

Маржохова Асият Руслановна

**ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМА ИНТОКСИКАЦИИ
У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова Министерства образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

НАГОЕВ Беслан Сафарбиевич

Официальные оппоненты:

БОГОМОЛОВ Борис Павлович - Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
научный руководитель по инфекционным болезням ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ,

СУНДУКОВ Александр Вадимович – доктор медицинских наук, профессор
профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « 22 » мая 2015 г. в ____ час. ____ мин. на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а) и на сайте www.crie.ru.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук,
профессор

ГОРЕЛОВ Александр Васильевич

Актуальность проблемы рожи не вызывает сомнений, т.к. рожа, несмотря на большое количество работ, посвященных различным аспектам ее патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики остается одной из наиболее распространенных инфекционных болезней человека (Еровиченков А.А., 2000; Лебедев В.В., Жаров М.А., 2007; Ратникова Л.М., Жамбурчинова А.Н., Лаврентьева Н.В., 2007; Gubennan D., Gilead L.T., Zlotogorski A., et al., 1999 и др.).

В последние годы отмечается рост числа рецидивирующих форм стрептококковых инфекций, среди которых значительный удельный вес имеет рожа (35-45% больных) (Еровиченков А.А., Брико Н.И., Анохина Г.И., 2006; Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я., 2007). В исходе часто рецидивирующей рожи - формирование стойких лимфостазов и приобретенной слоновости, что в свою очередь приводит к инвалидизации больных.

В мире ежегодно переболевает рожей около 100 миллионов человек (Каприн А.Д. с соавт., 2001; Morris A., 2002; Gyrd-Hansen D., 2003). В последние годы частота встречаемости заболевания в России составляет 15-20 случаев на 10000 взрослого населения (Еровиченков А. А., Брико Н.И., Анохина Г.И., 2006; Брико Н.И., Малышев Н.А., Покровский В.И., 2006;).

Для разработки новых методов профилактики и лечения рожи, предупреждения ее рецидивирования необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов ее развития, факторов, влияющих на тяжесть течения этого заболевания, на формирование рецидивирующих форм, осложнений и неблагоприятного исхода.

Одним из звеньев патогенеза рожи является развитие синдрома эндогенной интоксикации. В последние годы маркерами эндогенной интоксикации стали считать низко- и средномолекулярные белки (ВН и СММ), а также их белковая составляющая – олигопептиды (ОП). К числу ВН и СММ и ОП относят эндогенные компоненты, молекулярная масса которых составляла 500-2000 дальтон (Беляков Н.А., Малахова М.Я., 1994).

При любой патологии и любом неблагоприятном воздействии на организм активируются процессы свободнорадикального окисления, что также приводит к накоплению токсических веществ, которые относят к эндотоксинам. Повышение в сыворотке крови содержания продуктов ПОЛ является неспецифическим тестом эндотоксикоза (Вельдер Е.А., Аверьянова Н.И., Аксенова В.М., Иванова Н.В., 2000; Юдакова О.В., Григорьев Е.В., 2004). Для диагностики липоперекисной патологии необходимо определять в крови больных не только содержание продуктов перекисного окисления липидов, но также показателей антиоксидантной защиты организма (Камышников В.С., 2009; Vasaga H.S., 1990; Baker C.H., 1994).

Активация макрофагов при микробной агрессии приводит к высвобождению простагландинов (ПГ) и их метаболитов; интерлейкина-1, фактора некроза опухолей (ФНО) и др. Последний, являясь ключевым фактором в воспалительной реакции и иммунологическом ответе стимулирует синтез других пептидов, которые играют существенную роль в патогенезе

токсических и септических состояний и нередко определяют исход патологического процесса (Абидов М.Т., 2002; Хаитов Р.М., 2001; Beutler B. and Grau G., 1993; Spengler R.N. et al., 1994).

В настоящее время в литературе нет исчерпывающих сведений о накоплении ВН и СММ и ОП и их распределении в биологических жидкостях организма, а также накоплении недоокисленных продуктов ПОЛ, уровня ФНО- α при роже в зависимости от периода заболевания, кратности течения, наличия неблагоприятного преморбидного фона и осложнений.

Цель работы Совершенствование диагностики и оптимизация терапии больных рожей на основе изучения маркеров эндогенной интоксикации в различных биологических средах организма.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние ВН и СММ и олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче в зависимости от стадии и формы рожи, наличия сопутствующих заболеваний.
2. Изучить показатели активизации перекисного окисления липидов в динамике рожи (МДА, ФНО- α).
3. Определить уровень церулоплазмينا в крови больных рожей, как показателя антиоксидантной защиты.
4. Выделить стадии эндогенной интоксикации в течении заболевания рожей путем расчета коэффициентов интоксикации, изучить прогностическое значение интегрального индекса интоксикации (ИИ).
5. Оценить эффективность применения препарата галавит в комплексной терапии больных рожей.

Научная новизна. Впервые проведено исследование динамики веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов при роже одновременно в нескольких биологических средах организма, что впервые дало возможность изучить не только накопление токсических веществ, но и распределение их между биологическими средами организма больных рожей и позволило выделить стадии эндогенной интоксикации и оценить функции детоксикационных органов и их значение в выведении токсических веществ с мочой. Впервые вычислены коэффициенты интоксикации при роже и выделены стадии эндогенной интоксикации, вычислен индекс эндогенной интоксикации, который может быть использован для прогноза течения болезни.

Показана связь активации процессов перекисного окисления липидов биологических мембран, ФНО- α и состояния антиоксидантной защиты с накоплением токсических веществ в организме при роже.

Выявлена зависимость изученных показателей от стадии и степени тяжести рожи, варианта течения, наличия неблагоприятного преморбидного фона и осложнений.

Доказана эффективность назначения препарата галавит в комплексном лечении больных со среднетяжелым и тяжелым течением рожи.

Практическая значимость работы. Показано диагностическое и прогностическое значение изученных показателей в определении степени тяжести, кратности течения заболевания, эффективности проводимого лечения. Предложен объективный метод оценки стадии эндогенной интоксикации с использованием вычисления коэффициентов и индекса интоксикации.

Доказана эффективность комбинированной терапии с включением антиоксидантного и противовоспалительного препарата галавит при лечении и средне- и тяжелых форм рожи.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В биологических жидкостях больных рожей происходит накопление и распределение в биологических жидкостях организма веществ низкой и средней молекулярной массы и их белковой составляющей – олигопептидов, обуславливающих развитие синдрома интоксикации.
2. В плазме крови при роже происходит повышение содержания МДА, как показателя активизации процессов перекисного окисления биологических мембран и снижение концентрации антиоксиданта ЦП, что приводит к накоплению недоокисленных токсических продуктов в организме.
3. При роже происходит повышение уровня ФНО- α , провоспалительного цитокина, играющего значительную роль в развитии интоксикационного синдрома.
4. Уровень изученных показателей можно использовать в качестве дополнительного критерия тяжести процесса, прогноза развития рецидивов, а также в качестве критерия полноты выздоровления и эффективности методов лечения.
5. Иммуномодулирующий и антиоксидантный препарат галавит способствует более быстрой нормализации уровня изученных показателей и снижению синдрома интоксикации у больных рожей.

Внедрение в практику. Результаты диссертационной работы доложены на многих научно-практических конференциях, симпозиумах и широко опубликованы в печати. Материалы диссертационной работы внедрены в практику работы Кабардино-Балкарского центра инфекционных болезней МЗ КБР (изданы практические рекомендации для врачей по применению препарата Галавит при роже) и используются в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней и эпидемиологии и микробиологии и иммунологии Кабардино-Балкарского госуниверситета при изучении тем: «Рожа», «Инфекция и инфекционный процесс», «Неспецифическая резистентность и иммунитет», «Цитокины и воспаление».

Апробация диссертационного материала. По материалам диссертационной работы опубликовано 21 научная работа, из них 4 - в журналах, рекомендованных ВАК. Основные

положения диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных итоговых конференциях Кабардино-Балкарского госуниверситета (Нальчик, 2009 - 2014г.г.); на заседаниях научной ассоциации инфекционистов КБР (Нальчик, 2009-2014г.г.); на Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням (Москва, 2011-2014г.г.), на Международной научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Перспектива – 2009» (Приэльбрусье, 2009г.); на Российской научно-практической конференции, посвященной 75-летию кафедры инфекционных болезней им. акад. Г.П.Руднева (Махачкала, 2010г.); на Научно-практической конференции, посвященной 45-летию медицинского факультета КБГУ «Достижения медицинской науки - практическому здравоохранению» (Нальчик, 2011г.); на 7-й, 8-й и 9-й научно-практических конференциях Южного федерального округа с международным участием (Краснодар, 2012, 2013, 2014г.г.); на 4-й Международной научной конференции «Инновации в современной медицине», Нальчик, 2012г.; на 17 Российской научно-практической конференции, посвященной 80-летию Дагестанской Государственной медицинской академии «Инфекционные болезни: актуальные вопросы в клинике и эксперименте», Махачкала, 2012г.; на Юбилейной научно-практической конференции СКФО «Актуальные теоритические и практические вопросы инфекционной патологии Северо-Кавказского региона», Нальчик, 2014г.

Личный вклад автора Автором подготовлен аналитический обзор зарубежных и отечественных источников, проводилось наблюдение и лечение больных, многие методики осуществлялись собственноручно, проводилась статистическая обработка полученных результатов, анализ и интерпретация данных, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста и содержит: введение, 4 главы, заключение, выводы и указатель литературы, включающий 188 отечественных и 88 иностранных авторов. Иллюстрации представлены 47 таблицами, 38 рисунками и 6 выписками из клинических наблюдений.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 152 больных с различными формами рожистого воспаления в возрасте от 26 до 72 лет. Все больные лечились в Республиканском Центре по борьбе со СПИД и ИЗ г. Нальчика в 2010 – 2014гг.

Пик заболеваемости приходился на летне-осенние месяцы (июнь-сентябрь). Среднее пребывание в стационаре составило 12 койко-дней.

Женщин было 87 (57%) больных, мужчин- 65 (43%). При этом преобладали лица зрелого и пожилого возраста. В возрастном аспекте большинство больных было трудоспособного возраста – от 41 до 60 лет, на втором месте – пенсионеры. По социальной принадлежности больные распределились следующим образом: лица, деятельность которых связана с

физическим трудом – 53 (около 35%), служащие – 30 (около 20%), пенсионеры – 54 человека (около 36%), остальные - учащиеся, не работающие, военнослужащие.

Клинический диагноз заболевания устанавливался согласно общепринятой классификации В.Л.Черкасова (1996). Острое течение (первичная и повторная рожа) заболевания наблюдалось у 68 больных, что составило почти 45% от общего количества больных, у остальных - хроническая (ранние частые рецидивы).

У 27 пациентов заболевание протекало в легкой форме (из них у 17 диагностирована острая форма, а у 10- хроническая), у 38– в тяжелой (из них у 9 – острая форма, а у 29 – хроническая), у остальных – 87 в среднетяжелой форме (у 42 –острая форма, а у 45- хроническая). Очевидно, что среди острых форм рожи легкое течение регистрировалось чаще, а среди тяжелых – хроническое.

У 62 больных имелась эритематозная форма рожи, у 61 – эритематозно-буллезная, у 17 – эритематозно-геморрагическая, у 12 – буллезно-геморрагическая. У большинства больных местный очаг локализовался на нижних конечностях – у 113 больных (74%), реже на лице – у 30 больных, значительно реже (у 3 больных) отмечена другая локализация местного процесса (живот, грудь). У 6 больных рожа верхних конечностей возникала на фоне послеоперационного лимфостаза руки у женщин, перенесших мастэктомию. У подавляющего большинства больных наблюдалась локализованная форма рожи, распространенная форма диагностирована у 5 больных, метастатическая рожа – у 1 больного.

У 104 больных имелся неблагоприятный преморбидный фон (сахарный диабет, нарушение лимфо- и кровообращения, алкоголизм, микотическое поражение стоп, трофические язвы, обострение сопутствующей бактериальной инфекции, в том числе ЛОР-органов и др.).

28 больным на фоне стандартной терапии (антибактериальная, дезинтоксикационная, симптоматическая и т.д.) назначали антиоксидантный препарат Галавит внутримышечно.

Для выполнения поставленных задач использовались следующие методы исследования:

1. Определяли содержание ВН и СММ в биологических жидкостях организма (плазма крови, эритроциты, моча) по методу М.Я. Малаховой (1995) в модификации О.Л. Гребневой с соавт. (2006);
2. Проводили определение уровня олигопептидов в биологических жидкостях организма по методу Лоури (Lowry O.N. et all., 1951);
3. Активность процесса перекисного окисления липидов оценивали по уровню содержания малонового диальдигида (ТБК – активных продуктов) в сыворотке крови по методу Ushima M. (1978) в реакции с тиобарбитуровой кислотой;
4. Упрופןь непрямого антиоксиданта церулоплазмينا в сыворотке крови определяли методом Равина (1956);

5. Проводили вычисление коэффициентов интоксикации K1, K2, K3 и интегрального индекса эндогенной интоксикации;
6. Определение фактора некроза опухолей человека альфа (ФНО) проводили при помощи набора реагентов ProConTNF- α , производства ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург.

Все больные были обследованы в периоде разгара заболевания (при поступлении), угасания клинических симптомов (на 5–6-й день пребывания в стационаре) и ранней реконвалесценции, а часть больных – через 3-4 недели после выписки из стационара – в периоде поздней реконвалесценции. Статистический анализ проводился при помощи программ ExcellMSOffice и «Statistica 6.0». При применении пакета прикладных программ Statistica» в первую очередь определялся характер распределения переменных с использованием критерия Шапиро-Уилкса: нормальному распределению соответствовало – $p > 0,05$.

Данные в работе представлены в случае нормального распределения в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего значения ($X \pm m$), а также стандартного отклонения ($\pm S$). Для параметрических переменных статистическая значимость различий вычислялась и использованием Т-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Для парных взаимодействий признаков использовался корреляционный анализ и определялся линейный коэффициент корреляции Пирсона (r). В качестве уровня статистической значимости было принято $p < 0,05$. У части больных проводили расчет отношения шансов для оценки прогностического значения интегрального индекса интоксикации в развитии рецидивов.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Уровень веществ низкой и средней молекулярной массы в биологических жидкостях у больных различными формами рожи. Эндогенная интоксикация может быть специфична по иницирующим факторам, но всегда универсальна по мере развития аутоагрессии (Бородин Ю.И., Лобарский М.С., Наров Ю.В. и др., 2004). В последние годы маркерами эндогенной интоксикации стали считать вещества низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ), а также их белковую составляющую – олигопептиды (Малахова М.Я. , 2000).

В ходе проведенных исследований выявлено, что концентрация ВН и СММ была в среднем достоверно максимально повышена по отношению к здоровым в периоде разгара заболевания у обследованных больных в плазме крови, эритроцитах и моче. При этом уровень ВН и СММ был в среднем выше соответствующих норм в плазме в 1,4; в эритроцитах в 1,3, а в моче – в 1,8 раз (табл.1). В периоде угасания клинических симптомов, параллельно улучшению общего состояния, уменьшению симптомов интоксикации, нормализации температуры, уменьшению местных проявлений эти показатели снижались и в периоде ранней реконвалесценции возвращались к норме в эритроцитах и моче. Уровень ВН и СММ в плазме

крови нормализовался лишь в периоде поздней реконвалесценции (через 3-4 недели после выписки)(табл.1).

Более поздняя нормализация содержания ВН и СММ в плазме крови, по-видимому, связана с тем, что этот показатель является более чувствительным и характеризует незавершенность патологического процесса в периоде ранней реконвалесценции. Т.о. уровень ВН и СММ в плазме крови является наиболее информативным показателем. Однако лишь определение уровня токсических веществ в различных биологических средах дает полную картину их накопления, выведения, а в некоторых случаях и задержки в организме.

Была обнаружена зависимость изученных показателей от тяжести течения заболевания. Более выраженные изменения уровня ВН и СММ наблюдались при тяжелом, а наименее – при легком течении рожи в плазме крови, эритроцитах и моче. При легком течении рожи в остром периоде наблюдалось накопление токсических веществ во всех исследованных средах организма с максимальным подъемом полученных значений для этой группы больных в этом периоде (в плазме - $11,1 \pm 0,19$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$, в эритроцитах- $22,1 \pm 0,34$ усл.ед. ; $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$, в моче- $44,0 \pm 0,21$ усл.ед. ; $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$). В среднем полученные показатели были достоверно ниже по сравнению с аналогичным периодом у больных со среднетяжелым течением. В периоде угасания клинических симптомов у больных с легким течением рожи наблюдалось возвращение к норме концентрации ВН и СММ в эритроцитах и моче, а в плазме крови оставалась достоверно выше по сравнению со здоровыми (в плазме - $10,4 \pm 0,21$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$, в эритроцитах- $19,2 \pm 0,32$ усл.ед.; $P > 0,05$, $P_2 < 0,001$, в моче - $32,2 \pm 0,2$ усл.ед.; $P > 0,05$, $P_2 < 0,001$). Нормализация данного показателя в плазме крови у этих больных происходила в периоде ранней реконвалесценции ($8,9 \pm 0,24$ усл.ед.; $P > 0,05$, $P_2 < 0,001$).

У группы больных со среднетяжелым течением заболевания наблюдалась аналогичная динамика изучаемого показателя с максимальным подъемом в остром периоде и нормализацией в периоде ранней реконвалесценции во всех исследуемых жидкостях организма, кроме плазмы крови, где нормализация происходила лишь в периоде поздней реконвалесценции. У больных с тяжелым течением в периоде разгара заболевания уровень ВН и СММ в плазме крови в среднем в 1,8 раз превышал нормальные показатели ($16,7 \pm 0,26$ усл.ед. , $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$), концентрация ВН и СММ эритроцитов была выше нормы в среднем в 1,4 раза ($26,7 \pm 0,34$ усл.ед., $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$), а в моче в среднем – в 1,9 раз ($56,2 \pm 0,67$ усл.ед., $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$). При этом полученные средние показатели достоверно отличались от таковых при среднетяжелом течении – были выше. В периоде угасания клинических симптомов происходило уменьшение содержания токсических веществ во всех исследованных жидкостях организма (в плазме - $13,8 \pm 0,28$ усл.ед. ; $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$, в эритроцитах - $23,2 \pm 0,35$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$; в моче - $46,5 \pm 0,6$ усл.ед., $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$). В периоде ранней

реконвалесценции при тяжелом течении заболевания нормализация уровня ВН и СММ происходила лишь в эритроцитах, а в плазме крови и моче – изучаемый показатель в среднем оставался достоверно выше, чем у здоровых (в плазме - $10,8 \pm 0,15$ усл.ед. ; $P < 0,001$, $P_2 < 0,01$, в эритроцитах - $19,1 \pm 0,4$ усл.ед.; $P > 0,05$, $P_2 > 0,05$, в моче - $31,8 \pm 0,36$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$) и у большинства возвращался к нормальным значениям только в периоде поздней реконвалесценции. У 7 человек с тяжелой рожей, имевших обострение хронической патологией почек содержание в плазме крови ВН и СММ оставалось выше показателей здоровых и в периоде поздней реконвалесценции.

Таблица 1

Содержание ВН и СММ и ОП в биологических жидкостях организма у больных рожей в зависимости от периода заболевания

Исслед. показатель	Период исслед.	N	Плазма крови (X ±m)	Эритроциты (X ±m)	Моча (X ±m)
ВН и СММ (усл.ед.)	З.	30	$9,3 \pm 0,31$	$18,9 \pm 0,30$	$30,2 \pm 0,25$
	I	112	$13,4 \pm 0,19$ $P < 0,001$	$24,3 \pm 0,2$ $< 0,001$	$55,2 \pm 0,7$ $< 0,001$
	II	112	$11,8 \pm 0,14$ $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$	$21,7 \pm 0,21$ $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$	$43,4 \pm 0,62$ $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$
	III	104	$10,2 \pm 0,14$ $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$	$19,1 \pm 0,32$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,001$	$31,1 \pm 0,3$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,001$
	IV	26	$9,1 \pm 0,28$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,001$	$19,2 \pm 0,31$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$	$29,7 \pm 0,31$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$
ОП (г/л)	З.	30	$0,31 \pm 0,005$	$0,66 \pm 0,014$	$3,9 \pm 0,09$
	I	112	$0,67 \pm 0,011$ $P < 0,001$	$0,81 \pm 0,012$ $P < 0,001$	$6,8 \pm 0,01$ $P < 0,001$
	II	112	$0,51 \pm 0,01$ $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$	$0,72 \pm 0,012$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,01$	$5,7 \pm 0,013$ $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$
	III	104	$0,44 \pm 0,008$ $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$	$0,65 \pm 0,011$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,01$	$4,2 \pm 0,014$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,001$
	IV	26	$0,28 \pm 0,01$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,001$	$0,63 \pm 0,013$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$	$3,8 \pm 0,011$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$

Примечание: здесь и в последующих таблицах и тексте - З – здоровые (контроль); периоды исследования соответствуют: I- разгару; II – угасанию клинических симптомов; III - ранней реконвалесценции; IV – поздней реконвалесценции; P – достоверность различий по отношению к здоровым; P1- достоверность различий по отношению к предыдущему периоду; P2 – по отношению к среднетяжелому течению; P3 – достоверность различий по отношению к соответствующему периоду при острой форме заболевания; P4 – достоверность различий по отношению к соответствующему периоду при наличии сопутствующей патологии; P5 – достоверность различий по отношению к соответствующему периоду группы больных, не получавших галавит; P6- достоверность различий по отношению к соответствующему периоду у больных рожей без осложнений.

Изучали зависимость содержания веществ низкой и средней молекулярной массы от кратности течения заболевания - сравнивали уровень ВН и СММ в биологических средах

организма в 2 группах больных: с острым течением заболевания (первичная рожа и повторная, согласно использованной классификации) и хроническим (ранние частые рецидивы). В проведенных исследованиях было обнаружено, что уровень ВН и СММ зависел от кратности течения заболевания в периоде разгара клинических симптомов, когда во всех исследованных жидкостях обнаруживалась достоверная разница между сравниваемыми показателями двух групп. При этом достоверно более высокие показатели определялись в группе больных с частыми ранними рецидивами (хроническая рожа) по сравнению с показателем у больных с острыми формами рожи (в плазме $-15,1 \pm 0,21$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_3 < 0,001$, в эритроцитах $-26,2 \pm 0,35$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_3 < 0,001$, в моче $-56,6 \pm 0,46$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_3 < 0,001$).

В периоде угасания клинических симптомов содержание токсических веществ в плазме крови и моче также было достоверно выше в группе больных с хроническим течением заболевания (в плазме $-11,1 \pm 0,3$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_3 < 0,001$, в эритроцитах $-22,4 \pm 0,53$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_3 > 0,05$, в моче $-42,6 \pm 0,52$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_3 < 0,001$). В периодах ранней и поздней реконвалесценции средний уровень ВН и СММ в исследованных жидкостях в двух изученных группах не имел достоверных отличий и демонстрировал описанную выше динамику.

У больных, у которых рожа развилась на фоне неблагоприятного преморбидного фона (наличие обострения сопутствующей хронической инфекции, сахарного диабета, хронического алкоголизма и т.д.) уровень ВН и СММ в остром периоде заболевания в плазме крови, эритроцитах и моче в среднем был максимально увеличен и достоверно выше соответствующих показателей у больных без сопутствующей патологии (в плазме $-15,7 \pm 0,23$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_4 < 0,001$, в эритроцитах $-26,1 \pm 0,31$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_4 < 0,001$, в моче $-56,1 \pm 0,45$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_4 < 0,001$). В периоде угасания клинических симптомов сохранялась достоверная разница между соответствующими показателями у этих двух групп больных.

В периоде ранней реконвалесценции уровень ВН и СММ в эритроцитах возвращался к норме ($19,1 \pm 0,4$ усл.ед.; $P > 0,05$, $P_4 > 0,05$), когда в плазме крови и моче – оставался достоверно выше в группе больных с наличием неблагоприятного преморбидного фона (в плазме $-11,2 \pm 0,15$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_4 < 0,001$, в моче $-32,5 \pm 0,32$ усл.ед.; $P > 0,05$, $P_4 < 0,001$). В периоде поздней реконвалесценции уровень изученных показателей возвращался к нормальным значениям в моче, а в плазме крови оставался достоверно выше у больных с сопутствующими заболеваниями по сравнению с больными без таковых. Таким образом, возвращение к норме изученных показателей у больных с неблагоприятным преморбидным фоном происходило медленнее и в более поздние сроки.

У больных, у которых развились осложнения (флегмоны, лимфангиты, лимфадениты) уровни ВН и СММ в плазме крови, эритроцитах и моче в остром периоде оказался достоверно выше, чем у больных без осложнений (ВН и СММ в плазме крови $-17,2 \pm 0,32$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_5 < 0,001$; ВН и СММ в эритроцитах $-27,3 \pm 0,28$ усл.ед.; $P < 0,001$, $P_5 < 0,001$; ВН и СММ в моче

– $55,9 \pm 0,18$ усл.ед. , $P < 0,001$, $P_5 < 0,001$), при этом возвращение к норме изученных показателей у таких больных происходило в более поздние сроки.

При сравнении уровня ВН и СММ в плазме крови, эритроцитах и моче больных рожей в зависимости от формы заболевания (эритематозная форма, эритематозно-буллезная и геморрагические формы: эритематозно-геморрагическая и буллезно-геморрагическая) достоверных различий между этими группами во всех периодах обнаружено не было (например, в периоде разгара в плазме крови - $13,2 \pm 0,22$ усл.ед. при эритематозной форме; $12,6 \pm 0,18$ усл.ед. при эритематозно-буллезной и $13,7 \pm 0,24$ усл.ед. при геморрагических формах; в эритроцитах – соответственно $24 \pm 0,31$ усл.ед.; $24,8 \pm 0,42$ усл.ед.; $23,7 \pm 0,36$ усл.ед.; в моче – $53,5 \pm 0,38$ усл.ед. ; $55,0 \pm 0,41$ усл.ед. ; $55,4 \pm 0,48$ усл.ед.). Была выявлена корреляционная связь между уровнем ВН и СММ и клиническими показателями (табл.2).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между показателями ВН и СММ в биологических жидкостях организма и клиничко-лабораторными показателями

Показатели	Плазма крови	Эритроциты	Моча
Период исследования	0,68*	0,72*	0,94*
Степень тяжести	0,88*	0,65*	0,68*
Формы заболевания	0,61	0,55	0,22
Наличие сопутствующей патологии	0,84*	0,66*	0,91*

* - достоверные отличия в показателях ($p < 0,05$)

Были построены и изучены спектрограммы плазмы крови, эритроцитов и мочи некоторых из обследованных больных с рожей. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением рожи в остром периоде в плазме крови наблюдалось смещение максимума экстинкций с длины волны 282 к 278 и 274, что свидетельствует о повышенном поступлении продуктов микробной жизнедеятельности в плазму (Малахова М.Я., 1995).

У больных с тяжелым течением заболевания была подсчитана величина катаболического пула ВН и СММ в плазме крови, равная сумме экстинкций в интервале длин волн от 238 нм до 258 нм, умноженной на шаг длины волны, т.к. в этом интервале длин волн регистрируются максимальные поглощения спектра веществ преимущественно катаболического происхождения. В этой группе больных величина катаболического пула ВН и СММ в плазме крови достигала $16,2 \pm 0,23$ усл. ед., что превышало нормальные показатели более, чем в 2 раза.

Кривые спектрограмм содержания ВН и СММ в эритроцитах у больных рожей тем выше, чем тяжелее состояние больных. На спектрограмме мочи наблюдалось повышение кривых, характеризующих содержание ВН и СММ у больных рожей по сравнению со здоровыми. У больных с тяжелым течением заболевания на кривой наблюдалось снижение второго горба со сглаживаем провала в середине.

Итак, повышение содержания в плазме крови, эритроцитах и моче ВН и СММ у больных рожей зависели от периода заболевания, степени тяжести и кратности заболевания, а также от

наличия обострения сопутствующих заболеваний и осложнений, но не зависели от клинической формы рожи. Смещение максимального значения экстинкции плазмы крови при тяжелом течении заболевания с 282 на 278 свидетельствовало о повышенном поступлении продуктов микробной жизнедеятельности в плазму. При этом величина катаболического пула у этой группы больных превышала нормальные значения в 2 раза. Все это подтверждает важное значение накопления токсических продуктов экзогенного и эндогенного происхождения в биологических жидкостях организма в патогенезе рожи. Таким образом, уровень ВН и СММ может служить критерием степени тяжести и полноты выздоровления.

Содержание олигопептидов в биологических жидкостях больных различными формами рожи. Олигопептиды - это белковая составляющая токсических веществ экзогенной и эндогенной природы, накапливающихся в организме при патологических состояниях (веществ низкой и средней молекулярной массы). Если ВН и СММ имеют молекулярную массу от 500 до 5000 Д, то олигопептиды – 10-15 кД. Известно, что олигопептиды (кислоторастворимые пептиды) необходимо рассматривать как один из конечных продуктов окислительной модификации белков (Дубинина Е.Е., 2006).

В периоде разгара было обнаружено наибольшее, в среднем почти в 2 раза, в сравнении с нормой, увеличение уровня ОП в плазме крови, в 1,2 - в эритроцитах и в 1,7 раз в моче. Лишь у небольшой части больных уровень ОП в этом периоде оказался близок к показателям у здоровых. В периоде угасания клинических симптомов, параллельно улучшению состояния больных, уровень ОП снижался во всех средах, но оставался достоверно выше нормы (табл.1). В периоде ранней реконвалесценции в среднем происходило возвращение к норме изучаемого показателя в эритроцитах и в моче, тогда как в плазме крови он оставался достоверно выше, чем у здоровых. В плазме крови уровень Оп нормализовался в периоде поздней реконвалесценции (табл. 1).

В результате дальнейших исследований было обнаружено, что концентрация олигопептидов также зависит от тяжести течения заболевания. Максимальный подъем концентрации ОП в периоде разгара наблюдался при тяжелом течении рожи во всех исследованных жидкостях организма (в плазме $0,78 \pm 0,021$ г/л; $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$, в эритроцитах - $0,87 \pm 0,03$ г/л; $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$, в моче - $7,8 \pm 0,03$ г/л; $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$), а минимальный - при легком (в плазме - $0,44 \pm 0,023$ г/л; $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$, в эритроцитах $0,74 \pm 0,04$ г/л; $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$, в моче - $4,6 \pm 0,4$ г/л; $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$). При этом исследуемые показатели при легком течении были достоверно ниже, а при тяжелом – достоверно выше показателей при среднетяжелом течении заболевания в этом периоде.

У больных с легким течением заболевания в периоде угасания клинических симптомов наблюдалась нормализация уровня олигопептидов в эритроцитах и моче. В плазме крови изучаемый показатель нормализовался к периоду ранней реконвалесценции. У больных со

среднетяжелым течением рожи нормализация уровня ОП происходила в периоде ранней реконвалесценции в эритроцитах и моче, а в плазме крови в периоде поздней реконвалесценции. При тяжелом течении заболевания нормализация уровня ОП в эритроцитах происходила в периоде ранней реконвалесценции, тогда как в плазме крови и моче лишь в периоде поздней реконвалесценции.

У больных с хроническим рецидивирующим течением рожи уровень ОП в периоде разгара в среднем был достоверно выше, чем в группе больных с острыми формами заболевания. Уровень ОП у больных с наличием неблагоприятного преморбидного фона (обострения сопутствующей хронической инфекции, сахарного диабета, хронического алкоголизма и др.) был достоверно выше в плазме крови, эритроцитах и моче по сравнению с больными без сопутствующей патологии и также нормализовался в более поздние сроки.

У больных с осложненным течением рожи (флегмоны, лимфангиты, лимфадениты) уровень ОП в плазме крови, эритроцитах и моче в остром периоде оказался достоверно выше, чем у больных без осложнений (ОП в плазме крови – $0,87 \pm 0,03$ г/л, $P < 0,001$, $P_5 < 0,001$; ОП в эритроцитах – $0,92 \pm 0,021$ г/л, $P < 0,001$, $P_5 < 0,001$; ОП в моче – $7,5 \pm 0,14$ г/л, $P < 0,001$, $P_5 < 0,001$).

При сравнении уровня олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче больных рожей в зависимости от формы заболевания (эритематозная форма, эритематозно-буллезная и геморрагическая формы) достоверных различий между этими группами во всех периодах обнаружено не было.

28 больным со среднетяжелым и тяжелым течением рожи, с эритематозной и эритематозно-буллезной формами заболевания на фоне общепринятой терапии назначали препарат галавит, обладающий противовоспалительным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием. Перед применением препарат разводили в 2 мл воды для инъекций или 0,9% р-ре натрия хлорида. Вводили по 200 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, затем по 200 мг через день. Курс в среднем составлял 10 инъекций.

Для выяснения эффективности препарата сравнивались 2 группы больных: получавшие на фоне базисной терапии галавит (опытная группа) и не получавшие галавит (соответствовавшие опытной группе по полу, возрасту и диагнозу) – контрольная группа. В результате клинических наблюдений мы отметили сокращение длительности проявлений интоксикации (головная боль, лихорадка, снижение аппетита и др.) на 2-3 дня, местных проявлений – на 3-4 дня у больных, получавших галавит по сравнению с контрольной группой. Ускорились репаративные процессы в местном очаге, уменьшилась длительность пребывания больных в стационаре. Вместе с этим, содержание ВН и СММ и олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче снижалось в более ранние сроки (табл.3).

Итак, проведенные исследования показали высокую эффективность применения в комплексной терапии среднетяжелых и тяжелых форм рожи препарата галавит, который не

только показал хороший терапевтический эффект, но и заметно повлиял на содержание в биологических средах наблюдавшихся больных ВН и СММ и ОП, уменьшив проявления эндотоксикоза.

Таблица 3

Содержание ВН и СММ и ОП в биологических жидкостях организма у больных рожей, получавших галавит и больных контрольной группы

Исслед. показатель	Сравниваемые группы	Период исслед.	N	Плазма крови (X ±m)	Эритроциты (X ±m)	Моча (X ±m)	
ВН и СММ (усл.ед.)	Больные контрольной группы	З.	30	9,3±0,31	18,9±0,30	30,2±0,25	
		I	20	13,7±0,21 P<0,001	24,8±0,28 P<0,001	56,1 ±0,37 P<0,001	
		II	20	11,9±0,3 P<0,001	23,4 ±0,34 P<0,01	44,3±0,36 P<0,001	
		III	20	10,8±0,26 P<0,001	18,4±0,28 P>0,05	29,6±0,22 P>0,05	
		IV	6	8,6±0,31 P>0,05	18,6±0,3 P>0,05	30,8±0,31 P>0,05	
	Больные опытной группы	I	23	13,1±0,23 P<0,001 P5>0,05	25,1±0,33 P<0,001 P5>0,05	54,8±0,33 P<0,001 P5>0,05	
		II	23	10,3±0,16 P<0,001 P5<0,001	21,3±0,31 P<0,001 P5<0,001	38,1±0,27 P<0,001 P5<0,001	
		III	23	9,1±0,15 P>0,05 P5<0,001	18,7±0,42 P>0,05 P5>0,05	31,1±0,33 P>0,05 P5>0,05	
		IV	8	9,1±0,28 P>0,05 P5>0,05	19,1±0,33 P>0,05 P5>0,05	30,8±0,37 P>0,05 P5>0,05	
	ОП (г/л)	Больные контрольной группы	З.	30	0,31±0,005	0,66±0,014	3,9±0,09
			I	20	0,64±0,09 P<0,001	0,86±0,023 P<0,001	6,9±0,26 P<0,001
			II	20	0,58 ±0,013 P<0,001	0,74 ±0,031 P<0,001	5,9±0,22 P<0,001
III			20	0,48±0,008 P<0,001	0,63±0,024 P>0,05	5,1±0,21 P<0,001	
IV			6	0,29±0,01 P>0,05	0,61±0,019 P>0,05	4,1±0,31 P>0,05	
Больные опытной группы		I	23	0,7±0,013 P<0,001 P5>0,05	0,8±0,032 P<0,001 P5>0,05	7,±0,21 P<0,001 P5>0,05	
		II	23	0,42±0,017 P<0,001 P5<0,001	0,67±0,035 P>0,05 P5>0,05	5,1±0,28 P<0,001 P5>0,05	
		III	23	0,36 ±0,011 P>0,05 P5<0,001	0,65±0,025 P>0,05 P5>0,05	3,3±0,15 P>0,05 P5<0,001	
		IV	8	0,3±0,016 P>0,05 P5>0,05	0,61±0,02 P>0,05 P5>0,05	3,7±0,3 P>0,05 P5>0,05	

Определение ИИ и стадий эндогенной интоксикации у больных различными формами рожи. ИИ был максимально повышен в периоде разгара заболевания у обследованных больных (26,4±0,18 усл.ед; P<0,001), снижался в периоде угасания (17,6±0,31 усл.ед.; P<0,001, P1 <0,001, был в среднем близок к показателю у здоровых (<0,05) в периоде

ранней ($16,0 \pm 0,24$ усл.ед.) и возвращался к норме в периоде поздней реконвалесценции ($15,5 \pm 0,22$ усл.ед.; $P > 0,05$, $P_1 > 0,05$). Однако, у больных с тяжелым течением заболевания, у которых был неблагоприятный преморбидный фон и хроническое рецидивирующее течение рожи ИИ в периоде ранней реконвалесценции был достоверно выше показателя у здоровых ($19,5 \pm 0,23$ усл.ед.; $P < 0,001$) и только спустя 1 месяц после выписки из стационара приходил к норме.

Было подсчитано отношение шансов для того, чтобы оценить частоту воздействия такого фактора, как повышение значения ИИ у больных рожей в периоде ранней реконвалесценции, как фактора риска для развития последующего рецидивирования. С этой целью под наблюдением находились 48 человек после выписки из стационара в течение 2 лет. У всех этих больных была диагностирована первичная рожа различной локализации и форм. Из них у 21 больного ИИ не приходил к норме в периоде ранней реконвалесценции (в 3-м периоде), а у 27 больных ИИ в этом периоде не отличался от показателя у здоровых. Было подтверждено, что повышение уровня ИИ в периоде ранней реконвалесценции является фактором риска (или неблагоприятным прогностическим фактором) относительно развития рецидивов заболевания.

Для характеристики закономерных фаз развития эндогенной интоксикации, заключающихся в количественном нарастании и перераспределении ВН и СММ между плазмой и эритроцитами и выведении их с мочой у части больных определяли коэффициенты интоксикации К1, К2 и К3. Было установлено, что у подавляющего большинства больных в остром периоде заболевания коэффициенты К1, К2 и К3 были близки к норме (К1 - $0,49 \pm 0,006$ усл.ед., $P > 0,05$; К2 - $1,4 \pm 0,05$ усл.ед., $P > 0,05$; К3 - $4,5 \pm 0,07$ усл.ед., $P > 0,05$), то есть наблюдалась 2 стадия эндогенной интоксикации, когда на фоне выраженных симптомов рожи (лихорадка, симптомы интоксикации, изменения в местном очаге) происходило параллельное накопление токсических веществ во всех исследованных жидкостях (уровень ВН и СММ и ОП в плазме крови, эритроцитах и моче был максимально повышен).

В периоде угасания клинических симптомов (когда уже мобилизованы все детоксикационные силы организма) мы наблюдаем 1 стадию эндогенной интоксикации - повышение уровня ВН и СММ и ОП во всех исследованных жидкостях, меньше в плазме крови и эритроцитах и больше в моче за счет естественной детоксикации (К1 - $0,62 \pm 0,01$, $P < 0,001$; К2 - $1,8 \pm 0,06$ усл.ед., $P < 0,001$, К3 - $5,9 \pm 0,041$ усл.ед., $P < 0,001$). При этом К1 незначительно повышен, К2 и К3 значительно выше нормы. В периоде ранней реконвалесценции на фоне нормализации общего состояния больных К1, К2 и К3 не имеют достоверных различий от показателей у здоровых (К1 - $0,55 \pm 0,005$ усл.ед., $P > 0,05$; К2 - $1,5 \pm 0,03$ усл.ед., $P > 0,05$; К3 - $5,2 \pm 0,08$ усл.ед., $P > 0,05$).

У больных с тяжелым течением заболевания в периоде разгара наблюдалась 3 стадия эндогенной интоксикации (К1 - $0,73 \pm 0,004$ усл.ед., $P < 0,001$; К2 - $0,8 \pm 0,06$ усл.ед., $P < 0,001$; К3 -

$3,9 \pm 0,05$ усл.ед., $P < 0,001$) - показатель тяжелого повреждения эндотоксинами различных органов и систем с развитием их функциональной декомпенсации. В периоде угасания в результате проведенных детоксикационных мероприятий изученные показатели снижались и в периоде ранней реконвалесценции вернулись к норме у 8 больных. Однако у 4 больных из этой группы обследованных и через неделю после поступления, несмотря на проводимые мероприятия, сохранялись показатели 3-й стадии эндогенной интоксикации. У всех этих больных в дальнейшем наблюдалось развитие таких осложнений как флегмоны и периадениты.

Таким образом, у подавляющего большинства больных рожей в остром периоде наблюдалась 2 стадия эндогенной интоксикации (стадия накопления токсинов), которая затем на фоне проводимой терапии переходила в стадию компенсации. Но у тяжелых больных в периоде разгара наблюдалась 3 стадия (декомпенсации), что требовало усиления детоксикационных мероприятий.

Показатели про - и антиоксидантной систем у больных рожей. Существует мнение о том, что уровень ВН и СММ, прежде всего, отражает степень патологического белкового метаболизма и коррелирует с основными клиническими и лабораторными прогностическими критериями обменных нарушений (Копытова Т.В. с соавт., 2009). Установлена тесная связь между концентрацией ВН и СММ и усилением свободно-радикальных процессов в организме, которые приводят к образованию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и белков (Дубинина Е.Е., 2006, Копытова Т.В., 2007).

У большинства обследованных больных обнаружено закономерное возрастание содержания МДА в сыворотке крови с максимальным значением в периоде разгара заболевания, в среднем превышающее нормальные показатели в 2,7 раз ($3,6 \pm 0,09$ мкмоль/л, $P < 0,001$). Эти изменения имели место на фоне основных клинических проявлений заболевания – слабости, лихорадки, местных проявлений заболевания. В периоде угасания клинических симптомов, в результате проводимого лечения, параллельно положительной динамике заболевания наблюдалось достоверное снижение уровня МДА, который, темнее менее, оставался выше показателя у здоровых ($2,9 \pm 0,17$ мкмоль/л, $P < 0,001$, $P_1 < 0,001$). В периоде ранней реконвалесценции изучаемый показатель продолжал существенно уменьшаться ($2,1 \pm 0,08$ мкмоль/л, $P < 0,001$, $P_1 < 0,001$), но возвращался в среднем к нормальным показателям лишь в периоде поздней реконвалесценции ($1,4 \pm 0,26$ мкмоль/л, $P > 0,05$, $P_1 < 0,001$).

Изучение содержания МДА в сыворотке крови обследованных пациентов в зависимости от тяжести патологического процесса выявило наиболее высокие показатели у больных с тяжелым течением в остром периоде заболевания. Уровень МДА у этой группы больных был достоверно выше показателей у больных со среднетяжелым течением во всех периодах заболевания. При тяжелой и среднетяжелой формах рожи возвращение к норме изучаемого показателя происходило в периоде поздней реконвалесценции. У больных с легким течением

рожи содержание МДА в сыворотке крови к периоду угасания клинических симптомов в среднем возвращалось к норме и не отличалось от показателей у здоровых ($P > 0,05$) (табл. 4).

Итак, при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания в периоде ранней реконвалесценции изучаемый показатель оставался выше нормы, что, возможно, свидетельствует о незавершенности патологического процесса и является показателем накопления токсических недоокисленных продуктов при усилении процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое занимает важное место в патогенезе рожи. Малоновый диальдегид, как вторичный продукт ПОЛ способствует разрушению клеточных мембран (формирование синдрома «цитоллиза») и повышению их проницаемости, подавляет деление и регенерацию клеток.

Содержание МДА в сыворотке больных рожей зависело от кратности течения, наличия неблагоприятного преморбидного фона и осложнений. Так у больных с хронической формой заболевания в периоде разгара уровень МДА был в среднем достоверно выше, чем в группе с острой рожей ($4,0 \pm 0,1$ мкмоль/л, $P < 0,001$, $P_3 < 0,001$). У больных, у которых рожа протекала на фоне неблагоприятного преморбидного фона в среднем имелись наиболее выраженные изменения МДА в остром периоде по сравнению с группой больных без сопутствующих заболеваний ($4,2 \pm 0,06$ мкмоль/л, $P < 0,001$, $P_4 < 0,001$). У больных с осложненным течением рожи (флегмоны, лимфангиты, лимфадениты) уровень МДА в остром периоде оказался достоверно выше, чем у больных без осложнений (МДА в плазме крови – $4,5 \pm 0,05$ мкмоль/л, $P < 0,001$, $P_5 < 0,001$). Возвращение к нормальным показателям у этих больных происходило в более поздние сроки.

При сравнении содержания малонового диальдегида в плазме крови больных рожей в зависимости от формы заболевания (эритематозная форма, эритематозно-буллезная и геморрагические формы) достоверных различий между этими группами во всех периодах обнаружено не было (в периоде разгара соответственно $3,4 \pm 0,12$ мкмоль/л ; $3,6 \pm 0,2$ мкмоль/л ; $3,6 \pm 0,11$ мкмоль/л). Таким образом, обнаружено повышение содержания в сыворотке крови больных рожей малонового диальдегида, который, являясь промежуточным продуктом ПОЛ, характеризует степень эндогенной интоксикации. Динамика уровня МДА при этом зависела от периода патологического процесса, степени тяжести рожи, наличия неблагоприятного преморбидного фона, осложнений и кратности заболевания.

Для диагностики липоперекисной патологии и оценки накопления токсических веществ принято определять в плазме крови не только содержание продуктов перекисного окисления липидов, а также показателей антиоксидантной защиты организма (Камышников В.С., 2009; Нагоев Б.С., Камбачокова З.А., 2006).

В этом качестве у той же группы больных (у которых изучали содержание МДА) определяли и уровень церулоплазмينا в 3 периодах заболевания, а у части больных и в периоде

поздней реконвалесценции. У большинства обследованных больных наблюдалось максимальное снижение изучаемого показателя в остром периоде ($326 \pm 4,7$ г/л, $P < 0,001$). В периоде угасания клинических симптомов происходило повышение уровня содержания церулоплазмينا ($365 \pm 3,9$ г/л, $P < 0,001$, $P_1 < 0,001$) с возвращением в среднем до нормы в периоде ранней реконвалесценции ($400 \pm 4,1$ г/л, $P > 0,05$, $P_1 < 0,001$).

Таблица 4

Показатели процессов ПОЛ в крови у больных рожей в зависимости от тяжести заболевания

Исследуемый показатель	Группа обследованных	Период исслед.	n	$X \pm m$	P	P2
МДА (мкмоль/л)	Здоровые	-	21	$1,3 \pm 0,08$	-	-
	Больные с легким течением рожи	I	7	$2,9 \pm 0,16$	$<0,001$	$<0,001$
		II	7	$1,6 \pm 0,17$	$>0,05$	$<0,001$
		III	-	-	-	-
	Больные со среднетяжелым течением рожи	I	26	$3,4 \pm 0,07$	$<0,001$	-
		II	26	$2,7 \pm 0,1$	$<0,001$	-
		III	25	$2,0 \pm 0,09$	$<0,001$	-
		IV	6	$1,5 \pm 0,26$	$>0,05$	-
	Больные с тяжелым течением рожи	I	9	$4,1 \pm 0,07$	$<0,001$	$<0,001$
		II	9	$3,1 \pm 0,15$	$<0,001$	$<0,001$
		III	9	$2,2 \pm 0,011$	$<0,001$	$>0,05$
		IV	6	$1,4 \pm 0,016$	$>0,05$	$>0,05$
	ЦП (мг/л)	Здоровые	-	21	$403 \pm 4,8$	-
Больные с легким течением рожи		I	7	$345 \pm 8,8$	$<0,001$	$<0,001$
		II	7	$410 \pm 12,2$	$>0,05$	$<0,001$
		III	-	-	-	-
Больные со среднетяжелым течением рожи		I	26	$323 \pm 4,2$	$<0,001$	-
		II	26	$361 \pm 3,8$	$<0,001$	-
		III	25	$408 \pm 5,0$	$>0,05$	-
Больные с тяжелым течением рожи		I	9	$286 \pm 8,9$	$<0,001$	$<0,001$
		II	9	$334 \pm 8,2$	$<0,001$	$<0,001$
		III	9	$385 \pm 9,1$	$<0,001$	$<0,001$
	IV	9	$406 \pm 7,9$	$>0,05$	$>0,05$	

Изучение содержания церулоплазмينا в плазме крови у больных рожей в зависимости от степени тяжести патологического процесса выявило следующие изменения. Уровень ЦП при легком течении рожи в периоде разгара был в среднем несколько ниже нормы, однако в периоде угасания клинических симптомов соответствовал нормальным показателям (табл. 4).

При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания в периоде разгара наблюдалось достоверное снижение ЦП, более выраженное при тяжелом течении, что, очевидно, связано с истощением и недостаточностью антиоксидантной защиты организма. В периоде ранней реконвалесценции уровень ЦП нарастал и возвращался к норме. При тяжелом течении заболевания на фоне высокого уровня продуктов ПОЛ наблюдается и дефицит антиоксидантной защиты, что, очевидно, способствует более выраженным патологическим изменениям в организме (табл. 4).

У больных с хроническим рецидивирующим течением ($348 \pm 12,6$ мг/л, $P < 0,001$, $P_3 < 0,001$) и наличием сопутствующих заболеваний ($312 \pm 6,8$ мг/л, $P < 0,001$, $P_3 < 0,001$) в остром периоде наблюдались более выраженные сдвиги содержания ЦП по сравнению с больными с острыми формами рожи и без сопутствующей патологии. При этом нормализация изученного показателя в первой группе больных происходила медленнее.

У больных с осложненным течением рожи (флегмоны, лимфангиты, лимфадениты) уровень ЦП в остром периоде оказался достоверно ниже, чем у больных без осложнений ($318 \pm 6,2$ мг/л $P < 0,001$, $P_5 < 0,001$). Нормализация церулоплазмينا у этих больных происходило в более поздние сроки.

Достоверных различий между уровнем ЦП в зависимости от формы заболевания обнаружено не было (в периоде разгара соответственно $320 \pm 4,9$ мг/л ($P < 0,001$); $328 \pm 5,1$ мг/л ($P < 0,001$); $336 \pm 6,4$ мг/л ($P < 0,001$)).

Итак, в результате проведенных исследований было обнаружено, что в процессе заболевания рожей наблюдается повышение содержания малонового диальдегида в плазме крови и снижение уровня церулоплазмينا. Обнаруженное повышение активности процессов ПОЛ и дефицит антиоксидантной защиты зависели от периода заболевания, кратности течения, степени тяжести патологического процесса, наличия сопутствующих заболеваний и осложнений.

Сравнивали содержание МДА и ЦП в сыворотке крови двух групп больных с тяжелым и среднетяжелым течением рожи в зависимости от полученной терапии. Все больные получали стандартную терапию. Одной группе больных на фоне стандартной терапии был назначен противовоспалительный, иммуномодулирующий и антиоксидантный препарат галавит, а другая получала только стандартную терапию. Обе группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и диагнозу. В ходе проведенных исследований было обнаружено, что нормализация содержания малонового диальдегида и церулоплазмينا в плазме крови в опытной группе происходила в более ранние сроки. Так, уже к периоду угасания клинических симптомов уровень МДА был достоверно ниже, чем в контрольной группе. В периоде ранней реконвалесценции в опытной группе была зарегистрирована полная нормализация МДА в плазме крови в отличие от контрольной группы ($1,5 \pm 0,18$ мкмоль/л, $P > 0,05$, $P_5 < 0,001$). Уровень церулоплазмينا не отличался от показателя у здоровых уже в периоде угасания клинических симптомов ($387 \pm 6,8$ мг/л, $P > 0,05$, $P_5 > 0,05$).

Таким образом, очевидно, что назначение препарата галавит оказывает антиоксидантный эффект и способствует более быстрой нормализации уровня МДА и ЦП в крови больных рожей, уменьшая тем самым интоксикацию.

Содержание ФНО- α в плазме крови больных рожей. Многие клинические проявления при инфекциях, вызванных бактериями, связаны с продукцией ФНО- α . ФНО- α – цитокин,

который появляется в крови на ранних этапах воспалительного процесса, увеличивает поступление в кровь белков острой фазы воспаления, стимулирует нейтрофилы, Т- и В-клетки, естественные киллеры (Пальцев М.А., 1996, Ярилин А.А., 1998, Andersson J., Abrams J., Bjork L. et al., 1994). Фактор некроза опухолей имеет ведущее значение в возникновении синдрома интоксикации (Абидов М.Т. с соавт., 1002).

В результате проведенных исследований было установлено, что в периоде разгара у больных с рожей наблюдалось повышение ФНО- α в среднем более чем в 2 раза ($96 \pm 3,1$ пкг/мл, $P < 0,001$). Лишь у незначительного количества больных (3 пациента) полученный показатель не отличался от показателя у здоровых. В периоде угасания клинических симптомов, параллельно снижению интоксикации, уменьшению местных проявлений уровень ФНО- α снижался, но и в этом периоде оставался выше показателя у здоровых ($64 \pm 2,6$ пкг/мл, $P < 0,001$, $P_1 < 0,001$). В периоде ранней реконвалесценции уровень изучаемого показателя продолжал снижаться и в среднем возвращался к нормальным значениям ($42 \pm 2,9$ пкг/мл, $P > 0,05$, $P_1 < 0,001$).

При легком течении заболевания у больных в среднем наблюдалось достоверное увеличение уровня ФНО- α в периоде разгара ($58 \pm 3,1$ пкг/мл, $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$) с возвращением к норме у большинства больных в периоде угасания клинических симптомов ($41 \pm 3,3$ пкг/мл, $P > 0,05$, $P_2 < 0,001$). У больных с тяжелым течением рожи уровень ФНО- α был максимально повышен в периоде разгара заболевания ($112 \pm 4,1$ пкг/мл, $P < 0,001$, $P_2 < 0,001$) и оставался в среднем в 2 раза выше нормы в периоде ранней реконвалесценции ($53 \pm 3,8$ пкг/мл, $P < 0,001$, $P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$). У большинства этих больных нормализация изучаемого показателя происходила лишь в периоде поздней реконвалесценции (через 3-4 недели после выписки из стационара) ($39 \pm 3,2$ пкг/мл, $P > 0,05$, $P_1 < 0,001$).

У больных с часто рецидивирующей рожей были получены достоверно более высокие цифры изучаемого показателя во всех периодах заболевания по сравнению с острыми формами этой стрептококковой инфекции ($107 \pm 4,1$ пкг/мл, $P < 0,001$, $P_3 < 0,001$; $68 \pm 3,3$ пкг/мл, $P < 0,001$, $P_3 < 0,001$, $46 \pm 2,5$ пкг/мл, $P < 0,01$, $P_3 < 0,001$; $39 \pm 3,2$ пкг/мл, $P > 0,05$).

При наличии сопутствующих заболеваний у больных определялись более высокие цифры ФНО- α в крови по сравнению с группой больных без сопутствующих заболеваний ($110 \pm 4,1$ пкг/мл, $P < 0,001$, $P_4 < 0,001$). При этом нормализация изучаемого показателя происходила медленнее и в более поздние сроки - в периоде ранней реконвалесценции уровень ФНО- α у больных с неблагоприятным преморбидным фоном был в среднем $47 \pm 3,4$ пкг/мл, при $P < 0,01$ и $P_4 < 0,01$. Уровень ФНО- α у больных рожей не зависел от формы заболевания.

Итак, выявленные изменения содержания в сыворотке крови больных рожей ФНО- α свидетельствуют о значительной роли данного цитокина в патогенезе этой бактериальной инфекции. Уровень провоспалительного цитокина ФНО- α , играющего ведущую роль в

развитии синдрома эндогенной интоксикации оказался максимально повышенным в остром периоде рожи. Степень повышения изученного показателя зависела от периода, степени тяжести течения заболевания, клинического варианта течения и наличия сопутствующей патологии.

В связи с вышеизложенным можно предположить, что при роже под воздействием токсинов β -гемолитического стрептококка группы А макрофаги высвобождают «фактор некроза опухолей» (ФНО- α), который отвечает за увеличение микробицидности гранулоцитов, продукции нейтрофилами H_2O_2 , синтеза острофазных белков и является эндогенным медиатором воспалительной реакции организма.

В группе больных, получавших на фоне базисной терапии препарат галавит содержание ФНО- α в плазме крови снижалось в более ранние сроки. Так, уже к периоду угасания клинических симптомов уровень этого показателя у больных опытной группы был достоверно ниже, чем в контрольной ($50 \pm 3,2$ пкг/мл, $P < 0,001$, $P_5 < 0,001$).

Выводы

1. При роже изменения содержания веществ низкой и средней молекулярной массы и их белковой составляющей – олигопептидов в различных средах организма носят неспецифический и однонаправленный характер, характеризую клинические проявления синдрома интоксикации. Их уровень и распределение в плазме крови, эритроцитах и моче связаны с периодом болезни, степенью тяжести, кратностью (острые и хронические формы рожи) патологического процесса, наличием неблагоприятного преморбидного фона и осложнений.

2. Активация процессов перекисного окисления липидов (по показателям малонового диальдегида и провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей-альфа) соответствует периоду, кратности течения, степени тяжести рожи, наличию сопутствующих заболеваний и осложнений.

3. Угнетение антиоксидантной защиты при роже проявлялось снижением уровня церулоплазмина и также зависело от периода, кратности заболевания и осложнений.

4. У большинства больных рожей в остром периоде наблюдается вторая стадия эндогенной интоксикации (стадия накопления), а у больных с тяжелым течением – третья (стадия декомпенсации). Сохранение в течение длительного времени, несмотря на проводимую терапию, показателей 3 стадии эндогенной интоксикации является неблагоприятным признаком возможного развития осложненного течения рожи.

5. Отсутствие нормализации интегрального индекса интоксикации в периоде ранней реконвалесценции является неблагоприятным прогностическим критерием для дальнейшего развития рецидивов заболевания.

6. Препарат галавит способствует более быстрой нормализации уровня изученных показателей и снижению проявлений синдрома интоксикации с сокращением койко-дней в среднем на 3 дня.

Практические рекомендации

1. У больных рожей уровень веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче служит маркером интоксикационного синдрома и позволяет подходить индивидуально к проведению дезинтоксикационных мероприятия с учетом стадии эндогенной интоксикации.
2. У больных рожей рекомендуется рассчитывать индекс эндогенной интоксикации (ИИ) для прогнозирования возможных рецидивов, а также в качестве критерия полноты выздоровления.
3. При роже, особенно в тех случаях, когда болезнь протекает тяжело или на фоне неблагоприятного преморбидного фона, целесообразно включение в комплексную терапию иммуномодулирующего, противовоспалительного, антиоксидантного препарата галавит.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Маржохова А.Р., Башиева М.А. Упрощенный способ подсчета уровня веществ средней и низкой молекулярной массы (ВН и СММ) в биологических средах организма //Материалы международной научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Перспектива – 2009», Приэльбрусье, 2009.- С.28-29.
2. Афашагова М.М., Маржохова А.Р. Содержание малонового диальдегида в крови у больных рожей на фоне лечения тамеритом //«Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике». Сборник научных трудов 15 Российской научно-практической конференции, посвященной 75-летию кафедры инфекционных болезней им. акад.Г.П.Руднева, Махачкала, 2010.- С.63-65.
3. Маржохова М.Ю., Афашагова М.М., Маржохова А.Р. Малоновый диальдегид и ФНО-а как показатели синдрома интоксикации при рожистом воспалении // Ж. Клиническая лабораторная диагностика, 2011.-№5.- С.20-23.
4. Маржохова А.Р. Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови у больных рожей // Материалы научно-практической конференции, посвященной 45-летию медицинского факультета КБГУ «Достижения медицинской науки-практическому здравоохранению, Нальчик, 2011.-С.30-31.
5. Маржохова М.Ю., Маржохова А.Р. Уровень церулоплазмينا в крови больных рожей // Ж. Инфекционные болезни, 2011, том 11, прил.№1. Материалы 3-го Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 28-30 марта, 2011.-С.198-199.
6. Нагоев Б.С., Маржохова А.Р., Афашагова М.М. Стадии синдрома интоксикации при роже// Ж. Инфекционные болезни, 2012, том 11, прил.№1. Материалы 4-го Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 26-28 марта, 2012.-С.267-268.
7. Маржохова А.Р. Динамика показателей эндогенной интоксикации у больных с рожей в зависимости от кратности течения заболевания// «Актуальные вопросы инфекционной патологии». Материалы 7-й научно-практической конференции Южного федерального округа с международным участием. Краснодар, 17-18 мая 2012г.- С.111-112.
8. Афашагова М.М., Маржохова А.Р. Иммуномодулирующий и антиоксидантный препарат Тамерит в комплексной лечении рожи//Там же. Краснодар, 17-18 мая 2012г.- С.23-25.
9. Маржохова М.Ю., Маржохова А.Р. Характеристика синдрома эндогенной интоксикации у больных рожей//«Инновации в современной медицине» Материалы 4-й Международной научной конференции, Нальчик, 2012.-С.100-101.
10. Маржохова М.Ю., Маржохова А.Р., Шаова А.А. Динамика содержания веществ низкой и средней молекулярной массы у больных с рожей и герпетической инфекцией// «Инфекционные

болезни: актуальные вопросы в клинике и эксперименте». Сборник научных трудов юбилейной 17-й Российской научно-практической конференции, посвященной 80-летию Дагестанской Государственной медицинской академии, Махачкала, 2012.-С.71-75.

11. Нагоев Б.С., Маржохова М.Ю., Маржохова А.Р., Афашагова М.М. Вещества низкой и средней молекулярной массы у больных рожей в различных периодах заболевания// «Вопросы перспективы развития медицинской науки и практики на современном этапе». Материалы международной научно-практической конференции, посвященной памяти проф.Шомахова А.О., Нальчик, 2012.-С.21
12. Маржохова А.Р. Изменение уровня веществ низко- и среднемолекулярной массы и олигопептидов у больных рожей на фоне сахарного диабета.// «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики». Материалы 3-й межрегиональной научно-практической конференции, Астрахань, 2012.-С.18.
13. Нагоев Б.С., Маржохова А.Р. Динамика некоторых показателей эндогенной интоксикации при роже //Ж. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2013.-№7.-С.41-43.
14. Нагоев Б.С., Маржохова М.Ю., Маржохова А.Р., Афашагова М.М. Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в биологических жидкостях у больных рожей//Ж. Клиническая лабораторная диагностика, 2013.-№2.-С.30-32.
15. Нагоев Б.С., Маржохова А.Р. Оценка эндотоксикоза при роже// «Актуальные вопросы инфекционной патологии» Материалы 8-й научно-практической конференции Южного федерального округа с международным участием, Краснодар, 30-31 мая 2013г.-С.27.
16. Маржохова М.Ю., Маржохова А.Р., Шаова А.А. Развитие эндотоксикоза при некоторых инфекционных заболеваниях и методы коррекции.//Ж. Доклады АМАН, 2013.- т.14.-№3.-С.15-18.
17. Маржохова М.Ю., Маржохова А.Р. Динамика показателей ФНО-альфа и веществ низкой и средней молекулярной массы в оценке эндотоксикоза у больных рожей//Ж.Вестник ДГМА, №3(8), 2013-11-05, приложение №1.-С.32.
18. Маржохова А.Р. Динамика интегрального и лейкоцитарного индексов интоксикации при роже.// Ж. Инфекционные болезни, 2013, том 11, прил.№1. Материалы 5-го Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 25-27 марта, 2013.-С.251.
19. Нагоев Б.С., Маржохова М.Ю., Маржохова А.Р., Афашанова М.М.// «Рекомендации для врачей по применению препарата галавит при роже», Нальчик, 2014.-32с.
20. Нагоев Б.С., Маржохова М.Ю., Маржохова А.Р. Показатели синдрома интоксикации у больных рожей в зависимости от наличия сопутствующей хронической интоксикации// «Актуальные теоретические и практические вопросы инфекционной патологии Северо-Кавказского региона». Материалы научно-практической конференции СКФО, посвященной 35-летию ГБУЗ ЦПБ СПИД и ИЗ МЗ КБР и 40-летию кафедры инфекционных болезней КБГУ, Нальчик, 2014.-С.50.
21. Маржохова М.Ю., Маржохова А.Р., Шаова А.А. Развитие синдрома эндогенной интоксикации у больных с рожей и герпесом.//Ж. Инфекционные болезни, 2014, том 11, прил.№1. Материалы 6-го Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 24-26 марта, 2014.-С.241.