

На правах рукописи

**Лазарева
Елена Николаевна**

**Клинико-патогенетические особенности нарушений
системы гемостаза и их коррекция у больных некоторыми
природно-очаговыми инфекциями**

14.01.09 – Инфекционные болезни

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва 2016

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и Научно-исследовательском институте краевой инфекционной патологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор

МАЛЕЕВ Виктор Васильевич

Официальные оппоненты:

Бондаренко Алла Львовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Аитов Курбан Аитович - доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Конькова-Рейдман Алена Борисовна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Защита состоится «___» _____ 2017 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте: www.crie.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Горелов Александр Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

На территории Волго-Каспийской поймы Астраханской области сформировались природные очаги Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ), Астраханской риккетсиозной лихорадки (АРЛ) и коксиеллеза (ККЛ) с ежегодной заболеваемостью в весенне-осенний период (Малецкая О.В. и др., 2010-2012; Еремеева М.Е. и др., 2014).

Основная доля среди этих лихорадок принадлежит риккетсиозам (96,9%), среди которых более 60% составляют больные АРЛ (Ельчанинова З.В. и др., 2015). За счет внедрения современных методов ранней верификации возбудителя в последние годы количество случаев ККЛ увеличилось в десятки раз (Еремеева М.Е. и др., 2014). Заболеваемость КГЛ относительно 2005г. значительно снизилась, однако ежегодно в период с апреля по октябрь некоторая напряженность в отношении данной инфекции сохраняется за счет стремительного развития симптоматики геморрагического синдрома (ГС) и потенциально высокого уровня летальных исходов (Малецкая О.В. и др., 2010-2012; Платонов А.Е. и др., 2012).

Актуальность исследования системы гемостаза при этих инфекциях обусловлена нередкими осложнениями, связанными с декомпенсацией, что оказывает существенное влияние на прогноз заболеваний. До сих пор, одним из критериев оценки тяжести течения и исхода КГЛ является наличие геморрагических проявлений, их вида и выраженности у больных (Малеев В.В. и др., 2003; Санникова И.В., 2009; Платонов А.Е. и др., 2012). Наблюдения последних лет указывают на утяжеление течения риккетсиозов из группы Клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ) с развитием нефритов, флебитов, кардитов, кровоизлияний сетчатки и развитием полиорганной недостаточности с летальным исходом от 1% до 3% (Rydkina E., 2002; Rovey C. et al., 2008; Naglund C.M. et al., 2010; Colomba C. et al., 2011; Serban R., 2012; Rossio R. et al., 2015). Длительная циркуляция *Coxiella burnetii* у переболевших может быть причиной различного рода сосудистых заболеваний, и в частности, тромбозов, тромбозов, болезни Рейно, эндокардитов, миокардитов, последние из которых, по мнению ряда исследователей, определяют летальные исходы ККЛ (Лобзин Ю.В., Жданов К.В., 2011; Kampschreur L.M. et al., 2012-2014; Wegdam-Blans M.C. et al., 2012; Uchiyama T, 2012).

Степень научной разработанности проблемы возникновения нарушений в гемостазе при КГЛ основывается на результатах некоторых исследователей, которые считают, что ключевым фактором в развитии ГС является запуск иммунного и вос-

палительного ответа организма при прямом воздействии вирусов на фагоциты, гепатоциты и эндотелий. Поэтому патологические изменения в гемостазе связывают со снижением синтеза факторов свертывания, а депрессию тромбоцитарного звена рассматривают как следствие цитокинового взрыва (Санникова И.В., 2009; Peyrefitte C.N. et al, 2010; Connolly-Andersen A.M.et al, 2011; Kaya S.et al., 2014). Однако детализация данного взгляда не нашла своего отражения среди других лихорадок этой группы (Платонов А.Е. и др., 2012; Feldmann H., Geisbert T.W., 2011), и поэтому вопрос о патогенетических механизмах развития ГС у больных КГЛ остается открытым.

До недавнего времени при риккетсиозах и ККЛ систему гемостаза оценивали по состоянию плазменного звена, но при этом указывали на тромбоцитопению как патогенетический симптом этих заболеваний (Карпенко С.Ф. и др., 2011; Delsing C.E. et al., 2010; Wegdam-Blans M.C. et al., 2012). Открытие механизмов взаимодействия риккетсий с эндотелием сосудов (Pinna A., 2009; Wever P.C. et al., 2010; Colomba C.et al., 2011) предполагают более детальное изучение изменений гемостаза на внедрение возбудителей АРЛ и ККЛ в организм человека, так как они могут выступать одними из ведущих патогенетических механизмов, влияющих на прогноз болезни.

Об ответной реакции эритрона на внедрение вируса КГЛ судили по изменению числа эритроцитов и снижению гематокрита, но при этом анемию, которая достаточно часто развивается у больных в постгеморрагический период болезни, рассматривали как исход заболевания (Санникова И.В., 2009; Fisher-Hoch S.P. et al., 1995; Fisher-Hoch S.P. 2005). Исследование эритроцитарного пула у пациентов АРЛ и ККЛ основывалось на динамике количества эритроцитов и показателях доплерографии (Галимзянов Х.М., 1997; Никулина Л.Н. 2009), свидетельствующих об активном участии этих форменных элементов крови в гемокоагуляционных процессах при риккетсиозах. Поэтому изучение функциональной активности эритроцитов в балансе гемостаза является актуальным для определения патогенетических механизмов развития геморрагического синдрома у больных КГЛ, АРЛ и ККЛ.

Доказано, что активность процессов перекисного окисления липидов выступает основным фактором в развитии диссеминированного внутрисосудистого синдрома при некоторых инфекционных заболеваниях (Мирсаева Г.Х., 1999; Кузнецов В.И., 2007; Плиева Ж.Г., 2010; Камбачокова З.А., 2012; M.C. Wegdam-Blans et al., 2011). По мнению Celik V.K. et al. (2010), причиной возникновения кровотечений у больных КГЛ является увеличение уровня активных форм кислорода в плазме. Изучение активности каталазы и церулоплазмينا у больных АРЛ и ККЛ позволило ряду исследователей выявить развитие дисбаланса антиоксидантной защиты плазмы в пе-

риод разгара при этих природно-очаговых инфекциях (Поршнеv Д.В., 1999; Карпенко С.Ф. и др., 2012), однако результаты этих исследований не обосновывают патогенетическую роль окислительного стресса в развитии ГС при КГЛ, АРЛ и ККЛ. Поэтому комплексное исследование гемостаза и микроциркуляции при этих природно-очаговых инфекциях представляет научный и практический интерес в определении новых критериев развития ГС для оптимизации патогенетического лечения больных.

Цель исследования

Установить клинико-патогенетические особенности нарушений гемостаза и оптимизировать направления их фармакологической коррекции у больных Крымской геморрагической лихорадкой, Астраханской риккетсиозной лихорадкой и коксиеллезом.

Задачи исследования

1. Выявить особенности течения геморрагического синдрома у больных Крымской геморрагической лихорадкой, Астраханской риккетсиозной лихорадкой и коксиеллезом на современном этапе.

2. Исследовать функциональную активность эритроцитов, сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза в различные периоды инфекционного процесса у больных Крымской геморрагической лихорадкой, Астраханской риккетсиозной лихорадкой и коксиеллезом.

3. Установить связь развития нарушений в системе гемостаза от баланса в оксидантно-антиоксидантной системе плазмы, тромбоцитов и эритроцитов у больных Крымской геморрагической лихорадкой, Астраханской риккетсиозной лихорадкой и коксиеллезом.

4. Определить прогностические критерии развития геморрагического синдрома у больных Крымской геморрагической лихорадкой, Астраханской риккетсиозной лихорадкой и коксиеллезом.

5. Оценить эффективность лекарственных средств с антиоксидантным воздействием на восстановление баланса в оксидантно-антиоксидантной системе, а также изучить возможность их влияния на коррекцию гемокоагуляционных нарушений у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой и коксиеллезом.

Научная новизна

Установлены неизвестные ранее патогенетические звенья нарушения гемостаза и микроциркуляции при Крымской геморрагической лихорадке, Астраханской риккетсиозной лихорадке и коксиеллезе и их влияние на исход заболеваний.

Определены неизвестные ранее клинико-патогенетические показатели гемостаза, оксидантно-антиоксидантной системы, имеющие прогностическое значение в развитии гемокоагуляционных нарушений при Крымской геморрагической лихорадке, Астраханской риккетсиозной лихорадке и коксиеллезе.

Впервые выявлена определяющая роль окислительного стресса в неблагоприятном течении заболевания и его исходов у больных Крымской геморрагической лихорадкой, Астраханской риккетсиозной лихорадкой и коксиеллезом.

Впервые доказана защитная роль тромбоцитов в предотвращении генерализации коксиеллезной инфекции в результате взаимодействия тромбоцитов с возбудителем и его элиминации.

Впервые доказана необходимость применения лекарственных средств из группы антиоксидантов (лапрота и этилметилгидроксипиридина сукцината) в патогенетической терапии больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой и коксиеллезом.

Теоретическая и практическая значимость

Разработаны основные прогностические клинико-лабораторные критерии развития геморрагического синдрома, опирающиеся на динамику показателей гемостаза, микроциркуляции и баланса оксидантно-антиоксидантной системы у больных Крымской геморрагической лихорадкой, Астраханской риккетсиозной лихорадкой и коксиеллезом.

Разработан и запатентован способ подготовки биологического материала для выделения генома ДНК *Coxiella burnetii* из тромбоцитов.

Обоснована необходимость использования лекарственных средств с антиоксидантным воздействием для профилактики развития геморрагического синдрома у больных при природно-очаговых лихорадках.

Разработан и запатентован способ коррекции нарушений функциональной активности тромбоцитов лекарственным средством – мелаксеном, обладающим антиоксидантным воздействием.

Методология и методы исследования

Методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и отечественных ученых в области вирусологии, риккетсиологии, гематологии, клинической фармакологии, доказательной медицины и медицинской статистики. Исследование проводили в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) при одобрении локального этического комитета. У всех больных было получено письменное информиро-

ванное согласие на участие в исследовании. Объектом исследования явились больные Крымской геморрагической лихорадкой, Астраханской риккетсиозной лихорадкой и кокиеллезом с клиническими проявлениями геморрагического синдрома и при их отсутствии. Были использованы клинические, молекулярно-биологические, гематологические, биохимические, иммуноферментные методы исследования, позволившие определить факторы риска возникновения геморрагического синдрома. Используемое в работе технологическое оборудование ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ» Минздрава РФ, ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора и клинической лаборатории ГБУЗ «ОИКБ им. А.М. Ничоги» являлось специализированным и позволяло выполнить поставленные задачи. Методы статистического анализа полученных результатов соответствовали рекомендациям для проведения клинических исследований.

Положения, выносимые на защиту

Плазменные, клеточные и сосудистые факторы нарушения гемостаза играют решающую роль в патогенезе, клиническом течении и исходах природно-очаговых инфекций. Необходимость выявления пределов компенсации и декомпенсации гемостаза и микроциркуляции, определяющих исход заболевания.

Определяющим фактором в развитии геморрагического синдрома при Крымской геморрагической лихорадке, Астраханской риккетсиозной лихорадке и кокиеллезе является окислительный стресс, обусловленный снижением потенциала антиоксидантной защиты.

Включение лекарственных средств, обладающих антиоксидантным воздействием, в комплексную терапию больных Крымской геморрагической лихорадкой, Астраханской риккетсиозной лихорадкой и кокиеллезом обусловлено патогенетическими механизмами развития нарушений гемостаза.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечивалась достаточным количеством клиничко-лабораторного материала 449 пациентов с диагнозами: Крымской геморрагической лихорадкой (120 пациентов), Астраханской риккетсиозной лихорадкой (166 пациентов), кокиеллезом (163 пациента) и 30 практически здоровых лиц, а также использованием в процессе комплексного исследования высокотехнологичного оборудования. Анализ данных и их обобщение проведены с применением методов современной математической статистики, соответствующих характеру данных и задачам исследования. Все выявленные закономерности, обобщения и выводы подтверждались результатами статистического анализа.

Результаты исследования опубликованы в 64 печатных работах, в том числе, в 16 изданиях, рекомендуемых ВАК для публикации основных материалов диссертации. В зарубежной литературе опубликованы 2 статьи и тезисы. В ходе работы предложены и запатентованы два изобретения.

Результаты работы доложены на Международной конференции по фармакологии (Пермь-2006); 11 Российском национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Ростов-на-Дону – Краснодар-Сочи, 2008); X международном Конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (2009); на I Конгрессе Евро-азиатского общества по Инфекционным болезням (Санкт-Петербург 2010); VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика», (Москва 2010); III Южно-российской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (Ростов-на Дону-Краснадар-Сочи, 2008); III Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей» (Астрахань-2012); на XXVII Международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы» (Новосибирск-14); Ежегодных Всероссийских Конгрессах по Инфекционным болезням (Москва 2009-2016г.г. I– VIII).

Личный вклад автора

Автору принадлежит идея работы, разработка задач исследования, создание дизайна научной работы с выбором эпидемиологических, клинических и лабораторных методов исследования, методов статистической обработки результатов, анализ данных литературы, формирование критериев отбора пациентов в группы, организация сбора образцов клинического и лабораторного материала, проведение лабораторного исследования всех образцов. Самостоятельно проведен анализ и интерпретация результатов исследования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В литературном обзоре раскрыта связь основных клинических симптомов КГЛ, АРЛ и ККЛ с патологическими нарушениями в системе гемостаза. Подробно освещены факты, подтверждающие первостепенную роль сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и изменений микроциркуляции в патогенезе многих инфекционных болезней. Аргументировано, на основании результатов ряда исследований, сформулирована зависимость возникновения и развития ГС при инфекционной патологии от баланса в оксидантно-антиоксидантной системе (ОАОС) организма больных, а так же обоснована необходимость применения лекарственных средств из группы антиоксидантов.

Материалы и методы исследования

Работа была выполнена на базе ГБУЗ ОИКБ им. А.М. Ничоги г. Астрахани. За период эпидемических вспышек 2005 – 2014 г.г. было обследовано 449 пациентов. Из них у 120 больных КГЛ диагноз был лабораторно подтвержден в 100% случаев, у 166 больных АРЛ – в 84,3±2,8% случаев, и у 163 больных ККЛ – в 98,1±1,04%. Эпидемиологическое заключение о диагнозе проводилось эпидемиологической службой с детальным изучением эпидемиологического анамнеза и расследования вспышек. Критериями включения больных в исследование являлись верифицированный диагноз, добровольное информированное согласие пациента на проведение исследований и лечения, их возраст от 18 до 60 лет и хорошая комплаентность (готовность следовать предписаниям врача).

Среди больных КГЛ преобладали лица, проживающие в сельской местности (81,8±3,7%), тогда как при АРЛ данная категория населения доминировала над городской только на 14%, а при ККЛ чаще заболевали лица, проживающие в городе (52,8±3,9%). У больных КГЛ среди факторов и путей передачи инфекции наиболее чаще регистрировали присасывание клеща (67,8±4,4%), а среди больных АРЛ частота регистрации присасывания клеща и контакт с животными распределялась равномерно (40,4±3,8 и 36,0±3,8% соответственно). При ККЛ наибольший процент приходился на алиментарный путь передачи инфекции (43,0±3,7%).

У больных изучаемыми инфекциями заболевание протекало преимущественно в среднетяжелой форме, но в 23,6% случаев КГЛ приобретало тяжелую форму, а при АРЛ в 13,8% и ККЛ у 3 больных. Средний возраст больных составил 41,4±2,8

год и среди них преобладали мужчины (70,6%). У 37 пациентов была выявлена сопутствующая патология со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, а также сахарный диабет. При каждой нозологической форме выделяли по две группы в зависимости от наличия и отсутствия геморрагических проявлений. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. С целью установления контрольных значений определяемых параметров гемостаза было обследовано 30 практически здоровых лиц в возрасте $32,1 \pm 4,3$ лет, которые составили контроль.

Основным этиотропным препаратом в лечении большим КГЛ, по рекомендации ВОЗ, является рибавирин, который в данном исследовании назначали первые сутки однократно из расчета 30 мг/кг при среднем весе больного 70 кг. В последующие дни дозу снижали до 1200 мг в сутки и принимали в два приема с продолжительностью до полного восстановления показателей гемостаза. Для оценки эффективности влияния антиоксидантной терапии на восстановление баланса в оксидантно-антиоксидантной системе (ОАОС) и нарушений в гемостазе наблюдаемые больные были рандомизированы с помощью случайных чисел и разделены на три группы, сопоставимые по возрасту, полу и срокам назначения препаратов, обладающих антиоксидантным действием (лапрот и этилметилгидроксипиридин сукцинат) по двум нозологиям: АРЛ и ККЛ. Выделяли группу больных, получавших базисную терапию (АРЛ «БТ» $n=25$ и ККЛ «БТ» $n=22$), включающую антибактериальные лекарственные средства (доксциклин в суточной дозе первого дня лечения 200 мг и 100 мг в последующие дни с курсом в зависимости от продолжительности лихорадочного периода) и препараты, регулирующие водно-электролитный баланс и кислотно-щелочное равновесие. Больные, которым к базисной терапии добавляли лапрот и этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМПС), были объединены в следующие группы: а) АРЛ «БТ+Л» $n=19$; б) АРЛ «БТ+М» $n=20$; в) ККЛ «БТ+Л» $n=20$; г) ККЛ «БТ+М» $n=19$. Препараты лапрот и ЭМПС назначали в средних терапевтических дозах, рекомендуемых в инструкции по применению. Разовая доза лапрота, она же и суточная, составляла 50 мг, а курсовая – 250 мг. Разовая доза ЭМПС составляла 100 мг, а курсовая – 500 мг.

Программа обследования наблюдаемых больных включала группы общеклинических, инструментальных и специальных лабораторных методов. Целенаправленное исследование системы гемостаза, микроциркуляции и ОАОС проводили в динамике соответственно на первой неделе заболевания (5-7 день болезни) и в период регресса основных клинических симптомов (10-14 день болезни и удлинение сроков госпитализации на 19-24 день болезни).

Исследование функциональной активности тромбоцитов, эритроцитов и концентрацию фактора Виллебранда (ФВ) осуществляли на анализаторе агрегации НФП БИОЛА (модель 230LA). В основу его работы заложен метод анализа флук-

туации светопропускания, вызванного случайным изменением числа частиц в оптическом канале, предложенный З.А. Габбасовым в 1989 г., что делает его пригодным для исследования спонтанной агрегации, агрегации под действием низких концентраций индукторов, а также агрегацию тромбоцитов в количестве ниже $20,0 \times 10^9/\text{л}$ субклеточных частиц. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов применяли аденозиндифосфат (АДФ) в концентрациях 2,5 мкМоль. Для построения калибровочной кривой для определения концентрации ФВ использовали ристомидин и калибровочные плазмы серий: 1407 с активностью ФВ- 80%; серия-100.03 с активностью ФВ 83%; серия-2305 с активностью ФВ -68%; серия 1509 с активностью ФВ – 87%. Производителем реактивов является фирма НПО РЕНАМ, г. Москва. Агрегационную активность эритроцитов определяли по методу Ю.А. Шереметьева и Ф.Ю.Суслова (1991), при этом индуктором агрегации эритроцитов был выбран хлористый лантан (La^3) в концентрации 40мкМоль. Функциональную активность тромбоцитов и эритроцитов оценивали с помощью программы AGGR (версия 2.53), разработанной НПФ БИОЛА, по кривым светопропускания и среднего размера агрегатов, где учитывали степень (V), скорость (S) и показатель агрегации (ПА). Коэффициент деформируемости эритроцитов, указывающий на качество вязкоэластические свойства мембран этих клеток крови, определяли с помощью метода, предложенного А.В.Закутским (2000). Состояние плазменного звена гемостаза оценивали по определению активированного времени рекальцификации (АВР), протромбинового времени (ПВ), протромбинового индекса (ПТИ), протромбинового отношения (ПО), международного нормализованного отношения (МНО), концентрации фибриногена (ФГ) по Квику на коагулометре М₄ «Coatron». Количественное содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме определяли постановкой ортофенантролинового теста по В.А. Елыкомову и А.П. Моменту (1987).

Баланс ОАОС плазмы, тромбоцитов и эритроцитов рассчитывали по изменению концентрации малонового диальдегида (МДА), каталазы (КТ), церулоплазмина (ЦП) и лактоферрина (ЛФ). Содержание МДА в биологических средах определяли с помощью метода, предложенного В.Г.Сидоркиным и др. (1988-1990), активность КТ по методике М.А. Королюка и др. (1988). Для выявления оксидантной активности ЦП в плазме использовали в качестве субстрата окисления ортофенилендиамин (Карпищенко А.И., 1999-2013). Концентрацию ЛФ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе ASYS Hitech GmbH иммуноферментный планшетный EXPERT PLUS, используя коммерческий иммуноферментный набор с иммобилизованными антителами к ЛФ (ЗАО «Вектор-Бест», федеральная лицензия № 64/562/98). Осадок тромбоцитов, получали способом подготовки биологического материала, представленного нами в патенте на изобретение RU № 2475741 C1 (Лазарева Е.Н., Неталиева С.Ж., 2013). Состояние ОАОС у

пациентов оценивали расчетом коэффициента окислительно-антиокислительного баланса ($K_{\text{оаос}}$) плазмы по формуле, предложенной А.П. Голиковым (1997).

Всего было проведено 4961 лабораторных тестов исследования гемостаза и 6206 ОАОС.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. Информативность критериев развития ГС оценивали по расчетам чувствительности, специфичности и точности (Румянцев П. О. и др., 2008).

Результаты исследования

Изучение клинического течения этих лихорадок выявило, что для них было характерно острое начало с повышением температуры тела. У больных КГЛ чрезмерную степень лихорадки наиболее часто регистрировали у больных с клиническими проявлениями ГС и при тяжелом течении болезни ($25,1 \pm 6,8\%$ и $94 \pm 5,2\%$ соответственно). В то же время при ККЛ ее наблюдали только у 2 больных с тяжелой формой болезни при наличии ГС, а у больных АРЛ без ГС преобладала умеренная степень ($56,4 \pm 5,3\%$) и высокая при развитии ГС ($60,1 \pm 8,9\%$). В $71 \pm 7,2\%$ случаев среди больных КГЛ с наличием ГС на фоне ремитирующего типа лихорадки отмечали «двугорбовую» температурную кривую, при которой первый пик совпал с третьими сутками заболевания, а второй – на 4-5 день болезни. На фоне снижения температуры тела у этих больных отмечали мнимое улучшение самочувствия, но при этом регистрировали первые симптомы ГС.

У больных АРЛ лихорадка имела постоянный тип, а при ККЛ в первые шесть суток она была гектической с понижением ниже 37°C , и в последующие сутки приобретала интермиттирующий характер, при этом среди больных с ГС было свойственно затягивание ($p < 0,001$) периода пирексии свыше 14 суток. Было установлено, что на фоне повышения температуры тела слабость, озноб, миалгия и головная боль нарастали в течение первых суток у больных КГЛ, а при риккетсиозах они прогрессировали более 36 часов от момента повышения температуры тела.

В ходе исследования была определена закономерность в локализации и характере проявления таких симптомов как миалгия и артралгия, что позволило выявить определенные различия. Так у пациентов при КГЛ мышечные боли в основном локализовались в поясничной области, которые сохранялись ($p < 0,001$) дольше в 1,6 раза при наличии ГС и у больных с тяжелым течением, чем при его отсутствии. Артралгический симптом приобретал характер общей ломоты в костях, интенсивность которого нарастала по мере утяжеления состояния больного. У больных с тяжелым течением болезни в $80,8 \pm 7,7\%$ случаев выявляли достаточно сильные

боли в коленных и тазобедренных суставах. У больных АРЛ миалгию регистрировали преимущественно в группе с ГС и при тяжелом течении болезни, при этом ее локализация в икроножных (57,8±14,9%) и бедренных мышцах (25,9±3,6%), где наиболее развита микроциркуляторная сеть, указывала на причинно-следственную связь этого симптома с нарушениями в гемостазе. Боли в мышцах не являются патогномичным симптомом для ККЛ, однако в данном наблюдении их выявляли у каждого второго больного с продолжительностью до девятого дня болезни, при этом они приобретали транзиторный характер, так как в течение короткого промежутка времени возникали то в одной группе мышц, то в другой. Артралгия в виде постоянного чувства ломоты и дискомфорта в суставах фаланг кистей и стоп, усиливающихся при движении, выявляли более чем в 1,5 раза чаще (57,9±11,4%) у больных с наличием ГС, чем при его отсутствии (34,2±3,9%).

У наблюдаемых больных основными клиническими симптомами, свидетельствовавших о возникновении патологических изменений в гемостазе, являлись геморрагические дермальные проявления и различные кровотечения, которые были наиболее интенсивными и часто регистрируемыми у больных КГЛ (рисунок 1). Но вместе с тем, по сравнению с данными ранее проведенных ряда научных исследований (Лазарев В.Н., 1978; Малеев В.В. и др., 2003), было отмечено уменьшение частоты регистрации ГС от общего количества больных КГЛ с 85,7% до 55,8%, и формирование преимущественно при тяжелой форме внутренних кровотечений в виде желудочно-кишечных и маточных, а так же гематурию с выделением эритроцитов свыше 10 клеток на фоне протеинурии и повышения уровня креатинина в 2-3 раза в крови.

Петехии от общего количества больных выявляли в 43,3% случаев, которые располагались преимущественно на сгибателях верхних и нижних конечностей, боковых поверхностях туловища в местах тесного контакта с одеждой, не вызывая субъективных ощущений. Они не сливались между собой и группировались в виде полос. У 33 больных отмечали отечность и гиперемию слизистой десен без болезненных ощущений, при соприкосновении с которой появлялись капельки крови. В 10,9% случаев выявляли носовые кровотечения, представленные как сукровичными, так и обильными выделениями, а у больных с тяжелым течением они составляли основную кровопотерю с развитием геморрагического шока.

Появление розеолезно-папулезных элементов сыпи на кожных покровах на третьи сутки болезни у 100% больных при АРЛ свидетельствовало о переходе болезни в период разгара. Элементы сыпи не сливались между собой. В 31,9% случаев через трое суток регистрировали мелкоочечные кровоизлияния в центре. Такой метаморфоз был расценен как вторичный, и только у 4 больных в эти же сроки выявляли первичные петехии. В отличие от КГЛ экзантема у больных АРЛ была обильной, с преимущественной локализацией элементов на нижних конечностях,

ягодицах, и распространением на ладони и подошвы. Также было отмечено, что в период множественных высыпаний самочувствие больных АРЛ ухудшалось в виде пика лихорадочной реакции, нарастания слабости, головной боли, миалгии, а у больных с тяжелым течением период подсыпания был продолжительным и совпадал с длительностью лихорадки до $14,3 \pm 0,8$ дня болезни. Образование постинъекционных гематом наблюдали у больных с тяжелым течением (10) и только у двоих при среднетяжелой форме, без длительной кровоточивости.

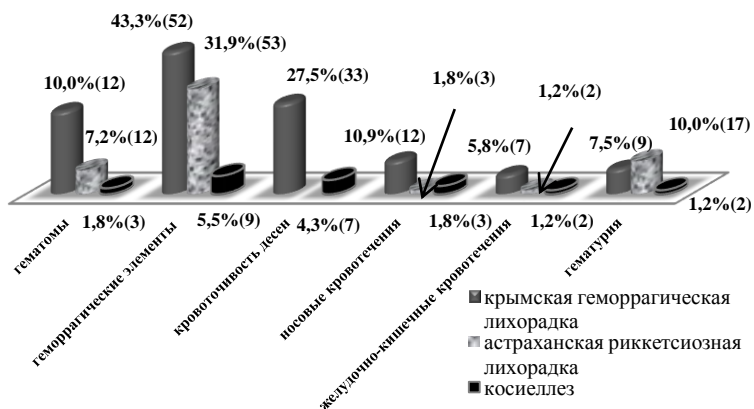


Рисунок 1 – Анализ частоты регистрации клинических симптомов геморрагического синдрома от общего числа больных КГЛ, АРЛ и коксиейеллезом

В данном исследовании носовые кровотечения были зафиксированы у одного больного при среднетяжелом течении АРЛ и двух при тяжелом. Однако они были кратковременными и не настолько обильными как при КГЛ. Желудочно-кишечные кровотечения в виде мелены и однократной рвоты («кофейной гущи») были выявлены у 2 больных с летальным исходом. У одного пациента они развились на фоне обострения хронического язвенного процесса желудка, что способствовало прогрессированию геморрагической анемии как непосредственной причины летального исхода. Гематурию выше 40 клеток в осадке мочи и по Нечипоренко от 6000 до 200000 эритроцитов регистрировали у 13 больных при тяжелом течении АРЛ, а при среднетяжелой форме болезни ее выявляли только у 4 пациентов. Наряду с измененными эритроцитами выявляли и неизмененные. Гематурия сопровождалась повышением концентрации креатинина в крови в 3-4 раза и протеинурией свыше 0,033 г/л. Данные изменения сохранялись в течение $10,9 \pm 1,7$ суток.

Таким образом, возникновение внутренних кровотечений у больных АРЛ было расценено как особенность современного течения АРЛ. Это согласуется и с мнением ряда исследователей, которые за последние годы отмечали увеличение количества тяжелых форм болезней с развитием ГС, полиорганной недостаточности и летальным исходом при риккетсиозах из группы КПЛ (Rydkina E.C. et al., 2004; Colomba C. et al., 2006; I.G. Baltadzhiev, N.I. Popivanova, 2012).

В литературе упоминается, что развитие ГС не является патогномичным для ККЛ, однако экспериментально доказанное паразитирование *Coxiella burnetii* в эндотелии (Raoult D. et al., 2000; Punda-polić V., Luksic B., Capkun V., 2008; Angelakis E, Raoult D., 2010), а так же регистрация до 19,1% летальных исходов при эндокардитах и сосудистых осложнениях во время эпидемических вспышек в Нидерландах (Wegdam-Blans M.C. et al., 2012; Kampschreur L.M. et al., 2014) позволяют утверждать, что нарушения в системе гемостаза при ККЛ играют важную роль в патогенезе этой болезни, влияя на ее исход и формирование хронических форм.

В ходе данного исследования у 19 больных ККЛ регистрировали клинические симптомы гемокоагуляционных нарушений, при этом у 2 пациентов они обуславливали тяжелое течение болезни. Петехии выявили у 9 человек, что составило 5,5% от общего количества больных ККЛ, но при этом не была установлена определенная закономерность в их локализации и они не вызывали субъективных ощущений. У 3 больных за сутки до появления петехий были выявлены постинъекционные гематомы с кратковременной кровоточивостью и в 4,3% случаев регистрировали кровоточивость десен, слизистая которых была представлена в виде красной каймы. У 4 больных регистрировали носовые кровотечения, а из внутренних – кровотечения у двоих из желудочно-кишечного тракта в виде мелены, и у одной больной – маточные. В сравнении с КГЛ у больных ККЛ они были кратковременными и не обильными.

В 13,5±6,7% случаев при тяжелом течении КГЛ регистрировали кровоизлияния на склеральную оболочку, а при АРЛ в 29,5±7,1% случаев фиксировали прерывистость сосудистого рисунка своеобразным расширением в виде «булл» или точечных кровоизлияний. В данном исследовании от общего числа больных спленомегалию чаще выявляли при АРЛ (9,6±2,3%) и ККЛ (2,5±1,2%), чем при КГЛ (0,8±0,8%), и отмечали ее только у больных с наличием ГС.

Увеличение размеров печени у больных КГЛ с ГС выявляли в 58,5±7,7% случаев в среднем на седьмой день болезни, а при отсутствии ГС – в 51,2±7,8%, при этом у двух третей больных с тяжелым течением болезни гепатомегалия сопровождалась краевой субъктеричностью склер. У больных КГЛ при наличии симптомов ГС регистрировали повышение среднего уровня общего билирубина до 22,5±0,7 мкмоль/л за счет увеличения его непрямой фракции в 2,5 раза ($p < 0,001$) при кон-

троле $5,1 \pm 0,1$ мкмоль/л, но средние значения активности АлАТ умеренно повышались до $69,5 \pm 1,8$ Ед/л. Выявленная динамика указывала на вероятность развития гемолиза эритроцитов у этих больных. У больных АРЛ увеличение размеров печени выявляли в $58,5 \pm 9,0\%$ у больных с ГС и в $21,4 \pm 4,0\%$ при его отсутствии, а при тяжелом течении болезни – у всех больных. Однако, уровень общего билирубина не увеличивался, и только в $19,0 \pm 3,2\%$ случаев при тяжелом течении болезни выявляли умеренное повышение АлАТ до 49 Ед/л и у $10,0 \pm 2,5\%$ - γ глутаматтрансферазы до 275 Ед/л. У больных ККЛ с наличием ГС гепатомегалию регистрировали в 100% случаев, а при отсутствии ГС – только в $50,0 \pm 4,1\%$. В $35 \pm 3,7\%$ случаев от общего числа выявляли иктеричность кожных покровов с наибольшей частотой в 2,5 раза у больных с клиническими проявлениями ГС. Уровень общего билирубина у этих больных повышался более чем в 1,9 по сравнению с контрольными показателями ($18,4 \pm 0,4$ мкмоль/л). Однако, в отличие от КГЛ, у них возрастала концентрация прямой фракции этого желчного пигмента до $29,1 \pm 1,4$ мкмоль/л и активность АЛТ в 2-3 раза.

Таким образом, проведенный анализ современного течения основных клинических симптомов КГЛ, АРЛ и ККЛ выявил, что нарушения в системе гемостаза являются одними из ведущих в патогенезе, влияющих на течение и исход болезни, что требует детального исследования динамики основных показателей всех звеньев этой системы и функциональной активностью эритроцитов.

Было установлено, что у больных КГЛ при наличии ГС уменьшение количества тромбоцитов ($97,2 \pm 7,4 \times 10^9/\text{л}$) сохранялось до шестого дня болезни, при этом в $48,3 \pm 7,8\%$ случаев снижалось до $58 \times 10^9/\text{л}$, а при тяжелом течении болезни – до $20 \times 10^9/\text{л}$. У пациентов при отсутствии ГС с момента их поступления в стационар количество тромбоцитов колебалось от 100 до $160 \times 10^9/\text{л}$ с тенденцией к возрастанию уже на третьи сутки болезни и полным восстановлением до контрольных значений на 10 день болезни. У больных КГЛ при наличии ГС тромбоцитопения сопровождалась уменьшением степени (V) агрегации по кривой светопропускания в 5,5 раз (таблица 1), а при отсутствии ГС в 2,7 раза по сравнению с контрольными значениями ($24,2 \pm 0,6\%$). По кривой среднего размера агрегатов также выявляли снижение этого показателя более чем в 2 раз при $N=6,5 \pm 0,2$ отн.ед. и только в группе больных с ГС. Скорость (S) и показатель агрегации (ПА) у больных с клиническими симптомами ГС статистически значимо ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно) уменьшались более чем в 2 раза по сравнению с контролем и группой пациентов без ГС. У больных с тяжелым течением эти показатели приближались к нулевым значениям.

Таблица 1

Показатели функциональной активности тромбоцитов у больных КГЛ, АРЛ
и оксикселлезом в зависимости от наличия геморрагического синдрома

Показатели		Контроль n=30	Крымская геморрагическая лихорадка		Астраханская риккетсиозная лихорадка		Оксикселлез	
			I n=41	II n=43	I n=30	II n=86	I n=17	II n=133
		1	2	3	4	5	6	7
По кривой светопропускания	V	24,2±0,6	4,4±1,4 *** ⁽¹⁾ *** ⁽³⁾	8,9±1,9 *** ⁽¹⁾	9,6±1,4 *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁵⁾	19,4±2,3	5,4±0,9 *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁷⁾	19,3±4,1
	S	15,6±0,7	18,3±4,7	25,3±4,9	5,7±1,6** ⁽¹⁾	38,7±8,2 *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁴⁾	10,2±2,1	20,1±7,3
По кривой среднего размера агрегатов	V	6,5±0,2	2,8±0,3 *** ⁽¹⁾ *** ⁽³⁾	5,7±0,6	3,4±0,3 *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁵⁾	5,4±0,3	3,3±0,5 *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁷⁾	6,1±0,9
	S	13,2±0,8	7,2±0,4	12,1±0,5	6,8±0,4 *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁵⁾	11,2±0,1	9,7±0,9	12,3±0,8
	ПА	5,9±0,3	2,3±0,2 *** ⁽¹⁾ *** ⁽³⁾	5,2±0,5	2,9±0,4 *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁵⁾	4,9±0,3	3,0±0,4 *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁵⁾	6,1±0,5

Примечание: I группа-больные с геморрагическим синдромом, II группа – больные без геморрагического синдрома; V (% и отн.ед.) – степень агрегации; S(%/мин и отн.ед./мин)-скорость агрегации; ПА (отн.ед)- показатель агрегации; статистическая значимость различий:«*» – при p<0,05; «**» – при p<0,01; при «***» – p<0,001

Расположение агрегатограммы ниже изолинии у больных с ГС регистрировали в 70,7±7,1% случаев и при тяжелом течении болезни у всех больных, а при его отсутствии только у 23,3±6,4% пациентов. Это указывало на свойственность критического снижения V при развитии ГС у больных КГЛ. Изучение состояния тромбоцитарного гемостаза у больных АРЛ показало, что снижение числа тромбоцитов в периферической крови выявляли только у больных с наличием клинических симптомов ГС. На пятый день болезни в 63,3±8,8% случаев их количество уменьшалось до $86\pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$, среди которых только у трех пациентов при тяжелом течении болезни на 9 сутки данный показатель составлял $50,2\pm 11,4 \times 10^9/\text{л}$. Наряду с тромбоцитопенией у этих больных регистрировали статистически значимое снижение средних значений V как по кривой светопропускания, так и по кривой среднего размера агрегатов более чем в 1,9 раза по сравнению с контролем (24,2±0,6% и 6,5±0,2отн.ед. соответственно), в то время как при отсутствии клинических симптомов ГС у 25,0±4,7% пациентов выявляли

гиперагрегацию по кривой светопропускания до 76% и по кривой среднего размера агрегатов до 10,8 отн.ед.

Средние значения *S* агрегации тромбоцитов в группе больных с наличием ГС уменьшались более чем в 3 раза по сравнению со значениями контроля (15,6±0,7%/мин и 13,2±0,8 отн.ед./мин. соответственно), а у больных АРЛ при отсутствии ГС данный показатель по кривой светопропускания возрастал в 2,5 раза и по кривой среднего размера агрегатов колебался в пределах контрольных значений. Подобная динамика прослеживалась и в отношении ПА. Среди больных с наличием ГС в 30,0±8,4% случаев на агрегатограмме отсутствовала вторая волна выброса медиаторов из α - гранул тромбоцитов.

У больных ККЛ с наличием ГС тромбоцитопения возникала на 3-4 день болезни (81,1± 12,1x10⁹/л) с пиком падения до 55±9,1x10⁹/л на седьмые сутки, но уже на следующие сутки – пул тромбоцитов увеличивался в 3 раза с последующим его ростом свыше 200 x10⁹/л на 11-12 день болезни. У больных без ГС минимальное количество тромбоцитов регистрировали на 3-4 сутки болезни, и оно колебалось в пределах 150-170x10⁹/л. В последующие дни их количество постепенно увеличивалось, и к моменту выписки достигало 410 x10⁹/л. Было установлено, что в группе больных ККЛ с клиническими проявлениями ГС выявляли ($p<0,001$ и $p<0,05$ соответственно) снижение *V* и *S* агрегации по кривой светопропускания в 4,5 раза и 1,5 раза по сравнению с группой здоровых лиц (24,2±0,62% и 15,6±0,7%/мин), и в 35,3±11,6% случаев на агрегатограмме не регистрировали вторую волну.

У больных при отсутствии ГС эти показатели статистически значимо не изменялись. Данная тенденция прослеживалась и по кривой среднего размера агрегатов, так как *V*, *S* и ПА только у больных с наличием ГС уменьшались более чем в 1,5 раза по сравнению с контролем (6,5±0,2 отн.ед., 13,2±0,8отн.ед./мин, 5,9±0,3отн.ед. соответственно).

Учитывая полученные результаты, а также данные литературы о механизмах взаимодействия риккетсий с эндотелием (Martinez J.J.et al., 2005; Renesto P.et al., 2006, Cardwell M.M., Martinez J.J., 2009; Kleba B. et al., 2010) можно заключить, что снижение количества тромбоцитов и истощение пула функционально активных кровяных пластинок обусловлены их взаимодействием с возбудителем. Данное предположение потребовало дополнительного исследования, результаты которого были оформлены Патентом на изобретение № 2475741. У всех обследованных больных на 5 день болезни было определено наличие генома *Soxiella burnetii* в тромбоцитах методом полимеразной цепной реакции, тогда как из лейкоцитов только в 78,0±6,5% случаев. Также было отмечено, что на кривой флуоресцентный сигнал детектировал более чем в половине случаев раньше в кровяных пластинках,

чем в лейкоцитах. Данный факт дает основание считать тромбоциты первым барьером защиты организма при диссеминации возбудителя, а снижение их агрегационной активности – предиктором развития ГС.

В настоящее время широко обсуждаются вопросы взаимосвязи тромбоцитов и эритроцитов в гемостазе, определяя как компенсаторно-приспособительную реакцию в организме при различных патологических нарушениях (Березин М. В. и др, 2006; Осиков М.В. и др., 2012). У больных КГЛ при отсутствии клинических симптомов ГС в периферическом русле количество эритроцитов колебалось от $3,8$ до $5,5 \times 10^{12}/л.$, в то время как у пациентов при наличии ГС на вторые – третьи сутки болезни выявляли снижение их числа до $2,5 \pm 0,8 \times 10^{12}/л$ и гемоглобина до $90,3 \pm 1,6 г/л$. У 2 пациентов с тяжелым течением КГЛ, количество эритроцитов на пике развития ГС уменьшалось до $1,0 \times 10^{12}/л$. Агрегационная активность этих форменных элементов крови была повышена независимо от наличия ГС (таблица 2), при этом V агрегации увеличивалась в группах более чем в 2,5 раза по сравнению с контрольными значениями ($6,5 \pm 0,2$ отн.ед.), а S агрегации и ПА у больных с ГС колебались в пределах $126,4 \pm 17,9$ отн.ед./мин ($N=25,9 \pm 10,9$ отн.ед./мин) и $11,6 \pm 1,1$ отн. ед. ($N=2,8 \pm 0,7$ отн.ед.) и при его отсутствии – $62,1 \pm 4,3$ отн.ед./мин и $7,1 \pm 1,2$ отн.ед. соответственно.

Таблица 2

Показатели функциональной активности эритроцитов у больных КГЛ, АРЛ и коксиеллезом в зависимости от наличия геморрагического синдрома

Показатели	Контроль n=30	Крымская геморрагическая лихорадка		Астраханская риккетсиозная лихорадка		Коксиеллез	
		I n=41	II n=43	I n=30	II n=86	I n=17	II n=133
		1	2	3	4	5	6
V	$2,8 \pm 0,9$	$13,2 \pm 1,1$ *** ⁽¹⁾ *** ⁽³⁾	$5,9 \pm 1,2$	$15,2 \pm 1,3$ *** ⁽¹⁾	$12,5 \pm 1,3$ *** ⁽¹⁾	$11,3 \pm 2,0$ *** ⁽¹⁾	$9,8 \pm 1,5$ *** ⁽¹⁾
S	$25,9 \pm 10,9$	$126,4 \pm 17,9$ *** ⁽¹⁾ *** ⁽³⁾	$62,1 \pm 4,3$ *** ⁽¹⁾	$98,9 \pm 18,3$ ** ⁽¹⁾ * ⁽⁵⁾	$64,1 \pm 14,1$ * ⁽¹⁾	$62,4 \pm 15,1$ * ⁽¹⁾	$56,5 \pm 2,1$ ** ⁽¹⁾
ПА	$2,8 \pm 0,7$	$11,6 \pm 1,1$ *** ⁽¹⁾ *** ⁽³⁾	$7,1 \pm 1,2$ *** ⁽¹⁾	$14,5 \pm 1,1$ *** ⁽¹⁾	$11,3 \pm 1,3$ *** ⁽¹⁾	$11,3 \pm 2,0$ *** ⁽¹⁾	$9,8 \pm 1,5$ *** ⁽¹⁾

Примечание: I группа-больные с геморрагическим синдромом, II группа – больные без геморрагического синдрома; V (% и отн.ед.) – степень агрегации; S(%/мин и отн.ед./мин)-скорость агрегации; ПА (отн.ед)- показатель агрегации; статистическая значимость различий:«*» – при $p < 0,05$; «**» – при $p < 0,01$; при «***» – $p < 0,001$

Со стороны эритроцитарного ростка у больных АРЛ на 4-5 день болезни количества эритроцитов в обеих группах регистрировали в пределах верхней границы нормы, при этом у больных с клиническими проявлениями ГС подобные изменения

сохранялись до восьмого дня болезни, тогда как при их отсутствии на шестой день болезни количество красных клеток крови снижалось до $3,3 \pm 0,19 \times 10^{12}/л$. Агрегационная активность эритроцитов по кривой среднего размера агрегатов, была повышенной в обеих группах, так как показатели V и S агрегации по сравнению к контрольным значениям возрастали более чем в 4 раза. При этом только у 25% больных регистрировали минимальные величины V агрегации (1,1 отн.ед.), а значения S агрегации оставались высокими. ПА так же статистически значимо увеличивался более чем в 4 раза в обеих группах по сравнению с контрольными значениями. У больных ККЛ количество эритроцитов изменялось от 3,5 до $4,6 \times 10^{12}/л$ с пиком их пула в первые пять дней болезни на фоне снижения концентрации тромбоцитов. Показатели V агрегации возрастали более чем в 3,5 раза, а S – более чем в 2 раза и ПА – более чем в 3,5 раза по сравнению со значениями здоровых лиц в обеих группах. Было так же отмечено, что у $44,4 \pm 7,8\%$ больных КГЛ с клиническими симптомами ГС регистрировали гиперагрегацию эритроцитов на фоне полной дисфункции тромбоцитов, а у $39,0 \pm 7,6\%$ – при сниженных показателях V и S тромбоцитов, тогда как у остальных пациентов при нормальной агрегации кровяных пластинок она отсутствовала у эритроцитов. Это было подтверждено и результатами корреляционного анализа показателей V, S и ПА тромбоцитов и эритроцитов, который определил отрицательную зависимость у больных КГЛ с ГС между V ($t=(-0,6), r=(-2,8)$), S ($t=(-0,4), r=(-2,7)$) и ПА ($t=(-0,4), r=(-3,7)$). Среди больных АРЛ и ККЛ также была выявлена отрицательная корреляционная зависимость между показателями агрегации тромбоцитов и эритроцитов у больных при наличии ГС: V ($t=(-2,5), r=(-0,4)$), S ($t=(-0,3), r=(-2,6)$) и ПА ($t=(-0,4), r=(-3,4)$) и V ($r/t=(-0,8)/(-2,9)$, ПА ($r/t=(-0,7)/(-2,7)$) соответственно. Данная тенденция позволяет рассматривать гиперагрегацию эритроцитов как компенсаторный механизм в ответ на депрессию тромбоцитов у наблюдаемых больных.

Для оценки реологических свойства крови определяли коэффициент деформируемости эритроцитов, статистически значимое снижение, которого регистрировали только у больных с наличием ГС не зависимо от нозологии заболевания. Так при КГЛ данный показатель уменьшался на 12,8% ($p<0,05$), а у двух больных в терминальной стадии болезни снизился до 12%. У больных АРЛ с клиническими симптомами ГС данный показатель уменьшался более чем в 1,2 раза ($p<0,01$) по отношению к контрольным значениям ($35,9 \pm 0,7\%$), а при ККЛ — до $34,2 \pm 0,4\%$ ($p<0,05$). Данный факт также подтверждает компенсаторный характер гиперагрегации эритроцитов в ответ на снижение агрегационной активности тромбоцитов как адаптация системы кровообращения к условиям стресса.

В настоящее время одним из маркеров степени повреждения эндотелия сосудов является ФВ, который опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелию. Известно, что он циркулирует в организме в виде двух типов, первый из которых

синтезируется в эндотелии и второй, именуемый как сверхвысокомолекулярный, вырабатывается в α -гранулах тромбоцитов и обуславливает их ангиотрофическую функцию (Резяпова Н. Х., 2011; Долгов В.В., Меньшиков В.В., 2012; Thon J.N. et al., 2010; Fuentes R., 2010; Lenting P. et al., 2010). В данном исследовании у больных КГЛ при наличии ГС, снижение этого показателя до минимума (32%) регистрировали только у больных в терминальной стадии болезни ($15,3 \pm 5,6\%$) на фоне тромбоцитопении до $20 \times 10^9/\text{л}$ с депрессией агрегационной активности кровяных пластинок, гиперагрегацией эритроцитов и уменьшением их деформируемости. У остальных больных активность ФВ оставалась в пределах контрольных значений.

Динамика изменения ФВ при АРЛ и ККЛ в отличие от КГЛ указывала на значительное повреждение эндотелия у наблюдаемых пациентов. Так у больных АРЛ как с наличием клинических симптомов гемокоагуляционных нарушений, так и при их отсутствии концентрация этого фактора статистически значимо увеличивалась более чем в 1,5 раза от значений здоровых лиц ($102,1 \pm 1,8\%$), а у больных ККЛ с ГС более чем в 2 раза и в 1,5 раза при его отсутствии. И только у трех пациентов этой группы концентрация ФВ снижалась до 54%, но при этом количество тромбоцитов было ниже средних значений (до $35 \times 10^9/\text{л}$).

Как известно, на адгезивно-агрегационные процессы клеточных структур крови влияют плазменные белки и пептиды, являющиеся как кофакторами, так и ингибиторами этих процессов. Статистически значимые ($p < 0,001$) изменения некоторых показателей плазменного звена гемостаза при КГЛ и ККЛ выявляли у больных с наличием клинических симптомов ГС в виде удлинения процессов рекальцификации (АВР) в 2,5 раза и на 19% по сравнению с контрольными значениями. В то время у больных АРЛ данный показатель статистически значимо повышался ($p < 0,001$) в обеих группах ($84,4 \pm 5,9$ сек. и $75,0 \pm 2,8$ сек. соответственно), но с наличием ГС он был выше на 11%, чем в группе пациентов при его отсутствии. Такие показатели как ПИ и МНО статистически значимо изменялись только у больных с наличием ГС при КГЛ и АРЛ, указывая на развитие процессов гипокоагуляции. Наряду с этим у них уменьшалась и фибринолитическая активность более чем на 15%. Концентрация растворимых РФМК возрастала более чем в 1,5 раза у больных КГЛ, АРЛ и ККЛ, но только при наличии ГС.

В период регресса клинических симптомов при КГЛ в среднем на 11 день болезни, не только количество тромбоцитов полностью восстанавливалось до контрольных значений, но и показатели их функциональной активности. Агрегация эритроцитов снижалась, при этом в $45,0 \pm 7,8\%$ случаев V и ПА были нулевыми и только в $10,1 \pm 4,7\%$ увеличивались до максимальных значений (14 отн.ед. и 210 отн.ед./мин. соответственно). Также отмечали восстановление деформирующей

способности этих клеток крови и показателей коагуляционного звена гемостаза со снижением концентрации РФМК. У больных АРЛ начиная с 8-9 дня болезни, количество тромбоцитов постепенно восстанавливалось, при этом V и ПА агрегации достигали контрольных величин, но в группе больных с ГС была выявлена склонность к гиперагрегации в $25 \pm 7,9\%$ случаев, а отсутствие его – в $32,9 \pm 5,1\%$. Наряду с этим показатели V, S и ПА агрегации эритроцитов в обеих группах статистически значимо оставались высокими. Коэффициент деформируемости эритроцитов увеличивался до $36,2 \pm 0,4\%$ в первой группе ($p < 0,001$), указывая на тенденцию к стабилизации показателей функциональной активности эритроцитов в период реконвалесценции. У больных ККЛ в период реконвалесценции, было также отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) возрастание V, S агрегации тромбоцитов более чем в 1,5 раза по сравнению с контролем и более чем в 7 раза с периодом разгара в обеих группах, а также повышение ПА более чем в 1,4 и в 2,7 раза соответственно. Коэффициент деформируемости эритроцитов у наблюдаемых больных полностью восстанавливался.

Динамика фактора Виллебранда (ФВ) при изучаемых инфекциях была различной, так при КГЛ его концентрация приравнивалась к контрольным значениям, а АРЛ и ККЛ она оставалась на прежнем уровне у пациентов с наличием ГС, а при его отсутствии статистически значимо повышалась при АРЛ более чем в 1,5 раза и при ККЛ – более чем в 2,5 раза. Вместе с тем показатели коагуляционного звена гемостаза и в том числе концентрация РФМК полностью восстанавливались до контроля как при АРЛ, так и при ККЛ.

Таким образом, гиперагрегация тромбоцитов и эритроцитов, сохранение высоких концентраций ФВ в плазме у реконвалесцентов АРЛ и ККЛ может свидетельствовать о неполной элиминации возбудителя из кровотока и продолжении его повреждающего действия на эндотелий с хронизацией процесса, что согласуется с мнением ряда исследователей по вопросу развития сосудистых осложнений и хронического процесса у переболевших ККЛ (Fenollar F. et al., 2006; Angelakis E., Raoult D., 2010-2011; Wegdam-Blans M.C. et al., 2012; Kampschreur L.M. et al., 2014).

В настоящее время опубликовано большое количество данных, свидетельствующих о развитии морфологических изменений в тканях организма при высокой интенсивности перекисного окисления липидов (Глебов А.Н. и др., 2011). В ходе данного исследования у больных КГЛ при наличии ГС отмечали статистически значимое повышение концентрации МДА по сравнению с контрольными значениями более чем в 3 раза в плазме, в 11 раз в тромбоцитах и в 13 раз в эритроцитах (таблица 3) на фоне снижения активности КТ в плазме на 65%, в тромбоцитах – на 42%, в эритроцитах – на 81% при $p < 0,001$ относительно значений здоровых лиц, а также уменьшение концентрации ЦР на 77% и ЛФ на 13% от контрольных значений при $p < 0,001$ (таблица 4).

У больных АРЛ независимо от наличия ГС в период разгара также было отмечено значительное увеличение концентрации МДА во всех исследуемых средах (таблица 3). В группе пациентов с ГС его уровень в плазме статистически значимо увеличивался на 46,9%, а при отсутствии ГС – на 58,4%, тогда в тромбоцитах на 31,5% и 75,5% и в эритроцитах – на 84,8% и 33,3% соответственно.

Таблица 3

Концентрация малонового диальдегида в плазме, тромбоцитах и эритроцитах у больных КГЛ, АРЛ и коксиделлезом

Биологическая среда	Контроль n=30	Крымская геморрагическая лихорадка		Астраханская риккетсиозная лихорадка		Коксиделлез	
		I n=41	II n=43	I n=30	II n=86	I n=17	II n=99
		1	2	3	4	5	6
Плазма мкмоль/л	7,6±0,8	25,4±3,7 *** ⁽¹⁾ *** ⁽³⁾	7,6±0,4	14,3±2,1 *** ⁽¹⁾	15,9±2,3 *** ⁽¹⁾	59,8±10,1 *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁷⁾	11,8±1,5 *(1)
Тромбоциты мкмоль/л	3,5±0,4	40,1±7,5 *** ⁽¹⁾ *** ⁽³⁾	10,2±0,6 *** ⁽¹⁾	11,1±0,9 *** ⁽¹⁾	14,3±1,5 *** ⁽¹⁾	16,7±2,8 *** ⁽¹⁾	13,6±2,8 *** ⁽¹⁾
Эритроциты мкмоль/л	9,0±0,7	125,2±10,6 *** ⁽¹⁾ *** ⁽³⁾	16,8±1,0 *** ⁽¹⁾	59,2±2,4 *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁵⁾	13,5±2,1 *(1)	154,5±4,3 *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁷⁾	57,2±3,4 *** ⁽¹⁾

Примечание: I группа – больные с геморрагическим синдромом, II группа – больные без геморрагического синдрома; статистическая значимость различий: «*» – при $p < 0,05$; «**» – при $p < 0,01$; «***» – при $p < 0,001$

Наряду с этим в тромбоцитах каталазная активность (таблица 4) статистически значимо снижалась только у больных при наличии ГС в 1,6 раза, а в эритроцитах – у всех больных, но с наличием ГС потенциал этого фермента истощался в 5,8 раза, а при отсутствии ГС – в 2,9 раза по сравнению с контрольными значениями. В плазме у больных с наличием ГС активность КТ была равнозначна величинам контрольной группы (310±55,8 мкат/л), а при отсутствии ГС – она повышалась более чем в 1,5 по отношению к контролю и к группе с ГС (348,4±56,6 мкат/л).

Учитывая существование перекрестной регуляции между уровнем перекисей и активностью КТ в организме, полученную динамику можно расценить как адекватную защитную реакцию организма. Концентрация ЦП у больных АРЛ не зависимо от развития ГС статистически значимо снижалась более чем в 1,5 раза по сравнению с контролем, но в таком же диапазоне в плазме увеличивалось содержание ЛФ (таблица 4).

Для периода разгара при ККЛ также было свойственно увеличение уровней МДА независимо от наличия ГС (таблица 3), однако при его присутствии они пре-

валировали над контролем в 7,9 раза, а при отсутствии – только в 1,5 раза. В тромбоцитах данный показатель равнозначно повышался в 4 раза в обеих группах по сравнению с контролем, а в эритроцитах – у больных с наличием ГС в десятки раз ($154,5 \pm 4,3$ мкмоль/л при контроле $9,0 \pm 0,7$ мкмоль/л), а при отсутствии его только в 2 раза. Активность КТ в тромбоцитах и эритроцитах у больных ККЛ с ГС уменьшалась более чем в 3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой ($265,7 \pm 40,7$ мкат/л и $794,5 \pm 34,2$ мкат/л), в то время как у больных при отсутствии ГС в 1,5 раза только в эритроцитах (таблица 4).

Таблица 4

Активность эндогенных антиоксидантов у больных
КГЛ, АРЛ и коксиеллезом

Биологическая среда	показатели	Контроль n=30	Крымская геморрагическая лихорадка		Астраханская риккетсиозная лихорадка		Коксиеллез	
			I n=41	II n=43	I n=30	II n=86	I n=17	II n=99
		1	2	3	4	5	6	7
Плазма	ЛФ	$1,0 \pm 0,01$	$0,7 \pm 0,02$ *** ⁽¹⁾ *** ⁽³⁾	$1,4 \pm 0,1$ *** ⁽¹⁾	$1,5 \pm 0,02$ *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁵⁾	$2,1 \pm 0,03$ *** ⁽¹⁾	$6,1 \pm 0,1$ *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁷⁾	$3,1 \pm 0,01$ *** ⁽¹⁾
	ЦП	$0,34 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01$ *** ⁽¹⁾ *** ⁽³⁾	$0,25 \pm 0,04$ ** ⁽¹⁾	$0,1 \pm 0,02$ *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁵⁾	$0,2 \pm 0,03$ *** ⁽¹⁾	$0,1 \pm 0,02$ *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁷⁾	$0,3 \pm 0,01$
	КТ	$310 \pm 55,8$	$110,9 \pm 19,8$ *** ⁽¹⁾	$140 \pm 18,7$ *** ⁽¹⁾	$348,4 \pm 36,6$	$544,6 \pm 35,1$ *** ⁽¹⁾	$323,9 \pm 49,5$	$215,7 \pm 34,2$
Тромбоциты	КТ	$265,7 \pm 30,7$	$153,6 \pm 19,3$ *** ⁽¹⁾ *** ⁽³⁾	$245,1 \pm 16,7$	$163,9 \pm 28$ *(1)	$200,6 \pm 27,4$	$83,6 \pm 8,8$ *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁷⁾	$266,2 \pm 37,6$
Эритроциты	КТ	$794,5 \pm 34,2$	$153,6 \pm 29,3$ *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁵⁾	$226 \pm 14,3$ ** ⁽¹⁾	$135,1 \pm 22,0$ *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁵⁾	$392,7 \pm 61,4$ *(1)	$167,6 \pm 1,8$ *** ⁽¹⁾ *** ⁽⁷⁾	$536,6 \pm 72,8$ *** ⁽¹⁾

Примечание: I группа – больные с геморрагическим синдромом, II группа – больные без геморрагического синдрома; ЛФ(г/л) – лактоферрин; ЦП(усл.ед) – церулоплазмин; КТ (мкат/л) – каталаза; статистическая значимость различий: «*» – при $p < 0,05$; «**» – при $p < 0,01$; «***» при $p < 0,001$

В плазме антиоксидантная активность КТ в обеих группах статистически значимо не изменялась, тогда как уровень ЦП снижался лишь у больных с наличием ГС и более чем в 3 раза ($p < 0,001$) от $0,3 \pm 0,01$ усл.ед, но при этом концентрация ЛФ повышалась в 6 раз по сравнению с контрольной группой ($1,0 \pm 0,01$ г/л).

У больных без ГС минимальное содержание ЦП в плазме регистрировали только в 15% случаев, а у остальных – оно было в пределах от 0,3 до 0,8 усл. ед.,

наряду с этим у них также отмечали повышение концентрации ЛФ более чем в 3 раза по сравнению с контролем. Оценка баланса ОАОС в группах наблюдаемых больных показала, что при КГЛ в случаях развертывания ГС коэффициент снижался в 60 раз по сравнению с контролем ($0,02 \pm 0,009$ при контроле $1,2 \pm 0,08$), свидетельствуя о глубокой депрессии антиоксидантной защиты. В то время как при отсутствии клинической симптоматики он уменьшался в 10 раз. У больных с наличием ГС при АРЛ данный показатель снижался в 3 раза и при ККЛ – в 6 раз, тогда как при его отсутствии он оставался равнозначным контрольным значениям. Корреляционный анализ между показателями, отражающими процессы перекисидации, и функциональной активности тромбоцитов и эритроцитов показал, что у больных изучаемых инфекций при наличии ГС значения V, S, ПА агрегации в тромбоцитах и деформирующая способность эритроцитов находятся в прямой зависимости от активности КТ ($r/t = 0,8/2,9$; $0,8/2,9$; $0,7/2,1$ и $0,4/3,0$ соответственно), тогда как в эритроцитах – в обратной зависимости ($r/t = (-0,9)/(-3,0)$ и $(-0,9)/(-3,1)$ и $(-0,8)/(-2,1)$ соответственно).

Таким образом, интенсификация процессов ПОЛ за счет снижения антиоксидантной защиты может быть одним из пусковых факторов функциональной несостоятельности тромбоцитов и эритроцитов, способствуя возникновению и развитию ГС.

В период регресса у больных КГЛ независимо от наличия ГС концентрация МДА в плазме снижалась до контрольных значений, но в тромбоцитах и эритроцитах, несмотря на ее уменьшение в 2,9 и 8,2 раза по сравнению с периодом разгара, она оставалась высокой. Каталазная активность в тромбоцитах полностью восстанавливалась, а в эритроцитах в группе больных с ГС она увеличивалась ($235 \pm 28,6$ мкат/л), не достигая контрольных значений, тогда как, при отсутствии ГС она возростала до $969,8 \pm 96,1$ мкат/л. В плазме активность этого фермента возросла более чем в 1,6 раза в обеих группах, но по отношению к контролю ($310 \pm 55,8$ мкат/л) она была сниженной в 1,8 раза. В то же время уровни ЛФ и ЦП достигали значений здоровых лиц. В виду неполного восстановления КТ коэффициент равновесия ОАОС оставался сниженным в обеих группах в 4 раза по отношению к контролю ($1,2 \pm 0,08$).

У больных АРЛ баланс в ОАОС в обеих группах полностью восстановился в результате нейтрализации перекисей за счет увеличения концентрации ЛФ, ЦП до контрольных значений и повышения каталазной активности в плазме, тромбоцитах и эритроцитах. У больных ККЛ потенциал антиоксидантной защиты в плазме и тромбоцитах повысился до значений здоровых лиц, но при этом содержание перекисей, оставаясь высоким. В эритроцитах по сравнению с периодом разгара КТ статистически значимо повышалась, но относительно контроля оставалась низкой.

С помощью оценки чувствительности, специфичности и точности (Румянцев П.О. и др., 2008) среди всех клинических симптомов, и исследуемых лабораторных показателей гемостаза, микроциркуляции и ОАOC была разработана прогностическая модель критериев развития ГС (таблица 5). Среди них выбрали показатели с высокими значениями чувствительности и специфичности и на основании значений «точности» этих тестов была введена пятибалльная система, где пять баллов принимали за 100%, а полученные значения «точности» за определяемый балл.

Таблица 5

Прогностическая модель развития геморрагического синдрома
у больных КГЛ, АРЛ и коксиеллезом

Симптомы и показатели лабораторных исследований	точность	Баллы			
		об- щие	Качественный диапазон значений		
Чрезмерная и длительно высокая степень лихорадки	71,8		4	отсутствие	0
		наличие		4	
Наличие «врезов» в температурной кривой или сочетание длительности подсыпания элементов сыпи при высокой степени лихорадки	61	3	отсутствие	0	
			наличие	3	
Толерантность к препаратам из группы НПВС	93,5	5	отсутствие	0	
			наличие	5	
Гематурия	89,7	5	Количество эритроцитов в осадке	отсутствие	0
				До 10	1
				От 10 до 100	3
				Свыше 100	5
Количество тромбоцитов	89,7	5	свыше $180 \times 10^9/\text{л}$	0	
			от 50 до $180 \times 10^9/\text{л}$	2	
			меньше $50 \times 10^9/\text{л}$	5	
Гипоагрегация тромбоцитов	72	5	более 24 %	0	
			от 24 до 1%	3	
			0%	5	
Гиперагрегация эритроцитов	53,9	4	до 2,8 отн.ед.	0	
			от 2,8 до 20 отн.ед.	2	
			свыше 20 отн.ед.	4	
Коэффициент деформируемости эритроцитов	62	5	свыше 34,6%	0	
			от 34,6 до 30%	3	
			меньше 30%	5	
Концентрация фактора Виллебранда	42,9	2	меньше калибровочной плазмы обогащенной тромбоцитами	2	
			равное калибровочной плазмы обогащенной тромбоцитами	0	
			свыше калибровочной плазмы обогащенной тромбоцитами	2	

Концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов	94,3	5	до 3,2 мг%	0
			от 3,2 до 4 мг%	3
			свыше 4 мг%	5
Активность каталазы в тромбоцитах	89,4	5	свыше 203 мкат/л	0
			от 203 до 160 мкат/л	3
			меньше 160 мкат/л	5
Активность каталазы в эритроцитах	71,4	4	свыше 795 мкат/л	0
			от 795 до 555 мкат/л	2
			меньше 555 мкат/л	4
Коэффициент баланса в оксидантно-антиоксидантной системе	88,6	5	свыше 1,2	0
			от 1,2 до 0,8	3
			меньше 0,8	5

Оценка определения развития ГС в конкретном случае основывалась на общей сумме набранных баллов по каждому взятому тесту значений «точности». Прогностическая модель была апробирована в клинических наблюдениях. Результаты показали, что у больных КГЛ с наличием ГС общая сумма баллов колебалась в диапазоне от 32 до 57, при этом медиана составила $53,2 \pm 9,6$. В группе больных при тяжелом течении болезни сумма баллов была максимальной (57). В группе больных без ГС в 30,2% в среднем количество баллов было набрано $22,4 \pm 1,8$, а у остальных $19,7 \pm 1,7$. У больных АРЛ с наличием ГС общая сумма баллов также как и при КГЛ колебалась в диапазоне от 35 до 57, при этом в 73% приближалась к 57. В группе больных без ГС прогноз изменялся от 7 до 18 баллов с медианой $15,9 \pm 0,7$. При ККЛ максимальная сумма баллов (57) была получена у 6 больных (35,3%) с наличием ГС, а у остальных из этой группы она приближалась к 32 баллам. У больных без ГС прослеживалась динамика подобная, как и при АРЛ.

Таким образом, проведенный анализ показал, что количество баллов набранных до 18 указывает на компенсированную стадию нарушений в гемостазе, тогда как от 18 до 22 свидетельствует о риске развития ГС, а свыше 22 – о декомпенсации гемостаза. Полученные результаты убеждают в том, что в условиях недостаточной активности эндогенной антиоксидантной системы одним из наиболее эффективных способов защиты клеток от повреждающего действия окислителей является введение лекарственных средств, обладающих антиоксидантным воздействием.

Переходя к оценке эффективности антиоксидантной терапии важно отметить, что в процессе клинического наблюдения за больными КГЛ, АРЛ и ККЛ были выявлены отличия антипиретической активности препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Так у больных КГЛ их действие сохранялось около часа и ограничивалось снижением температуры тела до субфебрильных цифр, а при чрезмерной степени лихорадки полностью отсутствовало. При риккетсиозах, как правило, толерантность к НПВС не развивалась, но в случаях тяжелого течения АРЛ ее выявляли у $78,5 \pm 8,6\%$ больных и при ККЛ с дли-

тельным лихорадочным периодом – $49,7 \pm 3,9\%$. Это проявлялось постепенным сокращением длительности их действия, а в некоторых случаях возникала парадоксальная реакция ($6,02 \pm 1,8\%$).

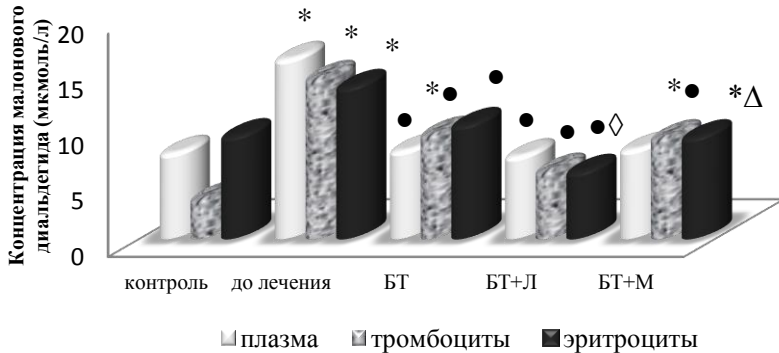
Учитывая выявленную динамику показателей ОАОС у больных АРЛ и ККЛ антиоксидантных препаратов, были выбраны лапрот – производный ЛФ и ЭМПС – производный янтарной кислоты. В государственном реестре лекарственных средств, разрешенных к применению на территории РФ, лапрот зарегистрирован в виде лиофилизата для приготовления раствора для инфузий под номером ЛС-002374 без международного непатентованного названия. Он относится к фармакологической группе антиоксидантов и антигипоксантов. Его основным компонентом является ЛФ, который и обуславливает высокую антиоксидантную активность и детоксицирующее действие. Показаниями к применению в составе комплексной терапии является интоксикация, возникающая при различных воспалительных процессах, которая наблюдается и при изучаемых лихорадках. В данном наблюдении разовая доза лапрота, она же и суточная, составляла 50 мг, а курсовая – 250 мг. ЭМПС зарегистрирован в государственном реестре лекарственных средств, разрешенных к применению на территории РФ, под номером Р№ 001916/02. Он относится к препаратам из группы гетероароматических антиоксидантов с широким спектром фармакологической активности: антиоксидантной, антигипоксической, мембранопротекторной. Одним из показаний к его применению являются астенические нарушения, нейроинфекции и интоксикации различного генеза. Разовая доза ЭМПС составляла 100 мг, а курсовая – 500 мг.

Изучение влияния лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, было отмечено, что включение ЭМПС в стандартную терапию больных АРЛ позволило сократить лихорадочный период более чем в 1,5 раза по сравнению с группой больных, получавших базисную терапию и ее сочетание с лапротом ($p < 0,001$). В результате сроки пребывания на койке больных из группы БТ+М сократилось на два дня. В тоже время, такие симптомы как слабость, миалгия, артралгия и склероконъюнктивит были статистически непродолжительными в 1,3 раза у больных из группы «БТ +Л» по сравнению с пациентами, пролеченными стандартной терапией и при ее сочетании с ЭМПС. У больных ККЛ наилучший эффект наблюдали при дополнительном назначении терапии лапрота, что проявлялось сокращением длительности в 1,5 раза лихорадочного периода, головной боли, слабости, гепатомегалии по сравнению с группой больных «БТ» и «БТ+М», но сроки регистрации миалгии и артралгии ($p < 0,01$) были равнозначными с группой «БТ+М», и в 1,5 раза меньше, чем у больных, получавших БТ.

Изучение состояния ОАОС у больных АРЛ и ККЛ на фоне применения антиоксидантной терапии выявило эффективность по отношению к стандартной терапии. Так, несмотря на то, что БТ у больных АРЛ способствовала снижению уровню

МДА в плазме и эритроцитах до контрольных значений ($7,6 \pm 0,8$ мкмоль/л и $9,0 \pm 0,7$ мкмоль/л), но в тромбоцитах он оставался в 2,3 раза выше значений здоровых лиц ($3,5 \pm 0,4$ мкмоль/л) (рисунок 2).

Дополнение лапрота к БТ позволило в тромбоцитах снизить концентрацию МДА в 2,3 раза по сравнению с периодом разгара и в 1,5 раза – с группой больных, получавших только БТ, при этом отсутствовала статистически значимая разница с контролем. У больных из группы, получавших ЭМПС, значимых изменений в динамике этого маркера не было выявлено.



Примечание: «БТ» – группа больных, получавших стандартную терапию; «БТ+Л» – группа больных, получавших стандартную терапию с лапротом; «БТ+М» – группа больных, получавших стандартную терапию с этилметилгидроксипиридина сукцинатом; «*» – по отношению к контролю, «●» – по отношению к периоду разгара, «Δ» – по отношению к базисной терапии, «◇» – между группами «БТ+Л» и «БТ+М»; статистическая значимость различий: «*» – при $p < 0,05$

Рисунок 2 – Динамика концентрации малонового диальдегида у больных АРЛ в зависимости от применения препаратов с антиоксидантной активностью

Данное обстоятельство дало основание констатировать эффективность лапрота перед ЭМПС в нейтрализации перекисей, которую можно связать, с известной способностью ЛФ секвестрировать переходные формы железа, являющиеся ключевым фактором окислительного стресса (Kruzel M.L. et al 2006; Hwang S.A. et al. ,2009; Actor J.K. et al., 2009).

Изучение активности КТ в тромбоцитах и в эритроцитах выявило, что у больных АРЛ, получавших БТ, она увеличивалась в 1,4 раза (таблица 6). В кровяных пластинках она достигала контрольных значений, а в эритроцитах оставалась сниженной. В плазме применение БТ способствовало снижению КТ в 1,3 ($p < 0,05$) от первоначальных значений. Добавление лапрота к БТ содействовало повышению активности этого фермента в тромбоцитах в 2 раза, а в эритроцитах в 1,5 раза по

сравнению группой пациентов на «БТ». Под влиянием ЭМПС в эритроцитах содержание КТ превышало в 1,6 раза значения больных из группы «БТ». Однако в тромбоцитах на его фоне исследуемый показатель увеличивался только по отношению к значениям до начала терапии, а в сравнении с группой больных «БТ» и контролем он статистически значимо не изменялся.

Таблица 6

Состояние антиоксидантного потенциала у больных АРЛ
при применении лапрота и ЭМПС

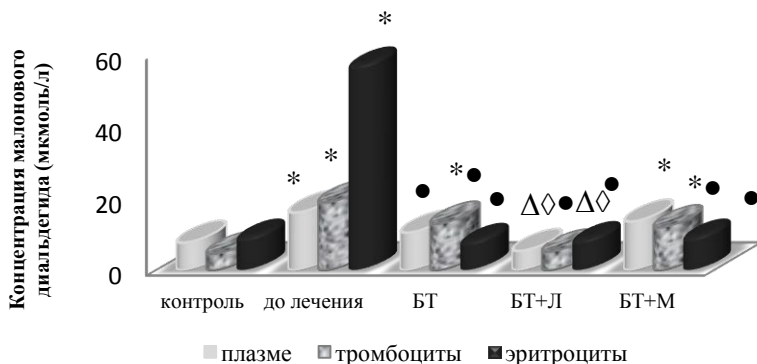
Биологическая среда	показатели	Контроль n=30	БТ (n=25)		БТ+Л (n=19)		БТ+М (n=20)	
			До лечения	БТ	До лечения	БТ+Л	До лечения	БТ+М
			1	2	3	4	5	6
Плазма	ЛФ	1,0±0,01	1,8±0,1 ***(1)	1,3±0,1 ***(1)***(2)	1,7±0,1 ***(1)	1,0±0,1 ***(4) ***(3)***(7)	1,8±0,1 ***(1)	1,3±0,2 ***(1) ***(6)
	ЦП	0,34±0,01	0,15±0,01 ***(1)	0,2±0,04 ***(1)***(2)	0,14±0,01 ***(1)	0,35±0,02 ***(3) ***(4)***(7)	0,15±0,01 ***(1)	0,2±0,02 ***(1)***(6)
	КТ	310±55,8	486,1±37,7 *(1)	386,4±18,7 *(2)	450,6±24,5 *(1)	390±20,6	470,1±29,3 ***(1)	410,4±22,7
Тромбоциты	КТ	265,7±30,7	200,6±24,7	280,8±12,7 ***(5)	210,6±22,5	528,4±18,8 ***(1)***(4)	205,4±23,8	300,9±13,1 ***(5)***(6)
Эритроциты	КТ	794,5±34,2	381,6±39,3 ***(1)	534,6±24,3 ***(3)	372,5±24,2 ***(1)	713,2±28,6 ***(3)***(4)	372,5±24,2 ***(1)	899,0±29,1 ***(5)***(6)

Примечание: ЛФ(г/л)– лактоферрин; ЦП (усл.ед)– церулоплазмин; КТ(мкат/л) – каталаза «БТ»– группа больных, получавших стандартную терапию; «БТ+Л»–группа больных, получавших стандартную терапию с лапротом; «БТ+М»–группа больных, получавших стандартную терапию с этилметилгидроксипиридина сукцинатом; статистическая значимость различий: «*» – при p<0,05; «**» – при p<0,01; «***» – при p<0,001

Было отмечено, что БТ и комплексная терапия с ЭМПС способствовали статистически значимому снижению уровня ЛФ до 1,3±0,1 г/л и повышению ЦП до 0,2±0,01 усл.ед., а добавление к БТ лапрота позволило полностью восстановить баланс этих трансферринов до контрольных значений.

Коэффициент баланса ОАОС у больных АРЛ подтвердил положительное влияние применения препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, так как проведение комплексной терапии с лапротом позволяло повысить его с 0,8±0,02 до 1,4±0,01, а с ЭМПС до 1,2±0,02 при контроле 1,2±0,01.

На фоне проведения стандартной терапии у больных ККЛ было выявлено снижение концентрации МДА в плазме, в тромбоцитах и эритроцитах, однако по сравнению с контролем она оставалась повышенной в 1,5 раза в плазме и в 2,9 раза в тромбоцитах (рисунок 3) Сочетание БТ с лапротом позволило уменьшить концентрацию МДА в этих средах более чем в 2 раза, а в эритроцитах до значений здоровых лиц. В группе больных получавших ЭМПС, динамика МДА была равнозначной пациентам на БТ.



Примечание: «БТ» – группа больных, получавших стандартную терапию; «БТ+Л» – группа больных, получавших стандартную терапию с лапротом; «БТ+М» – группа больных, получавших стандартную терапию с этилметилгидроксипиридина сукцинатом; «*» – по отношению к контролю, «●» – по отношению к периоду разгара, «Δ» – по отношению к базисной терапии, «◊» – между группами «БТ+Л» и «БТ+М»; статистическая значимость различий: «*» – при $p < 0,05$

Рисунок 3 – Динамика концентрации малонового диальдегида у больных кокциеллезом в зависимости от проводимой терапии

Наибольшее увеличение уровней КТ в плазме и тромбоцитах (в 1,5 раза по сравнению с параллельными группами) было получено у больных ККЛ при применении БТ с лапротом (таблица 7).

В то время как в эритроцитах добавление ЭМПС к БТ позволило сохранить активность КТ в диапазоне контрольных значений, а сочетание с лапротом не препятствовало статистически значимому снижению этого показателя более чем в 1,5 раза. Под влиянием исследуемых антиоксидантов последовательность изменения концентрации ЦП и ЛФ у больных ККЛ была подобна, как и при АРЛ (таблица 6). Наряду с этим, так же отмечали и повышение коэффициент ОАОС при совместном применении БТ с ЭМПС до $1,3 \pm 0,1$, а с лапротом до $2,4 \pm 0,1$ при контроле $1,2 \pm 0,01$

Состояние антиоксидантного потенциала у больных
коксиеллезом при применении лапрота и ЭМПС

Биологическая среда	показатели	Контроль n=30	БТ (n=22)		БТ+Л (n=20)		БТ+М (n=19)	
			До лечения	БТ	До лечения	БТ+Л	До лечения	БТ+М
			1	2	3	4	5	6
Плазма	ЛФ	1,0±0,01	3,1±0,1 ***(1)	2,1±0,1 ***(1)**(2)	2,9±0,1 ***(1)	1,0±0,1*** ⁽³⁾ ***(4)***(7)	3,1±0,1 ***(1)	2,1±0,02 ***(1)***(6)
	ЦП	0,34±0,01	0,1±0,01 ***(1)	0,2±0,04 ***(1)**(2)	0,09±0,01 ***(1)	0,3±0,02*(3) ***(4)***(7)	0,1±0,01 ***(1)	0,2±0,02 ***(1)**(6)
	КТ	310±55,8	206,7±17,7	256±18,7 *(2)	204,9±16,5	529,2±93,8*(1) ***(3)***(4)	205,8±14,3	265,1±22,7 ***(5)**(6)
Тромбоциты	КТ	265,7±30,7	237,9±31,4	189±18,7 *(1)	235,1±29,4	457,7±48,1 ***(1)***(3) ***(4)***(7)	234,7±28,1	264,2±13,1
Эритроциты	КТ	794,5±34,2	529,7±31,3 ***(1)	434,6±24,3 ***(1)	525,8±29,4 ***(1)	568,2±28,6 ***(1)	529,1±28,3 ***(1)	610,4±29,1 ***(3)**(6)

Примечание: ЛФ(г/л)– лактоферрин; ЦП (усл.ед)– церулоплазмин; КТ(мкат/л) – каталаза «БТ»– группа больных, получавших стандартную терапию; «БТ+Л»– группа больных, получавших стандартную терапию с лапротом; «БТ+М»– группа больных, получавших стандартную терапию с этилметилгидроксипиридина сукцинатом; статистическая значимость различий: «*» – при p<0,05; «**» – при p<0,01; «***» – при p<0,001

В ходе данного исследования помимо положительного влияния этих препаратов на восстановление баланса в ОАОС была выявлена и их эффективность в отношении коррекции нарушений гемостаза при АРЛ и ККЛ.

У больных АРЛ, получавших БТ, несмотря на повышение более чем в 2,4 раза по сравнению с периодом разгара (p<0,001), V тромбоцитов по кривой светопропускания не достигала контроля, но в группе при добавлении лапрота данный показатель увеличивался до значений здоровых лиц (24,2±0,6%), а ЭМПС – статистически значимо превышал на 25%(таблица 8).

Динамика показателей функциональной активности тромбоцитов
на фоне применения лапрота и ЭМПС у больных АРЛ

Показатели		Контроль n=30	БТ (n=25)		БТ+Л (n=19)		БТ+М (n=20)	
			До лечения	БТ	До лечения	БТ+Л	До лечения	БТ+М
			1	2	3	4	5	6
Кривая свето-пропускания	V	24,2±0,6	12,5±2,0 *** ₍₁₎	19,4±2,7*(2)	9,8±0,9 *** ₍₁₎	26,4±2,3***(4) *(3)	10,2±0,8 *** ₍₁₎	30,4±2,8 *** ₍₆₎ ** ₍₁₎
	S	15,6±0,7	28,4±7,2	50,6±6,9*** ₍₂₎ *** ₍₁₎	27,5±6,4	56,7±11,8***(4) *** ₍₁₎	28,3±5,4	47,9±6,5 *** ₍₁₎ ** ₍₆₎
Кривая среднего размера агрегатов	V	6,5±0,2	5,4±0,1 *** ₍₁₎	10,3±0,8*** ₍₂₎ *** ₍₁₎	4,2±0,2 *** ₍₁₎	7,2±0,5 *** ₍₄₎ ***(3)	5,2±0,2 *** ₍₁₎	9,9±0,6*** ₍₅₎ *** ₍₃₎ ** ₍₁₎
	S	13,2±0,8	10,2±0,1 *** ₍₁₎	27,7±1,5*** ₍₂₎ *** ₍₁₎	10,1±0,2 *** ₍₁₎	21,2±3,7*** ₍₄₎ * ** ₍₁₎ ** ₍₇₎	10,5±0,3 *** ₍₁₎	34,5±2,2*** ₍₁₎ ** ₍₃₎ ** ₍₆₎
	ПА	5,9±0,3	3,7±0,3 *** ₍₁₎	7,7±0,4*** ₍₁₎ *** ₍₂₎	3,4±0,2 *** ₍₁₎	5,1±0,4 *** ₍₄₎ ** ₍₇₎	3,5±0,3 *** ₍₁₎	9,2±0,6 *(3)** ₍₅₎

Примечание: «БТ»—группа больных, получавших стандартную терапию; «БТ+Л»—группа больных, получавших стандартную терапию с лапротом; «БТ+М»—группа больных, получавших стандартную терапию с этилметилгидроксипиридина сукцинатом; V (% и отн.ед.) – степень агрегации; S(%/мин и отн.ед./мин)-скорость агрегации; ПА (отн.ед)- показатель агрегации:«*» – при p<0,05; «**» – при p<0,01; «***» – при p<0,001

У больных ККЛ V агрегации тромбоцитов, как по кривой светопропускания, так и по кривой среднего размера агрегатов, а так же ПА статистически значимо увеличивались во всех группах. На фоне применения лапрота эти показатели достигали контрольных значений, а на базисной терапии и при ее сочетании с ЭМПС они возрастали более чем в 1,5 раза от значений здоровых лиц (таблица 9).

На скорость агрегации антиоксиданты не оказывали статистически значимой эффективности. Выявленная закономерность была подтверждена и по кривой среднего размера агрегатов, где у пациентов в группе, получавших лапрот, выявляли восстановление V и показателя агрегации (ПА) до значений здоровых лиц, в то время как применение ЭМПС статистически значимо способствовало увеличению этих показателей в 2 раза по сравнению с контрольной группой.

Динамика показателей функциональной активности тромбоцитов на фоне применения лапрота и ЭМПС у больных коксиеллезом

Показатели		Контроль n=30	БТ (n=22)		БТ+Л (n=20)		БТ+М (n=19)	
			До лечения	БТ	До лечения	БТ+Л	До лечения	БТ+М
		1	2	3	4	5	6	7
Кривая светопропускания	V	242±06	127±39 *** ⁽¹⁾	295±60 ** ⁽²⁾	102±28 *** ⁽¹⁾	232±37 ** ^{(4)**⁽⁷⁾}	118±4,1 *** ⁽¹⁾	385±42 *** ^{(6)**⁽¹⁾}
	S	156±07	369±7,1 *** ⁽¹⁾	849±22,5 *** ^{(2)**⁽¹⁾}	297±6,5 *** ⁽¹⁾	160±17,9 *** ^{(4)**⁽¹⁾ ***⁽³⁾}	34,1±5,2 *** ⁽¹⁾	60,6±6,3 *** ^{(1)**⁽⁶⁾ ***⁽⁵⁾}
Кривая среднего размера агрегатов	V	65±02	42±02 *** ⁽¹⁾	93±06 *** ^{(2)**⁽¹⁾}	35±04 *** ⁽¹⁾	54±03 *** ^{(4)**^{(1)**⁽³⁾}}	38±03 *** ⁽¹⁾	103±05 *** ^{(1)**⁽⁶⁾ ***⁽⁵⁾}
	S	132±08	75±22 ** ⁽¹⁾	200±6,4 *** ⁽²⁾	81±09 * ⁽¹⁾	69±1,1 *** ^{(1)**⁽³⁾ ***⁽⁷⁾}	7,1±1,1 ** ⁽¹⁾	209±08 *** ^{(6)**⁽¹⁾}
	ПА	59±03	4,1±08 * ⁽¹⁾	9,1±06 *** ^{(2)**⁽¹⁾}	39±0,7	53±05 *** ^{(3)**⁽⁴⁾ ***⁽⁷⁾}	42±05 * ⁽¹⁾	99±04 *** ^{(1)**⁽⁶⁾}

Примечание: «БТ»—группа больных, получавших стандартную терапию; «БТ+Л»—группа больных, получавших стандартную терапию с лапротом; «БТ+М»—группа больных, получавших стандартную терапию с этилметилгидроксипиридина сукцинатом; V (% и отн.ед.) – степень агрегации; S (%/мин и отн.ед./мин)–скорость агрегации; ПА (отн.ед)- показатель агрегации: «*» – при p<0,05; «**» – при p<0,01; «***» – при p<0,001

В итоге, динамика показателей агрегационной активности тромбоцитов у наблюдаемых больных свидетельствовала о том, что оба препарата восстанавливали функциональную активность кровяных пластинок, однако лапрот оказывал корригирующее влияние, а ЭМПС способствовал их гиперагрегации. Известно, что ЭМПС активизирует альтернативный путь работы дыхательной цепи митохондрий в условиях гипоксии, при этом мощность системы энергопродукции лекарственных средств, в состав которых входит янтарная кислота, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма (Воронина Т.А., 2009; Батулин В.А. и др., 2014; Микуляк Н.И., 2010). Поэтому эффект гиперагрегации тромбоцитов от ЭМПС, полученный в данном исследовании, можно расценить как усиление метаболических процессов в кровяных пластинках в ответ на истощение их потенциала в период разгара.

Анализ показателей функциональной активности эритроцитов позволил констатировать, что у больных АРЛ как базисная терапия, так и применение лапрота не способствовало снижению V и ПА, в то время как в группе больных при проведении комплексной терапии с ЭМПС, они статистически значимо (p<0,001) уменьшались более чем в 6 раз по сравнению с периодом разгара (V=12,9±1,6 отн.ед и

ПА=12,4±1,2 усл.ед.) и в 1,5 раза с контролем (V=2,8±0,9 отн.ед и ПА=2,8±0,7 усл.ед). У больных ККЛ на фоне приема лапрота V и ПА агрегации уменьшались более чем в 2 раза, а ЭМПС V – в 5 раз и ПА – в 2,5 раза. Однако, БТ на эти показатели не оказывала влияние, они оставались высокими более чем в 4 раза по сравнению с контролем (V=2,8±0,9 отн.ед и ПА=2,8±0,7 усл.ед).

У больных, получавших только БТ, деформирующая способность эритроцитов восстанавливалась до контрольных значений, возможно за счет проведения общепринятой схемы дезинтоксикационной терапии, однако включение препаратов антиоксидантного действия позволило значительно улучшить эти свойства эритроцитов. Было отмечено, что у больных АРЛ лапрот способствовал статистически значимому увеличению данного показателя до 37,5±0,3% по сравнению с контролем (35,9±0,5%) и периодом разгара (34,2±0,4%). Однако на фоне приема ЭМПС он достигал 38,4%. У больных ККЛ также отмечали увеличение коэффициента деформируемости эритроцитов при применении этих антиоксидантов, но более эффективным был лапрот, так как при его применении данный показатель увеличивался до 36,4±0,4%, а при ЭМПС – до 35,2±0,4% ($p<0,05$). В итоге, у больных АРЛ на улучшение реологических свойства крови наибольшей эффект оказывает ЭМПС, а при ККЛ – лапрот.

В плазменном гемостазе, как стандартные схемы терапии, так и комплексные с ЭМПС способствовали частичному восстановлению ФА до 190,6±6,9 и 272,9±5,4 (сек), РФМК до 4,1±0,2 мг% и 3,9±0,2 мг%, ФВ до 243±9,6% и 210±8,5% соответственно, но к моменту выписки они не достигали контрольных значений (ФА–225,0±7,2 сек, РФМК –3,5±0,1 мг%, ФВ–102,1±1,8% соответственно), тогда как применение лапрота положительно влияло на динамику этих показателей. Так как значения ФА повышались в 1,2 раза от значений сравниваемых групп ($p<0,05$), а концентрация РФМК снижалась до контрольных значений. На динамику концентрации ФВ у больных АРЛ и ККЛ применение БТ и ее сочетание с ЭМПС статистически значимо не влияло, тогда как комплексная терапия с лапротом способствовало уменьшению этого гликопротеина в плазме более чем в 1,5 раза ($p<0,001$) по сравнению со значениями здоровых лиц. В итоге, для восстановления баланса в коагуляционном звене из исследуемых антиоксидантов наиболее эффективным является лапрот.

Таким образом, в ходе проведенного диссертационного исследования было установлено, что нарушения в системе сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза играют ведущую роль в патогенезе клинических симптомов КГЛ, АРЛ и ККЛ, при этом тромбоциты выступают одним из первых барьеров в диссеминации инфекции, поэтому снижение их функциональной активности способствует усугублению повреждения эндотелия микроциркуляторного русла. Для поддержания пер-

вичного гемостаза эритроциты берут на себя защитную роль, при этом их гипер-агрегация приобретает компенсаторно-адаптивный характер в системе кровообращения. В условиях нарастания окислительного стресса, возникающего за счет снижения потенциала эндогенных антиоксидантов как в плазме, так и в тромбоцитах и эритроцитах, происходит интенсификация патологических процессов, вызывая депрессию агрегационно-адгезивной активности тромбоцитов и дестабилизацию мембран эритроцитов с уменьшением их деформирующей способности, что в конечном итоге способствует развитию ГС, возникновение которого можно предотвратить назначением в патогенетической терапии лекарственных средств с антиоксидантным действием, приоритетным среди них являются белковые соединения из группы трансферринов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования

1. Геморрагический синдром при исследуемых природно-очаговых инфекциях отличается по частоте встречаемости и выраженности. Интенсивность его развития по клиническим критериям приоритетна для Крымской геморрагической лихорадки более чем в 50 % случаев, однако, несмотря на регистрацию этого синдрома у 1/3 больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой и коксиеллезом в 10% случаев, он является определяющим в патогенезе и исходах заболевания.

2. Клинические проявления геморрагического синдрома у больных Крымской геморрагической лихорадкой характеризуются более частой регистрацией полостных кровотечений в 1/4 случаев и преимущественно при тяжелом течении болезни, для Астраханской риккетсиозной лихорадки – ранней гематурией, а при коксиеллезе – низкой манифестностью проявлений и продолжительным сохранением активности клеточно-эндотелиальных факторов гемостаза. Доказана иницирующая роль *Coxiella burnetii* в поражении тромбоцитов и развитии геморрагического синдрома при коксиеллезе.

3. Нарушения в системе гемостаза с формированием геморрагического синдрома являются одними из ведущих звеньев патогенеза, влияющих на течение и исход Крымской геморрагической лихорадки, Астраханской риккетсиозной лихорадки и коксиеллеза.

4. Геморрагический синдром при Крымской геморрагической лихорадке отличается ранней и значительной функциональной депрессией тромбоцитов. У больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой и коксиеллезом наряду с гипоагрегационной активностью тромбоцитов и снижением деформирующей способности эритроцитов ведущее значение в его развитии приобретает поражение эндотелия и вторичное нарушение микроциркуляции.

5. Развитие геморрагического синдрома у больных изучаемыми природно-очаговыми инфекциями обусловлено декомпенсацией антиоксидантной защиты и уменьшением нейтрализации и элиминации продуктов перекисного окисления липидов из организма.

6. Прогностическими критериями развития неблагоприятного течения и прогрессирования геморрагического синдрома у больных при изучаемых природно-очаговых инфекциях являются чрезмерная степень и длительность высокой лихорадки с ее резкими колебаниями; вторичные подсыпания геморрагических элементов; развитие толерантности к препаратам из группы нестероидных противовоспалительных средств; гематурия; наличие тромбоцитопении с гипоагрегацией и уменьшением деформирующей способности

эритроцитов на фоне их гиперагрегации, а также угнетение активности каталазы форменных элементов крови с формированием дисбаланса в оксидантно-антиоксидантной системе в сторону окислительного стресса.

7. Препараты с антиоксидантной активностью лапрот и этилметилгидроксипиридина сукцинат показали высокую эффективность в патогенетической терапии изучаемых природно-очаговых инфекций по результатам восстановления баланса в оксидантно-антиоксидантной системе, функциональной активности тромбоцитов и улучшения микроциркуляции.

Практические рекомендации

1. В комплексном клинико-лабораторном наблюдении за больными Крымской геморрагической лихорадкой, Астраханской риккетсиозной лихорадкой и коксиделлезом патогенетически обосновано одновременно учитывать динамику показателей клеточного, плазменного и эндотелиального факторов.

2. Определение активности фактора Виллебранда является простым клиническим тестом, позволяющим оценить состояние и степень повреждения эндотелия сосудов. Его проведение рекомендовано осуществлять в первые дни госпитализации больных и при выписке из стационара для формирования тактики фармакотерапии и диспансерного наблюдения за реконвалесцентами с целью профилактики развития сердечно-сосудистой патологии.

3. Для оценки прогрессирования геморрагического синдрома и нарушений микроциркуляции рекомендовано исследовать деформирующую, агрегационную способность эритроцитов и определять концентрацию растворимых фибриномономерных комплексов при поступлении больных в стационар и в динамике при ухудшении их состояния.

4. Наличие геморрагических элементов сыпи и различных кровотечений, гематурии, выраженной и длительной гипертермической реакции, декомпенсаторных нарушений показателей гемостаза и микроциркуляции, а так же дисбаланса оксидантно-антиоксидантной системы является основанием для проведения интенсивной терапии с обязательным включением в комплексное лечение лекарственных средств с антиоксидантным воздействием лапрота и этилметилгидроксипиридина сукцината.

5. Рекомендуются назначать лапрота в суточной дозе 50 мг курсом в течение пяти суток внутривенно капельным вливанием и этилметилгидроксипиридина сукцината в суточной дозе 100 мг курсом в течение пяти суток внутривенно капельным вливанием. Данные лекарственные средства необходимо разводить в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Перспективы дальнейшего исследования

В настоящее время проблема возникновения и развития геморрагического синдрома при инфекционных заболеваниях является одной из важных в практическом здравоохранении, ввиду формирования осложнений, связанных с декомпенсацией в гемостазе, что оказывает существенное влияние на исход и прогноз болезни. Данное исследование выявило, что патологические нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене и микроциркуляции являются одними из ведущих звеньев патогенеза Крымской геморрагической лихорадки, Астраханской риккетсиозной лихорадки и коксиселлеза. Именно резервный потенциал тромбоцитов и эритроцитов обуславливает процессы компенсации в гемостазе, при этом он находится в прямой зависимости от состояния антиоксидантной защиты, которая направлена на нейтрализацию и элиминацию продуктов перекисного окисления липидов из организма. Перспективным направлением в данной области является дальнейшее исследование роли тромбоцитов не только в гемостатических процессах, но и как первичных иммунокомпетентных клеток при инфекционном процессе, а также поиск лекарственных средств из группы антиоксидантов, обладающих корригирующим влиянием на функциональную активность этих форменных элементов крови.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. *Астраханская риккетсиозная лихорадка у детей / В.В. Малеев, Е.Н. Лазарева, И.М. Рослый и др. // Педиатрия. – 1996.– №1. – С. 47-49.
2. Клиническая характеристика «Астраханской лихорадки» у детей/Е.Н.Лазарева, В.В.Малеев, В.С. Буркин и др. // Сборник научных трудов «Вопросы риккетсиологии и вирусологии». – Астрахань-Москва, 1996. – С. 36-37.
3. Состояние миокарда при «астраханской лихорадке» у детей /Е.Н.Лазарева, И.М. Рослый, Малеев В.В. и др.//Сборник научных трудов «Вопросы риккетсиологии и вирусологии». – Астрахань-Москва, 1996. – С. 40-42.
4. Значимость эпиданамнеза в диагностике Астраханской лихорадки /Е.Н. Лазарева, А.К. Рогаткин, И.А. Крыжнева, И.Н. Букаева // Материалы II Международной конференции «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями». – С.-П.,1998. – С.159.
5. Лизоцимная активность сыворотки больных Астраханской риккетсиозной лихорадки / Е.Н. Лазарева, Н.Ф. Ибрагимов, Л.А. Журавлева, А.С. Ургамбаев // Материалы II Международной конференции «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями». – С.-П.,1998. – С.158.
6. Лазарева Е.Н., Самоутруева М.А., Ломакин Н.Н. Современный взгляд на морфофункциональные особенности тромбоцитов // Журнал Фундаментальных и прикладных исследований. – 2005. – № 3(12). – С. 36-42.
7. К вопросу о механизмах геморрагического синдрома при Крымской геморрагической лихорадке / Х.М. Галимзянов, Е.Н. Лазарева, И.В. Черенов, Д.Ш. Дубина, С.Ж. Неталиева // Труды Астраханской государственной медицинской академии. – Астрахань, 2005. –Т.31(LV). – С. 67-70.
8. Клиническая оценка эффективности антибактериальной терапии у детей, больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой / Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, Л.С.Чампалова, М.А. Самоутруева // Материалы тезисов 11 Российского национального Конгресса «Человек и лекарство» Эффективность и безопасность лекарственной терапии у детей// Справочник педиатра. – 2005. – № 6. – С.23.
9. *Принципы оценки энзимологических показателей крови при инфекционной патологии (V): биохимические показатели крови астраханской риккетсиозной лихорадке у детей / И.М. Рослый, С.В. Абрамов, В.В. Малеев, Е.Н. Лазарева, М.Г. Водолажская // Инфекционные болезни – 2005. – Т.3. – №2. – С.45-50.
10. Influence ribavirin and cycloferon on thrombocyte the part of the homeostasis at patients of the Crimean hemorrhagic fever /E.N. Lazareva, S.Z. Nitalieva// Materials of conference 2-nd Rassin- Conference on pharmacology “Fundamental pharmacology and pharmacy–clinical practice “ 25-27 September, Ferm,Russia – 2006. – С. 104-105.

11. *Изменение функциональных свойств тромбоцитов при астраханской риккетсиозной лихорадке / Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, А.М.Полякова, Т.Е. Аршба, Д.Ш. Дубина, М.А. Сомотруева // Инфекционные болезни. – 2006. – Т.4. – №3. – С. 56-59.

12. Лазарева Е.Н., Сомотруева М.А., Сазыкина У.А. Оценка функциональной активности тромбоцитов у больных лихорадкой Ку // Фундаментальные исследования. – 2007. – №10. – С. 117-118.

13. Lazareva E.N., Somotrueva V.A. Evaluation of thrombocyte capacity as method of early diagnostics of hemorrhagic syndrome at Crimean-congo hemorrhagic fever // European Journal of natural history. – 2007. – V.4. – P. 99-100.

14. *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, М.А. Бабаева // Инфекционные болезни. – 2007. – Т.5. – №3. – С. 51-54.

15. *Роль тромбоцитов в патогенезе геморрагического синдрома при Крымской геморрагической лихорадке / Е.Н. Лазарева, Х.М. Галимзянов, А.М. Полякова, В.В. Малеев, О.П. Черенова, М.А. Сомотруева, С.Ж. Неталиева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – №1. – 24-27.

16. Функциональная активность тромбоцитов у больных лихорадкой КУ / Е.Н. Лазарева, В.А. Кудрявцев, Н.Р. Озрокова, М.А. Бабаева, Л.Р. Акмаева, М.М. Хок // Материалы III Южнороссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России»(г. Ростов-на-Дону – Краснодар – Сочи, 14–15февраля 2008 г.). – Сочи, 2008. – С. 92-93.

17. Влияние циклоферона на функциональную активность тромбоцитов у больных КГЛ / Е.Н. Лазарева, В.А. Кудрявцев, Е.В. Чурилова, Н.К. Кабачек, И.Е. Квитковский, Ю.В. Оганесян // Материалы III Южнороссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России»(г. Ростов-на-Дону – Краснодар – Сочи, 14–15февраля 2008 г.). – Сочи, 2008. – С 93-94.

18. Динамика фактора Виллебранда у больных астраханской риккетсиозной лихорадкой / Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, В.А. Кудрявцев, Е.А. Егорова, Е.В Степанывева // Инфекционные болезни. – 2009. – Т.7. Приложение 1. – С.113.

19. Клинические проявления гемокоагуляционных нарушений при лихорадке Ку / Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, В.А. Кудрявцев, М.М. Хок, И.З. Маженова // Инфекционные болезни.– 2009.– Т.7. Приложение 1.– С.113

20. Лазарева Е.Н., Лужнова С.А., Прилучный С.В. Влияние мелатонина на агрегационную активность тромбоцитов // Научные труды X международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке» «Инновационные технологии в биологии и медицине» РУДН. – Москва, 2009. – С.1004.

21. *Нарушения гемостаза и их роль в патогенезе Астраханской риккетсиозной лихорадки / Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, А.М. Полякова, О.С. Астрина, В.А. Кудрявцев, Т.Е. Аршба //Терапевтический архив. – 2009. – №11. – С. 32-35.

22. Динамика фактора Виллебранда при коксиеллезе / Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, М.М. Хок, С.В. Прилучный, М.А. Бабаева, С.Д. Ниталиева, Е.В. Степаныхева, Л.Р. Богданова // Инфекционные болезни. – 2010. – Т.8. Приложение 1. – С.171.

23. Functional activity of thrombocytes when Q-fever / E. Lazareva, M. Khok, S. Priluchny, M. Babaeva, S. Nitalieva, L. Dogdanova, V. Ivanova // European Journal of natural history. – 2010. – №3. – С. 64-65.

24. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы у больных при коксиеллезе / Е.Н. Лазарева, М.М. Хок, Л.Р. Богданова, Г.Х. Баденова, В.А. Кудрявцев, М.А. Бабаева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – №11. – С.43.

25. Разработка и применение генетических методов в области диагностики коксиеллеза / Е.Н. Лазарева, М.В. Федорова, Л.С. Карань, Н.М. Колясникова, С.Ж. Ниталиева, Х.М. Галимзянов, М.М. Хок, М.А. Бабаева, А.В. Буркин, В.В. Малеев // Сборник трудов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика-2010», – Москва, 2010. – Т.5. – С. 89-93.

26. Агрегационная активность тромбоцитов в зависимости от клинических проявлений геморрагического синдрома при КГЛ / Е.В. Мирекина, Х.М. Галимзянов, Е.Н.Лазарева, М.М. Хок, М.А. Бабаева // Журнал инфектологии. – 2010. – Т.2. – №4.– С. 89.

27. 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.

28. *Значение функциональной активности тромбоцитов в патогенезе лихорадки Ку / Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, А.В. Буркин, М.М. Хок, А.М. Полякова, О.С. Астрина, М.А. Бабаева // Терапевтический архив. – 2011. – Т.83. – №11. – С. 51-55.

29. Окислительный стресс как фактор влияния на агрегационную активность тромбоцитов при астраханской риккетсиозной лихорадки / 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.

30. Проницаемость мембран эритроцитов как показатель состояния сосудистой стенки микроциркуляторного русла при Астраханской риккетсиозной лихорадке / Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, А.В. Буркин, М.А. Бабаева, У.А. Сазыкина, О.Н. Горева // Инфекционные болезни. – 2011. – Т.9. Приложение 1. – С. 205.

31. Перекисное окисление липидов тромбоцитов при крымской геморрагической лихорадке / Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, Е.В. Мирекина, А.В. Буркин, М.А. Бабаева, А.В. Красков // Инфекционные болезни. – 2011. – Т.9. Приложение 1. – С. 205-206.

32. Влияние процессов перекисидации на функциональную активность тромбоцитов при кокциеллезе / М.М. Хок, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, Е.Н. Лазарева, А.В. Буркин, Т.Е. Аршба, О.Н. Горева // Инфекционные болезни. – 2011. – Т.9. Приложение 1. – С. 390.

33. *Современные аспекты состояния гемостаза при некоторых арбовирусных инфекциях /Х.М. Галимзянов, Е.Н. Лазарева, Е.В. Мирекина// Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т.7. – №1. – С. 27-31.

34. *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.

35. Влияние этиотропной терапии на тромбоцитарное звено гемостаза у больных Крымской геморрагической лихорадкой / Е.В. Мирекина, Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, М.М. Хок, А.И. Богданова, Е.В. Степаньчева// Инфекционные болезни. – 2012. – Т.10. Приложение №1. – С. 253

36. Тромбоциты – мишень влияния *Coxiella burnetii* /Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, М.М. Хок, Е.В. Мирекина, А.В. Буркин, М.А. Бабаева, С.Ж. Неталиева, О.Н. Горева// Инфекционные болезни. – 2012. – Т.10. Приложение №1. – С. 216.

37. Роль дисбаланса оксидантно-антиоксидантной системы тромбоцитов как фактора развития геморрагического синдрома у больных Крымской геморрагической лихорадкой / Е. Н. Лазарева, Е. В. Мирекина, М. М. Хок // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 2. – С. 94–95. – ISSN 1996-3955.

38. Метаболические аспекты влияния витамина С на функциональную активность тромбоцитов у больных Крымско-Конго геморрагической лихорадкой / Е.В.

Мерекина, Е.Н. Лазарева, М.М. Хок, С.Ж. Неталиева, Е.Б. Тверетинов // Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики». – Астрахань, 2012. – С. 44-46.

39. 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.

40. Бедлинская Н.Р., Галимзянов Х.М., Лазарева Е.Н. Функциональная активность тромбоцитов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой с сопутствующей гипертонической болезнью // Архив внутренней медицины. – 2012. – №4(6). – С. 60-62.

41. *Свободнорадикальное окисление как патогенетический фактор в развитии геморрагического синдрома при Крымской-Конго геморрагической лихорадки / В.В. Малеев, Е.Н. Лазарева, Х.М. Галимзянов, А.В. Буркин, Е.В. Мирекина, М.М. Хок, М.А. Бабаева // Инфекционные болезни.– 2012.–Т.10.– №4.– С.31-36.

42. *Лазарева Е.Н., Галимзянов Х.М., Самоутруева М.А. Влияние мелаксена на функциональную активность тромбоцитов в условиях экспериментальной гипо- и гиперагрегации // Биомедицина. – 2013. – №2. – С. 55-60.

43. Состояние окислительных процессов и антиоксидантной защиты при Крымской-Конго геморрагической лихорадке / Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х. М. Галимзянов, Е.В. Мирекина, М.М. Хок, М. А. Бабаева, С.Э. Сирадегян, Р.Т. Саидов, Н.В. Кобченко // Инфекционные болезни. – 2013. – Т.11. Приложение №1. – С. 231.

44. Состояние дыхательной системы у больных Конго-крымской геморрагической лихорадкой /Е.В. Мирекина, Е.Н. Лазарева, М.М. Хок, А.С. Аракелян, Н.Р. Бедлинская, Р.Т. Саидов, С.Э. Сирадегян // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 3. – С. 143.

45. Влияние окислительного стресса на функциональную активность тромбоцитов у больных Крымской-Конго геморрагической лихорадкой /Е. Н. Лазарева, Е. В. Мирекина, М. М. Хок, Н. Р. Бедлинская, Р. С. Аракелян, М. А. Бабаева, С. Э. Сирадегян, Р. Т. Саидов, Н. В. Кобченко// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 3. – С. 149-150. – ISSN 1996-3955

46. Оценка влияния лактоферрина на функциональную активность тромбоцитов при коксиеллезе / Е.Н.Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, М.М. Хок, Е.Н. Мирекина, М.А. Бабаева, Р.С. Аракелян // Материалы IV Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики». – Саратов, 2013. – С. 83-86.

47. *Роль тромбоцитов в патогенезе коксиеллёза / Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, М.А. Бабаева, С.Ж. Неталиева, М.М. Хок / Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – №4. – С. 58-64.

48. *Сазыкина У.А., Лазарева Е.Н. Алгоритм диагностики остеодеструктивных процессов при хронических формах микобактериальных инфекциях // Научные ведомости БелГУ. – 2014. – вып.27. – №18(189). – С. 32-36.

49. *Лазарева Е.Н., Малеев В.В., Хок М.М. Значение нарушений гемостаза в патогенезе астраханской риккетсиозной лихорадки и коксиеллеза // Научные ведомости БелГУ. – 2014. – вып. 28. – №24(195). – С.12-17.

50. Влияние аскорбиновой кислоты на тромбоцитарное звено гемостаза у больных Крым-Конго геморрагической лихорадкой / Е.Н. Лазарева, Е.В. Мирекина, М.М. Хок, М.А. Бабаева, Е.В. Степанычева, Н.Н. Фомина // Современная медицина: актуальные вопросы – 2014. – № 27. – С. 46-51.

51. New aspects of pathogenesis of Fever Q / Е.Н. Lazareva, В.В. Maleev, Х.М. Galimzyanov, М.М. Khok, М.А. Babaeva, S.Z. Naetalieva// Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. – 2014. –№ 1. – С. 51-58.

52. *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.30-39.

53. 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.

54. Оценка эффективности лапрота и мексиприма на функциональную активность тромбоцитов у больных коксиеллезом / Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, М.М. Хок., М.А. Бабаева, Е.В. Степанычева, Н.Н. Ломакин // Инфекционные болезни. – 2015. – Т.13. Приложение №1. – С. 188.

55. Динамика щелочной фосфатазы и остазы у больных лепрой / В.В. Дуйко, У.А. Сазыкина, Е.Н. Лазарева, О.В. Дегтярев // Инфекционные болезни. – 2015. – Т.13. Приложение №1. – С. 116.

56. Роль окислительного стресса в развитии геморрагического синдрома у больных крымской геморрагической лихорадкой / Е.Н. Лазарева, Б.И. Кантемирова, М.А. Бабаева, Н. В. Кобченко // Ежемесячный научный журнал «Евразийский Союз ученых». – 2015. – Ч.1, № 11(20). – С. 141-143.

57. Дегидрогеназная активность моноцитов у больных астраханской риккетсиозной лихорадкой в зависимости от наличия тромбогеморрагического 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.

58. Клиническое течение астраханской риккетсиозной лихорадки в зависимости от наличия тромбогеморрагического 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.

59. Лазарева Е.Н., Кантемирова Б.И., Бабаева М.А. Роль окислительного стресса в возникновении нарушений функциональной активности тромбоцитов и эритроцитов у больных коксиеллезом // Инфекционные болезни. – 2016. – Т.14. Приложение №1. – С. 157.

60. Влияние этиотропной терапии на функциональную активность тромбоцитов у больных Крымской геморрагической лихорадкой / Е.Н. Лазарева, Б.И. Кантемирова, Е.В. Мирекина, Н.Р. Бедлинская, М.М. Хок, М.А. Бабаева // Современная медицина: актуальные вопросы : сборник трудов XLVIII–XLIX Международной научно-практической конференции (г. Новосибирск, 9 ноября 2015 г.). – Новосибирск: Изд. АНС «СибАк», 2015. – С. 125-131.

61. Лазарева Е.Н., Кантемирова Б.И., Бабаева М.А. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы у больных крымской геморрагической лихорадкой, астраханской риккетсиозной лихорадкой и коксиеллезом // Новая наука: Современное состояние и пути развития: материалы Международной научно-практической конференции. Оренбург, 2016. – Ч.2 – С.50-53.

62. *Роль антигипоксантной 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.

63. Лазарева Е.Н., Неталиева С.Ж. Способ подготовки биологического материала для выделения ДНК *Coxiella burnetii* // Патент на изобретение RU № 2475741 С1. Заявка № 20111144557 от 11 февраля 2011. Опубликовано: 20.02.2013 Бюл. №5

64. Способ коррекции нарушений функциональной активности тромбоцитов / Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, М.А. Самотруева // Патент на изобретение RU № 2497520. Заявка № 2012130639 от 17 июля 2012. Опубликовано: 10.11.2013. Бюл. 31.

Примечание: «*» – в журналах, рецензируемых ВАК.