

ХОК

Марина Михайловна

**РОЛЬ ТРОМБОЦИТАРНО-НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ВЗАИМОСВЯЗИ И
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ
ГЕМОСТАЗА ПРИ КОКСИЕЛЛЕЗЕ**

14.01.09 – Инфекционные болезни

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

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

Научный консультант:

Академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Галимзянов Халил Мингалиевич

Официальные оппоненты:

Валишин Дамир Асхатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Конькова-Рейдман Алена Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2018 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 «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Горелов Александр Васильевич

Актуальность темы исследования

Коксиеллез является всемирно распространенным зоонозом. Эпидемические вспышки этого заболевания регистрируют повсеместно, особенно в районах с развитым животноводством [Бармин А.Н., 2012; Еремеева М.Е., 2014, Яковлев Э.А., 2015]. За последние десятилетия отмечается рост этого риккетсиоза в странах Средиземноморского бассейна, Северной Америке, Великобритании, Африке, Австралии [Angelakis E., 2011]. На территории Российской Федерации Астраханская область является основным природным очагом коксиеллеза, среднестатистический показатель заболеваемости за прошедшие пятилетия неуклонно растет. Доля заболеваемости коксиеллезом в 2015 году составила 97,9%, в 2016 – 56,2%, а в 2017 – 65,9% от общего количества зарегистрированных случаев по стране, при этом среднестатистический показатель по РФ в 2017 году вырос в 1,5 раза по сравнению с предыдущим.

Результаты исследователей последующего наблюдения за переболевшими коксиеллезом показали, что после перенесенного заболевания нередко могут развиваться облитерирующие флебиты, эндартерииты, эндокардиты, миокардиты, миокардиодистрофии, а до 15% переболевших лихорадкой Ку подвергаются хирургическим вмешательствам по поводу аневризмы аорты, протезированию сосудов и митральных клапанов [Hagenaars J.C. et al., 2014; Leahey P.A. et al., 2016], что обуславливает необходимость изучения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и его взаимосвязи с нейтрофилами при коксиеллезном процессе. Доказаны факты тропности возбудителя к эндотелию микроциркуляторного русла, как в экспериментальных условиях, так и в клинических наблюдениях за больными и переболевшими. Однако мало изучены аспекты коксиеллезной этиологии в развитии тромбозов, тромбозов, тромбозов, эндокардитов, миокардитов и взаимосвязи функциональной активности тромбоцитов и нейтрофилов и [Oteo J.A. et al., 2012; Van Loenhout J.A. et al., 2015; Morroy G. et al., 2016], что обусловило актуальность исследования данной темы.

Степень разработанности темы исследования.

В настоящее время накоплено немало научных трудов как отечественных, так и зарубежных исследователей, посвященных изучению особенностей эпидемиологии, патогенеза и клинического течения коксиеллеза [Пашанина Т.П. и др., 2009; Лобзин Ю.В., 2011; Лазарева Е.Н. и др., 2015]. Разработаны клинико-лабораторные критерии и расширен спектр методов диагностики коксиеллеза [Wegdam-Blans C., 2012; Еремеева М.Е. и др., 2014; Лазарева Е.Н., 2015]. Проведена оценка эффективности этиотропной фармакотерапии, а также влияние некоторых лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантным действием на клинико-лабораторные показатели этих больных [Dijkstra F., 2011; Лазарева Е.Н., 2017].

Как известно, в патогенезе многих инфекционных заболеваний ведущую роль играют нарушения в системе гемостаза, возникновение которых напрямую зависит от

функциональной активности кровяных пластинок [Сахарук О.В., 2005; Бурячковская Л.И., 2007; Долгов В.В., 2012]. Результаты современных исследователей показали, что для коксиделлеза характерно снижение количества тромбоцитов и их функциональной активности, что обусловлено декомпенсацией антиоксидантной защиты и уменьшением нейтрализации и элиминации продуктов перекисного окисления липидов из организма, в результате чего возникает поражение эндотелия и вторичное нарушение микроциркуляции [Лазарева Е.Н., 2017]. В последние десятилетия научными исследованиями доказана патофизиологическая роль взаимодействия нейтрофилов и тромбоцитов в ангиогенезе сосудистых осложнений. Так, до настоящего времени нейтрофильные гранулоциты при коксиделлезе рассматривали с точки зрения клеточного иммунитета и неспецифической резистентности, но их роль в гемостазе при данной инфекции более детально до настоящего времени не изучена.

Накопленные знания свидетельствуют о том, как активация тромбоцитов на поврежденной поверхности сосудистой стенки может способствовать миграции белых клеток крови в толщу сосуда с последующим формированием тромба, а также служить важным фактором в дисфункции нейтрофилов [Elalamy I. et al., 2008; Hu H., 2010; Kuznik V.I., 2014, Солпов А.В., 2015].

Однако, в доступной литературе нет исчерпывающих сведений об этом механизме при коксиделлезе, мало изучены вопросы взаимосвязи функциональной активности тромбоцитов и нейтрофилов, а также ее зависимость от состояния антиоксидантной системы. Поэтому становится очевидной актуальность изучения основных патогенетических механизмов возникновения этих изменений у пациентов в зависимости от наличия микроциркуляторных нарушений.

В связи с этим были сформулированы цель и задачи исследования.

Цель работы:

Определить клиничко-патогенетическое значение нарушений функциональной активности тромбоцитов и нейтрофилов у больных коксиделлезом для оптимизации патогенетической терапии.

Задачи:

1. Выявить клиничко-лабораторные особенности современного течения коксиделлеза.
2. Изучить функциональное состояние тромбоцитов, нейтрофилов и их взаимосвязь в различные периоды инфекционного процесса у больных коксиделлезом.
3. Оценить влияние окислительного стресса на взаимосвязь сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и нейтрофилов в различные периоды инфекционного процесса у больных коксиделлезом.
4. Научно обосновать применение и оценить клиническую эффективность Лапрота при коксиделлезе.

Научная новизна

Выявлена неизвестная ранее патогенетическая связь тромбоцитов и нейтрофилов в развитии нарушений гемостаза при коксиеллезе.

Определены ранее неизвестные показатели функциональной активности нейтрофилов и их антиоксидантной защиты, имеющие прогностическое значение в развитии гемокоагуляционных нарушений при коксиеллезе.

Впервые доказана необходимость применения Лапрота в патогенетической терапии больных коксиеллезом, как препарата комплексного действия.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Впервые определены причинно-следственные взаимосвязи функциональной активности тромбоцитов, нейтрофилов и баланса оксидантно-антиоксидантной системы у больных коксиеллезом.

2. Установлена патогенетическая роль нейтрофилов и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в развитии геморрагического синдрома у больных коксиеллезом.

3. Оценена эффективность и обоснована необходимость включения Лапрота в комплексную патогенетическую терапию больным коксиеллезом.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы была спланирована на основании поставленной цели исследования и включает применение методов научного познания с целью решения поставленных задач.

Дизайн клинических исследований представляет собой сравнительный характер с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования.

Исследование проводили в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) при одобрении локального этического комитета. У всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Используемое в работе технологическое оборудование ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава РФ и клинической лаборатории ГБУЗ «ОИКБ им. А.М. Ничоги» являлось специализированным и позволило выполнить поставленные задачи. Методы статистического анализа полученных результатов соответствовали рекомендациям для проведения клинических исследований.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявлены клинико-лабораторные особенности течения коксиеллеза в зависимости от наличия гемокоагуляционных нарушений.

2. Установлено, что уменьшение числа тромбоцитов и увеличение количества нейтрофилов с изменением их агрегационной активности у больных коксиеллезом

является причиной развития нарушений в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза.

3. Показано, что одним из предикторов развития сосудисто-тромбоцитарной недостаточности у больных коксиеллезом можно рассматривать снижение функциональной активности тромбоцитов и повышение ее у нейтрофилов.

4. Установлено, что снижение антиоксидантного потенциала как тромбоцитов, так и нейтрофилов, способствует возникновению нарушений их агрегационной активности с развитием геморрагического синдрома.

5. Обосновано, что для совершенствования патогенетической терапии показано включение в комплексное лечение больных коксиеллезом лекарственного препарата, обладающего антиоксидантным действием.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечивалась достаточным количеством клинико-лабораторного материала (118 пациентов с диагнозом коксиеллез 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.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 18 работ, из них 4 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. В зарубежной литературе опубликовано 2 статьи.

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на III-й Южно-российской научно-практической конференции с международным участием (Ростов-на-Дону, Краснодар, Сочи, 2008); Всеукраинской научно-практической конференции «Медицинская наука-2009» (Украина, Полтава, 2009); VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика», (Москва, 2010); III Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Астрахань, 2012); IV Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире» (Санкт-Петербург, 2013); IV Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Саратов, 2013).

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в организации и выполнении исследований по всем разделам диссертации: производила отбор пациентов, сбор анамнеза, осмотр, клиническое обследование и ведение больных. А также лично участвовала в подготовке плазмы крови для дальнейших исследований агрегационной активности тромбоцитов и нейтрофилов с целью выявления нарушений гемостаза у наблюдаемых пациентов. Диссертант освоила метод анализа флуктуации светопропускания и постановку биохимических реакций. Автор самостоятельно провела оценку клинических и лабораторных показателей, статистическую обработку полученных результатов, сформулировала научные положения работы, выводы, практические рекомендации, подготовила материалы для публикаций и аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 178 страницах компьютерного текста, включает введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследования, 4 главы собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы (110 отечественных и 211 иностранных источника). Диссертация иллюстрирована 21 таблицами, 24 рисунками, 2 фото и 6 выписками из историй болезни.

Содержание работы

Общая характеристика пациентов и методы исследования

Работа была выполнена на базе ГБУЗ ОИКБ им. А.М. Ничоги г. Астрахани. За период с 2008 по 2015 годы было обследовано 118 пациентов с диагнозом Лихорадка Ку (кокциеллез) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст – $41,2 \pm 2,8$ лет), среди которых мужчины составляли – $77,1 \pm 3,8\%$. Диагноз был подтвержден лабораторно в 100% случаев. Критериями включения больных в исследование являлись верифицированный диагноз, отсутствие у наблюдаемых клинически значимых соматических заболеваний, добровольное информированное согласие пациента на проведение исследований и лечения, возраст от 18 до 60 лет. Среди больных преобладали лица, проживающие в сельской местности ($53,4 \pm 4,6\%$). Специфическая диагностика кокциеллеза основывалась на результатах серологических методов исследований, включавших в себя определение специфических антител методом иммуноферментного анализа и молекулярно-генетическую детекцию ДНК *Coxiella burnetii* в полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

При анализе эпидемического анамнеза исследуемых была выявлена круглогодичная регистрация случаев кокциеллеза, с пиком заболеваемости в мае ($41,0 \pm 4,5\%$) и июне ($26,0 \pm 4,0\%$), а среди путей передачи инфекции преобладал алиментарный ($31,4 \pm 4,2\%$) путь. В основном больные поступали в стационар на

5,6±1,2 день болезни. Заболевание протекало преимущественно (97,5%±1,5%) в среднетяжелой форме, но у троих больных приобрело тяжелое течение, в связи с чем данные пациенты были исключены из групп сравнения на втором этапе исследования. В зависимости от наличия и/или отсутствия геморрагических проявлений было выделено две группы, сопоставимые по возрасту, гендерным признакам, течению болезни и срокам госпитализации. С целью установления контрольных значений определяемых параметров гемостаза и ОАОС было обследовано 30 практически здоровых лиц в возрасте 32,1±4,3 лет.

Всем больным проводили базисную терапию (БТ), включающую этиотропную, патогенетическую и симптоматическую. Антибактериальным препаратом в лечении больных коксиеллезом являлся доксициклин, который назначали в первые сутки 200 мг, а в последующие – 100 мг до третьего дня нормальной температуры тела. Для оценки эффективности влияния антиоксидантной терапии на восстановление баланса в оксидантно-антиоксидантной системе (ОАОС) и нарушений в гемостазе, наблюдаемые больные были разделены на две группы. Выделяли группы больных, получавших базисную терапию – «БТ» (n=20) и больных, которым к базисной терапии был добавлен Лапрот – «БТ+Л» (n=19). Лапрот назначали в средней терапевтической дозе, рекомендуемой в инструкции по применению. Суточная доза Лапрота составляла 50 мг каждые 24 часа, а курсовая – 150 мг.

План обследования наблюдаемых больных включал общеклинические, инструментальные методы исследования, а также лабораторные методы изучения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и функциональной активности нейтрофилов, и состояния ОАОС на первой (1-7 день болезни), на второй (7-14 дни) и на третьей неделях болезни (15-21 дни болезни). Исследование функциональной активности тромбоцитов, нейтрофилов и количественное содержание фактора Виллебранда (ФВ) осуществляли на анализаторе агрегации НФП БИОЛА (модель 230LA), методом анализа флуктуации светопропускания, вызванного случайным изменением количества частиц в оптическом канале, предложенный З.А. Габбасовым в 1989 г. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрациях 2,5 мкМоль фирмы НПО РЕНАМ, а нейтрофилов – фитогемагглютинин-Р (РНА-Р фирмы Sigma-AldrichMerck) в концентрации 32 мкг/мл. Концентрацию ФВ определяли при помощи калибровочных кривых с использованием ристомицина и калибровочных плазм серий: серия 2305 с активностью ФВ – 68%; 1407 с активностью ФВ – 80%; серия 100.03 с активностью ФВ – 83%; серия 1509 с активностью ФВ – 87%. Агрегационную активность тромбоцитов и нейтрофилов оценивали по кривым светопропускания и среднего размера агрегатов с определением степени (V), скорости (S) и показателя агрегации (ПА) (программа AGGR (версия 2.53), НФП БИОЛА).

Агрегацию нейтрофилов проводили по методике, предложенной В.Ф. Киричук и И.В. Воскобой (2004). Определение тромбоцитарно-лейкоцитарной агрегации проводили на стекле в модификации Громова с использованием богатой тромбоцитами плазмы и плазмы, обогащенной лейкоцитами до $1-2,0 \times 10^6/\text{л}$. Состояние плазменного звена гемостаза оценивали стандартизированными тестами активированного времени рекальцификации (АВР), протромбинового времени (ПВ), протромбинового индекса (ПИ), концентрации фибриногена (ФГ) по Квику на коагулометре М4 «Coatron» АВР. Определение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме осуществляли постановкой ортофенантролинового теста по В.А. Елыкомову и А.П. Момонту (1987).

Оксидантно-антиоксидантное состояние плазмы, тромбоцитов и нейтрофилов рассчитывали по изменению концентрации малонового диальдегида (МДА), каталазы (КТ) и лактоферрина (ЛФ). Количественное содержание МДА в биологических средах определяли с помощью метода, предложенного В.Г. Сидоркиным (1988-1990), активность КТ по методике М.А. Королюк (1988). Концентрацию ЛФ определяли на анализаторе ASYS Hitech GmbH иммуноферментный планшетный EXPERT PLUS методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя иммуноферментный набор с иммобилизованными антителами к ЛФ (ЗАО «Вектор-Бест», федеральная лицензия № 64/562/98). Достоверность результатов исследования подтверждена современными методами статистической обработки с применением пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. Для определения связи между двумя рядами количественных данных вычислялся параметрический коэффициент Пирсона. Различия значений статистических гипотез являлись достоверными при критическом уровне значимости более 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

В ходе изучения клинического течения коксиделлеза было выявлено, что для него характерно острое начало с повышением температуры тела. Лихорадка регистрировалась в 100% случаев. У больных с клиническими проявлениями ГС преобладала высокая степень лихорадки (61%), тогда как при его отсутствии умеренная или фебрильная (68%). Продолжительность лихорадочного периода варьировала от 5 до 36 дней и в среднем составила $12,8 \pm 1,2$ дней.

Одним из постоянных симптомов у больных являлась общая слабость (100%) и головная боль (96,6%). Длительность основных клинических симптомов у больных с проявлениями ГС была достоверно ($p < 0,001$) больше по сравнению с группой пациентов без таковых. Такие симптомы, как головокружение, артралгия, склероконъюнктивит, желтуха, гепатоспленомегалия выявлялись чаще у пациентов с ГС в 1,5 раза ($p < 0,001$), чем при его отсутствии (Таблица 1).

Таблица 1

Основные клинические симптомы у больных коксиеллезом в зависимости от клинических признаков ГС

Симптомы	Коксиеллез с ГС n=21	Коксиеллез без ГС n=97
	Частота (%)	Частота (%)
Лихорадка	100	100
Слабость	100	100
Головная боль	100	95,8±2,0
Головокружение	38,8±11,4*	7,2±2,6 *
Миалгия	72,2±10,5	76,2±4,3
Артралгия	77,7±9,8*	34,0±4,8*
Склероконъюнктивит	83,3±8,7*	48,4±5,0*
Тошнота	55,5±11,7	43,3±5,0
Рвота	16,6±8,7	10,3±3,1
Желтуха	71,4±9,8*	34,0±4,8 *
Гепатомегалия	94,4±5,4*	64,0±4,9*
Спленомегалия	61,9±10,6*	30,9±4,7*

Примечание: ГС геморрагический синдром. Статистическая значимость различий:
* – при $p < 0,001$

В ходе исследования у 17,8% больных регистрировали клинические симптомы, свидетельствовавшие о возникновении патологических изменений в гемостазе, в виде геморрагических дермальных проявлений и различных кровотечений (Рисунок 1), при этом у троих пациентов было тяжелое течение болезни. У девяти человек выявляли розеолезные элементы, которые на 2-3 сутки трансформировались в петехии. Помимо этого, у этих же больных наблюдались кровоизлияния в местах наложения присосок после проведения электрокардиографического исследования и положительный симптом «щипка». Постинъекционные гематомы диаметром от 7 до 14 см регистрировали в 9,3% от общего количества больных и в 4,2% случаев в период разгара отмечали однократные носовые кровотечения. У пациентки с тяжелым течением болезни было зафиксировано повторное появление кровотечения из носа на следующий день. Пятеро больных отмечали кровоточивость десен, слизистая которых была представлена в виде красной каймы. У двух больных наряду с петехиальной сыпью и гематомами на 9,5±1,1 сутки болезни регистрировали рвоту кофейной гущей и дегтеобразный стул, но они были необильными и кратковременными. У одной женщины отмечались обильные маточные кровянистые выделения, не связанные с менструальным циклом. Следует отметить, что в некоторых случаях наблюдалось сочетанное проявление клинических симптомов ГС.

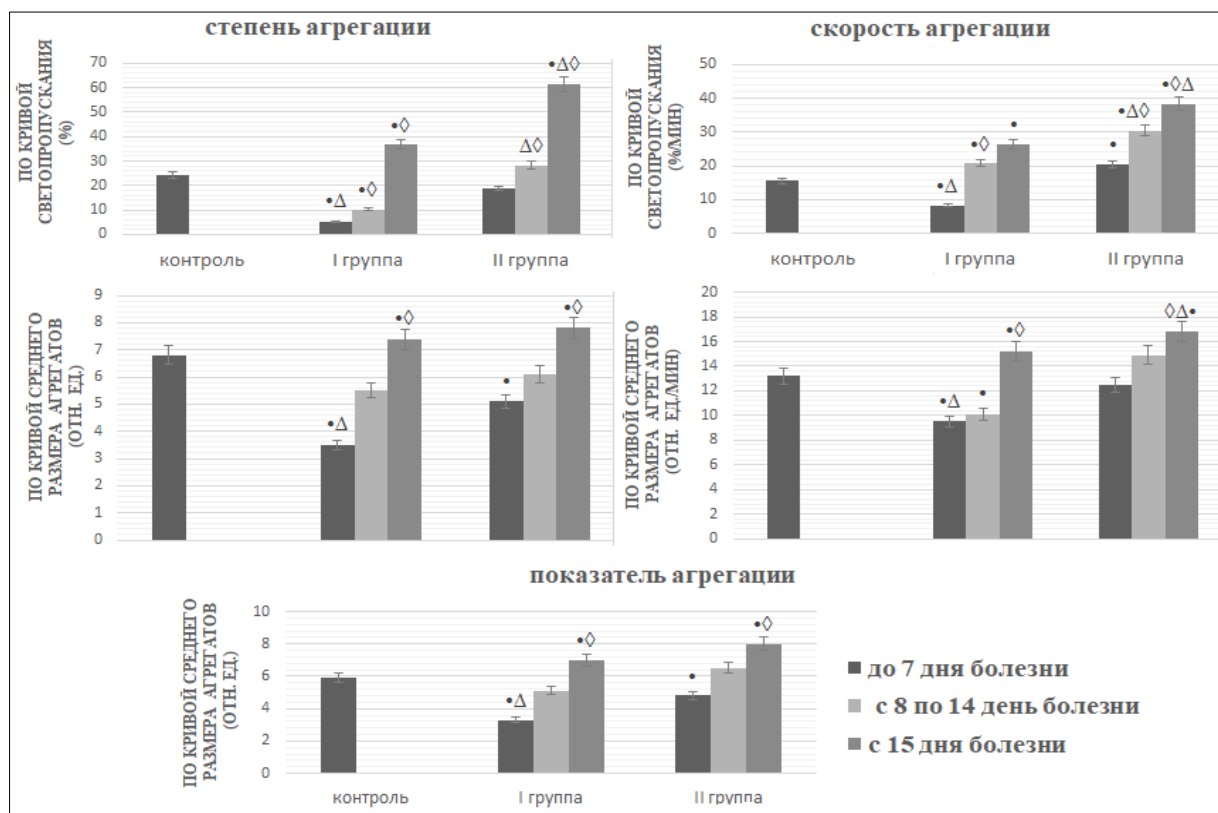


Рисунок 1. Характеристика клинических проявлений геморрагического синдрома у больных коксиеллезом

В период разгара болезни у большинства больных (92,3%) содержание лейкоцитов крови находилось в пределах нормальных значений, однако при анализе лейкоцитарной формулы в 38,9±4,5% случаев был выявлен нейтрофилез до 82,2±1,3% популяции лейкоцитов, при этом статистически значимо чаще ($p < 0,001$) его регистрировали у больных с ГС, что дает основание предположить наличие нарушений их функциональной активности. Проведение биохимического анализа крови выявило гипербилирубинемию и гиперферментемию у 46,6% и 69,5% наблюдаемых соответственно, при этом средние значения уровня общего билирубина были повышены более чем в 5 раз по сравнению с контролем, но частота регистрации статистически значимо выше ($p < 0,001$) отмечалась у больных с наличием клинических проявлений ГС. Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении активности печеночных трансаминаз. Помимо этого, у 59,3% больных развивалась тромбоцитопения до $99,0 \pm 13,2 \times 10^9/\text{л}$. Необходимо подчеркнуть, что при наличии клинической симптоматики ГС уровень кровяных пластинок достоверно ($p < 0,001$) снижался более чем в 3 раза относительно контроля ($242,2 \pm 5,4 \times 10^9/\text{л}$), тогда как при его отсутствии тромбоцитопения была менее выраженной и в среднем составляла $144,0 \pm 12,7 \times 10^9/\text{л}$.

В ходе исследования на первой неделе заболевания у больных при наличии ГС тромбоцитопения сопровождалась уменьшением степени (V) агрегации по кривой светопропускания более чем в 3,5 раза относительно величин контроля ($24,2 \pm 0,6\%$) и у пациентов без ГС - II группы ($18,9 \pm 3,5$) (Рисунок 2). В 44,4% случаев отсутствовала вторая волна выброса медиаторов, свидетельствуя о качественной депрессии тромбоцитов. При отсутствии ГС данный показатель достоверно ($p < 0,01$) уменьшался от контрольных только по значениям медианы и по кривой среднего размера агрегатов.

На второй неделе болезни независимо от наличия ГС было выявлено увеличение пула тромбоцитов и статистически значимое ($p < 0,05$) повышение средних значений степени и скорости их функциональной активности. Однако, у больных с клиническими симптомами ГС степень агрегации оставалась статистически значимо ($p < 0,001$) низкой по сравнению с контролем. (Рисунок 2). На третьей неделе у больных обеих групп отмечалось увеличение кровяных пластинок, при этом у ряда больных (13,5%) без ГС наблюдали тромбоцитоз до $530,0 \times 10^9$ /л, а у ¼ больных регистрировали максимальные значения V и S агрегации, что свидетельствовало о развитии гиперагрегации тромбоцитов.



Примечание: I группа – больные с ГС, II группа – больные без ГС; «●» по отношению к контролю, «◊» – между сроками болезни, «Δ» – между группами; статистическая значимость различий: «●, Δ, ◊» – при $p < 0,05$.

Рисунок 2. Динамика функциональной активности тромбоцитов у больных коксиеллезом в зависимости от наличия ГС

Таким образом, для острого периода коксиеллеза свойственно изменение тромбоцитарного звена гемостаза не только на уровне уменьшения количества тромбоцитов, но и снижения их функциональной активности, связанной с истощением пула их активных форм, возможно, за счет прямого контакта с возбудителем на первых этапах инфекционного процесса.

Было установлено, что у больных с ГС, несмотря на сохранение общего количества лейкоцитов, число нейтрофилов, а также степень и скорость их агрегации статистически значимо ($p < 0,001$) увеличивались относительно

значений контроля и больных, у которых ГС отсутствовал. Подобную динамику регистрировали и по кривой среднего размера агрегатов, где также отмечали статистически значимое повышение основных показателей агрегации (Рисунок 3). При отсутствии ГС статистически значимое увеличение степени агрегационных процессов по сравнению с контролем выявляли только по кривой светопропускания, тогда как по кривой среднего размера агрегатов средние значения данного показателя достоверно не изменялись, при этом скорость агрегации колебалась в пределах величин здоровых лиц, указывая на нормальный оборот нейтрофилов у больных коксиделлезом без ГС. Кроме того, между показателями функциональной активности исследуемых клеток была установлена обратная зависимость степени агрегации тромбоцитов и нейтрофилов у больных с наличием ГС ($V_{r/t} = -0,9/2,8$; $PA_{r/t} = -0,7/2,7$) и отсутствие такой взаимосвязи у больных без признаков ГС.

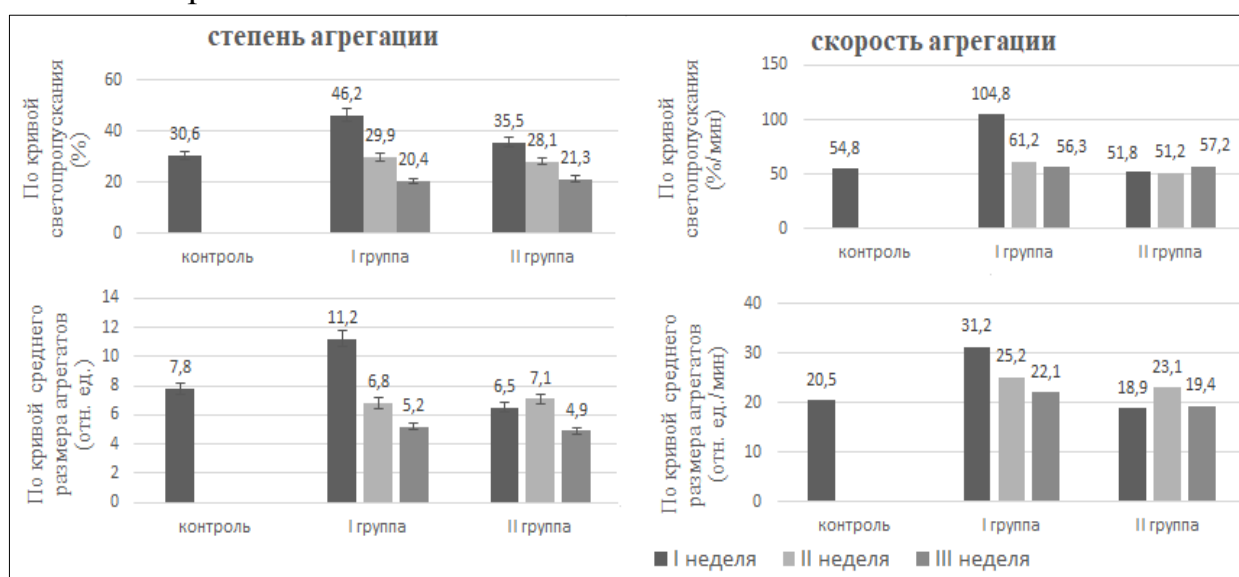


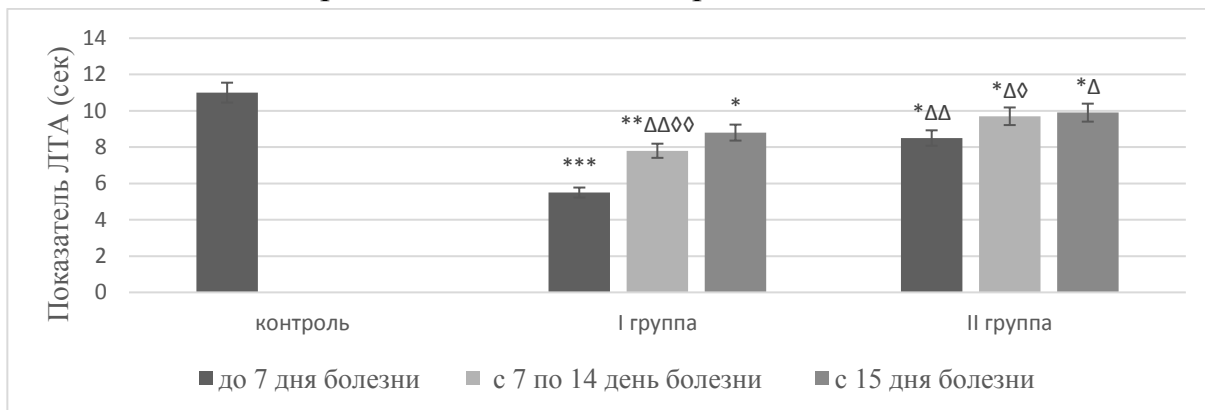
Рисунок 3. Динамика функциональной активности нейтрофилов в зависимости от наличия ГС

Выявленная динамика изучаемых показателей указывала на усиление функциональной активности нейтрофилов при снижении способности тромбоцитов к процессам агрегации. Факт повышения количества нейтрофилов и их миграции ряд исследователей расценивали как “скорую помощь” в ответ на усиление инфекционного процесса [Rigby К.М., 2012].

На второй и третьей неделях болезни независимо от наличия ГС регистрировалось статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение не только количества нейтрофилов, но и их степени и скорости агрегации, как по кривой светопропускания, так и по среднему размеру агрегата.

Одним из показателей оценки взаимосвязи тромбоцитов с нейтрофилами является показатель лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации (ЛТА). Время образования лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов у больных с клиникой ГС статистически значимо ($p < 0,001$) сокращалось по сравнению с этим показателем

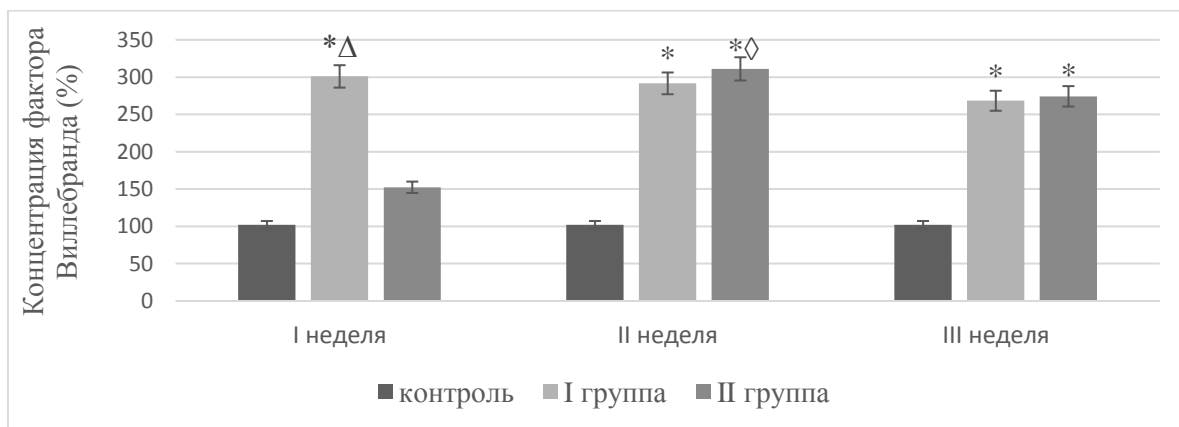
у больных без ГС, и возможно, было обусловлено гиперагрегацией нейтрофилов. На второй и третьей неделе отмечалась тенденция к увеличению данного показателя, но без достижения им контрольных значений (Рисунок 4), так как в эти сроки отмечали превалирование процессов гиперагрегации тромбоцитов. Полученные результаты свидетельствуют о вероятном сохранении повреждения сосудистого эндотелия при клиническом выздоровлении больных.



Примечание: I группа – больные с ГС, II группа – больные без ГС; сравнение групп с контролем – *, сравнение данных между группами – Δ сравнение данных по срокам болезни – Δ; статистическая значимость различий: *, Δ, Δ – при $p < 0,05$, **, ΔΔ, ΔΔ – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$

Рисунок 4. Динамика ЛТА в зависимости от наличия ГС

Данный факт подтверждается и динамикой ФВ, который, как известно, является одним из маркеров повреждения эндотелия сосудов. У больных с ГС данный показатель увеличивался более чем в 2,5 раза по сравнению со значениями группы здоровых лиц, тогда как средние значения больных без ГС составили лишь верхнюю границу нормальных значений. Определение ФВ на второй и третьей неделе болезни выявило статистически значимое его повышение в 2 раза во II группе и сохранение на прежнем уровне в I группе (Рисунок 5), что можно расценить как наличие дефектов целостности эндотелия. Однако, отсутствие клинической симптоматики ГС, а также увеличение числа тромбоцитов и повышение их функциональной активности в этот период указывают на усиление репаративных процессов в микроциркуляторном русле. Выявленную динамику ФВ можно связать с вероятностью неполной элиминации *Soxiella burnetii* из кровотока в период реконвалесценции и продолжении его повреждающего действия на эндотелий.



Примечание: I – группа больных с ГС; II – группа больных без ГС; статистически значимые различия групп с контролем: * – при $p < 0,001$; сравнение с данными между группами: Δ – при $p < 0,001$; сравнение с данными между сроками болезни: ◇ – при $p < 0,001$

Рисунок 5. Динамика фактора Виллебранда в зависимости от наличия ГС

Корреляционный анализ между уровнем ФВ и количеством тромбоцитов, а также степенью их агрегации выявил сильную отрицательную взаимосвязь между этими показателями ($r = (-0,9)$, при $t = 2,9$) и $r = (-0,6)$, при $t = 2,7$) соответственно при наличии ГС, тогда как во второй группе она отсутствовала ($r = (-0,2)$, при $t = 0,9$ и $r = (-0,06)$, при $t = 0,07$ соответственно). Эти результаты указывают на то, что нарушения в системе гемостаза у больных коксиеллезом могут быть обусловлены дисфункцией взаимосвязи тромбоцитов и нейтрофилов с эндотелием микроциркуляторного русла. Исследование коагуляционного гемостаза выявило статистически значимое удлинение процессов рекальцификации у больных обеих групп, однако уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов возрастал более чем в 1,5 раза только у больных с ГС. К концу второй недели болезни на фоне регресса клинической симптоматики исследуемые показатели коагуляционного звена полностью восстановились, при этом быстрая нормализация его баланса указывает на вторичность этих изменений, связанных с тромбоцитарным гемостазом.

Учитывая результаты многочисленных исследований роли окислительного стресса в развитии различных патологических состояний следующей задачей данного исследования явилось установление взаимосвязи функционального состояния этих форменных элементов с балансом ОАОС.

При изучении состояния ОАОС тромбоцитов, нейтрофилов и плазмы крови было выявлено, что концентрация МДА у больных с ГС статистически значимо повышалась во всех исследуемых средах, тогда как у пациентов без ГС только в тромбоцитах и нейтрофилах. Кроме того, было выявлено, что нейтрализация метаболитов ПОЛ снижалась у больных с ГС за счет количественного уменьшения КТ более чем в 3 раза в тромбоцитах и более чем в 1,5 раза в нейтрофилах, а в плазме она не изменялась, в то же время у больных без проявления данного синдрома каталазная активность статистически значимо

снижалась только в нейтрофилах и по значениям медианы в плазме. Уровень ЛФ в плазме увеличивался независимо от ГС. Однако, у больных с наличием ГС он превышал контрольные значения в 6 раз, а при его отсутствии - в 3 раза (Таблица 2).

Таблица 2

Динамика активности показателей ОАОС в зависимости от наличия клинических симптомов ГС

Показатели	Биологическая среда	Статистические функции	Контроль, n=30	I группа, n=18	II группа, n=74
МДА (мкмоль/л)	тромбоциты	M±m	3,5±0,4	15,4±2,5 *	13,6±2,7 *
	нейтрофилы	M±m	2,6±0,8	6,2±0,7 *	5,3±0,4 *
	плазма	M±m	7,6±0,8	57,3±9,5 *	9,7±1,1 Δ
Каталаза (мкат/л)	тромбоциты	M±m	265,7±40,7	78,3±9,1 *Δ	253,2±27,5
	нейтрофилы	M±m	345,90±22,1	190,0±18,4 *	285,8±12,5 *Δ
	плазма	M±m	311,0±52,0	340,9±39,5	245,4±32,0
Лактоферрин (г/л)		M±m	1,0±0,01	6,1±0,1*	3,1±0,0 *Δ

Примечание: I группа – больные с ГС, II группа – больные без ГС; сравнение групп с контролем – *, сравнение данных между группами – Δ; статистическая значимость различий: *, Δ – при p < 0,001

На третьей неделе независимо от наличия ГС происходило восстановление каталазной активности и уменьшение уровня лактоферрина без достижения им контрольных значений. При этом у больных без ГС концентрация МДА в тромбоцитах оставалась достоверно повышенной.

В результате корреляционного анализа между показателями функциональной активности тромбоцитов, оксидантного стресса и антиоксидантной защиты при наличии ГС была обнаружена умеренная по силе и прямая по направлению связь по Пирсону ($r = 0,7$, при $t = 4,5$) между степенью агрегации тромбоцитов и активностью каталазы и обратная между уровнем МДА ($r = (-0,8)$, при $t = 5,5$). В нейтрофилах же была отмечена обратная зависимость ($r = (-0,7)$, при $t = 3,1$) степени агрегации от активности КТ.

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

На основании выявленной динамики показателей ОАОС была исследована эффективность лекарственного средства Лапрот, разработанного коллективом сотрудников Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена на основе лактоферрина женского молока, обладающего мощным антиоксидантным действием, что и обуславливает его детоксицирующий и противовоспалительный эффект. Для анализа влияния Лапрота на восстановление баланса в оксидантно-антиоксидантной системе и коррекцию нарушений в гемостазе были сформированы две группы больных среднетяжелого течения, у которых отсутствовали клинические симптомы ГС, но средние значения степени и показателя агрегации на фоне гиперагрегации нейтрофилов были сниженными до минимальных значений.

Включение Лапрота в базисную терапию (БТ+Л) больных кокциеллезом способствовало раннему регрессу основных клинических симптомов у пациентов по сравнению с группой больных, находящихся на базисной терапии (БТ), что проявлялось статистически значимым ($p < 0,001$) сокращением длительности лихорадочного периода, головной боли, слабости, мышечно-суставного синдрома, гепатомегалии и более ранней нормализацией уровня АЛТ, в связи с чем сроки пребывания на койке больных из группы БТ+Л сократилось на пять дней (Таблица 3).

Таблица 3

Динамика основных клинических симптомов в зависимости от варианта терапии

Симптомы	Статистические функции	Длительность симптомов в днях	
		БТ (n=20)	БТ+Л (n=19)
Лихорадка	M±m	14,5±1,2	8,7±0,5*
Слабость	M±m	16,5±1,0	6,6±0,7*
Головная боль	M±m	10,7±0,8	7,1±0,7*
Миалгия	M±m	9,1±0,7	6,4±0,5*
Артралгия	M±m	11,6±0,9	7,3±0,5*
Склероконъюнктивит	M±m	8,7±0,8	7,6±1,0
Гепатомегалия	M±m	12,8±0,8	9,5±0,4*
Желтуха	M±m	11,5±1,2	10,2±0,8
Гиперферментемия	M±m	13,7±1,3	8,8±0,6*

Примечание: «БТ» – группа больных, получавших базисную терапию; «БТ+Л» – группа больных, получавших базисную терапию с Лапротом; статистическая значимость различий: * – $p < 0,001$

В ходе данного исследования было выявлено, что добавление Лапрота способствовало статистически значимому ($p < 0,001$) снижению концентрации МДА в плазме и нейтрофилах до контрольных значений, а в тромбоцитах в 2 раза по отношению к показателям до назначения лечения, тогда как у больных,

получавших БТ, данный показатель не достигал величин здоровых лиц (Таблица 4).

Таблица 4

Влияние Лапрота на концентрацию малонового диальдегида у больных коксиеллезом

Биологическая среда	Статистические функции	Контроль (n=30)	До лечения (n=20)	БТ (n=20)	До лечения (n=19)	БТ+Л (n=19)
		1	2	3	4	5
плазма	M±m	7,6±0,8	12,3±2,1 ***(1)	10,3±0,8 **(1)	13,0±1,5 ***(1)	7,2±0,8 ***(3) ** (4)
тромбоциты	M±m	3,5±0,4	15,3±0,7 ***(1)	10,9±0,5 ***(1,2)	14,8±0,6 ***(1)	7,3±0,7 ***(1,3,4)
нейтрофилы	M±m	2,6±0,9	5,5±0,5 ***(1)	4,6±0,4 **(1)	5,7±0,3 ***(1)	2,4±0,4 ***(3,4)

Примечание: «БТ» - базисная терапия; «БТ+Л» – базисная терапия с включением Лапрота; статистическая значимость различий: ** – при p <0,01; ***-при p <0,001

В группе больных, получавших БТ активность каталазы в нейтрофилах и плазме не изменялась по сравнению со значениями от момента начала проводимой терапии, при этом отмечали снижение данного фермента в 1,5 раза в тромбоцитах по сравнению с контролем. Наоборот, подключение Лапрота к БТ способствовало увеличению активности этого фермента во всех исследуемых средах более чем в 1,5 раза (Таблица 5).

Таблица 5

Динамика активности каталазы и лактоферрина в зависимости от вида терапии

Показатели	Биологическая среда	Стат. функции	Контроль (n=30)	До лечения (n=20)	БТ (n=20)	До лечения (n=19)	БТ+Л (n=19)
			1	2	3	4	5
Каталаза (мкат/л)	плазма	M±m	309±41,0	224,7±11,2** (1)	322±18,7	217,9±16,5** (1)	529,2±83,8 *** (1,3,4)
	тромбоциты	M±m	265,7±40,7	243,8±25,4	173,2±18,7 *(1,2)	235,1±29,4	472,7±48,1 *** (1,3,4)
	нейтрофилы	M±m	345,9±22,1	267±17,6 ** (1)	305,4±11,7	271,4±14,5** (1)	534,9±10,6 *** (1,3,4)
Лактоферрин (г/л)		M±m	1,0±0,01	3,2±0,1*** (1)	2,0±0,1 *** (1,2)	3,0±0,1*** (1)	1,1±0,1 *** (3,4)

Примечание: «БТ» - базисная терапия; «БТ+Л» - базисная терапия с включением Лапрота; статистическая значимость различий: «*» – при p <0,05; «**» – при p <0,01; «***»-при p <0,001

Выявленная способность Лапрота повышать антиоксидантную защиту тромбоцитов и нейтрофилов может косвенно повлиять их функциональную

активность. Поэтому было проведено исследование агрегационной способности тромбоцитов и нейтрофилов.

Как видно из таблицы 6, на фоне комбинации базисной терапии с Лапротом степень и показатель агрегации тромбоцитов статистически значимо возрастали до контрольных значений, тогда как в группе больных, получавших только БТ, они превышали контрольные значения, указывая на тенденцию к гиперагрегации. Количество тромбоцитов увеличивалось в обеих группах, но при комбинации с Лапротом срок их восстановления сокращался на 3,2 суток в сравнении с БТ.

Таблица 6

Динамика агрегационной активности тромбоцитов в зависимости от фармакотерапии

Показатели	Статистич. функции	Контроль n=30	БТ (n=20)		БТ+Л (n=19)	
			До лечения	БТ	До лечения	БТ+Л
			1	2	3	4
Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	$M \pm m$	242,2 \pm 5,4	119,0 \pm 9,2 *(1)	285,3 \pm 21,6 *(2)	125,5 \pm 10,7 *(1)	265,1 \pm 18,5 *(4)
V (%)	$M \pm m$	24,2 \pm 0,6	13,7 \pm 3,9 *(1)	29,5 \pm 6,0 *(2)	11,2 \pm 3,5 *(1)	23,2 \pm 3,7 *(4)
V (отн. ед.)	$M \pm m$	6,5 \pm 0,2	4,5 \pm 0,4 *(1)	9,4 \pm 0,6 *(1,2)	4,0 \pm 0,5 *(1)	7,2 \pm 0,4 *(3,4)
ПА (отн. ед.)	$M \pm m$	6,0 \pm 0,3	4,1 \pm 0,5 *(1)	8,4 \pm 0,6 *(1,2)	3,9 \pm 0,7 *(1)	6,7 \pm 0,5 *(3,4)

Примечание: V (%) – степень агрегации тромбоцитов по кривой светопропускания; V (отн. ед.) – степень агрегации тромбоцитов по кривой среднего размера агрегатов; ПА-показатель агрегации тромбоцитов; БТ - базисная терапия; БТ+Л – базисная терапия с включением Лапрота; статистическая значимость различий: * – при $p < 0,001$

Под влиянием Лапрота количество нейтрофилов уменьшалось в 2 раза по отношению к величинам до лечения ($7,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$) и к группе больных, находящихся на БТ ($5,9 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$). При этом степень агрегации уменьшалась до значений группы здоровых лиц. У больных, находящихся на БТ также отмечали достоверное снижение данного показателя, но без достижения величин контроля. Подобную динамику наблюдали и по кривой среднего размера агрегатов, где добавление Лапрота способствовало уменьшению ПА более чем в 1,5 раза, как по отношению к группе больных на БТ, так и здоровых лиц. Время образования лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов под влиянием Лапрота сравнивалось со значениями контроля, тогда как на БТ оно было укороченным по сравнению со значениями здоровых лиц (Таблица 7).

Динамика показателей функциональной активности нейтрофилов на фоне применения Лапрота у больных коксиейллезом

Показатели	Статистич. функции	Контроль n=30	До лечения n=20	БТ n=19	До лечения n= 20	БТ+Л n=19
		1	2	3	4	5
V (%)	M±m	30,6±0,1	45,2±0,5 *(1)	35,4±0,5 *(1,2)	46,4±0,6 *(1)	28,4±1,2 *(3,4)
V (отн. ед.)	M±m	7,8±0,3	11,4±0,6 *(1)	6,1±0,5 *(2)	11,0±0,4 *(1)	6,6±0,4 *(4)
ПА (отн. ед.)	M±m	6,3±0,3	7,8±0,5 *(1)	6,8±0,4	8,1±0,6 *(1)	4,2±0,7 *(1,4)
ЛТА (сек)	M±m	11,0±0,3	7,8±0,3 *(1)	9,2±0,6 *** (1,2)	7,5±0,4 *(1)	11,4±0,5 *(3,4)

Примечание: V (%) – степень агрегации нейтрофилов по кривой светопропускания; V (отн. ед.) – степень агрегации нейтрофилов по кривой среднего размера агрегатов; ПА – показатель агрегации нейтрофилов; «БТ» – базисная терапия; «БТ+Л» – базисная терапия с включением Лапрота; статистическая значимость различий: «*» – при $p < 0,001$

Добавление Лапрота также способствовало статистически значимому снижению ($p < 0,01$) активности ФВ и уровня РФМК по сравнению с показателями больных, получавших только БТ.

Таким образом, включение препарата из группы антиоксидантов белковой природы способствовало восстановлению баланса в ОАОС и коррекции функциональной активности тромбоцитов и нейтрофилов у больных коксиейллезом.

Выводы

1. Особенности современного течения коксиейллеза являются клинические проявления нарушений в системе гемостаза в виде геморрагического синдрома в 17,8% случаев с увеличением продолжительности лихорадки, слабости и частоты регистраций артралгии, миалгии, желтухи и гепатоспленомегалии на фоне выраженной тромбоцитопении и нейтрофилеза.

2. В период разгара у больных коксиейллезом с ГС нарушения в системе гемостаза достоверно обусловлены тромбоцитопенией, уменьшением агрегационной активности тромбоцитов, гиперагрегацией нейтрофилов, повышением показателя лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации и уровня фактора Виллебранда, а также растворимых фибрин-мономерных комплексов, тогда как у больных без ГС при гиперагрегации нейтрофилов функциональная активность тромбоцитов статистически значимо не изменяется.

3. В период реконвалесценции у больных коксиейллезом, независимо от наличия ГС, выявлена тенденция к гиперагрегации тромбоцитов, достоверное

повышение активности фактора Виллебранда и восстановление функциональной активности нейтрофилов.

4. В разгар заболевания у больных коксиеллезом с ГС влияние окислительного стресса обусловлено статистически значимым снижением активности каталазы в тромбоцитах и нейтрофилах при возрастании уровня лактоферрина в 6 раз, а у больных без ГС - снижение каталазы только в нейтрофилах и повышение ЛФ только в 3 раза. В период реконвалесценции независимо от наличия ГС происходит полное восстановление активности каталазы и снижение уровня лактоферрина, который остается достоверно выше контрольных значений.

5. Применение препарата Лапрот в комплексной терапии больных коксиеллезом способствует раннему регрессу клинической симптоматики заболевания за счет более быстрого восстановления активности каталазы, нормализации уровня лактоферрина и ФВ, что приводит к восстановлению функциональной активности тромбоцитов и нейтрофилов.

Практические рекомендации

1. Для ранней диагностики развития геморрагического синдрома у больных коксиеллезом рекомендуется определять количество тромбоцитов, нейтрофилов и их функциональную активность, уровень фактора Виллебранда и фибрин-мономерные комплексы.

2. Для предотвращения развития гемокоагуляционных нарушений при коксиеллезе рекомендуется включение Лапрота в качестве патогенетической терапии в суточной дозе 50 мг, разведенного на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, внутривенно капельно в течение 3 дней.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением данного научного исследования является дальнейшее изучение взаимосвязи тромбоцитов и нейтрофилов как гемостатических и иммунокомпетентных факторов для определения групп риска по формированию хронического течения и разработки алгоритма и тактики ведения больных коксиеллезом.

Полученные результаты клинической эффективности Лапрота, указывают на перспективность дальнейших исследований по совершенствованию терапии и профилактике осложнений при коксиеллезе.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. 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, 14–15 февраля 2008 г.). – Сочи, 2008. – С. 92-93.
2. 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.
3. Особенности клинической симптоматики Ку-риккетсиоза в Астраханской области / М.М. Хок // Материалы Всеукраинской научно-практической конференции «Медицинская наука-2009». Актуальные проблемы современной медицины – 2009. – Т.9. – Выпуск 4(28). – С.317.
4. Динамика фактора Виллебранда при коксиеллезе / Е.Н. Лазарева, В.В. Малеев, Х.М. Галимзянов, М.М. Хок, С.В. Прилучный, М.А. Бабаева, С.Ж. Ниталиева, Е.В. Степанычева, Л.Р. Богданова // Инфекционные болезни. – 2010. – Т.8, прил. № 1. – С.171.
5. Functional activity of thrombocytes when Q-fever / E. Lazareva, M. Khok, S. Priluchniy, M. Babaeva, S. Nitalieva, L. Dogdanova, V. Ivanova // European Journal of natural history. – 2010. – №3. – С. 64-65.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. ***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.**
10. Влияние процессов пероксидации на функциональную активность тромбоцитов при коксиеллезе / 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, прил. № 1. – С. 390.
11. Тромбоциты – мишень влияния *Soxiella 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, прил. №1. – С. 216.
12. Функциональная активность тромбоцитов и эритроцитов у больных коксиеллезом / Е.Н. Лазарева, Х.М. Галимзянов, М.М. Хок, Е.Н. Мирекина, М.А. Бабаева, Е.В. Степанычева // Материалы IV Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире». – Санкт-Петербург, 24-25 декабря 2013г. – Том 1 – С.192-196.
13. 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.
14. *** 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.**

15. *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.
16. New aspects of pathogenesis of Fever Q / E.N. Lazareva, V.V. Maleev, K.M. Galimzyanov, M.M. Khok, M.A. Babaeva, S.Z. Naetalieva // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. – 2014. – № 1. – С. 51-58.
17. 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, прил. №1. – С. 188.
18. * Хок М.М. Функциональная активность нейтрофилов у больных коксиеллезом / М.М. Хок, Х.М. Галимзянов, В.В. Малеев, Е.Н. Лазарева, О.Н. Горева // Вестник ДГМА. – 2017. – №4(25). – С. 19-24.

Примечание: * – в журналах, рецензируемых ВАК

Список сокращений и условных обозначений

БТ -	базисная терапия
ГС -	геморрагический синдром
КТ -	каталаза
ЛТА -	лейкоцитрно-тромбоцитарная агрегация
ЛФ -	лактоферрин
МДА -	малоновый диальдегид
ОАОС –	оксидантно-антиоксидантная система
ПА –	показатель агрегации
РФМК –	растворимые фибрин-мономерные комплексы
ФВ -	фактор фон Виллебранда
V (%) -	степень агрегации по кривой светопропускания
S (%/мин) -	скорость агрегации по кривой светопропускания
V (отн. ед.) -	степень агрегации по кривой среднего размера агрегации
S (отн. ед. /мин) -	скорость агрегации по кривой среднего размера агрегации