

На правах рукописи

Василькова Вера Владимировна

**ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЙ
АСТРАХАНСКОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ И
КОКСИЕЛЛЕЗА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

3.1.22 – Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени доктора медицинских наук

Москва 2023

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Галимзянов Халил Мингалиевич**

Официальные оппоненты:

Ахмедов Джалалутдин Расулович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Валишин Дамир Асхатович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шульдяков Андрей Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 года в __ час на заседании диссертационного Совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения и на сайте www.crie.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

Актуальность темы исследования

В последние годы отмечается утяжеление клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ) - марсельской, японской [Minervino, 2020; Sekeyovo, 2019]. Активизировались очаги КПЛ в Юго-Западной Сибири и Дальнем Востоке, Северо-Востоке Казахстана, Крыму [Алиева Э., 2019; Бесхлебова О.В., 2018; Карташов М.Ю., 2018].

Астраханская пятнистая лихорадка (АПЛ), традиционно регистрирующаяся в Астраханской области (АО) с середины 70-х годов прошлого столетия, на современном этапе поменяла характер своего клинического течения с доброкачественного с выздоровлением, на появление тяжелых форм и осложнений, заканчивающихся летальным исходом. Объясняется это чувствительностью риккетсий к планетарным изменениям в экологической среде, опосредованных антропоургической деятельностью человека и меняющихся условий проживания возбудителей в природных очагах. Повышение адаптационных свойств риккетсий, вероятно, приводит к повышению их контагиозности, что отражается на клинической картине заболевших [Рудаков Н.В. 2018, Углева С.В. 2019, Лыгина Ю.А. 2021].

Вызывают опасения результаты исследований, свидетельствующих о регистрации тяжелого течения кокциеллеза в остром периоде, с развитием плеврита, поражением гепатобилиарной системы, миокарда и более длительным интоксикационным синдромом [Лукин Е.П. 2019, Малов В.А. 2015, Карпенко С.Ф. 2018, Шестакова И.В. 2014].

Таким образом, возникла необходимость пересмотра клинических подходов к диагностике и тактике ведения изучаемых инфекций с поиском новых, ранних предикторов тяжелого течения и осложнений и разработки клинико-диагностических и прогностических алгоритмов для использования в практическом здравоохранении.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужила высокая актуальность проблемы утяжеления клинического течения АПЛ и кокциеллёза, при отсутствии возможностей интегральной информативной оценки степени тяжести и диагностики осложнений этих природно-очаговых инфекций на современном этапе. В последние годы отмечается изменение клинической симптоматики АПЛ и кокциеллёза. Появляются новые, ранее не свойственные черты АПЛ и кокциеллёза, меняются опорные признаки различных периодов заболеваний, формируются осложнения, предопределяющие неблагоприятные исходы [Лазарева Е.Н., Малеев В.В. 2016, Галимзянов Х.М. 2018, Углева С.В., Шабалина С.В. 2020, Карпенко С.Ф. 2018, Лукин Е.П. 2019, Armstrong M.R. 2018, Browning S.2020, Vuijs S.V. 2021]. В качестве объяснения процесса утяжеления клинической симптоматики специалисты предлагают версию о продолжающемся антропургическом освоении территорий, а также изменении эколого-климатических особенностей обитания и питания переносчиков, приводящих к изменению вирулентности и патогенности возбудителей [Рудаков Н.В. 2018, Углева С.В. 2019, Лыгина Ю.А. 2021]. Несомненно, данные обстоятельства заставляют пересмотреть сложившиеся подходы к диагностике и лечению пациентов с АПЛ и кокциеллезом. В настоящее время не существует комплексных клинико-диагностических и прогностических алгоритмов ведения пациентов с АПЛ и кокциеллезом, позволяющих уточнить степень тяжести интоксикационного синдрома, прогнозировать риск развития осложнений и оптимизировать тактику лечения. Это обуславливает поиск новых диагностических и прогностических предикторов,

участвующих в патогенезе эндотелиотропных инфекций и отражающих тяжесть их течения.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

На основании использования комплекса современных эпидемиологических, клинико-лабораторных и статистических данных, дана характеристика клинического течения Астраханской пятнистой лихорадки и коксиеллеза на современном этапе. При АПЛ тяжелого течения в качестве осложнений установлено преобладание острой почечной недостаточности. Анализ клинико-лабораторной симптоматики коксиеллеза на современном этапе позволил дополнительно выделить новые клинические формы инфекции: миокардиальную и гепатобилиарную. На основании комплекса диагностических мероприятий и динамического мониторинга клинической симптоматики внесены дополнения и изменения в классификации Астраханской пятнистой лихорадки и коксиеллеза.

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

Дополнено представление о патогенезе АПЛ и коксиеллеза. Установлено, что при АПЛ прямое токсическое поражение эндотелия риккетсиями приводит к значительному высвобождению тромбоцитарного фактора роста, как провоспалительного цитокина, что коррелирует со степенью тяжести заболевания, интенсивностью выраженности геморрагической сыпи, обусловленной статистически значимым снижением тромбоцитов и фибриногена. Доказана

патогенетическая роль тромбоцитарного фактора роста у пациентов с коксиеллезом, заключающаяся в увеличении концентрации маркера в зависимости от степени тяжести инфекции и клинико-лабораторных особенностей.

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

Определена клинико-диагностическая и прогностическая ценность определения липокалина как маркера ренальных осложнений при АПЛ в различные периоды заболевания. У пациентов с ренальными осложнениями определение концентрации белка в динамике показало, что в начальный период заболевания увеличение концентрации липокалина было единственным маркером поражения почек. Статистически значимое увеличение концентрации креатинина и мочевины, коррелирующее с манифестацией клиники острой почечной недостаточности наблюдалось только в период разгара заболевания.

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

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные данные о клинико-лабораторных особенностях течения АПЛ и коксиеллеза на современном

этапе позволяют расширить представления о патогенезе, клинической симптоматике, характере течения, осложнениях, исходах заболеваний и обосновывают дополнения в клинические классификации данных инфекций.

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

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

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

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы послужили труды отечественных и зарубежных исследователей в области инфекционных болезней, эпидемиологии, клинической медицины и медицинской статистики. По типу построения и дизайну относится к категории когортного открытого исследования с использованием эпидемиологических, клинических, лабораторных и статистических данных. Исследование выполнено в четыре этапа. Первый этап включал клиническое наблюдение, анализ медицинской документации, сбор биоматериала. Раздел работы, касающийся установления

клинических особенностей современного течения АПЛ и коксиеллеза выполнен как лонгитудинальное (10 лет), проспективное, когортное исследование. На втором этапе в динамике, в разные периоды заболевания определялась концентрация белков острой фазы. На третьем этапе изучалась клиничко-диагностическая и прогностическая ценность определения концентрации тромбоцитарного фактора роста, $\alpha 1$ -антитрипсина и липокалина у пациентов с АПЛ и коксиеллезом в корреляции с ведущими клиническими синдромами, результатами лабораторно-инструментальных методов исследования и степенью тяжести заболеваний. На четвертом этапе разрабатывались комплексные клиничко-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов с АПЛ и коксиеллезом.

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. На современном этапе отмечается утяжеление клинической симптоматики АПЛ и коксиеллеза. Частота регистрации тяжелого течения АПЛ составляет 7,26% от общей заболеваемости. Летальность при тяжелом течении АПЛ составляет 20,7%. В 21,9% случаев отмечается тяжелое течение коксиеллеза с возникновением в 45,71% случаев из них коксиеллезного гепатита и у 9,52% пациентов инфекционного миокардита.

2. Изучение современных особенностей клинического течения АПЛ и кокциеллеза позволило установить новые опорные клинические симптомы заболевания. В качестве ведущего симптома начального периода АПЛ определены артромиалгии. В периоде разгара отмечается преобладание элементов геморрагической сыпи; поражение мочевыделительной системы у каждого пятого пациента при среднетяжелом течении и у каждого второго больного при тяжелом течении инфекции. При кокциеллезе чаще стали регистрироваться симптомы поражения сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем. Внесены дополнения и изменения в классификации данных инфекций.

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

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

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

6. Уровень липокалина при тяжелом течении АПЛ повышается уже в начальный период заболевания и является единственным ранним маркером острого повреждения почек. В дальнейшем, с манифестацией клиники ОПН, концентрация белка нарастает. Стандартные тесты - уровень креатинина, мочевины и СКФ динамически меняются только в период разгара заболевания. Оценка шансов показала, что наибольший риск ренальных осложнений наблюдается у пациентов с высокой концентрацией липокалина в начальный период заболевания. Отмечается корреляционная зависимость высокой степени между уровнем липокалина, клиническими проявлениями поражения почек и лабораторными показателями, отражающими развитие ОПН.

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

Личный вклад автора

Диссертантом лично разработан дизайн, сформулированы цель и задачи настоящего исследования. Автор самостоятельно проводил критический анализ литературных источников по изучаемой теме,

непосредственно осуществлял клиническое наблюдение за пациентами с АПЛ и кокциеллёзом, участвовал в организации и сборе клинического материала. Диссертантом самостоятельно проведена статистическая обработка результатов, подготовлена рукопись диссертации, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, подготовлены практические рекомендации и разработаны клиничко-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АПЛ и кокциеллеза.

Внедрение результатов исследования

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

Степень достоверности и апробация результатов работы

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

Результаты работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях международного, федерального и регионального уровней: III межрегиональная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и

профилактики», Астрахань, 2012г.; VI съезд инфекционистов республики Беларусь, г. Минск май, 2014 г.; «Природно-очаговые инфекции в современной практике врача», Астрахань, 2016; Международная научно-практическая конференция «Когнитивные аспекты развития бизнеса и общества», г. Москва, 2018 год; IV Международная конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» г. Астрахань, 2019 год; «Инфекционные болезни – актуальные вопросы, достижения и инновационные подходы к охране здоровья населения», г. Ташкент, 2021 год; «Природно-очаговые инфекции Астраханской области», Астрахань, 2021,2022 гг., Каспийский международный медицинский форум, г. Астрахань, 2022 год; симпозиуме "Актуальные вопросы инфекционных болезней, эпидемиологии и гигиены" в рамках VII МНПК Прикаспийских государств "Актуальные вопросы современной медицины", г. Астрахань, 2022 год.

Соответствие исследования паспорту научной специальности

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

Публикации

По теме диссертации опубликованы 42 печатные работы, из них: 14 в рецензируемых журналах ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 12 из которых в журналах с шифром 3.1.22 «Инфекционные болезни»; 2 статьи в

журналах, относящихся к базе Web of Science, 4 – в зарубежных изданиях; 1 монография; 1 Национальные клинические рекомендации МЗ РФ; 3 учебно-методических пособия.

Структура и объем диссертации

Рукопись диссертационного исследования состоит из «Введения», «Обзора литературы», главы «Материалы и методы исследования», главы «Результаты собственных исследований», включающей 7 подглав. Результаты исследования изложены на 282 страницах, иллюстрированы 24 рисунками, 51 таблицей. Список литературы включает 335 источников, из них российских – 182, иностранных – 153, преимущественно за последние 5 лет.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Научное исследование носило проспективный, когортный характер (10 лет). Сбор клинического материала осуществлялся на базе ОИКБ им. А.М. Ничоги в период с 2008 по 2019 гг. Научное исследование одобрено локальным этическим комитетом, протокол № 2 от 2009 года.

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

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

Диагноз АПЛ и коксииеллеза устанавливался по общепринятым критериям и соответствовал МКБ-10: А77.8 Астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ); А78.0 Лихорадка Ку.

В случае возникновения у пациентов с АПЛ и коксииеллезом инфекционного поражения миокарда диагноз «миокардит» верифицировался по большим и малым критериям (Тумаренко А.В., 2009).

При развитии у пациентов с АПЛ тяжелого течения риккетсиозного гепатита, диагноз «гепатит» устанавливался на основании наличия: хронологической связи переносимой риккетсиозной инфекции – АПЛ (при отсутствии анамнестических сведений о поражении печени любой другой нериккетсиозной этиологии), гепатомегалии, желтухи различной степени интенсивности на коже и слизистых, повышения АлАТ, АсАТ и общего билирубина [Галимзянов Х.М. 2014].

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

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

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

Ядерный индекс интоксикации (ЯИИ) по формуле (Дантаянц Г.А., 1978 г.).

Геморрагический синдром проявлялся геморрагической сыпью, гематомами в местах инъекций, положительными симптомами «жгута» и «щипка», кровоточивостью десен, наружными и внутренними геморрагиями, различной степени выраженности (носовыми, желудочно-кишечными, маточными). Научное исследование состояло из четырех этапов (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Характеристика пациентов. За период сезонных подъемов заболеваемости (2008-2019 гг.) в исследовании приняло участие 433 пациента – с верифицированным диагнозом АПЛ – 223 больных (73 случая тяжелого и 150 среднетяжелого течения), лихорадка Ку – 210 (тяжёлое течение наблюдалось у 46, среднетяжелое у 164 человек).

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



Рисунок 2 – Распределение больных по возрасту

Анализ эпидемиологического анамнеза, собранного у больных коксиеллёзом, показал разнообразие путей и факторов передачи инфекции: алиментарный путь – 60 пациентов (28,57%); контактный механизм (при уходе за животными) – 51 больной (24,29%); трансмиссивный – 20 пациентов (9,52%). Заболеваемость коксиеллезом городских жителей составила – 54,8 %, сельских – 45,2 %.

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

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

Для количественного определения тромбоцитарного фактора роста использовался иммуноферментный набор Bender MedSystems, Human PDGF-BB ELISA (Поставщик «БиоХимМак», Москва). Минимально определяемая концентрация тромбоцитарного фактора роста человека (концентрация аналита), составила 4,6 пг/мл.

Определение α 1-антитрипсина проводилось методом иммуноферментного анализа, с использованием диагностического набора Immundiagnostik α 1-Antitrypsin Clearance ELISA (Поставщик «БиоХимМак», Москва). Значения референтных значений α 1-антитрипсина в сыворотке крови здоровых добровольцев составило 90-180 мг/дл.

Для определения липокалина в плазме больных АПЛ был использован набор Hbt human NGAL ELISA (Поставщик «БиоХимМак», Москва). Для образцов сыворотки здоровых доноров референтные значения составили 37-106 нг/мл.

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

Достоверность различий показателей, оценивали по критерию t-Стьюдента. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Направление и теснота корреляционной связи оценивались с помощью коэффициента Пирсона, с определением силы связи по Чеддоку: 0,1 - 0,3 слабая связь, 0,3 - 0,5 умеренная, 0,5 - 0,7 заметная, 0,7 - 0,9 высокая, 0,9 - 0,99 весьма высокая. Сравнение совокупностей по качественным признакам осуществляли при помощи анализа произвольных

таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера, Крамера, Чупрова, коэффициента сопряженности Пирсона.

Для оценки прогностической значимости предикторов тяжелого течения и осложнений АПЛ и кокциеллеза вычислялся абсолютный риск в основной группе (EER), абсолютный риск в контрольной группе (CER), относительный риск (RR), стандартная ошибка относительного риска (S), нижняя граница 95% ДИ (CI), верхняя граница 95% ДИ (CI), снижение относительного риска (RRR), разность рисков (RD), чувствительность (Se), специфичность (Sp). При $RR > 1$, интерпретировали прямую связь, при $RR < 1$ – обратную, если нижний и верхний предел доверительного интервала был более 1, то ошибка связи между фактором риска и исходом составляла $p < 0,05$.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЯ

Клинические особенности тяжелого течения АПЛ на современном этапе

В группе больных с АПЛ было зарегистрировано 73 (32,73%) случая тяжелого течения инфекции. При анализе эпидемиологического анамнеза в данной группе в 51 случае (69,88%) установлен факт контакта с клещом: 35 пациентов (47,95%) отметили укус клеща; 16 больных (21,92%) снимали клеща с домашних животных без средств индивидуальной защиты. В результате первым проявлением риккетсиоза у 35 больных с тяжелым течением инфекции был зарегистрирован первичный аффект.

На основании выполненного исследования выделены современные черты тяжелого течения АПЛ:

- резкое повышение температуры тела в первые часы от начала болезни на уровне $39,1^0$ - 40^0 С отмечали 47 больных (64,38%); выше 40^0 С – 10 пациентов (13,69%). Средняя продолжительность лихорадки при тяжелой форме АПЛ составила $12,8 \pm 3,37$ дней;

- превалирующим симптомом интоксикации были артромиалгии. Боли в мышцах, с преимущественной локализацией в икроножных, отмечали 66 пациентов (90,41%), боли в крупных и мелких суставах – 59 больных (80,82%). У 15 пациентов (20,55%) выраженные артромиалгии стали причиной ограничения движений и адинамии;

- кратковременность начального периода инфекции – $3,85 \pm 0,72$ дня в сравнении со среднетяжелым течением – $4,8 \pm 1,12$ дней.

- полиморфность экзантемы у всех пациентов (100%) с распространением и локализацией на туловище, верхних и нижних конечностях, ладонях и подошвах; у 32 пациентов (43,84%) преобладали элементы геморрагической сыпи – петехии с локализацией на нижних конечностях, боковых поверхностях туловища; у 14 больных (19,18%) сыпь распространилась на лицо; длительность высыпаний составила в среднем $9,66 \pm 1,13$ дней;

- регистрация геморрагического синдрома различной степени выраженности. Помимо геморрагической сыпи у 22 пациентов (30,14%), отмечались умеренно выраженные геморрагические симптомы: необильные кратковременные носовые кровотечения, кровоточивость десен, кровоподтеки в местах инъекций, положительные симптомы «жгута», «щипка».

- интенсификация клинико-лабораторных признаков нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы: тахикардия - 65 больных (89,4%), гипотония - 44 пациента

(60,27%), глухость сердечных тонов у 5 человек (6,84 %), патологические изменения на ЭКГ у 35 больных (47,94%).

- в 44 случаях (60,27%) была зарегистрирована желтуха на коже и видимых слизистых различной степени интенсивности – от легкой до выраженной;

- симптомы поражения ЦНС отмечались у каждого пациента с тяжелым течением АПЛ. У 48 больных (65,75%) отмечалась вялость, адинамия, заторможенность, дезориентация во времени и пространстве; у 13 пациентов (17,8%) зарегистрирован синдром менингизма.

- ведущим синдромом стали клиничко-лабораторные признаки поражения мочевыделительной системы. У 56 пациентов (76,71%) зарегистрированы жалобы на продолжительные боли в поясничной области, тянущего характера, иногда с «прострелом». У 26 больных (35,61%) определялся положительный симптом Пастернацкого. В более половины тяжелых случаев АПЛ – у 45 пациентов (61,64%) зафиксировано нарушение мочевыделительной функции - олигурия, а у каждого четвертого пациента – 18 человек (24,66%) - развилась анурия;

- лейкоцитоз в разгар заболевания от $9 \times 10^9/\text{л}$ до $23 \times 10^9/\text{л}$ (68,49%);

- тромбоцитопения у 36 пациентов (49,32%).

Анализ современного тяжелого течения АПЛ позволил установить увеличение частоты возникновения специфических осложнений (ИТШ, ОПН, ОДН, ДВС и др.), что приводило к неблагоприятному исходу заболевания (таблица 1).

Таблица 1 - Структура и частота встречаемости осложнений АПЛ

Осложнения	Абс. количество	% содержание
ИТШ	26	35,61%

ОПН	47	64,38%
Пневмония риккетсиозной этиологии	25	34,24%
ОДН	30	41,09%
Токсическая энцефалопатия, отек мозга	27	36,98%
ОПечЭ	31	42,47%
Острый риккетсиозный миокардит	5	6,85%

Самым часто встречаемым осложнением при тяжелом течении АПЛ стала острая почечная недостаточность, которая наблюдалась у 47 больных (64,38%).

С учетом особенностей современного клинического течения АПЛ внесены изменения в предложенную в 1997 г. профессором Галимзяновым Х.М. классификацию АПЛ (знаком (*) отмечены внесенные дополнения и изменения в классификации АПЛ). На современном этапе по периодам заболевания выделяются: инкубационный, начальный (доэксантематозный), разгара (эксантематозный) и реконвалесценции; по степени тяжести: легкое, среднетяжелое и тяжелое. Течение*: неосложненное и осложненное. Исходы*: выздоровление, смерть. Осложнения*: специфические: ИТШ, ДВС-синдром, ОПН, ИТЭ с отеком мозга, пневмония, ОДН, ОПечЭ, острый миокардит; неспецифические: лимфангит, флебит.

Особенности современного течения коксиеллеза

Клинико-лабораторный анализ современного течения коксиеллеза позволил установить следующие особенности.

У 46 пациентов (21,9%) было зарегистрировано тяжелое течение инфекции с интенсивно выраженным интоксикационным синдромом. Чаще стали регистрироваться гектическая – 32 пациента (15,24%) и волнообразная

лихорадки – 16 больных (7,62%). Увеличился процент встречаемости сыпи при данной инфекции - появление розеол с локализацией на туловище и нижних конечностях на 6-8-й день болезни отмечено у 38 пациентов (18,09%). Участились симптомы поражения сердечно-сосудистой системы - боли в области сердца отмечены у 36 пациентов (17,14%), гипотония у 109 больных (51,9%), аускультативные изменения в виде глухости сердечных тонов наблюдались у 151 больного (71,9%), патологические шумы у 27 пациентов (12,86%), изменения на ЭКГ зарегистрированы у 22 больных (10,48%). У 20 обследованных пациентов (9,52%) был диагностирован острый миокардит различной степени тяжести. Увеличилась частота и интенсивность поражения гепатобилиарной системы - у 96 наблюдаемых (45,71%) отмечалось появление желтухи на коже, иктеричности склер в разгар заболевания в совокупности с гипербилирубинемией в среднем $60,15 \pm 10,38$ ммоль/л и гипертрансаминаемией в среднем $1,83 \pm 0,18$ ммоль/л.

Изучение современных особенностей клинического течения коксииеллеза позволило выделить новые клинические формы заболевания, что дало основание для дополнения (знаком (*)) отмечены внесенные дополнения) имеющейся клинической классификации, предложенной Касаткиной И.Л. в 1963 г.: 1) типичная (фебрильная); 2) бронхопневмоническая; 3) тифоподобная; 4) бруцеллезоподобная; 5) нервная; 6)*миокардиальная; 7)*гепатобилиарная.

Клинико-диагностическое значение определения тромбоцитарного фактора роста при АПЛ и коксииеллезе

Учитывая общность патогенеза АПЛ и коксииеллеза в качестве раннего маркера оценки степени выраженности интоксикационного синдрома у пациентов был изучен уровень тромбоцитарного фактора роста в корреляции с традиционными лабораторными тестами (показатели лейкоцитов, тромбоцитов, СРБ и фибриногена) у 433

пациентов – 223 больных с диагнозом АПЛ и 210 больных с диагнозом лихорадка Ку.

При изучении тромбоцитарного фактора роста у пациентов с АПЛ (n=223) установлено: показатель тромбоцитарного фактора роста оказался в два раза выше у пациентов с тяжелым течением АПЛ, по сравнению со средней степенью тяжести - $10503,75 \pm 1623$ против $5189,5 \pm 1210,37$ ($p < 0,01$, $t = 2,62$; таблица 2).

Таблица 2 - Корреляционная зависимость между показателями тромбоцитарного фактора роста, тромбоцитами, лейкоцитами, СРБ и фибриногеном.

Показатели крови	АПЛ, тяжелое течение n=73	АПЛ, средней степени тяжести n=150	Коэффициент корреляции Пирсона r, t, p
Показатели тромбоцитарного фактора, пг/мл	$10503,75 \pm 1623,31^*$	$5189,5 \pm 1210,37^*$	
Тромбоциты ($\times 10^9$; г/л) $M \pm m$	$118,24 \pm 40,79^*$	$262,25 \pm 50,2^*$	$r_1 = -0,986, t_1 = 3,182$ $p_1 = 0,05123, p_1 < 0,05$ $r_5 = -0,912, t_5 = 3,851$ $p_5 = 0,05129, p_5 < 0,05$
Лейкоциты ($\times 10^9$; г/л) $M \pm m$	$13,87 \pm 2,51$	$6,7 \pm 1,97^*$	$r_2 = 0,991, t_2 = 3,182$ $p_2 = 0,006016, p_2 < 0,05$ $r_6 = 0,855, t_6 = 2,854$ $p_6 = 0,103986, p_6 > 0,05$
СРБ мг/л	$48,94 \pm 10,12$	$19,7 \pm 9,97$	$r_3 = 0,997, t_3 = 3,182$ $p_3 = 0,00222, p_3 < 0,05$ $r_7 = 0,995, t_7 = 17,529$ $p_7 = 0,003239, p_7 < 0,05$
Фибриноген г/л	$1,97 \pm 0,28$	$2,67 \pm 0,32$	$r_4 = -0,923, t_4 = 4,145$ $p_4 = 0,05057, p_4 < 0,05$ $r_8 = -0,949, t_8 = 5,234$ $p_8 = 0,034614, p_8 < 0,05$

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

Согласно представленным в таблице результатам, уровень тромбоцитопении был статистически значимо более выражен у пациентов с тяжелой формой, по сравнению со среднетяжелым течением - $118,24 \pm 40,79$ против $262,25 \pm 50,2$ ($p < 0,05$, $t = 2,23$). Уровень лейкоцитоза, СРБ также преобладал со статистической значимостью у пациентов с тяжелым течением инфекции ($p < 0,05$, $t = 2,25$ и $p < 0,05$, $t = 2,06$). У всех пациентов выявлена обратная статистически значимая корреляционная связь по шкале Чеддока сильной степени выраженности между показателем тромбоцитарного фактора роста, уровнем тромбоцитов и фибриногена, что доказывает вовлеченность тромбоцитарного фактора роста в патогенез эндотелиальной дисфункции при АПЛ и может быть использовано в качестве маркера степени тяжести данной инфекции.

Проведенное сравнение уровня тромбоцитарного фактора роста и показателей тромбоцитов, лейкоцитов, СРБ и фибриногена у пациентов с диагнозом коксипеллез в зависимости от степени тяжести заболевания показало, что статистически значимые различия касались только показателей тромбоцитарного фактора роста $4895,78 \pm 1754,22$ против $10378,94 \pm 4583,881$ ($p < 0,05$), тромбоцитов $268,5 \pm 64,2$ против $101,87 \pm 20,4$ ($p < 0,01$) и лейкоцитов $4,95 \pm 1,78$ против $13,32 \pm 4,12$ ($p < 0,05$), а анализ показателей СРБ и фибриногена у пациентов с коксипеллезом статистически значимых различий не выявил, что свидетельствует о более высокой диагностической ценности определения тромбоцитарного фактора роста, как маркера воспалительной сосудистой реакции при эндотелиотропной инфекции. Выявлена прямая корреляционная связь между показателями тромбоцитарного фактора роста, лейкоцитами и СРБ различимая у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ($p < 0,05$). Установлена обратная корреляционная связь значительной степени

выраженности между уровнем тромбоцитарного фактора роста, фибриногеном и тромбоцитами у больных как с тяжелым, так и со среднетяжелым течением инфекции ($p < 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 - Корреляционная зависимость между показателями тромбоцитарного фактора роста, тромбоцитами, лейкоцитами, СРБ и фибриногеном при коксиеллезе

Показатели крови	Коксиеллез, тяжелое течение	Коксиеллез, средней степени тяжести	Коэффициент корреляции Пирсона r, t, p
Показатели тромбоцитарного фактора роста, пг/мл	10378,94±2583,88*	5189,5±1210,37*	
Тромбоциты ($\times 10^9$; г/л) $M \pm m$	101,87±20,4**	268,5±64,2**	$r_1 = 0,928, t_1 = 4,310$ $p_1 = 0,049835, p_1 < 0,05$ $r_5 = -0,975, t_5 = 7,66$ $p_5 = 0,016595, p_5 < 0,05$
Лейкоциты ($\times 10^9$; г/л) $M \pm m$	13,32±4,12*	4,95±1,78*	$r_2 = 0,979, t_2 = 8,358$ $p_2 = 0,014013, p_2 < 0,05$ $r_6 = 0,982, t_6 = 8,917$ $p_6 = 0,012345, p_6 < 0,05$
СРБ мг/л	45,2±11,4	25,4±10,79	$r_3 = 0,961, t_3 = 6,011$ $p_3 = 0,02674, p_3 < 0,05$ $r_7 = 0,985, t_7 = 9,898$ $p_7 = 0,010053, p_7 < 0,05$
Фибриноген г/л	2,34±0,29	3,06±0,32	$r_4 = -0,978, t_4 = 8,078$ $p_4 = 0,014983, p_4 < 0,05$ $r_8 = -0,987, t_8 = 10,574$ $p_8 = 0,008826, p_8 < 0,05$

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

Проведенный статистический анализ полученных результатов у больных с коксидиозом показал диагностическую ценность определения тромбоцитарного фактора роста с целью оценки выраженности эндотелиальной дисфункции и прогнозирования тяжести течения данной инфекции.

Оценка концентрации $\alpha 1$ -антитрипсина при АПЛ как маркера тяжести течения и исхода заболевания

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

Повышенное содержание $\alpha 1$ – антитрипсина относительно нормы (контрольная группа $1,39 \pm 0,06$ г/л) отмечено у 66 пациентов (85,71%). При тяжелом течении АПЛ концентрация данного маркера составила $4,39 \pm 0,22$ г/л, при среднетяжелом - $2,97 \pm 0,19$ г/л ($p_1 < 0,001$).

У всех пациентов исследуемой группы ($n=77$) в клинической картине на фоне интоксикационного синдрома преобладали симптомы поражения печени и сердечно-сосудистой системы.

Клинико-лабораторные признаки поражения гепатобилиарной системы представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Клинико-лабораторная характеристика поражения гепатобилиарной системы при АПЛ

Клинический признак АПЛ ($n=77$)	Абсолютное значение (частота в %)	ДИ, 95% (CI)
Гепатомегалия	46 (59,74%)	$59,74 \pm 10,53$
Боли в области правого подреберья	31 (40,2%)	$40,2 \pm 10,53$
Желтуха слизистых (иктеричность)	22 (28,57%)	$28,57 \pm 9,7$

Желтуха кожи	36 (46,75%)	23,38±9,09
-легкая	12 (33,33%)	22,72±9,0
-умеренная	18 (50%)	40,9±10,56
-выраженная	6 (16,66%)	18,0±8,25
Общий билирубин (M±m)	63,99 ± 7,62	
Абс.значение. (частота в %)	36 (46,75%)	46,75±10,71
АЛТ (M±m)	2,78 ± 0,84	
Абс.значение. (частота в %)	41 (53,2%)	53,2±10,71
УЗИ печени – диффузные изменения, неоднородность структуры	13 (16,88%)	16,88±8,04

Исследования в подгруппе пациентов (n=47) с тяжелым и среднетяжелым течением АПЛ с поражением гепатобилиарной системы показало повышение $\alpha 1$ – антитрипсина в среднем до $3,68 \pm 0,21$ г/л при поступлении в стационар. Увеличение концентрации данного маркера сочеталось с повышением биохимических показателей, отражающих поражение печени – общим билирубином, АлАТ и АсАТ. При корреляционном анализе установлена прямая корреляционная связь между показателями $\alpha 1$ -антитрипсина, общим билирубином и уровнем АлАТ как у больных со среднетяжелым, так и тяжелым течением АПЛ ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

Клинико-диагностические признаки поражения сердечно-сосудистой системы в исследуемой группе пациентов с АПЛ указывали на токсическое поражение миокарда у 14 больных (18,18%). Проведенные исследования уровня $\alpha 1$ -антитрипсина в данной подгруппе пациентов показали значимое увеличение концентрации белка ($4,54 \pm 0,28$ г/л) в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев ($1,39 \pm 0,06$ г/л) ($p < 0,001$). Сравнение уровня $\alpha 1$ -антитрипсина в исследуемой подгруппе с подгруппой пациентов без признаков миокардита ($3,28 \pm 0,18$ г/л) было также статистически значимо ($p < 0,05$).

Анализируя полученные данные нами установлено, что нарастание концентрации $\alpha 1$ -антитрипсина происходит параллельно тяжести течения исследуемой инфекции у пациентов не только с клинико-лабораторными признаками поражения гепатобилиарной, но и сердечно-сосудистой систем, что подтверждает значимость определения данного маркера в качестве прогностического критерия течения и исхода АПЛ.

Определение концентрации $\alpha 1$ – антитрипсина у пациентов с коксиеллезом в зависимости от особенностей клинических форм заболевания

Анализ концентрации $\alpha 1$ – антитрипсина проведен в 2 группах пациентов, разделенных по клиническим признакам.

В первую группу вошли пациенты с признаками поражения гепатобилиарной системы (n=40). К клинико-лабораторным критериям поражения гепатоцитов были отнесены: гепатомегалия у 35 больных (87,5%); боли в области правого подреберья у 28 пациентов (70%), желтуха кожи и слизистых у 15 больных (37,5%), повышение уровня общего билирубина в среднем до $60,15 \pm 10,38$ ммоль/л у 15 пациентов (37,5%), повышение АлАТ в среднем до $2,83 \pm 0,82$ мкмоль/л у 15 больных (37,5%), высокая концентрация желчных пигментов в моче у 13 пациентов (32,5%).

Уровень $\alpha 1$ -антитрипсина в исследуемой группе составил $4,09 \pm 0,16$ г/л. Пациенты с высоким содержанием $\alpha 1$ – антитрипсина (n=38), были разделены на две подгруппы – с клинико-лабораторными проявлениями коксиеллезного гепатита и без таковых. Несмотря на 100% диагностику гепатомегалии в двух исследуемых подгруппах, во второй подгруппе не отмечалось желтухи кожи и слизистых, уровень билирубина и печеночных трансаминаз в сравнении с первой подгруппой был статистически значимо ниже ($p < 0,001$).

У пациентов с коксиеллезным гепатитом повышение концентрации $\alpha 1$ -антитрипсина было максимальным - $4,92 \pm 0,09$ г/л. В сравнении с группой пациентов без коксиеллезного гепатита $4,92 \pm 0,09$ г/л против $3,79 \pm 0,14$ г/л ($p < 0,001$).

Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем $\alpha 1$ -антитрипсина и показателями общего билирубина, АЛТ, АСТ, максимально выраженная у пациентов с проявлениями специфического гепатита ($p < 0,05$), что, на наш взгляд, отражает процесс прямого поражения паренхимы печени коксиеллами и свидетельствует о диагностической ценности определения выбранного маркера.

Значение уровня $\alpha 1$ -антитрипсина у пациентов с коксиеллезным миокардитом составило $4,78 \pm 0,09$ г/л, что оказалось выше уровня маркера у пациентов без поражения миокарда ($3,56 \pm 0,18$ г/л) – $t=6,06$; $p < 0,001$. Корреляционный анализ концентрации $\alpha 1$ -антитрипсина с показателями лейкоцитов, СОЭ, общего белка и СРБ установил сильную, статистически значимую ($p < 0,05$) прямую корреляционную связь между сравниваемыми показателями.

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

Роль липокалина в клинико-диагностической оценке поражения почек при АПЛ

Результаты клинического обследования указали на поражение мочевыделительной системы у каждого пятого пациента с диагнозом АПЛ среднетяжелого течения и практически у каждого второго больного с тяжелым течением

инфекции. Боли в поясничной области и положительный симптом Пастернацкого диагностировались при среднетяжелом течении у 7 (23,33%) и 10 (33,33%), при тяжелом - у 17 больных (48,57%) и 18 пациентов (51,42%) - $p < 0,05$. Олигурия отмечена при среднетяжелом течении у 6 пациентов (20%), анурия - у одного (3,33%); при тяжелом течении - олигурия наблюдалась у 22 пациентов (62%), анурия у 9 (25,7%) ($p < 0,01$; $p < 0,05$).

В начальном периоде заболевания у всех больных ($n=65$) уровни креатинина и мочевины оставались в пределах референтных значений, и только в период разгара оказывались повышенными: креатинин при поступлении и в период разгара - $113,28 \pm 12,71$ против $336,33 \pm 64,49$ ($p < 0,001$); мочевина - $20,07 \pm 7,51$ в сравнении $5,22 \pm 1,59$ ($p < 0,05$). В то время как определение липокалина уже на начальном этапе заболевания демонстрировало увеличение уровня данного маркера у всех пациентов. При тяжелом течении инфекции ($n=35$) уровень липокалина колебался от 370 (при поступлении) до 756,54 нг/мл (в период разгара), составляя в среднем $511,27 \pm 146,06$ (нг/мл). При среднетяжелом течении ($n=30$) - уровень липокалина колебался от 107,34 при поступлении до 294,43 нг/мл в период разгара, составляя в среднем $173,95 \pm 40,19$ нг/мл. Повышение уровня данного маркера происходило параллельно с уменьшением СКФ и повышением значения уровня креатинина и мочевины в разные периоды болезни в зависимости от степени тяжести АПЛ (таблица 5).

Таблица 5 - Уровень липокалина, креатинина, мочевины и СКФ у пациентов с АПЛ среднетяжелого и тяжелого течения в различные периоды заболевания

Степень тяжести АПЛ	Периоды	Липокалин (нг/мл)	Креатинин (мкмоль/л)	Мочевина (мкмоль/л)	СКФ мл/мин

АПЛ средней степени тяжести (n=30)	Начальны й	107,34±1 8,56***	86,9±17,84	4,82±1,90 *	74,03±16 ,29
	Разгара	294,43±1 3,27***	139,17±63,23 **	15,10±10,7 0	52,37±19 ,34 ***
АПЛ тяжелой степени тяжести (n=35)	Начальны й	370,07±2 0,54 ***	129,77±24,42	10,66±2,17 *	59,89±16 ,29
	Разгара	756,54±4 0,2 ***	362,57±42,2 **	13,6±3,78	15,99±3, 5 ***

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

Согласно полученным данным уровень липокалина статистически значимо менялся в зависимости от степени тяжести уже в начальный период болезни ($p < 0,001$). Уровень креатинина увеличивался в зависимости от степени тяжести только в период разгара заболевания ($p < 0,01$). Показатель мочевины, в период разгара был выше при тяжелой форме, однако без статистически значимой разницы отличий. СКФ с выраженной статистически значимой разницей отличий также уменьшалась в период разгара у пациентов с тяжелым течением АПЛ, по сравнению со средней степенью тяжести ($p < 0,01$).

Таким образом, определение концентрации липокалина, наряду с традиционными показателями поражения почек, позволяет более дифференцированно подходить к оценке развития ранней патологии почечных структур, прогностически выделять пациентов, входящих в группу риска по развитию ОПН и своевременно моделировать медикаментозное лечение.

Прогностическая ценность определения белков острой фазы

На основании статистических методов анализа установлена диагностическая ценность и прогностическая значимость исследуемых маркеров.

Оценка риска развития тяжелой формы АПЛ при показателях тромбоцитарного фактора роста в диапазоне $10503,75 \pm 1623,3$ (пг/мл) показала очень прямую и сильную связь между уровнем тромбоцитарного фактора роста и тяжелым течением АПЛ. Специфичность оценки риска развития тяжелой формы АПЛ при указанной концентрации тромбоцитарного фактора роста составила 97,2%. Методом парной линейной зависимости нами была установлена сила связи между тромбоцитарным фактором роста и уровнем лейкоцитов и СРБ у пациентов с тяжелым течением АПЛ. Полученные регрессионные модели характеризуются коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,824$ и $r_{xy} = 0,759$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока ($p < 0,001$). Отчетливо подобные закономерности прослеживаются на представленных графических изображениях (рисунок 3-4).

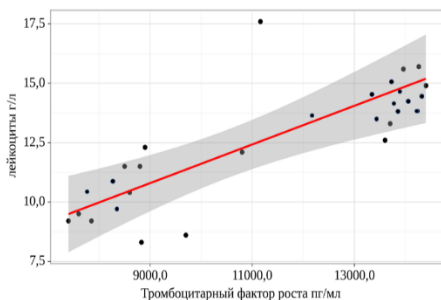


Рисунок 3 -Корреляционная зависимость между тромбоцитарным фактором роста и уровнем лейкоцитов

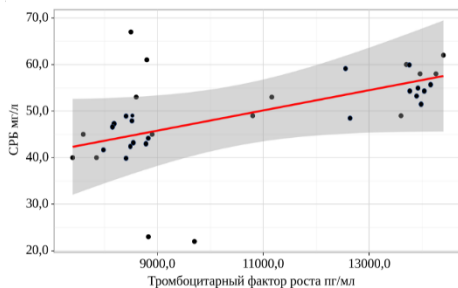


Рисунок 4 -Корреляционная зависимость между тромбоцитарным фактором роста и СРБ

Относительный риск (OR) развития поражения гепатобилиарной системы у пациентов с АПЛ при показателях $\alpha 1$ -антитрипсина в пределах $4,39 \pm 0,22$ г/мл составил 1,745. Оценка силы связи между уровнем $\alpha 1$ - антитрипсина и частотой развития поражения гепатобилиарной системы у пациентов с тяжелым течением АПЛ по критериям Крамера и

Чупрова – средняя. Оценка силы связи с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона относительно сильная. Чувствительность маркера составила 68,7%. Методом парной линейной зависимости установлена сила связи между $\alpha 1$ - антитрипсином и уровнем общего билирубина и АСТ у пациентов с тяжелым течением АПЛ. Полученные регрессионные модели характеризуются коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,358$ и $r_{xy} = 0,820$, что соответствует умеренной и высокой тесноте связи по шкале Чеддока ($p < 0,05$ и $p < 0,001$) (рисунок 5-6).

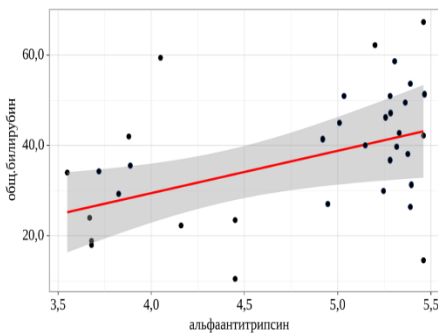


Рисунок 5 - Корреляционная зависимость между $\alpha 1$ - антитрипсином и уровнем общего билирубина

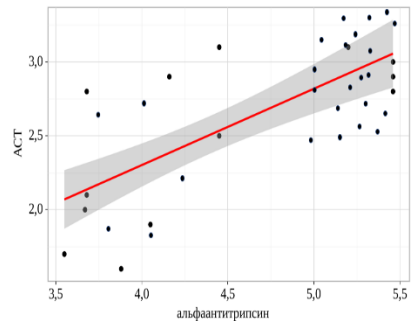


Рисунок 6 - Корреляционная зависимость между $\alpha 1$ - антитрипсином и уровнем АСТ

Оценка риска развития острой почечной недостаточности у пациентов с тяжелой формой АПЛ при результатах липокалина в диапазоне $512 \pm 146,06$ (нг/мл) показала, что $OR=8,4$. Оценка силы связи между уровнем липокалина и частотой развития ОПН у пациентов с тяжелым течением АПЛ относительно сильная и сильная (по критериям Крамера и Чупрова, коэффициенту Пирсона). Чувствительность маркера составила 89,9%. Методом парной линейной регрессии установлена корреляционная связь между показателями креатинина, мочевины, СКФ и уровнем липокалина у пациентов с тяжелым течением АПЛ и

развившейся клиникой поражения почек. Полученные регрессионные модели характеризуются коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,627$; $r_{xy} = 0,396$ и $r_{xy} = -0,621$, что соответствует прямой, заметной связи по шкале Чеддока ($p < 0,001$), умеренной прямой ($p < 0,05$) и заметной обратной для липокалина и СКФ ($p < 0,001$) (рисунок 7-9).

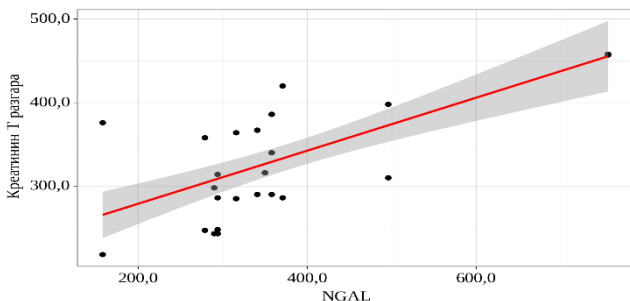


Рисунок 7

Корреляционная зависимость между концентрацией липокалина и уровнем креатинина крови

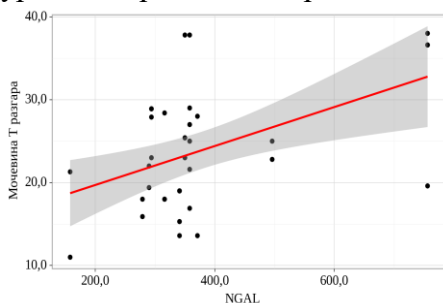


Рисунок 8 - Корреляционная зависимость между концентрацией липокалина и уровнем мочевины крови

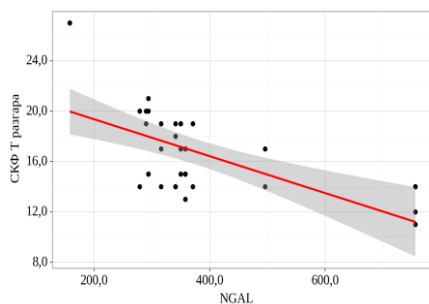


Рисунок 9 - Корреляционная зависимость между концентрацией липокалина и уровнем СКФ

При изучении влияния уровня $\alpha 1$ – антитрипсина на частоту формирования специфического коксиделлезного гепатита у пациентов с лихорадкой Ку, было установлено, что $OR = 4,4$. Оценка силы связи между уровнем $\alpha 1$ - антитрипсина и частотой возникновения коксиделлезного гепатита при

тяжелом по критериям Крамера и Чупрова – средняя. Оценка силы связи с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона относительно сильная. Чувствительность маркера составила 87,1%. Методом парной линейной зависимости установлена сила связи между $\alpha 1$ - антитрипсином и уровнем общего билирубина и АЛТ у пациентов с тяжелым течением коксиеллеза. Полученные регрессионные модели характеризуются коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,748$ и $r_{xy} = 0,752$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока ($p < 0,001$) (рисунок 10-11).

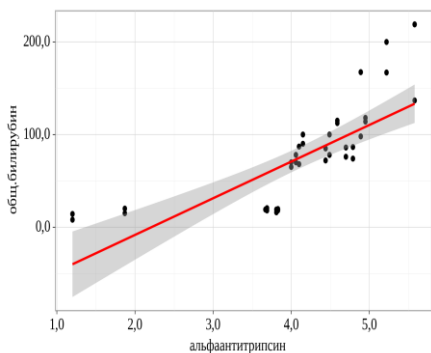


Рисунок 10 - Корреляционная зависимость между $\alpha 1$ - антитрипсином и уровнем общего билирубина

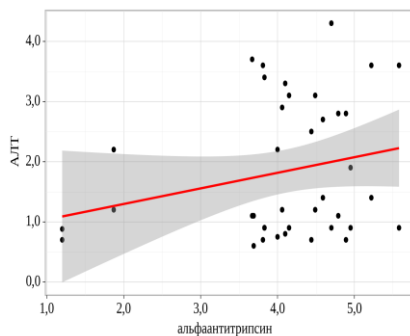


Рисунок 11 - Корреляционная зависимость между $\alpha 1$ - антитрипсином и уровнем АЛТ

При оценке прогностической значимости $\alpha 1$ – антитрипсина в возникновении острого миокардита у больных с коксиеллезом при показателях исследуемого маркера в диапазоне $4,78 \pm 0,09$ г/л, оказалось, что $OR=13$. Оценка силы связи между миокардита у пациентов при тяжелом течении коксиеллеза по критериям Крамера и Чупрова – очень сильная и сильная. Оценка силы связи с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона очень сильная. Чувствительность теста составила 95,2%. Методом

линейной регрессии оценена зависимость показателя $\alpha 1$ -антитрипсин от концентрации лейкоцитов, общего белка, СОЭ. Полученные регрессионные модели характеризуются коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,524$; $r_{xy} = 0,787$ и $r_{xy} = 0,458$, что соответствует умеренной и высокой тесноте связи по шкале Чеддока ($p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,05$).

Оценка риска развития тяжелой формы коксииеллеза при показателях тромбоцитарного фактора роста в диапазоне $10378,94 \pm 2583,8$ пг/мл показала следующие результаты: оценка силы связи по критериям Крамера и Чупрова – очень сильная и сильная; с использованием нормированного значения коэффициента Пирсона очень сильная. Чувствительность теста составила 97,9%. Медом линейной регрессии оценена зависимость показателя тромбоцитарного фактора роста от концентрации лейкоцитов, СРБ, тромбоцитов. Полученные регрессионные модели характеризуются коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,631$; $r_{xy} = 0,533$ и $r_{xy} = 0,347$, что соответствует заметной и умеренной тесноте связи по шкале Чеддока ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$).

На основании полученных в работе результатов, нами сформированы клиничко-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов с АПЛ и коксииеллезом на современном этапе (рисунок 12-13), которые клинически апробированы у 37 пациентов с диагнозом АПЛ и 26 пациентов с диагнозом коксииеллез. Результаты свидетельствуют о валидности и правильности предложенных нами протоколов. Разработанные алгоритмы способствуют уточнению степени тяжести инфекций, улучшению прогнозирования развития тяжелого течения и осложнений, оптимизации лечения, что приводит к снижению частоты затяжного течения и летальных исходов.

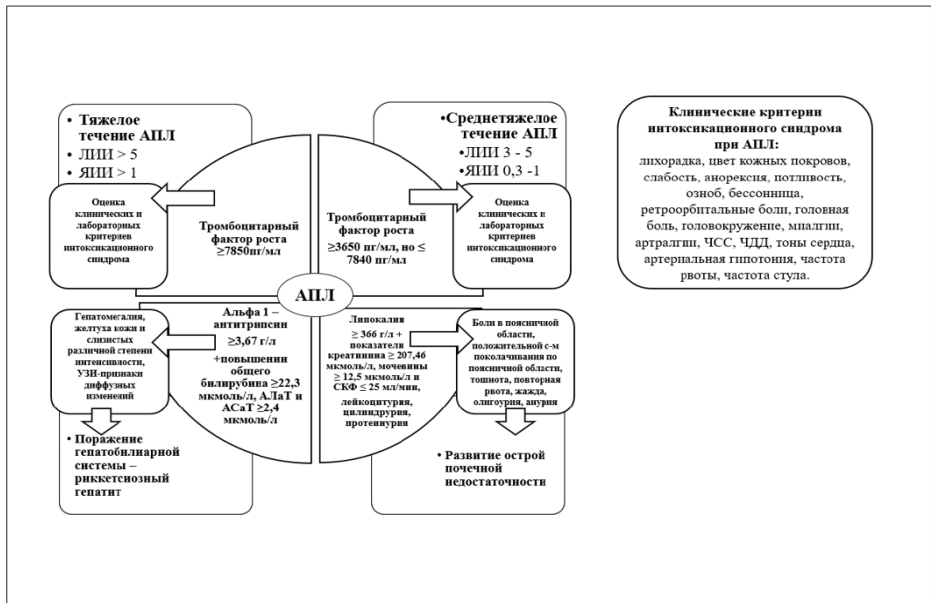


Рисунок 12 – Клинико-диагностические и прогностические алгоритмы тяжелого течения и осложнений АПЛ



Рисунок 13 – Клинико-диагностические и прогностические алгоритмы тяжелого течения коксиеллеза

Выводы

1. Установлена статистически значимая более частая регистрация геморрагического синдрома – 32,73% [ДИ:0,222-0,418], риккетсиозного гепатита – 46,75% [ДИ:0,21-0,43], острого миокардита – 6,84% [ДИ:0,03-0,01], острой почечной недостаточности – 64,38% [ДИ:0,54-0,74] у пациентов с тяжелым течением АПЛ на современном этапе по сравнению с клиническим течением инфекции в предыдущие годы ($p < 0,01$).

2. Определены основные формы тяжелого течения коксииеллеза на современном этапе – поражение гепатобилиарной системы – 45,7% [ДИ: 0,31-0,59] и сердечно-сосудистой системы 21,41% [ДИ: 0,1-0,32].

3. Выявлена прямая корреляционная, статистически значимая связь между повышенным уровнем тромбоцитарного фактора роста, увеличенными показателями лейкоцитов и СРБ ($p < 0,05$; $p < 0,05$) и обратная статистически значимая связь между увеличенным показателем тромбоцитарного фактора роста, сниженным уровнем тромбоцитов и фибриногена ($p < 0,01$; $p < 0,01$) у пациентов с тяжелой формой Астраханской пятнистой лихорадкой и коксииеллезом.

4. Установлено статистически значимое увеличение концентрации $\alpha 1$ -антитрипсина у пациентов при тяжелом течении АПЛ ($4,39 \pm 0,22$ г/л) по сравнению с показателями данного маркера при среднетяжелом течении инфекции ($p < 0,001$) и референсными значениями ($p < 0,001$).

5. Выявлено, что у пациентов с коксииеллезом тяжелого течения с клиникой поражения как гепатобилиарной, так и сердечно-сосудистой систем отмечаются статистически значимые высокие концентрации $\alpha 1$ -антитрипсина ($4,92 \pm 0,09$ г/л и $4,78 \pm 0,09$ г/л) по сравнению со среднетяжелым течением ($3,67 \pm 0,16$

г/л) ($p < 0,001$, $p < 0,001$) и референсными значениями здоровых добровольцев ($p < 0,001$).

6. Диагностировано статистически значимое нарастание концентрации липокалина выше референтных значений (37-106 нг/мл) у пациентов с тяжелым течением Астраханской пятнистой лихорадки уже в начальный период болезни до $511,27 \pm 146,06$ нг/мл ($p < 0,001$), в то время как уровень креатинина и мочевины статистически значимо менялся до патологических значений в зависимости от степени тяжести только в период разгара заболевания.

7. Установлено прогностическое значение определения концентрации липокалина, $\alpha 1$ -антитрипсина и тромбоцитарного фактора роста в качестве предикторов тяжелого течения и осложнений Астраханской пятнистой лихорадки и коксиеллеза на современном этапе (для липокалина при АПЛ – $OR = 8,4$; $p < 0,05$ в развитии ОПН; для $\alpha 1$ -антитрипсина - $OR = 1,745$; $p < 0,05$ в развитии гепатобилиарной недостаточности при тяжелом течении АПЛ; для $\alpha 1$ -антитрипсина - $OR = 4,433$; $p < 0,05$ в развитии коксиеллезного гепатита при тяжелом течении коксиеллеза, для $\alpha 1$ -антитрипсина - $OR = 13,67$; $p < 0,05$ в развитии миокардита при тяжелом течении коксиеллеза; для тромбоцитарного фактора роста - $OR = 35,0$; $p < 0,05$ в развитии тяжелого течения АПЛ; для тромбоцитарного фактора роста - $OR = 30,00$; $p < 0,05$ в развитии тяжелого течения коксиеллеза).

8. Разработаны и клинически оценены клинико-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов с АПЛ и коксиеллезом, включающие определение концентрации белков-маркеров тяжелого течения и осложнений при изучаемых инфекциях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать к использованию в практическом здравоохранении классификации АПЛ и коксиеллеза с дополнениями и изменениями, с учетом современных тенденций.

2. Рекомендовать к применению разработанные клинико-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов с АПЛ и коксиеллезом.

3. Рекомендовать определение тромбоцитарного фактора роста в стационаре пациентам с АПЛ как дополнительного критерия степени тяжести. При результатах тромбоцитарного фактора роста ≥ 7850 пг/мл, ЛИИ > 5 , ЯИИ > 1 в совокупности с клинико-лабораторными критериями интоксикационного синдром интерпретировать тяжелое течение инфекции. При результатах тромбоцитарного фактора роста ≥ 3650 пг/мл, но ≤ 7840 пг/мл, ЛИИ от 3 до 5, ЯИИ от 0,3 до 1,0 в совокупности с клинико-лабораторными критериями интоксикационного синдрома - среднетяжелое течение инфекции.

4. Рекомендовать при определении $\alpha 1$ – антитрипсина $\geq 3,67$ г/л, вместе с клинико-биохимическими проявлениями поражения гепатобилиарной системы (гепатомегалия, желтуха кожи и слизистых различной степени интенсивности, повышение общего билирубина $\geq 22,3$ мкмоль/л, АлАТ и АсАТ $\geq 2,4$ мкмоль/л), диагностировать развитие риккетсиозного гепатита при АПЛ.

5. Рекомендовать исследование липокалина у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением АПЛ. При значениях, липокалина плазмы крови ≥ 366 г/л в начальный период заболевания прогнозировать развитие острой почечной недостаточности. В совокупности с клинико-лабораторными проявлениями (боли в поясничной области, положительный симптом поколачивания по поясничной области, жажда, тошнота, рвота, олигурия, анурия, увеличение креатинина $\geq 207,46$ мкмоль/л, мочевины $\geq 12,5$ мкмоль/л и снижение СКФ ≤ 25 мл/мин) диагностировать развитие ОПН.

6. Рекомендовать при коксииеллезе определение тромбоцитарного фактора роста как дополнительного критерия степени тяжести инфекции. При определении показателя ≥ 7300 пг/мл в сочетании с клинико-лабораторными критериями интоксикационного синдрома диагностировать тяжелое течение, при значениях ≥ 2650 пг/мл, но ≤ 7290 пг/мл – среднетяжелое течение коксииеллеза.

8. Рекомендовать для уточнения диагностики коксииеллезного гепатита определение $\alpha 1$ – антитрипсина в значении $\geq 4,5$ г/л, в сочетании с клиническими проявлениями - гепатомегалии, желтухи кожи и слизистых различной степени интенсивности и биохимическими показателями – гипербилирубинемия $\geq 25,2$ мкмоль/л, гипертрансаминаемия $\geq 2,6$ мкмоль/л.

9. Рекомендовать для оптимизации диагностики острого коксииеллезного миокардита определение $\alpha 1$ – антитрипсина в диапазоне $\geq 4,7$ г/л, с одновременными клиническими проявлениями поражения сердечно-сосудистой системы – гипотонией $\leq 90/60$ мм рт.ст, тахикардией ≥ 90 уд/мин, глухостью сердечных тонов, появлением «ритма галопа», изменениями работы сердца на ЭКГ: нарушением проводимости, реполяризации, ритма и появлением экстрасистол, лабораторными критериями - увеличением уровня лейкоцитов $\geq 9,11 \times 10^9$ г/л, снижением уровня общего белка крови $\leq 53,0$ г/л .

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Дальнейшее динамическое наблюдение и мониторинг клинической симптоматики АПЛ и коксииеллеза.

2. Катамнестическое наблюдение и изучение отдаленных последствий перенесенных инфекций.

3. Изучение в динамике концентрации белков острой фазы у тяжелых пациентов с АПЛ, с выраженным геморрагическим синдромом в виде полостных кровотечений.

4. Изучение влияния различных схем этиопатогенетического и симптоматического лечения на

динамику концентрации белков острой фазы с возможностью мониторинга эффективности и безопасности проводимой терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Малеев В.В. Особенности клинического течения коксиейеллеза в Астраханской области / Малеев В.В., **Василькова В.В.**, Галимзянов Х.М., Баклаушева Е.Н., Юсупалиева Л.С. // Инфекционные болезни, 2004. Т. 2. № 1, 92-96.*
2. Чалов В.В. Дифференциально – диагностические критерии Крымской геморрагической лихорадки и коксиейеллеза/ Чалов В.В., Черенов И.В., Галимзянов Х.М., Черенова В.К., **Василькова В.В.** (Жаркова В.В.) // Астраханский медицинский журнал, 2007, №1, 18-21.*
3. Чалов В.В. Дифференциальная диагностика Лихорадки Западного Нила и коксиейеллеза / Чалов В.В., **Василькова В.В.** (Жаркова В.В.) // Астраханский медицинский журнал, 2007, №3, 20-22.*
4. Чалов В.В. Дифференциальная диагностики коксиейеллеза и инфекционного мононуклеоза / Чалов В.В., **Василькова В.В.** (Жаркова В.В.), Галимзянов Х.М. // Астраханский медицинский журнал, 2007, №3, 22-25.*
5. Чалов В.В. Дифференциально – диагностические критерии Астраханской риккетсиозной лихорадки и лихорадки Ку / Чалов В.В., **Василькова В.В.** (Жаркова В.В.), Галимзянов Х.М. // Астраханский медицинский журнал, 2007, №4, 25-27.*
6. Чалов В.В. Дифференциальная диагностика лихорадки Ку и лептоспироза / Чалов В.В., **Василькова В.В.** (Жаркова В.В.) // Астраханский медицинский журнал, 2007, №4, 19-22.*
7. Углева С.В. Сравнительная клиническая характеристика Астраханской пятнистой и Крымской геморрагической лихорадок в астраханской области/ Углева С.В., Акимкин В.Г., Понежева Ж.Б., **Василькова В.В.**, Шабалина С.В. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2022, Т. 12. № 2, 42-49.*

8. **Василькова В.В.** Ранние прогностические маркеры тяжелого течения Астраханской пятнистой лихорадки / Василькова В.В., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2022, Т. 12. № 2, 50-54.*
9. **Василькова В.В.** Тяжелые формы и осложнения при Астраханской риккетсиозной лихорадке / Василькова В., Галимзянов Х., Кантемирова Б., Черенова О. // Врач, 2018, Т. 29. № 4, 77-80.*
10. Галимзянов Х.М. Клинико-эпидемиологические особенности астраханской риккетсиозной лихорадки / Галимзянов Х.М., **Василькова В.В.**, Кантемирова Б.И., Лунина И.О. // Пест-Менеджмент, 2018, № 1 (105), 18-22*.
11. Кабачек Н.И. Дифференциальная диагностика астраханской риккетсиозной лихорадки и энтеровирусной инфекции/Кабачек Н.И., **Василькова В.В.**, Галимзянов Х.М. // Астраханский медицинский журнал, 2009, Т. 4. № 1, 35-39.*
12. Кабачек Н.И. Дифференциальная диагностика Астраханской риккетсиозной лихорадки и кори / Кабачек Н.И., Галимзянов Х.М., **Василькова В.В.** // Астраханский медицинский журнал, 2009, Т. 4. № 1, 39-43.*
13. Черенова Л.П. Дифференциальная диагностика геморрагической лихорадки Крым-Конго на современном этапе / Черенова Л.П., Галимзянов Х.М., **Василькова В.В.**, Черенов И.В. // Казанский медицинский журнал, 2014, Т. 95. № 5, 748-751.*
14. **Василькова В.В.** Критерии дифференциальной диагностики Крымской геморрагической лихорадки и лептоспироза на территории астраханской области / Василькова В.В., Галимзянов Х.М., Черенов И.В. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2014, № 4 (9), 30-34.*
15. Галимзянов Х.М. Атлас переносчиков природно-очаговых трансмиссивных инфекций / Галимзянов Х.М., Углева С.В., **Василькова В.В.**, Лунина И.О. // Астрахань, 2015.
16. Шестакова И.В. Лихорадка Ку у взрослых / Шестакова И.В., Черенова Л.П., **Василькова В.В.**, Галимзянов Х.М. // Национальные клинические рекомендации, Москва, 2014.

17. **Василькова В.В.** Современные клинико - эпидемиологические особенности трансмиссивных природно - очаговых инфекций на территории астраханской области / Василькова В.В., Черенов И.В., Кантемирова Б.И. // Новая наука: Современное состояние и пути развития, 2016. № 2-2 (62), 35-39.
18. **Василькова В.В.** Сравнительная характеристика клинических проявлений риккетсиозов, встречающихся на территории астраханской области / Василькова В.В., Шерышева Ю.В., Кантемирова Б.И. // Новая наука: Современное состояние и пути развития, 2016. № 2-2 (62), 31-35.
19. **Василькова В.В.** Структура осложнений при Астраханской риккетсиозной лихорадке / Василькова В.В., Черенова Л.П., Горева О.Н. // Сборник Природно-очаговые инфекции в современной практике врача, 2016, 42-49.
20. Лунина И.О. Современные клинико-экологические особенности астраханской риккетсиозной лихорадки / Лунина И.О., Галимзянов Х.М., **Василькова В.В.** // Когнитивные аспекты развития бизнеса и общества. Сборник статей, 2018, 386-388.
21. **Василькова В.В.** Критерии ранней диагностики Астраханской риккетсиозной лихорадки / Василькова В.В., Егорова Е.А., Акмаева Л.Р. // Сборник: Природно-очаговые инфекции в современной практике врача, 2016, 56-64
22. Лунина И.О. Перспективы совершенствования эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями / Лунина И.О., Галимзянов Х.М., **Василькова В.В.** // Сборник: Природно-очаговые инфекции в современной практике врача, 2016, 94-98.
23. **Василькова В.В.** Клинические особенности тяжелого течения Астраханской риккетсиозной лихорадки / Василькова В.В., Галимзянов Х.М., Черенова В.К. // Актуальные вопросы инфекционной патологии. Материалы IX научно-практической конференции ЮФО с международным участием, 2014, 54-55.
24. **Василькова В.В.** Дифференциальная диагностика Астраханской риккетсиозной лихорадки / Василькова В.В., Кабачек Н.И., Галимзянов Х.М., Черенова Л.П., Ахминеева А.Х. // **Монография**, Астрахань, 2009, 156

25. Чалов В.В. Дифференциальная диагностика крымской геморрагической лихорадки / Чалов В.В., Галимзянов Х.М., Черенова Л.П., **Василькова В.В.**, Кудрявцев В.А. // Издательство Астраханской государственной медицинской академии. Астрахань, 2007, 154.
26. Углева С.В. Эпидемиологическая и клинико-иммунологическая характеристика астраханской риккетсиозной лихорадки на современном этапе / Углева С.В., Буркин А.В., Василькова В.В. // **Учебно-методическое пособие**, ГОУ ВПО АГМА, Астрахань, 2008.
27. **Василькова В.В.** Лихорадка Ку (кокциеллез) / Василькова В.В., Галимзянов Х.М. Черенова Л.П. // **Учебное пособие**, Издательство АГМА, Астрахань, 2010.
28. **Василькова В.В.** Гепатолиенальный синдром в клинике инфекционных болезней (синдромальная диагностика) / Василькова В.В., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. // **Учебное пособие**, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава РФ, Астрахань, 2016.
29. **Василькова В.В.** Критерии ранней дифференциальной диагностики Астраханской риккетсиозной лихорадки и лихорадки Западного Нила / Василькова В.В., Акмаева Л.Р. // III межрегиональная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики», Астрахань, 2012, 6–6.
30. Галимзянов Х.М. Клинико-эпидемиологические критерии диагностики АРЛ и КГЛ / Галимзянов Х.М., Черенова Л.П., **Василькова В.В.**, Акмаева Л.Р. // III межрегиональная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики», Астрахань, 2012, 62–64.
31. **Василькова В.В.** Дифференциальная диагностика АРЛ и ЛЗН / Василькова В.В., Галимзянов Х.М., Акмаева Л.Р. // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов, Одесса, 2012, 67-170.
32. Акмаева Л.Р. Дифференциальная диагностика АРЛ и КГЛ / Акмаева Л.Р., **Василькова В.В.**, Галимзянов Х.М. // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов, Одесса, 2012, 177-180.

33. Галимзянов Х.М. Клинические особенности тяжелого течения АРЛ / Галимзянов Х.М., **Василькова В.В.**, Черенова В.К. // Материалы VI съезда инфекционистов республики Беларусь, Минск, 2014, 23.
34. **Василькова В.В.** Индукторы эндогенного интерферона в лечении АРЛ / Василькова В.В., Черенова Л.П. Галимзянов Х.М. Аршба Т.Е. Черенова В.К. // Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 2013, 23.
35. **Василькова В.В.** Поражение гепатобилиарной системы при лихорадке Ку / Василькова В.В., Ахминеева А.Х. // Материалы Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии человека, клинической и прикладной иммунологии», г. Уфа, 2004.
36. **Василькова В.В.** Поражение нервной системы при коксиеллезе / Василькова В.В. // Труды АГМА, том 30, «Актуальные вопросы современной медицины», г. Астрахань, 2004
37. **Василькова В.В.** Особенности кожных изменений при коксиеллезе / Василькова В.В., Галимзянов Х.М., Черенов И.В. // Материалы Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии человека, клинической и прикладной иммунологии», г. Уфа, 2004.
38. **Василькова В.В.** Ферментативная активность моноцитов крови у больных лихорадкой Ку различных возрастных групп / Василькова В.В., Вишневецкая И.Ф. // Клиническая иммунология», г. Санкт-Петербург, 2006, №5
39. Kh.M.Galimzyanov Differential diagnostic criteria of kidney injury due to leptospirosis / Kh.M.Galimzyanov, **V.V. Vasilkova**, I.V. Cherenov, K.S. Seidov, L.R. Akmaeva, A.A. Zhidovinov // Archiv euro-medica, 2017, vol . 7, num. 2, 41-43.
40. Ярмухамедова Н.А. Современные клинические аспекты клещевых риккетсиозов / Ярмухамедова Н.А., Галимзянов Х.М., Вафакулов С.Х., **Василькова В.В.** // Журнал Проблемы биологии и медицины, Самаркандское отделение Академии наук, Узбекистан, 2019, №4,2 (115), 162-167.

41. N. Yarmukhamedova Clinical Aspects of Rickettsial Infection in the Southern Federal District of Russia and the Republic of Uzbekistan / N. Yarmukhamedova, E. Musabaev, Kh. Halimzianov, **V. Vasilkova** // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020, 10(3), 161-165.

42. **V. Vasilkova** The significance of platelet-derived growth factor determination in endotheliotropic natural foci infections Journal / V. Vasilkova, B. Kantemirova, A. Zhidovinov “Archiv EuroMedica” 2022, Vol. 12, N.6, 1-5.

Знаком (*) отмечены публикации в журналах ВАК

Список сокращений

АЛАТ - аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотансфераза

АО – Астраханская область

АПЛ- Астраханская пятнистая лихорадка

АРЛ – Астраханская риккетсиозная лихорадка

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДИ – доверительный интервал

ИТШ – инфекционно – токсический шок

КПЛ – клещевые пятнистые лихорадки

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОПН – острая почечная недостаточность

ОПечЭ – острая печеночная энцефалопатия

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

ЦНС – центральная нервная система

ЧДД – число дыхательных движений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЯИИ – ядерный индекс интоксикации