

МИРЕКИНА

Елена Владимировна

**РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА
В ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИКЕ
КРЫМСКОЙ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2016

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Галимзянов Халил Мингалиевич

Официальные оппоненты:

Ахмедов Джалалутдин Расулович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ;

Девяткин Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, профессор курса инфекционных болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 25 марта 2016 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 при ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3 а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» и на сайте института (www.crie.ru).

Автореферат разослан « _____ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Горелов Александр Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Актуальность изучения клинико-патогенетических аспектов Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) обусловлена сложившейся в России в конце XX – начале XXI века напряженной эпидемиологической ситуацией.

Заболевание КГЛ ежегодно регистрируется на территории Южного федерального округа Российской Федерации [Малеев В.В., 2003; Онищенко Г.Г., 2004; Малецкая О.В. и др., 2010], где за период 1999–2010 гг. было зафиксировано более 1 300 случаев. Так, в 2014 г. был зарегистрирован 91 случай КГЛ в 5 субъектах страны: Ставропольском крае, Ростовской и Волгоградской областях, Республиках Дагестан и Калмыкия. Среди них отмечено 2 эпизода с летальным исходом как следствием развития полостных кровотечений. Данный показатель на 13,8 % превышал таковой, зарегистрированный в 2013 г., когда на 80 больных приходилось 4 летальных исхода. С 2000 г. в Астраханской области отмечается подъем уровня заболеваемости КГЛ (до 37 случаев в сезон) с летальностью в отдельные годы до 25 %. С 2000 по 2013 гг. общая летальность в среднем составила 3,9 % [Ахмедов Д.Р., 2015; Черенов И.В., 2006].

За последние 2 года наблюдается тенденция к снижению регистрации случаев КГЛ, однако, учитывая природную очаговость этой инфекции и высокий риск летальных исходов, причиной которых часто является геморрагический синдром (ГС), значимость этой проблемы остается высокой [Распоряжение Минздрава Астраханской области и Территориального управления Роспотребнадзора по Астраханской области № 257-р/44, 2011].

В настоящее время, по мнению ряда исследователей, развитие ГС при КГЛ обусловлено высоким уровнем циркуляции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, которые вызывают дисфункцию тромбоцитов и поражение эндотелия сосудов [Санникова И.В., 2009; Robinson R.L., 2003; Sejvar J.J., 2003; Kaiser P.K., 2003].

Некоторые авторы при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) и лихорадке Эбола также регистрировали высокие концентрации провоспалительных цитокинов, но зависимость развития цитопении и гипоагрегации тромбоцитов от их уровня не прослеживали [Leroy E.M., 2000; Lee J.J., 2002].

Повышение уровня цитокинов в крови при КГЛ можно расценить как компенсаторный механизм организма в ответ на резкое снижение выброса тромбоцитов и лейкоцитов из костного мозга с первых дней болезни, так как известно, что провоспалительные цитокины являются одним из физиологических факторов, стимулирующих тромбо- и лейкопоэз [Шиффман Ф.Д., 2000].

В исследованиях V.K. Celik с соавт. (2010) выявлено повышение уровня аденозиндезаминазы и ксантиноксидазы в сыворотке крови больных КГЛ за счет влияния активных форм кислорода на ксантин/ксантиноксидазную систему, что позволило исследователям высказать предположение о приоритетности процес-

сов оксидации в возникновении кровотечений у больных КГЛ [Celik V.K., 2010].

Учитывая малочисленность и неоднородность работ по изучению влияния процессов оксидации на функциональную активность тромбоцитов и состояние их антиоксидантной защиты у больных КГЛ, изучение этой темы представляет несомненный теоретический и практический интерес.

Цель исследования

Определить роль окислительного стресса (ОС) в развитии нарушений в системе гемостаза для прогнозирования исходов у больных Крымской геморрагической лихорадкой.

Задачи исследования

1. Определить критерии развития геморрагического синдрома у больных Крымской геморрагической лихорадкой.

2. Изучить функциональное состояние тромбоцитов у больных Крымской геморрагической лихорадкой в зависимости от наличия клинических проявлений геморрагического синдрома, периода и степени тяжести болезни.

3. Оценить состояние сосудистого эндотелия у больных Крымской геморрагической лихорадкой в зависимости от наличия геморрагического синдрома.

4. Определить роль потенциала антиоксидантной защиты на основании активности каталазы в тромбоцитах и влияние ее активности на развитие геморрагического синдрома.

5. Оценить влияние этиотропной терапии на функциональную активность тромбоцитов у больных Крымской геморрагической лихорадкой.

Научная новизна исследования

1. Впервые определена причинно-следственная связь нарушений в гемостазе от окислительного стресса, являющегося одним из ведущих патогенетических факторов Крымской геморрагической лихорадки.

2. Впервые выявлена зависимость развития геморрагического синдрома у больных Крымской геморрагической лихорадкой от активности каталазы в плазме и тромбоцитах.

3. Впервые разработаны критерии исхода заболевания на основании количественно-качественных характеристик функциональной активности тромбоцитов.

4. Впервые проведена оценка влияния этиотропной терапии на функциональную активность тромбоцитов.

Практическая значимость исследования

Разработан диагностический критерий окислительного стресса на основании снижения активности каталазы в тромбоцитах.

Определены гемостазиологические критерии возникновения геморрагического синдрома в виде снижения тромбокрита, низкой агрегации тромбоцитов, удлинения активированного частично тромбопластинового времени, снижения фибриногена на фоне увеличения растворимых фибринмономерных комплексов.

Определено сочетание критической тромбоцитопении с низкой активностью фактора фон Виллебранда как прогностический критерий тяжелого течения с возможным развитием летального исхода.

Установлена терапевтическая эффективность применения монотерапии рибавирином, в отличие от его комбинации с циклофероном.

Апробация работы

Материалы диссертации обсуждены на заседаниях кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России, а также на научных конференциях: III-й Южнороссийской научно-практической конференции с международным участием (Краснодар, 2008); Первом Евроазиатском обществе по инфекционным болезням (Москва, 2010); III-м и IV-м Ежегодных всероссийских конгрессах по инфекционным болезням (Москва, 2011, 2012); IV-й Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Астрахань, 2012); IV-й Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире» (Санкт-Петербург, 2013); научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Современные аспекты инфекционной патологии» (Астрахань, 2013); V-м Ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2013); IV-й межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Саратов, 2013), XLVIII–XLIX Международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы» (Новосибирск, 9 ноября 2015 г.).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании сотрудников кафедр инфекционных болезней и эпидемиологии, микробиологии (протокол № 1 от 17.09.2015 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 3 статьи – в изданиях, отвечающих требованиям ВАК РФ.

Объем и структура работы

Работа изложена на 146 страницах компьютерного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, включая главу «Материалы и методы исследований», заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка (82 отечественных и 74 иностранных источника). Диссертация иллюстрирована 24 таблицами, 19 рисунками, 8 выписками из истории болезни и 3 фото.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной цели в течение 2005–2013 гг. на базе ГБУЗ АО «ОИКБ им. А.М. Ничоги» (главный врач – А.М. Шишлонов, заведующая клинико-диагностической лабораторией, врач высшей категории – М.А. Бабаева) и кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Х.М. Галимзянов) было проведено клинико-лабораторное обследование 102 больных КГЛ. Диагноз основывался на клинических и эпидемиологических данных и на результатах лабораторных исследований крови. Диагноз КГЛ в 100 % случаев был подтвержден определением специфических противовирусных антител класса М методом иммуноферментного анализа и обнаружением генома вируса КГЛ методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, проводимых в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области».

Среди наблюдаемых пациентов в $73,5 \pm 4,4$ % случаев протекало в среднетяжелой форме заболевания. У остальных в $26,5 \pm 4,4$ % случаев заболевание характеризовалось тяжелой формой, при этом в $92,6 \pm 2,6$ % наблюдений регистрировали ГС.

Возрастной диапазон больных КГЛ варьировал от 15 до 79 лет ($44,3 \pm 0,2$ года). Основной процент пациентов составляли мужчины ($72,5 \pm 7,4$ %). Заболеваемость КГЛ характеризовалась весенне-летним сезоном с максимальным подъемом до $41,2$ % в июне.

В данном исследовании в $32,4 \pm 7,8$ % был выявлен на кожных покровах первичный аффект. При выяснении эпидемиологического анамнеза было обнаружено, что в $7,3 \pm 4,3$ % случаев больные снимали клещей с себя, а в $15,3 \pm 5,9$ % наблюдений – с животных с последующим его раздавливанием.

В большинстве случаев ($51,9 \pm 6,9$ %) пациенты обращались за медицинской помощью на 2–4 сутки от начала заболевания, при этом госпитализация свыше 4 дней была сопряжена с тяжелым течением болезни и развитием ГС.

Длительность инкубационного периода у наблюдаемых больных колебалась от 12 часов до 15 дней, что в среднем составляло $4,7 + 0,23$ дней.

Для решения поставленных в исследовании задач на основании классификации клинических форм КГЛ, предложенной Е.В. Лещинской (1967), наблюдаемые пациенты были распределены по группам: I группа – с клиническими проявлениями ГС ($n = 36$); II группа – без клинических проявлений ГС ($n = 37$).

Для оценки влияния этиотропной терапии на функциональную активность тромбоцитов наблюдаемые пациенты при использовании таблиц случайных чисел были рандомизированы в группы: «Р» ($n = 12$) – больные, получавшие рибавирин; «Ц» ($n = 12$) – больные, принимавшие циклоферон; «Р + Ц» ($n = 12$) – больные, получавшие комплексную терапию: рибавирина с циклофероном. В свою очередь, и они были рандомизированы и сопоставимы по срокам назначения этиотропной терапии («Р» – $4,9 \pm 0,4$ сутки; «Р + Ц» – $5,1 \pm 0,6$ сутки; «Ц» – $5,0 \pm 0,5$ сутки), полу (преобладали лица мужского пола «Р» – $76,5 \pm 0,4$; «Р + Ц» – $77,1 \pm 0,6$; «Ц» – $78,1 \pm 0,5$), возрасту пациентов («Р» – $42,6 \pm 0,4$ лет; «Р + Ц» – $43,2 \pm 0,8$ лет; «Ц» – $44,1 \pm 0,9$ лет). Отдельно была сформирована

рована контрольная группа из 30 здоровых лиц мужского пола, возраст которых составлял $37,2 \pm 2,5$ лет.

Суточная доза рибавирина составила 15 мг/кг курсом до 10 суток, циклоферон назначали по схеме – 250 мг внутривенно на 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 сутки, комплексную терапию основывали на сочетанном приеме рибавирина с циклофероном по вышеуказанным схемам и дозам лечения больных.

У всех больных исследуемых групп заболевание протекало с клиническими проявлениями ГС и характеризовалось среднетяжелым течением заболевания и отсутствием преморбидного фона.

Объектом для лабораторного исследования биохимических и гемостазиологических показателей служила плазма и тромбоциты, выделенные из крови пациентов на $7,5 \pm 2,9$ и $16,6 \pm 3,2$ сутки болезни, что соответствовало периоду разгара и реконвалесценции.

Количественно-качественную оценку тромбоцитов проводили на гематологическом анализаторе Medonic M-SERIES. Агрегационную способность исследуемых клеток крови определяли методом анализа флуктуации светопропускания в оптическом канале, предложенным З.А. Габбасовым (1989) на анализаторе НПФ БИОЛА (модель 230 LA) и оценивали с помощью программы AGGR (версия 2.53), разработанной НПФ БИОЛА. В качестве индуктора агрегации был выбран АДФ в дозе 2,5 мкмоль.

Уровень фактора фон Виллебранда устанавливали с помощью стандартизированной плазмы, богатой тромбоцитами, под влиянием ристомидина на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов (модель 230 LA) НПФ БИОЛА с помощью программы AGGWB (Россия) с построением калибровочной кривой.

Состояние плазменного звена гемостаза оценивали по следующим показателям: активированное время рекальцификации плазмы (АВРП), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрация фибриногена (ФБГ), уровень фибриногена «В», растворимый фибринмономерный комплекс (РФМК) [Баркаган З.С. и соавт., 2008].

Исследование АВРП и ПТИ проводили унифицированными методами с использованием наборов «Коагуло-тест» НПО РЕНАМ (Россия) [Карпищенко А.И., 2013]. Концентрацию ФБГ в плазме определяли унифицированным гравиметрическим методом по Р.А. Рутбергу (1961) с использованием тромбина с взвешиванием на торсионных весах [Карпищенко А.И., 2013].

Количественное содержание РФМК в плазме устанавливали постановкой ортофенантролинового теста по В.А. Елыкомову и А.П. Момонту (1987).

Для определения состояния оксидантно-антиоксидантной системы в тромбоцитах их выделяли по методу A.Camilletii et al. в модификации Е.Н. Лазаревой и соавт (2013) [Патент на изобретение № 2475741. Способ подготовки биологического материала для выделения ДНК *Coxiella burnetii*. Заявка № 20111144557 от 20 февраля 2013, Лазарева Е.Н., Ниталиева С.Ж.].

Интенсивность перекисного окисления липидов в тромбоцитах и плазме исследовали по концентрации малонового диальдегида (МДА) по методике,

разработанной Э.Н. Коробейниковой (1989). Состояние антиоксидантной защиты оценивали по активности каталазы методом, предложенным М.А. Королюком и соавт. (1988).

Информативность результатов лабораторных исследований основывалась на оценке чувствительности, специфичности и точности, которые могут отражать шансы в развитии ГС у больных КГЛ. Расчеты этих показателей проводили согласно материалам учебно-методического пособия под редакцией Румянцева П.О. и соавт. (2008).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты данного клинико-лабораторного наблюдения за больными КГЛ показали, что заболевание в большинстве случаев ($87,3 \pm 5,5$ %) начиналось остро, с внезапного подъема температуры тела до $39,0-40,0^\circ \text{C}$. «Двугорбая» температурная кривая статистически значимо ($p < 0,05$) чаще была зарегистрирована у больных с клиникой ГС, чем при его отсутствии (в I группе – в $31 \pm 4,6$ % эпизодов, во II группе – в $15 \pm 5,7$ % случаев). Важно отметить, что первые симптомы гемокоагуляционных нарушений гемостаза были зафиксированы в момент снижения температуры тела. В I группе степень пирексии была преимущественно высокой и чрезмерной ($49,4 \pm 8,3$ % и $25,1 \pm 5,2$ %, соответственно), и только в $23,5 \pm 7,1$ % случаев регистрировали умеренное повышение температуры. Во II группе преобладала высокая температура ($60,1 \pm 7,8$ %), но при этом процент больных с чрезмерной степенью повышения температуры тела был ниже по отношению к I группе ($10,2 \pm 5,0$ %). Было отмечено, что на 3–5 сутки болезни у $31 \pm 4,6$ % пациентов I группы были выявлены «врезы температурной кривой», которые среди этих больных в $71 \pm 7,6$ % случаев совпадали с первыми симптомами гемокоагуляционных нарушений гемостаза на фоне мнимого улучшения самочувствия.

Основные клинические симптомы КГЛ, между которыми были выявлены статистически значимые отличия по длительности, указывали на их зависимость от нарушений в системе гемостаза, они представлены в табл. 1.

У $90,9 \pm 4,8$ % больных I группы регистрировали бесполостные кровотечения в виде геморрагических элементов сыпи на поверхности кожи и слизистых,

посттравматических, постинъекционных кровоизлияний, а также кровоточивости из десен.

Таблица 1

Частота регистрации клинических симптомов и их длительность в зависимости от наличия ГС у больных КГЛ

Симптом болезни	I группа, n = 36		II группа, n = 37	
	Частота встречаемости, М ± m (%)	Длительность, М ± m (в днях)	Частота встречаемости, М ± m (%)	Длительность, М ± m (в днях)
Лихорадка	100,0 ± 0	7,8 ± 0,2**	100 ± 0	5,5 ± 0,6
Общая слабость	100,0 ± 0	12,9 ± 0,5***	100 ± 0	8,6 ± 0,5
Озноб	90,5 ± 4,9*	3,9 ± 0,2***	72 ± 7,2	3,1 ± 0,1
Розеолезно-папулезная сыпь	9,5 ± 4,9	3,0 ± 1,8	33,3 ± 7,5***	3,4 ± 0,7
Снижение аппетита	93,7 ± 4,0**	9,9 ± 0,4***	58,9 ± 7,9	5,5 ± 0,7
Головная боль	100 ± 0	6,0 ± 0,3*	92,3 ± 4,3	4,6 ± 0,4
Головокружение	52,4 ± 8,3	5,6 ± 0,5***	35,9 ± 7,7	3,2 ± 0,6
Миалгия	69,8 ± 7,7	5,1 ± 0,1**	87,2 ± 5,4*	4,0 ± 0,4
Артралгия	87,3 ± 5,5	4,5 ± 0,2***	82,1 ± 6,1	3,3 ± 0,3
Склероконъюнктивит	94,9 ± 3,5	9,1 ± 0,5***	93,7 ± 4,0	6,5 ± 0,5
Гиперемия зева	65,1 ± 7,9	7,0 ± 0,3***	61,5 ± 7,8	6,4 ± 0,2
Сухой кашель	25,4 ± 7,3	4,7 ± 0,5	25,6 ± 7,0	4,9 ± 0,7
Приглушение тонов сердца	79,4 ± 6,7	4,5 ± 0,1***	51,3 ± 8,0	3,7 ± 0,1
Боли в глазных яблоках	9,5 ± 4,9	2 ± 1,5	15,4 ± 5,8	2,5 ± 1,6
Тошнота	69,8 ± 7,7	4,6 ± 0,5***	51,3 ± 8,0	2,4 ± 0,2
Рвота	61,9 ± 8,1*	3 ± 0,3***	33,3 ± 7,6	2,3 ± 0,2
Боли в животе	26,9 ± 4,4	5 ± 0,6***	23,1 ± 6,7	3,4 ± 0,9
Гепатомегалия	26,9 ± 7,4	6,4 ± 0,2	15,8 ± 5,8	5,8 ± 0,8
Жидкий стул	28,6 ± 7,5	3,8 ± 0,4*	25,6 ± 7,0	2,1 ± 0,8
Задержка стула	14,3 ± 5,8	4,9 ± 0,3*	10,3 ± 5,0	2,3 ± 0,18

Примечание: I группа – больные с клиническими симптомами ГС, II группа – пациенты без клинических проявлений ГС; * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$) при сравнении I и II групп

Одним из ранних признаков дермальных проявлений ГС в $1,0 \pm 0,3$ день болезни на фоне лихорадки регистрировали эритему кожных покровов лица, шеи и верхних отделов груди, сопровождающуюся чувством жара и гиперестезией. В $85,7 \pm 5,8$ % случаев в среднем на $4,5 \pm 0,7$ день болезни регистрировали геморрагическую сыпь в виде отдельных петехий или групповых скоплений, образующих специфические полосы.

Экзантема сохранялась в среднем до $5,2 \pm 1,3$ дня болезни, при этом отмечали пигментацию элементов у $20,6 \pm 6,4$ % пациентов.

В отличие от тяжелого течения, для среднетяжелой формы болезни был выявлен более низкий процент регистрации полостных кровотечений ($41,7 \pm 8,2$ % и $92,6 \pm 4,3$ %, соответственно, $p < 0,001$). Они были представлены носовыми ($19,4 \pm 3,6$ %), желудочно-кишечными ($19,4 \pm 6,6$ %) кровотечениями, гематурией ($22,2 \pm 6,9$ %), но отличались от тяжелого течения меньшей продолжительностью и обильностью ГС.

Маточные ($14,8 \pm 5,8$ %) кровотечения были зарегистрированы лишь у женщин с тяжелым течением заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Частота регистрации и длительность ГС у больных КГЛ с ГС

Клинические проявления ГС	Частота симптома у больных с клиникой ГС М ± m (%), n = 36	Частота симптома от общего количества больных, М ± m (%), n = 102	День регистрации симптома, М ± m, в днях	Длительность регистрации симптома, М ± m, в днях
Геморрагическая сыпь	85,7 ± 5,8	52,9 ± 4,9	4,5 ± 0,3	5,7 ± 0,7
Кровоточивость слизистых ротовой полости	12,7 ± 5,5	7,8 ± 2,7	7,8 ± 1,3	2,3 ± 1,3
Носовое кровотечение	19,4 ± 3,6	19,6 ± 3,9	6,2 ± 0,6	2,6 ± 0,6
Кровоточивость десен	58,7 ± 8,2	36,3 ± 4,8	5,1 ± 0,4	3,3 ± 0,7
Кровоизлияния в местах измерения ЭКГ, АД	20,6 ± 6,7	12,7 ± 3,3	6,1 ± 1,4	3,3 ± 0,6
Кровоподтеки постинъекционные	38,1 ± 8,1	48 ± 4,9	6,2 ± 0,6	5,3 ± 0,9
Посттравматические гематомы	9,5 ± 4,9	5,8 ± 2,3	1,1 ± 0,9	4,3 ± 1,7
Желудочно-кишечное кровотечение	19,4 ± 6,6	16,7 ± 3,7	5,7 ± 1,6	2,8 ± 1,2
Микрогематурия	22,2 ± 6,9	17,6 ± 3,8	4,9 ± 1,9	5,7 ± 2,4

В алгоритме диагностики КГЛ ранним лабораторно-диагностическим симптомом является лейкопения и тромбоцитопения [Лещинская Е.В., 1967; Гусарев А.Ф и соавт., 1973; Санникова И.В., 2009]. Согласно поставленным задачам, исследование количества тромбоцитов проводили в режиме суточного мониторинга. Так, в I группе пик их снижения достоверно ($p < 0,001$) был зарегистрирован на 5 день болезни ($97,2 \pm 5,4 \times 10^9/\text{л}$), и только с 9 дня наметилась стабильная тенденция к увеличению их числа, тогда как во II группе количество тромбоцитов достоверно ($p < 0,01$) снижалось со 2 дня болезни до $179 \pm 9,3 \times 10^9/\text{л}$ при тенденции к росту на 3 сутки, но оно было не настолько выраженным, как в I группе. Достоверное различие ($p < 0,001$) между группами было выявлено в уровне тромбоцитов венозного русла (I группа – $48,4 \pm 7,7 \times 10^9/\text{л}$; II группа – $114,8 \pm 12 \times 10^9/\text{л}$), где у больных с клиническими проявлениями ГС отмечали статистически значимую разницу в количестве тромбоцитов капиллярного ($109,1 \pm 8,7 \times 10^9/\text{л}$) и венозного ($48,4 \pm 7,7 \times 10^9/\text{л}$) русла, тогда как во II группе она отсутствовала. У пациентов тяжелой формой заболевания регистрировали уменьшение количества тромбоцитов ниже $50,0 \times 10^9/\text{л}$, а у умерших их число снижалось от 30 до $7 \times 10^9/\text{л}$.

В развернутой тромбоцитарной формуле больных I группы в 88,9 % случаев было отмечено достоверное снижение «тромбокрита» (РСТ) по сравнению с общепринятыми значениями ($0,05 \pm 0,01$ % и $0,25 \pm 0,03$ %, соответственно) и «среднего значения объема измеренных тромбоцитов» (MPV) на 2,21 fl от ниж-

ней границы нормы (8,0 fl), что составляло в среднем $7,7 \pm 1,67$, однако его уменьшение не было статистически значимым.

«Объем больших тромбоцитов» – L-PCR к общему объему тромбоцитов составлял в среднем $20,4 \pm 1,8$ %, что приближалось к диапазону нормальных значений (от 13 до 43 %). Динамика этих показателей свидетельствовала о снижении количества функционально активных тромбоцитов в венозной крови к адгезивно-агрегационным процессам у больных с наличием клинической симптоматики ГС, тогда как во второй группе они колебались в пределах контрольных значений.

Показателем функциональной активности тромбоцитов являются степень и скорость агрегации. У всех наблюдаемых больных степень агрегации тромбоцитов статистически значимо ($p < 0,001$) уменьшалась относительно контрольных значений и не зависела от клинических проявлений ГС. Агрегация тромбоцитов полностью отсутствовала в I группе в $67,6 \pm 7,8$ % случаев, а во II группе – в $54,1 \pm 8,3$ % наблюдений. У всех пациентов с тяжелой формой заболевания выявлено полное отсутствие агрегационной активности тромбоцитов. Подобно степени агрегации изменялось и время, в течение которого тромбоциты были функционально активными. Вторая волна на агрегатограмме отсутствовала у всех больных I группы, а в $38 \pm 7,9$ % наблюдений регистрировалась во II группе. Период времени, за который образовывались псевдоподии ($41,2'' \pm 8,1$ и $38,7'' \pm 4,9$, соответственно) у наблюдаемых пациентов, был статистически значимо ($p < 0,001$) увеличен в 3,4 раза по сравнению с контрольными значениями ($12,02'' \pm 0,7$). Таким образом, анализ показателей функциональной активности тромбоцитов показал, что депрессия агрегационной активности тромбоцитов может проявляться как при наличии, так и при отсутствии ГС у больных КГЛ.

Одним из маркеров, отражающих целостность и активность эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, является фактор фон Виллебранда (ФВ), динамика которого отражена в табл. 3.

Таблица 3

**Динамика ФВ у больных КГЛ
в зависимости от наличия ГС в различные периоды болезни**

Группы	Периоды заболевания					
	Разгар			Реконвалесценция		
	М ± m (%)	min	max	М ± m (%)	min	max
Контроль (n = 30)	102,1 ± 9,8	97	110	102,1 ± 9,8	97	110
I группа (n = 36)	100,1 ± 10,5	90	130	109 ± 9,4	84	114
II группа (n = 37)	102,4 ± 0,9	97	150	104,1 ± 1,4	95	110

Примечание: I группа – больные с клиническими симптомами ГС, II группа – пациенты без клинических проявлений ГС

У пациентов I группы в $11,1 \pm 5,2$ % случаев было зафиксировано снижение ФВ до минимальных значений, при этом у них выявляли тромбоцитопению до $138 \pm 10,1 \times 10^9$ /л. Корреляционный анализ между количеством тромбоцитов и уровнем ФВ выявил прямую зависимость ($r = 0,7$ при $t = 2,6$). У больных с тяжелым течением на $6,0 \pm 0,4$ сутки болезни уровень его уменьшался до $68,1 \pm 3,2$ %, а в случаях с летальным исходом регистрировали его критическое снижение до

30,8 ± 7,6 %, что свидетельствовало о развитии необратимых патологических нарушений в системе гемостаза и отражало переход болезни в терминальную стадию. При этом у этих пациентов было зарегистрировано критическое падение количества тромбоцитов.

На основании полученных данных можно предположить, что уменьшение ФВ у больных с ГС обусловлено не только дисфункцией эндотелия, которая является одним из ключевых факторов патогенеза КГЛ, но и следствием депрессии тромбоцитарного пула, возникающего в результате прямого воздействия этиологического фактора на мегакарициты.

В коагуляционном звене гемостаза у больных независимо от развития ГС было выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) удлинение активированного времени рекальцификации плазмы на 36 с по сравнению с контрольной группой, в то время как активированное частичное тромбопластиновое время увеличивалось на 8,7 с у больных при наличии ГС (табл. 4).

Таблица 4

**Состояние плазменного звена гемостаза в период разгара
в зависимости от ГС у больных КГЛ**

Показатели плазменного звена гемостаза	Контрольная группа, M ± m, n = 30	I группа, M ± m, n = 36	II группа, M ± m, n = 37
АВРП (с)	62,2 ± 0,9	98,2 ± 0,5 ^{***ΔΔΔ}	72,8 ± 0,5 ^{***}
АЧТВ (с)	36,5 ± 0,1	45,2 ± 1,3 ^{***}	39 ± 2,2
ПТИ (%)	90,2 ± 0,3	84,1 ± 1,7 ^{***Δ}	89,1 ± 1,3
ФБГ «В» (±)	±	++	±
ФБГ (г/л)	3,2 ± 0,03	2,5 ± 0,3 ^{**Δ}	3,1 ± 0,2
РФМК (‰/мг)	3,5 ± 0,1	5,5 ± 0,2 ^{***ΔΔΔ}	3,9 ± 0,2

*Примечание: I группа – больные с клиническими симптомами ГС, II группа – пациенты без клинических проявлений ГС; ** ($p < 0,01$); *** ($p < 0,001$) при сравнении контрольной с I и II группами; Δ ($p < 0,05$); ΔΔΔ ($p < 0,001$) при сравнении I и II групп*

Это дает возможность предположить, что изменения в коагуляционном звене возникали у пациентов только при клиническом развитии ГС и имеют вторичный характер. Это подтверждается и динамикой других показателей плазменного звена, таких, как протромбиновый индекс, концентрация фибриногена и уровень растворимых фибринмономерных комплексов. Протромбиновый индекс у больных I группы снижался на 6,1 ± 3,9 % по сравнению с контрольными значениями и на 5,0 ± 3,6 % – со II группой. Концентрация фибриногена статистически значимо уменьшалась на 0,65 г/л по сравнению с контрольной группой, но при этом уровень растворимых фибринмономерных комплексов увеличивался на 2,0 ‰/мг. Повышение растворимых фибринмономерных комплексов можно рассматривать как компенсаторное повышение в ответ на снижение агрегационной активности тромбоцитов, так как именно эти фибринмономерные комплексы являются плацдармом для агрегации тромбоцитов в создании каркаса тромба [Баркаган З.С., Момот А.П., 2008]. Поэтому увеличение растворимых фибринмономерных комплексов на фоне выраженной тромбоцитопении и снижения концентрации фибриногена можно рассматривать как предпосылки к развитию кровотечений у больных КГЛ.

Таким образом, анализ показателей коагуляционного звена у больных КГЛ определил их как вторичные нарушения при глубокой депрессии тромбоцитарного звена гемостаза.

У наблюдаемых пациентов период реконвалесценции определяли с момента улучшения состояния и появления тенденции к нормализации показателей лабораторного наблюдения. У больных как в I, так и во II группах повышение количества тромбоцитов совпадало в среднем на $6,2 \pm 0,8$ день болезни, однако динамика показателей функциональной активности тромбоцитов определила три варианта.

Наибольший процент ($42,7 \pm 8,2$ %) выпадал на равенство к контрольным значениям, тогда как снижение этого показателя в 10 раз наблюдалось в $31,1 \pm 7,7$ % наблюдений, сохранялось до $12,3 \pm 0,7$ дня болезни и только на $19,4 \pm 2,3$ сутки достигало контрольных значений. У остальных ($26,3 \pm 5,3$ %) наблюдаемых отмечалась гиперагрегация. У тяжелых больных выявляли подобную тенденцию. Во II группе функциональная активность тромбоцитов полностью восстанавливалась, и только у 4 пациентов степень агрегации была снижена до $8,4 \pm 4,6$ %. Восстановление показателей коагуляционного звена гемостаза до контрольных значений происходило в обеих группах, однако в I группе, возможно, в связи с изначально более глубокими вторичными нарушениями, восстановительный период был продолжительнее, чем во II группе.

Согласно современным представлениям, многие патологические состояния организма связаны с процессами свободно-радикального окисления, которые могут выступать как этиологические факторы. В данном исследовании у больных I группы показатель, отражающий активацию процессов перекисидации липидов МДА, в плазме статистически значимо ($p < 0,001$) увеличивался в 3 раза, а в тромбоцитах – в 12 раз (рис. 1).

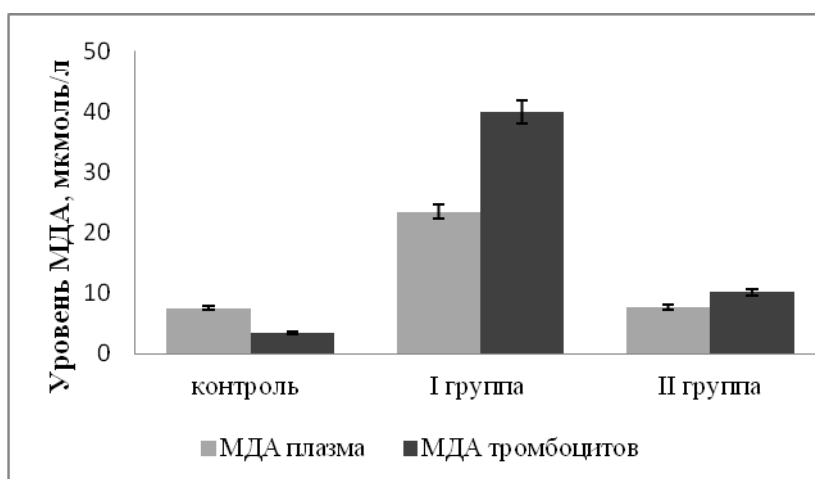


Рис. 1. Динамика МДА в плазме и тромбоцитах в период разгара болезни в зависимости от наличия ГС

Было также отмечено, что максимальные цифры этого биомаркера в данных средах совпадали с днем регистрации первых симптомов ГС.

Во II группе уровень МДА в плазме по средним значениям от контроля не

изменялся. Однако в $15,6 \pm 5,9$ % случаев данный показатель повышался в 1,5–2 раза и у $22,4 \pm 6,8$ % пациентов снижался до 4 мкмоль/л. В тромбоцитах в $99,1 \pm 1,6$ % случаев отмечалось достоверное повышение концентрации ТБК-активных соединений в 3 раза от контрольных значений. У пациентов с тяжелой формой заболевания регистрировали статистически значимое ($p < 0,001$) повышение уровня МДА в плазме и в тромбоцитах относительно как контрольных значений, так и группы больных со среднетяжелым течением при наличии у них клинических проявлений ГС. Показатели уровня МДА в плазме увеличились в 5 раз, а в тромбоцитах – в 17 раз относительно контрольных значений.

Как известно, усиление свободнорадикальных реакций вызывает напряжение антиоксидантной защиты, в том числе и фермента – каталазы. В данном исследовании состояние антиоксидантной системы оценивали по активности каталазы в плазме и тромбоцитах. У $77,5 \pm 6,9$ % больных I группы в плазме выявляли статистически значимое ($p < 0,001$) снижение этого фермента в 1,5 раза по сравнению с контролем, при этом критическое падение до 3 мкат/л наблюдали в $6,5 \pm 4,1$ % случаев. Также в этой когорте у $16,2 \pm 6,1$ % наблюдаемых больных регистрировали максимальное повышение активности каталазы, которое было расценено как компенсаторное, так как у этих пациентов отмечали повышение МДА в 2 раза от контрольных значений.

Во II группе было зафиксировано статистически значимое ($p < 0,001$) снижение активности каталазы в плазме от контрольных значений в 3 раза, при этом интенсивность процессов ПОЛ была выражена не настолько, как фиксировали в I группе. У тяжелых больных КГЛ активность каталазы статистически значимо ($p < 0,001$) снижалась в плазме более чем в 1,9 раза по сравнению с контролем и в 1,3 раза – с группой больных среднетяжелого течения. В тромбоцитах ее активность статистически значимо ($p < 0,001$) уменьшалась в 1,8 раза по отношению к показателям здоровых лиц и в 1,5 раза – с группой больных среднетяжелого течения.

У группы пациентов с тяжелым течением, в отличие от сравниваемой группы, отсутствовал факт компенсаторного повышения активности каталазы, но при этом у 4 больных с летальным исходом выявляли критическое падение этого показателя в плазме и тромбоцитах до 0,3 мкат/л.

Учитывая существующий взгляд компенсаторного повышения активности каталазы на увеличение концентрации продуктов перекисного окисления, было рассчитано соотношение активности каталазы и уровня МДА (рис. 2).

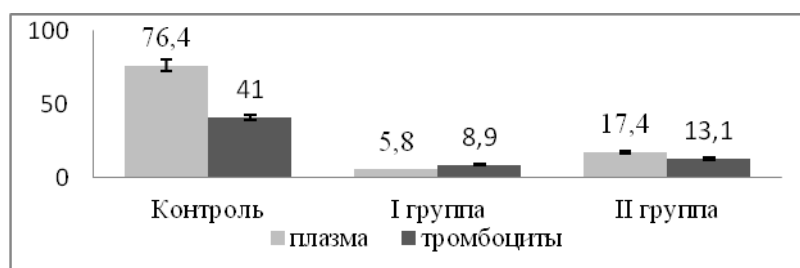


Рис. 2. Соотношение каталазы и МДА в период разгара в зависимости от ГС у больных КГЛ

Результат этого соотношения в I группе в тромбоцитах был равен 5,6, а во II группе – 17,4, при этом в плазме он существенно не изменялся и составлял 8,9 и 13,1, соответственно. Тогда как контрольные значения в плазме составили – 41, а в тромбоцитах – 76,4.

В пользу того, что дисбаланс в оксидантно-антиоксидантном равновесии может являться причиной функциональной недостаточности тромбоцитов, указывает динамика показателей активности каталазы во II группе, где она в плазме и тромбоцитах возрастала в 3 и 1,5 раза, соответственно. Корреляционный анализ между активностью каталазы и степенью агрегации тромбоцитов выявил прямо пропорциональную зависимость между ними в I группе ($r = 0,4 \pm 0,02$, $t = 2,9$) и ее отсутствие во II группе ($r = (0,1 \pm 0,04)$, $t = (0,7)$).

Коэффициент соотношения активности каталазы и уровня малонового диальдегида у тяжелых больных в плазме составлял 3,9, а в тромбоцитах – 2,5. По сравнению с контрольной группой он уменьшался в плазме в 10,5 раза, в тромбоцитах – в 30 раз.

В период реконвалесценции ($12,1 \pm 2,9$ сутки болезни) у больных I группы средние значения активности каталазы плазмы ($183,0 \pm 29,7$ мкат/л) и тромбоцитов ($176,1 \pm 1,8$ мкат/л) продолжали статистически значимо ($p < 0,01$) снижаться, но при этом снижался и уровень МДА ($9,3 \pm 0,64$ мкмоль/л; $13,9 \pm 1,3$ мкмоль/л, соответственно). В то же время во II группе на $10,1 \pm 0,4$ день болезни, когда количество тромбоцитов приблизилось к контрольным значениям, а клиническое состояние больных улучшилось, концентрация этого фермента увеличивалась в тромбоцитах и плазме до $254,2 \pm 13,1$ и $215,1 \pm 9,2$ мкат/л ($p < 0,001$), соответственно, на фоне нейтрализации перекисей до контрольного уровня. Неполное восстановление оксидантно-антиоксидантного равновесия к моменту выписки из стационара было связано с изначально высокой потребностью в каталазе для нейтрализации метаболитов окислительного стресса.

Таким образом, дисбаланс в оксидантно-антиоксидантном равновесии является одним из факторов, способствующих функциональной недостаточности тромбоцитов за счет снижения активности их каталазы, тем самым провоцируя возникновение ГС.

На основании полученных результатов проведенных исследований были сформулированы критерии ранней диагностики ГС:

- снижение тромбокрита до 0,05 %;
- снижение степени агрегации до 4,4 % или ее отсутствие;
- отсутствие второй волны агрегации на агрегационной кривой;
- снижение уровня каталазы тромбоцитов до 223 мкат/л.

В данном исследовании проведена оценка влияния этиотропной терапии (рибавирина, циклоферона и их сочетания) на функциональную активность и состояние оксидантно-антиоксидантной системы, что основывалось на определении агрегационной активности тромбоцитов и подсчете в них уровня МДА и каталазы.

Была проанализирована длительность основных симптомов у больных КГЛ в зависимости от этиотропной терапии. Результаты исследования показали более продолжительную регистрацию интоксикационного синдрома, артралгии, миалгии, гепатомегалии и дермальных проявлений в виде элементов розеолезно-папулезной и геморрагической сыпи на фоне применения «Ц» по отношению к больным, получавшим «Р» и сочетание «Р + Ц». Кровоточивость десен, носовые кровотечения и постинъекционные кровоизлияния были статистически значимо кратковременными и регрессировали на сутки раньше у больных, получавших только «Ц» и «Р», относительно их комбинированной терапии.

В динамике тромбоцитарного пула было отмечено, что ранняя тенденция к его увеличению прослеживалась в группе больных, леченных рибавирином с достоверностью ($p < 0,001$), относительно пациентов, которые находились на сочетанной терапии («Р + Ц») и монотерапии циклофероном. Однако максимальные значения этого показателя у больных, леченных циклофероном, регистрировались на сутки раньше ($p < 0,001$), чем при лечении рибавирином. Тогда как сочетание рибавирина с циклофероном, несмотря на раннее проявление тенденции к повышению количества тромбоцитов, не способствовало достижению контрольного уровня пула тромбоцитов даже к моменту выписки больных из стационара. Агрегационная активность тромбоцитов у больных в результате применения монотерапии рибавирином показала более высокие значения, что указывает на его значительную терапевтическую эффективность.

Использование рибавирина в практике лечения способствовало статистически значимому возрастанию ($p < 0,001$) степени и скорости агрегации в 8 и 3 раза, соответственно, по сравнению с изначальными значениями периода разгара. В других группах степень и скорость агрегации также статистически значимо ($p < 0,001$) увеличивались при сравнении с первоначальными показателями, которые регистрировались при поступлении больных в стационар, однако показатели функциональной активности тромбоцитов на фоне совместного применения «Р» с «Ц» не достигли контрольных значений.

Принимая во внимание данное явление и плавный подъем циркуляции тромбоцитов в крови у данной группы больных, можно их расценить как компенсаторный механизм в ответ на элиминацию вирусов из мегакариоцитов. В других группах степень и скорость агрегации также статистически значимо ($p < 0,001$) увеличивались относительно первоначальных показателей, которые регистрировались в момент поступления больных в стационар, однако они не достигали контрольных значений.

Таким образом, полученные результаты показали предпочтительность назначения монотерапии рибавирином или циклофероном, чем их совместное применение. Однако препаратом выбора должен стать рибавирин, так как он способствует более раннему повышению агрегационной активности тромбоцитов по сравнению с другими противовирусными препаратами.

Ответная реакция со стороны оксидантно-антиоксидантной системы у больных, терапия которых основывалась на применении рибавирина, циклоферона и их комбинации, была одинаковой. Уровень МДА под влиянием исследу-

емых препаратов статистически значимо ($p < 0,001$) снижался как в плазме («Р» группа – 8,1 мкмоль/л; «Р + Ц» группа – 8,7 мкмоль/л; «Ц» группа – 8,0 мкмоль/л), так и в тромбоцитах («Р» группа – 11,0 мкмоль/л; «Р + Ц» группа – 11,0; «Ц» группа – 9,3 мкмоль/л) относительно значений периода разгара (МДА плазмы, тромбоцитов, соответственно, 16,4 мкмоль/л и 24,9 мкмоль/л). Это можно объяснить снижением вирусной нагрузки, под влиянием которой уменьшались процессы ПОЛ.

Одним из ферментов, защищающих клетки от воздействия активных форм кислорода, является каталаза. Она предотвращает накопление перекисей водорода, образующихся при дисмутации супероксидного аниона и при аэробном окислении восстановленных флавопротеидов. В период разгара у наблюдаемых больных отмечалось статистически значимое снижение ее концентрации как в плазме ($153 \pm 13,1$ мкат/л), так и в тромбоцитах ($199 \pm 17,2$ мкат/л) относительно контрольных значений (каталаза плазмы, тромбоцитов, соответственно $310 \pm 20,1$ мкат/л и $266 \pm 15,2$ мкат/л). Динамика уровня каталазы в плазме («Р» группа – $219 \pm 9,2$ мкат/л; «Р + Ц» группа – $222 \pm 14,1$ мкат/л; «Ц» группа – $191 \pm 5,2$ мкат/л) и в тромбоцитах («Р» группа – $205 \pm 9,1$ мкат/л; «Р + Ц» группа – $206 \pm 16,3$ мкат/л; «Ц» группа – $215 \pm 6,1$ мкат/л) была статистически значимо одинаковой во всех группах и не зависела от приема иммуномодулирующих и противовирусных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Одним из решающих факторов в развитии геморрагического синдрома у больных Крымской геморрагической лихорадкой является интенсификация процессов перекисного окисления липидов, развивающаяся в результате уменьшения активности каталазы более чем в 1,5 раза и повышения уровня малонового диальдегида в 12 раз от контрольных значений в тромбоцитах.

2. Основным патогенетическим звеном Крымской геморрагической лихорадки является геморрагический синдром, однако динамика клинической симптоматики не является предиктором его возникновения.

3. Ранними лабораторными предикторами развития геморрагического синдрома являются: снижение тромбокрита в 5 раз, снижение степени агрегации более чем в 5 раз или ее отсутствие относительно контрольных значений.

4. О полной депрессии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза свидетельствуют снижение фактора фон Виллебранда ниже 90 % и отсутствие агрегационной активности тромбоцитов, в результате которой развиваются полостные кровотечения с последующим развитием летального исхода.

5. Применение монотерапии рибавирином способствовало более раннему восстановлению количественно-качественного потенциала тромбоцитов, нежели его сочетание с циклофероном.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Ранней диагностикой развития геморрагического синдрома у больных Крымской геморрагической лихорадкой является снижение уровня тромбокрит-

та в 5 раз, степени агрегации – более чем в 5 раз и активности фактора фон Виллебранда – ниже его активности в плазме-калибраторе.

Одним из показателей потенциала антиоксидантной защиты и критерием возникновения геморрагического синдрома у больных Крымской геморрагической лихорадкой является снижение в тромбоцитах активности каталазы в 1,5 раза относительно контрольных значений.

Рекомендовано у больных Крымской геморрагической лихорадкой проводить этиотропную терапию рибавирином.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Мирекина, Е. В. Сравнительная характеристика функциональной активности тромбоцитов при Крымской геморрагической и Астраханской риккетсиозной лихорадках [Текст] / В. В. Малеев, Е. Н. Лазарева, А. М. Полякова, Х. М. Галимзянов, О. С. Астрина, Е. В. Чурилова (Е. В. Мирекина), Н. Р. Озрокова // Инфекционные болезни. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 51–54.*

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

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

4. Мирекина, Е. В. Значение свободнорадикального окисления в развитии нарушений агрегационной функции тромбоцитов у больных Крымской-Конго геморрагической лихорадкой (ККГЛ) [Текст] / Е. В. Мирекина, Е. Н. Лазарева, Х. М. Галимзянов, А. С. Аракелян, М. М. Хок, Н. Р. Бедлинская, М. А. Бабаева, Р. Т. Саидов, Н. В. Кобченко // Современные аспекты инфекционной патологии : мат-лы научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (г. Астрахань, 13–14 октября 2011 г.). – Астрахань : Изд-во АГМА, 2013. – С. 115–119.

5. Мирекина, Е. В. Изменения со стороны дыхательной системы у больных Крымской-Конго геморрагической лихорадкой [Текст] / Е. В. Мирекина, Е. Н. Лазарева, М. М. Хок, А. С. Аракелян, Н. Р. Бедлинская, М. М. Хок, С. Э. Сирадегян // Современные аспекты инфекционной патологии : мат-лы научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (г. Астрахань, 13–14 октября 2011 г.). – Астрахань : Изд-во АГМА, 2013. – С. 119–121.

6. Мирекина, Е. В. Агрегационная активность тромбоцитов в зависимости от клинических проявлений геморрагического синдрома при Крымской геморрагической лихорадке [Текст] / Е. В. Мирекина, Х. М. Галимзянов, Е. Н. Лаза-

рева, М. М. Хок, М. А. Бабаева // Журнал инфектологии : мат-лы Первого конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (г. Санкт-Петербург, 1–3 декабря 2010 г.). – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 89.

7. Мирекина, Е. В. Влияние циклоферона на функциональную активность тромбоцитов у больных Крымской геморрагической лихорадкой [Текст] / Е. Н. Лазарева, В. А. Кудрявцев, Е. В. Чурилова (Е. В. Мирекина), Н. К. Кабачек, И. Е. Квитковский, Ю. В. Оганесян // Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России: мат-лы III Южно-российской научно-практической конференции с международным участием (г. Ростов-на-Дону – Краснодар – Сочи, 14–15 февраля 2008 г.). – Сочи, 2008. – С. 93–94.

8. Мирекина, Е. В. Состояние дыхательной системы у больных Конго-крымской геморрагической лихорадкой [Текст] / Е. В. Мирекина, Е. Н. Лазарева, М. М. Хок, А. С. Аракелян, Н. Р. Бедлинская, Р. Т. Саидов, С. Э. Сирадегян // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 3. – С. 143. – ISSN 1996-3947.

9. Мирекина, Е. В. Метаболические аспекты влияния витамина С на функциональную активность тромбоцитов у больных Крымско-Конго геморрагической лихорадкой [Текст] / Х. М. Галимзянов, Е. В. Мирекина, Е. Н. Лазарева, М. М. Хок, С. Ж. Неталиева, Е. Б. Тверетинов // Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики : мат-лы IV межрегиональной научно-практической конференции (г. Астрахань, 24–25 сентября 2012 г.). – Астрахань : Изд-во АГМА, 2012. – С. 44.

10. Мирекина, Е. В. Влияние этиотропной терапии на тромбоцитарное звено гемостаза у больных Крымской геморрагической лихорадкой [Текст] / Е. В. Мирекина, Е. Н. Лазарева, В. В. Малеев, Х. М. Галимзянов, М. М. Хок, А. И. Богданова, Е. В. Степанычева // Мат-лы IV ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням (г. Москва, 26–28 марта 2012 г.). – М. : ООО «Издательство «Династия», 2012. – С. 253.

11. Мирекина, Е. В. Перекисное окисление липидов тромбоцитов при Крымской геморрагической лихорадке [Текст] / Е. Н. Лазарева, В. В. Малеев, Х. М. Галимзянов, Е. В. Мирекина, А. В. Буркин, М. А. Бабаева, А. В. Красков // Мат-лы III ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням (г. Москва, 26–30 марта 2011 г.). – М. : ООО «Издательство «Династия», 2011. – С. 205–206.

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

13. Мирекина, Е. В. Влияние окислительного стресса на функциональную активность тромбоцитов у больных Крымской-Конго геморрагической лихорадкой [Текст] / Е. Н. Лазарева, Е. В. Мирекина, М. М. Хок, Н. Р. Бедлинская, Р. С. Аракелян, М. А. Бабаева, С. Э. Сирадегян, Р. Т. Саидов, Н. В. Кобченко

// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 3. – С. 149–150. – ISSN 1996-3955.

14. Мирекина, Е. В. Эпидемиологические особенности Крымской геморрагической лихорадки как критерий ранней диагностики в Астраханской области [Текст] / Е. В. Мирекина // Мат-лы III ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (г. Москва, 26–30 марта 2011 г.). – М. ООО «Издательство «Династия», 2011. – С. 240–241.

15. Мирекина, Е. В. Состояние окислительных процессов и антиоксидантной защиты при Крымской-Конго геморрагической лихорадке [Текст] / Е. Н. Лазарева, В. В. Малеев, Х. М. Галимзянов, Е. В. Мирекина, М. М. Хок, М. А. Бабаева, С. Э. Сирадегян, Р. Т. Саидов, Н. В. Кобченко // Мат-лы V ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (г. Москва, 25–27 марта 2013 г.). – М. : ООО «Издательство «Династия», 2013. – С. 231.

16. Мирекина, Е. В. Геморрагический синдром в клинике Крымской геморрагической лихорадки [Текст] / Л. П. Черенова В. В. Василькова, И. В. Черенов, Т. Е. Аршба, Е. В. Мирекина // Мат-лы V ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням (г. Москва, 25–27 марта 2013 г.). – М. : ООО «Издательство «Династия», 2013. – С. 442.

17. Мирекина, Е. В. Влияние аскорбиновой кислоты на тромбоцитарное звено гемостаза у больных Крымской-Конго геморрагической лихорадкой [Текст] / Е. Н. Лазарева, Е. В. Мирекина, М. М. Хок, М. А. Бабаева, Е. В. Степанычева, Н. Н. Фомина // Современная медицина : актуальные вопросы. – 2014. – № 27. – С. 46–51. – ISSN 2309-3552.

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

*** Статьи в научных журналах, включенных в перечень ВАК РФ**