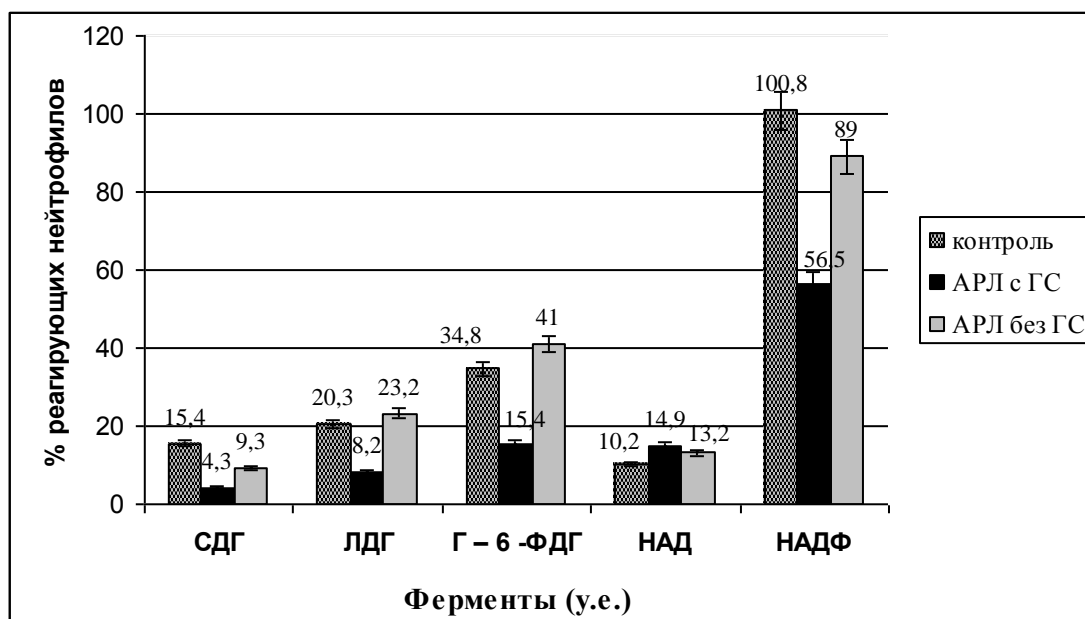


**Рисунок 2. Динамика показателей функциональной активности тромбоцитов у больных АРЛ в зависимости от степени тяжести**

Таким образом, для тяжелого течения АРЛ свойственно развертывание клинической картины геморрагического синдрома, сопровождающейся снижением функциональной активности тромбоцитов на фоне тромбоцитопении.

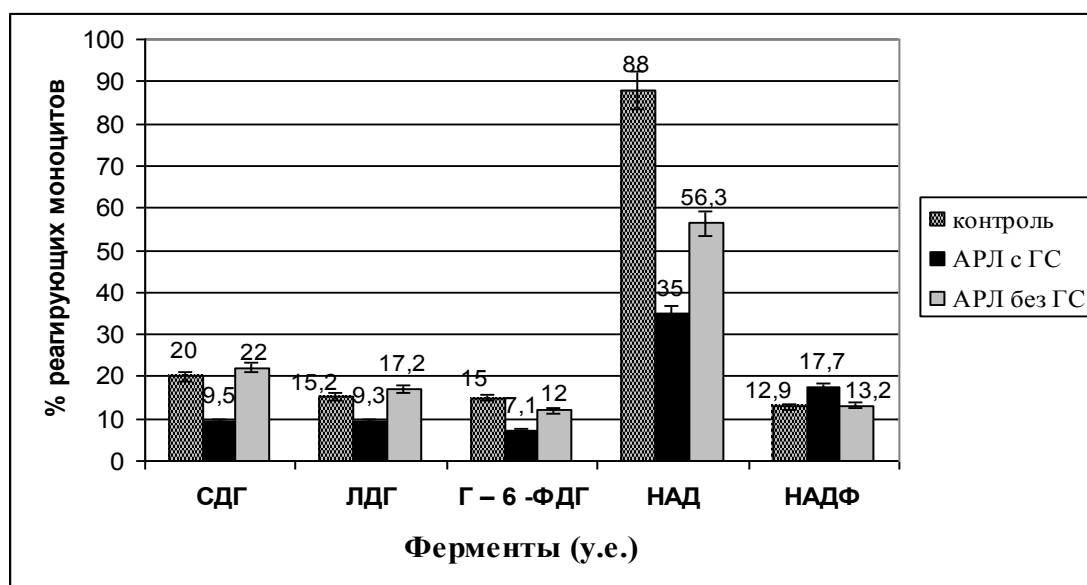
Известно, что в патогенезе многих инфекционных заболеваний ведущее место занимают фагоцитарные реакции, осуществляемые нейтрофилами и макрофагами, которые, образуя единую систему, отражают состояние неспецифического иммунитета [Галимзянов Х.М. с соавт., 1996].

У больных АРЛ с ГС в нейтрофилах была выявлена достоверно ( $p < 0,001$ ) низкая активность по ферментам: СДГ =  $4,3 \pm 0,3$  у.е., ЛДГ =  $8,2 \pm 0,3$  у.е., Г-6-ФДГ =  $15,4 \pm 0,8$  у.е., НАДФ =  $56,5 \pm 0,8$  у.е., а НАД напротив ( $p < 0,05$ ) повышался в 1,5 раза по сравнению с показателями здоровых лиц (Рисунок 3). Результаты проведенного корреляционного анализа между активностью фермента СДГ в нейтрофилах и степенью агрегацией тромбоцитов в зависимости от наличия гемокоагуляционных нарушений выявили у больных без ГС положительную, но слабую по силе корреляцию ( $r = 0,207$ ;  $p < 0,001$ ), а в группе пациентов с ГС умеренную и прямую по направлению корреляционную связь ( $r = 0,312$ ;  $p < 0,001$ ). Подобную динамику можно расценить как факт истощения энергетического потенциала нейтрофилов у больных с клиническими симптомами геморрагического синдрома.



**Рисунок 3. Ферментативная активность нейтрофилов крови больных АРЛ в зависимости от наличия геморрагического синдрома**

У пациентов АРЛ с ГС в моноцитах в отношении контрольных значений также отмечалось статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение метаболической активности по ферментам: СДГ =  $9,5 \pm 0,3$  у.е., ЛДГ =  $9,3 \pm 0,3$  у.е., Г-6-ФДГ =  $7,1 \pm 0,3$  у.е., НАД =  $35,0 \pm 0,2$  у.е. У больных без ГС метаболическая активность всех исследуемых цитохимических ферментов была достоверно выше не только по сравнению с группой с ГС, но и с показателями нормы. В результате корреляционного анализа между степенью агрегации тромбоцитов и СЦП моноцитов по СДГ у больных I группы была обнаружена умеренная по силе и прямая по направлению связь по Пирсону ( $r = 0,425$ ;  $p < 0,01$ ). Выявленная тенденция снижения энергетического потенциала моноцитов в сочетании с гипоагрегацией тромбоцитов больных с ГС указывает на нарушения в тромбоцитарно-сосудистом звене гемостаза и подтверждает о взаимосвязи этих клеток крови между собой. При этом процент реагирующих моноцитов и СЦП по НАДФ достоверно ( $p < 0,001$ ) превышали показатели контроля в 1,4 и 2 раза соответственно, а корреляционный анализ между степенью агрегации тромбоцитов и активностью данного фермента у больных с ГС выявил среднюю по силе и обратную по направлению связь ( $r = -0,502$ ;  $p < 0,001$ ). Подобную динамику активности НАДФ можно связать с возникновением повышенной потребности в пластических процессах в моноцитах крови, которая характерна для больных АРЛ при развитии гемокоагуляционных нарушений в системе гемостаза (Рисунок 4).



**Рисунок 4. Ферментативная активность моноцитов крови больных АРЛ в зависимости от наличия геморрагического синдрома**

Таким образом, у больных АРЛ в клетках крови были обнаружены изменения количественного и качественного спектра в виде снижения активности ферментов в нейтрофилах (СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ и НАДФ) и в моноцитах (СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ и НАД) при наличии ГС и повышение всех изученных ферментов при его отсутствии. При этом метаболический дисбаланс фагоцитов крови в сочетании со снижением функциональной активности тромбоцитов может способствовать ослаблению связи между этими форменными элементами крови и повлиять на репаративные процессы эндотелия с развитием гемокоагуляционных нарушений у пациентов АРЛ. Поэтому достоверное снижение перечисленных показателей у больных с ГС по сравнению с пациентами без ГС можно рассматривать как предиктор развития нарушений в системе гемостаза и усугубления тяжести АРЛ.

В данном исследовании проведена оценка влияния патогенетической терапии ЭМПС на клиническую симптоматику, агрегационную активность тромбоцитов, а также метаболические процессы в нейтрофилах и моноцитах у больных АРЛ средней тяжести в зависимости от наличия ГС.

Сравнительный анализ результатов применения комплексной терапии с ЭМПС по сравнению со стандартной терапией (СТ) показал, что при СТ у больных с ГС сроки клинической симптоматики были статистически значимо выше, чем у пациентов без ГС. Добавление к СТ ЭМПС у больных АРЛ с ГС приводило к достоверному укорочению продолжительности лихорадки в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ),



озноба, общей слабости, головной боли и головокружения – в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с аналогичным лечением у больных без ГС.

Сравнительный анализ лечения у больных АРЛ выявил, что добавление к СТ ЭМПС способствовало равнозначному повышению количества тромбоцитов до контрольных значений во всех группах. При этом степень (V) агрегации у пациентов с ГС, получавших СТ по кривой светопропускания и по кривой среднего размера агрегатов увеличивалась до контрольного уровня. Тогда как у больных, получавших СТ в сочетании с ЭМПС по кривой среднего размера агрегатов данный показатель статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышал в 1,4 раз таковой у пациентов с ГС при СТ. Подобная динамика степени агрегации была выявлена и у больных при отсутствии ГС. Наряду со степенью достоверно возрастала и скорость (S) агрегации по сравнению с контролем выявляли у больных без ГС, получавших ЭМПС со СТ. Сочетание возрастания степени и скорости агрегации как у больных АРЛ с ГС, так и без ГС СТ с комплексным лечением в сочетании с ЭМПС указывало на повышение функциональной активности тромбоцитов в условиях ее гипоагрегации (Таблица 3).

Таблица 3

**Влияние ЭМПС на агрегационную активность тромбоцитов у больных АРЛ в зависимости от наличия геморрагического синдрома**

Показатели		Количество тромбоцитов ( $\times 10^9/л$ )	По кривой светопропускания		По кривой среднего размера агрегатов	
			V (%)	S (%/мин)	V (отн. ед.)	S (отн. ед./мин)
Статистические функции		M $\pm$ m	M $\pm$ m	M $\pm$ m	M $\pm$ m	M $\pm$ m
Контроль (n = 30)		234,6 $\pm$ 5,5	24,2 $\pm$ 0,6	15,6 $\pm$ 0,7	6,5 $\pm$ 0,2	13,2 $\pm$ 0,8
Больные с ГС	До лечения (n = 39)	98,2 $\pm$ 2,7 <sup>Δ</sup>	13,4 $\pm$ 1,9 <sup>Δ</sup>	28,4 $\pm$ 7,2	4,4 $\pm$ 0,1 <sup>Δ</sup>	10,2 $\pm$ 0,1 <sup>Δ</sup>
	СТ (n = 20)	225 $\pm$ 20,7 <sup>●</sup>	28,4 $\pm$ 1,5 <sup>●</sup>	58,6 $\pm$ 5,9 <sup>Δ●</sup>	7,2 $\pm$ 0,4 <sup>●</sup>	10,7 $\pm$ 0,4 <sup>Δ</sup>
	СТ + ЭМПС (n = 19)	280,3 $\pm$ 21,3 <sup>●</sup>	27,5 $\pm$ 2,4 <sup>●</sup>	27,4 $\pm$ 3,0 <sup>*</sup>	9,9 $\pm$ 0,6 <sup>Δ●*</sup>	24,5 $\pm$ 1,2 <sup>Δ●*</sup>
Больные без ГС	До лечения (n = 39)	110 $\pm$ 6,3 <sup>Δ</sup>	14,0 $\pm$ 2,3 <sup>Δ</sup>	39,0 $\pm$ 4,2 <sup>Δ</sup>	5,9 $\pm$ 1,4	11,1 $\pm$ 1,4
	СТ (n = 20)	269 $\pm$ 20,7 <sup>●</sup>	20,4 $\pm$ 1,7 <sup>Δ</sup>	50,6 $\pm$ 6,9 <sup>Δ</sup>	5,4 $\pm$ 0,4 <sup>Δ●</sup>	15,7 $\pm$ 0,5 <sup>Δ●</sup>
	СТ + ЭМПС (n = 19)	277,2 $\pm$ 27,3 <sup>●</sup>	27,4 $\pm$ 3,0 <sup>*</sup>	47,9 $\pm$ 6,5 <sup>Δ</sup>	15,7 $\pm$ 0,5 <sup>Δ●</sup>	24,5 $\pm$ 1,2 <sup>Δ●*</sup>

**Примечание:** V – степень агрегации по кривой светопропускания и по кривой среднего размера агрегатов; S – скорость агрегации по кривой светопропускания и по кривой среднего размера агрегатов. Сравнение групп с контролем – Δ, с группой до лечения – ●, между СТ и СТ + этилметилгидроксипиридина сукцинатом – \* ( $p < 0,05$ )

Таким образом, оценка состояния гемостаза у больных АРЛ независимо от наличия ГС на фоне стандартной терапии при добавлении ЭМПС способствовало

повышению агрегационной активности тромбоцитов. Учитывая литературные данные о том, что ЭМПС при гиперагрегации тромбоцитов способствует их дезагрегации [Орлов Ю.П., 2013], а также полученные в ходе проводимого исследования сведения, можно предположить его корректирующее действие на функциональную активность тромбоцитов.

Исследование ферментативной активности нейтрофилов выявило, что у больных АРЛ с ГС при добавлении к СТ ЭМПС статистически значимо повышался процент реагирующих клеток по СДГ в 4 раза и по ЛДГ, Г-6-ФДГ в 2,3 раза по сравнению с показателями до лечения и с группой на СТ в 2,2; 1,5; 1,7 раза ( $p < 0,001$ ), соответственно. Важно отметить, что СТ уменьшила количество клеток класса «в», тогда как СТ в сочетании с ЭМПС способствовала увеличению клеток типа «а» и «б», что свидетельствовало об усилении метаболических процессов в нейтрофилах с повышением их потенциала.

В ходе исследования метаболической активности моноцитов крови у пациентов АРЛ с геморрагическим синдромом было выявлено, что добавление к СТ ЭМПС ( $p < 0,001$ ) увеличило активность моноцитов по всем ферментам, так по ЛДГ в 1,6 раза, а по СДГ и Г-6-ФДГ в 2,2 раза по отношению к значениям до лечения и в 1,2–1,5–1,6 раза, соответственно, относительно группы пациентов, получавших СТ. Применение стандартной терапии у больных АРЛ с ГС способствовало достоверному повышению активности ферментов НАД и НАДФ - диафораз в моноцитах в 4,5 и 5,6 раза соответственно, по сравнению с показателями до лечения.

Таким образом, применение, как стандартной терапии, так и с добавлением этилметилгидроксипиридина сукцината во всех группах способствовало восстановлению метаболизма ферментов (СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ) в фагоцитах крови, повышая их функциональную активность. При этом добавление ЭМПС к СТ у пациентов АРЛ с наличием ГС оказало корректирующее влияние на ферменты транспорта электронов кислорода в нейтрофилах и моноцитах, приближая активность НАД и НАДФ - диафораз до лечения к контрольным значениям. Вместе с тем улучшение метаболизма в фагоцитах крови и восстановление способности тромбоцитов к их физиологическим процессам в гемостазе на фоне применения ЭМПС у больных АРЛ позволило сократить продолжительность основных симптомов этого риккетсиоза.

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой выявлены отличия по выраженности и продолжительности клинической симптоматики (лихорадка, головокружение, диспепсические расстройства, миалгия, склероконъюнктивит, гепатоспленомегалия) в зависимости от наличия геморрагического синдрома.

2. Установлено снижение количества тромбоцитов до  $98,2 \times 10^9/\text{л.}$ , а в  $31 \pm 1,4$  % случаев с минимальным уровнем –  $79,0 \times 10^9/\text{л.}$ , а также выраженное снижение их функциональной активности у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой среднетяжелого и тяжелого течения с клинической симптоматикой геморрагического синдрома.

3. У больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой установлено снижение активности ферментов в нейтрофилах (СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ и НАДФ) и в моноцитах (СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ и НАД) при наличии геморрагического синдрома и повышение всех изученных ферментов при его отсутствии.

4. У больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой с геморрагическим синдромом обнаружена прямая корреляционная связь между гипоагрегацией тромбоцитов и активностью СДГ фагоцитов и обратная корреляционная связь между степенью агрегации тромбоцитов и активностью НАДФ моноцитов.

5. Предикторами развития геморрагического синдрома у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой являются: тромбоцитопения, гипоагрегация тромбоцитов, снижение активности СДГ и повышение НАДФ.

6. Включение этилметилгидроксипиридина сукцината в стандартную терапию больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой способствовало сокращению сроков клинической симптоматики и восстановлению количественно-качественного потенциала тромбоцитов и фагоцитов крови.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для ранней диагностики развития геморрагического синдрома у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой необходимо измерять количество тромбоцитов с их функциональной активностью и ферменты СДГ и НАДФ фагоцитов крови.

2. Наличие гемокоагуляционных нарушений у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой является основанием для включения

этилметилгидроксипиридина сукцината в качестве патогенетической терапии в суточной дозе 100 мг, разведенного на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида внутривенно капельно – 5 дней.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Данное исследование выявило, что развитие геморрагического синдрома обусловлено как патологическими нарушениями в тромбоцитарно-сосудистом, коагуляционном звеньях гемостаза, так и дисбалансом метаболических процессов.

Перспективным направлением является изучение роли тромбоцитов, нейтрофилов и моноцитов в процессах воспаления, а также дальнейшее исследование их влияния на развитие гемокоагуляционных нарушений для оценки эффективности новых методов терапии.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

1. \* Малеев, В. В. Сравнительная характеристика функциональной активности тромбоцитов при крымской геморрагической и астраханской риккетсиозной лихорадках / В. В. Малеев, Е. Н. Лазарева, А. М. Полякова, Х. М. Галимзянов, О. С. Астрина, Е. В. Чурилова, Н. Р. Озрокова (Н.Р. Бедлинская), М.А. Бабаева // Инфекционные болезни. – 2007. – Т. 5. – № 3. – С. 51–54.
2. Бедлинская, Н.Р. Зависимость агрегационной активности тромбоцитов от состояния оксидантно-антиоксидантной системы при астраханской риккетсиозной лихорадке / Н.Р. Бедлинская, Х.М. Галимзянов, Е.Н. Лазарева, В.А. Кудрявцев, Л.Р. Богданова // Журнал инфектологии. – 2010. – Т.2. – №4. – С.51.
3. Лазарева, Е.Н. Окислительный стресс как фактор влияния на агрегационную активность тромбоцитов при астраханской риккетсиозной лихорадке / Е.Н. Лазарева, Х.М. Галимзянов, Н.Р. Бедлинская, А.В. Буркин, Л.Р. Богданова // Инфекционные болезни. – 2011. – Т.9. Приложение 1. – С. 204-205.
4. Бедлинская, Н.Р. Особенности течения Астраханской риккетсиозной лихорадки у больных с сопутствующей гипертонической болезнью / Н.Р. Бедлинская, О.Н. Горина // Научный журнал «Молодой ученый», 2011. – Чита. – Т.2. – №12 (35). – С. 166-167.

5. Бедлинская, Н.Р. Показатели коагулограммы у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой старше 50 лет с сопутствующей гипертонической болезнью / Н.Р. Бедлинская // Научный журнал «Молодой ученый», 2011. – Чита. – Т. 2. – №12 (35) . – С.167-168.
6. Бедлинская, Н.Р. Клинические особенности течения Астраханской риккетсиозной лихорадки в экзематозном периоде в зависимости от возраста / Н.Р. Бедлинская // Журнал «Архив внутренней медицины», 2012. – №3 (5) . – С. 27-28.
7. Бедлинская, Н.Р. Функциональная активность тромбоцитов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой с сопутствующей гипертонической болезнью / Н.Р. Бедлинская, Х.М. Галимзянов, Е.Н. Лазарева // Архив внутренней медицины. – 2012. – №4(6). – С. 60-62.
8. \* Бедлинская, Н.Р. Клинико-лабораторные особенности течения Астраханской риккетсиозной лихорадки у больных с гипертонической болезнью / Н.Р. Бедлинская, Х.М. Галимзянов, А.В. Буркин, Т.Е. Аршба, Е.Н. Лазарева, О.Н. Горева, Е.В. Мирекина // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т.7. – №2. – С. 44-47.
9. Бедлинская, Н.Р. Мексиприм в терапии Астраханской риккетсиозной лихорадки / Н.Р. Бедлинская, Е.Н. Лазарева, М.М. Хок, О.Н. Горева // Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики». – Астрахань, 2012. – С. 43-44.
10. Бедлинская, Н.Р. Связь между тромбоцитами и нейтрофилами в гемостазе у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой / Н.Р. Бедлинская, Е.Н. Лазарева, Х.М. Галимзянов, М.А. Бабаева, Е.В. Степанычева // Инфекционные болезни. – 2015. – Т.13. Приложение №1. – С. 38.
11. Бедлинская, Н.Р. Значение функциональной активности тромбоцитов и динамичности метаболизма нейтрофилов в развитии геморрагического синдрома у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой./ Н.Р. Бедлинская, Б.И. Кантемирова, М.А. Бабаева // Новая наука: Современное состояние и пути развития: материалы Международной научно-практической конференции. Оренбург, 2016. – Ч.2. – С. 28-31.
12. Бедлинская, Н.Р. Дегидрогеназная активность моноцитов у больных астраханской риккетсиозной лихорадкой в зависимости от наличия тромбгеморрагического

- синдрома / Н.Р. Бедлинская, Х.М. Галимзянов, Е.Н. Лазарева, Е.В. Мирекина, О.Н. Горева // Инфекционные болезни. – 2016. – Т.14. Приложение №1. – С.31.
13. Бедлинская, Н.Р. Клиническое течение астраханской риккетсиозной лихорадки в зависимости от наличия тромбгеморрагического синдрома / Н.Р. Бедлинская, Х.М. Галимзянов, Е.Н. Лазарева, Е.В. Мирекина, Б.И. Кантемирова, О.Н. Горева // Инфекционные болезни. – 2016. – Т.14. Приложение №1. – С.31.
14. Бедлинская, Н.Р. Клинические особенности течения Астраханской риккетсиозной лихорадки в зависимости от наличия геморрагического синдрома / Н.Р. Бедлинская, Х.М. Галимзянов, Е.В. Мирекина, О.Н. Горева, А.В. Красков // Материалы Межрегионального форума специалистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России» (г. Краснодар, 8-10 июня 2016 г.). С. 27-29.
15. Бедлинская, Н.Р. Роль производного янтарной кислоты в коррекции гемокоагуляционных нарушений у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой / Н.Р. Бедлинская, Р.С. Аракельян, Н.А. Алехина, Я.О. Соколова, Л.Р. Каварнукаева, Ш.М.-С. Абубакаров, А.Р. Багазиев // Материалы IV международной научно-практической конференции «Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук» (г. Прага, 8 июня 2016 г.). С. 15-18.
16. \* Бедлинская, Н.Р. Роль антигипоксантажной терапии в коррекции гемокоагуляционных нарушений у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой / Н.Р. Бедлинская, Х.М. Галимзянов, Е.Н. Лазарева, О.Н. Горева, М.А. Бабаева // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т.11. – №11. – С. 72-80.
17. Бедлинская, Н.Р. Роль функциональной активности тромбоцитов в динамичности метаболизма моноцитов в зависимости от наличия геморрагического синдрома у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой / Н.Р. Бедлинская, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова, Е.В. Мирекина, А.А. Алиева, О.Н. Горева // В сборнике: Природно-очаговые инфекции в современной практике врача. Астрахань. 2016. – С. 35-42.
18. Алиева, А.А. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при Астраханской риккетсиозной лихорадке / А.А. Алиева, Х.М. Галимзянов, Е.А. Егорова, Е.В. Мирекина, Н.Р. Бедлинская // В сборнике: Природно-очаговые инфекции в современной практике врача. Астрахань. 2016. – С. 18-29.

Примечание: «\*» - в журналах, рецензируемых ВАК

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРЛ – Астраханская риккетсиозная лихорадка

Г – 6 –ФДГ– глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

ГС – геморрагический синдром

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

НАД – никотинамидаденин-динуклеотид

НАДФ – никотинамидаденин-динуклеотид-фосфат

СДГ – сукцинатдегидрогеназа

СТ – стандартная терапия

СЦП – средний цитохимический показатель

Усл. ед. – условные единицы

ЭМПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат

S(%/мин) – скорость агрегации по кривой светопропускания

S(отн.ед./мин) – скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов

V(%) – степень агрегации по кривой светопропускания

V(отн.ед.) – степень агрегации по кривой среднего размера агрегатов