

НОВЫЙ ИНДЕКС ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА ПРИ РОЖЕ

Е. Фокина¹, кандидат медицинских наук,
А. Герасимов², доктор физико-математических наук, профессор
¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва
²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: e-fokina@yandex.ru

В работе описывается математический индекс оценки риска развития геморрагических форм рожи как один из точных методов раннего (в 1–2-е сутки) прогноза степени тяжести заболевания.

Ключевые слова: инфекционные болезни, буллезно-геморрагическая форма, индекс тяжести рожи, рецидивы рожи, риск развития геморрагических форм рожи, рожа лица, рожа нижних конечностей, эритематозно-геморрагическая форма.

Рожа — заболевание стрептококковой этиологии, которое протекает в острой и рецидивирующей форме, характеризуется очаговым серозным или серозно-геморрагическим воспалением кожи и слизистых оболочек; сопровождается общетоксическими проявлениями и лихорадкой. Многие авторы описывают часто рецидивирующую и повторную рожу нижних конечностей (НК), ассоциированную с наличием фоновой соматической патологии: ожирением, сахарным диабетом (СД) типа 2, варикозной болезнью вен с хронической венозной недостаточностью, грибковой инфекцией гладкой кожи стоп и ногтей [1–6].

С учетом важности в развитии этого заболевания общих и местных факторов предрасположенности большинство исследователей придерживаются устоявшейся точки зрения, согласно которой клиническая форма рожи (эритематозная — ЭР, эритематозно-буллезная — ЭБ, эритематозно-геморрагическая — ЭГ и буллезно-геморрагическая — БГ) определяется инфекционно-аллергическим механизмом воспаления. В последние годы увеличивается доля наиболее тяжелых — геморрагических форм рожи, особенно у больных с сопутствующей соматической патологией. Развитие геморрагического синдрома сопровождается повышением риска осложнений и затягиванием сроков реконвалесценции [2, 5–9].

Многие исследователи считают, что инфекционный процесс увеличивает вероятность тромботических событий, а геморрагический синдром чаще развивается на фоне измененного состояния клеточного звена гемостаза у больных рожей [3, 5, 7–9]. Указывают также на снижение уровня нитратов и нитритов в остром периоде БГ рожи как на предиктор последующей хронизации инфекционного воспаления и замедление сроков репарации тканей [10].

Наблюдаемая клиницистами первичная картина рожи в виде локального отека и горячей на ощупь эритемы с четкими границами в дальнейшем может быстро трансформироваться в обширную буллезно-эрозивную поверхность. Ме-

ханизм трансформации рожистого очага до сих пор неясен, однако объяснить такую «трансформацию» только действием патогенных факторов β -гемолитического стрептококка проблематично. Известно, что липополисахарид возбудителей и лизаты бактериальных стенок стимулируют синтез в сосудистой стенке тканевого активатора плазминогена (tPA), который за счет образования комплекса tPA + плазминоген + фибрин и локальный избыток плазмина вызывает локальную деструкцию тканей в очаге воспаления. Кроме того, стрептококки группы А продуцируют собственные протеазы (гиалуронидазу, О- и S-стрептолизины, стрептокиназу и стрептодорназу, ДНКазу, С5а-пептидазу), которые усиливают описанный механизм протеолиза и обеспечивают условия для генерализации инфекционного процесса [4, 5, 7, 11–13, 15].

Связь воспаления с гемостазом не вызывает сомнений. Воспаление и гемостаз – это единая сигнальная система ответа. Следовательно, чем выше уровень воспалительных реакций, тем значительнее изменения в системе гемостаза, и наоборот [11, 13]. Исходя из этих принципов можно заключить, что ранняя диагностика любых проявлений геморрагического синдрома (геморрагических форм рожи) позволяет судить о степени воспалительных изменений (тяжести инфекционного процесса).

Способы прогнозирования и оценки степени тяжести инфекционного процесса у больных рожей непрерывно совершенствуются. В частности, Т.В. Московской установлено [16] повышение активности плазмينا и снижение – ингибитора протеаз α_2 -макроглобулина при геморрагических форм рожи и разработана балльная шкала для определения прогноза развития геморрагических форм рожи НК. Предложенный автором интегративный коэффициент является суммой баллов, полученных при определении уровня лептина, резистина, фибриногена в крови больных и активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ) [16].

Хотя определение уровня лептина и резистина не относится к категории рутинных биохимических тестов, а расчет интегративного коэффициента требует времени для ручного перевода полученных результатов анализов в баллы, раннее выявление геморрагических форм позволяет за счет расширения этиотропной терапии и добавления препаратов с противовоспалительными и антиагрегантными свойствами повысить эффективность лечения и сократить сроки пребывания больных рожей в стационаре [5, 7, 9, 14, 16].

В проведенное нами сплошное нерандомизированное исследование были включены 60 больных, из которых у 36 диагностирована рожа НК и у 24 – рожа лица. Среди больных рожей лица женщин было в 2 раза больше, чем мужчин (соответственно 16 и 8), тогда как среди больных рожей НК гендерных различий не наблюдалось (19 женщин и 17 мужчин). Больные были сопоставимы по возрасту (соответственно $59,0 \pm 3,2$ и $51,7 \pm 2,1$ года; $p=0,053$), хотя наблюдалась тенденция к развитию рожи лица в более позднем возрасте.

У 33,0% обследованных установлена ЭР, у 15,0% – ЭБ, у 23,3% – ЭГ и у 28,3% – БГ форма рожи. Формы ЭГ и БГ чаще наблюдали на НК (соответственно у 12 и 14 больных), чем на лице (у 2 и 3 больных).

Среди сопутствующих заболеваний чаще обнаруживали микоз стоп и ногтей – у 29 (80,6%) больных рожей НК и отомикоз – у 7 (29,2%) больных рожей лица. У 18 обследованных было ожирение II–IV степени, у 12 – субкомпенсированный СД типа 2, у 5 – хронический алкоголизм и у 2 – кожная форма псориаза. У 29% больных рожей лица установлена хроническая патология ЛОР-органов (отит, тонзиллит, ринит). У 11 больных рожей НК в анамнезе указана хроническая венозная недостаточность – ХВН (рис. 1).

Пациенты обследуемой группы проходили стационарное лечение в специализированном отделении рожи Инфекционной клинической больницы №2 Москвы. У всех пациентов рожа разрешилась клиническим выздоровлением. Средний срок стационарного лечения при роже лица был меньше ($8,4 \pm 0,4$ дня), чем при роже НК ($11,6 \pm 0,7$ дня; $p < 0,001$).

Больные рожей были охарактеризованы суммарно по 60 лабораторным показателям, перечисленным в более ранних публикациях [3, 9].

Для описания метаболических сдвигов использован «биохимический паспорт», основу которого составили 6 ферментов (аспартатаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ, γ -глутамилтранспептидаза – ГГТ, креатинфосфатаза – КФК, щелочная фосфатаза – ЩФ, лактатдегидрогеназа – ЛДГ) и 6 субстратов сыворотки крови (общий белок, альбумин, глюкоза, холестерин, мочевины, креатинин), позволяющих комплексно оценивать состояние больных рожей и выполненных в соответствии с общепринятыми лабораторными стандартами [17, 18].

Дополнительно в сыворотке крови определяли: ЛДГ (1–2 фракции; МВ-КФК, уровень магния, кальция, фосфора, активность общей амилазы, липопротеиды высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицериды, уровень гаптоглобина, церулоплазмينا, трансферрина и С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом. Исследовали белковые фракции (%), полученные при электрофорезе на агарозном геле (альбумин, α_1 -антитромбин и кислый гликопротеин, α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, трансферрин и церулоплазмин, С3-комplement, СРБ и иммуноглобулины – IgG, -A, -M).

В многофакторный корреляционный анализ также были включены следующие показатели системы гемостаза: уровень фибриногена, фактор фон Виллебранда; степень агрегации эритроцитов с протамин-сульфатом и хлоридом лантана, степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, протромбиновое время (с); протромбиновый индекс (%); АЧТВ (с), тромбиновое время и содержание D-димеров в плазме крови. Учитывали количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в кли-

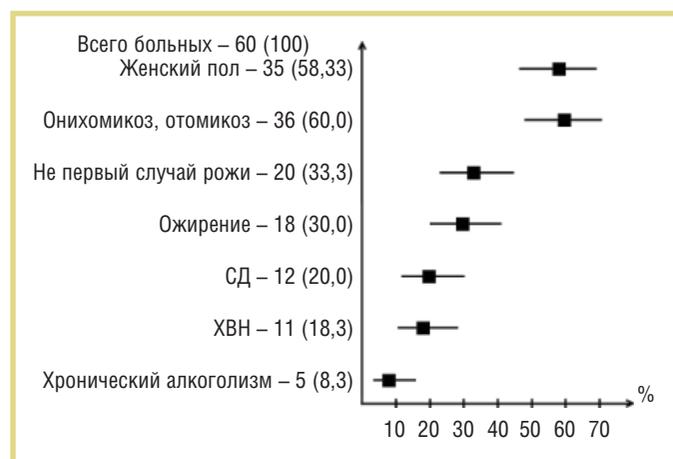


Рис. 1. Клиническая характеристика больных рожей; n (%)

ническом анализе крови. Показатели определяли в первые дни болезни (1–3-й, 4–5-й) и в период реконвалесценции (10–14-й дни).

Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов проводили с помощью программы PASW Statistics 18.0 для Windows 7.0 Professional. Различия при использовании параметрических и непараметрических методов считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При определении отношений 2 качественных признаков вычисляли отношение шансов (ОШ) или OR (Odds ratio) [20].

При корреляционном анализе использовали показатель τ (tau)-корреляция Кендалла; при модуле корреляции $|\tau| \leq 0,25$ корреляцию считали слабой; при $0,25 < |\tau| < 0,75$ – умеренной и при $|\tau| \geq 0,75$ – сильной.

Качество прогноза определяли путем построения ROC-кривой, которая показывает варианты соотношения чувствительности и специфичности исследуемого фактора при делении прогноза на благоприятный и неблагоприятный. При абсолютно случайном прогнозе ROC-кривая идет по диагонали из нижнего левого угла в верхний правый. Чем кривая выше, тем прогноз точнее. Методика многофакторного корреляционного анализа подробно была изложена Н.А. Герасимовым [19, 20] и широко используется в разных областях медицины.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Геморрагические формы рожи клинически были диагностированы у 51,6% всех обследованных; риск их развития был в 9,9 раза выше при локализации инфекционного очага на НК (ОШ=9,9) [2, 7, 8].

Выраженность воспалительных реакций, оцениваемая по содержанию острофазных белков, была достоверно выше при локализации инфекционного процесса на НК. В частности у указанных больных максимальные значения СРБ зафиксированы на 4–6-й день заболевания. Пиковое повышение СРБ по срокам соответствовало появлению максимального числа буллезных элементов с очагами десквамации в очаге рожи. В динамике наблюдения при роже НК уровень СРБ оставался достоверно выше, чем у больных рожей лица (рис. 2).

При детальном анализе результатов лабораторных исследований геморрагические формы рожи отличались от негеморрагических (табл. 1) более высоким содержанием при поступлении белков острой фазы воспаления (СРБ, фибриногена, фракции α_1 -антитромбина – α_1 -АТ и кислого гликопротеина – ГП), D-димеров, более выраженным лейкоцитозом ($\tau=0,299$; $p=0,03$) и более высокими значениями ферментов АСТ ($\tau=0,318$; $p=0,019$) и ГГТ ($\tau=0,341$; $p=0,014$).

Анализ полученных клинико-лабораторных данных позволил нам заняться разработкой прогностического индекса оценки степени тяжести рожи с учетом того, что существует прямая взаимосвязь между степенью воспалительных и гемокоагуляционных изменений при различных заболеваниях. Индекс риска развития геморрагических форм рожи должен помочь врачу на ранних сроках болезни (при поступлении) выделить пациентов с более тяжелыми (геморрагическими) клиническими вариантами рожи.

С помощью многофакторного корреляционного анализа была получена следующая регрессионная модель (табл. 2).

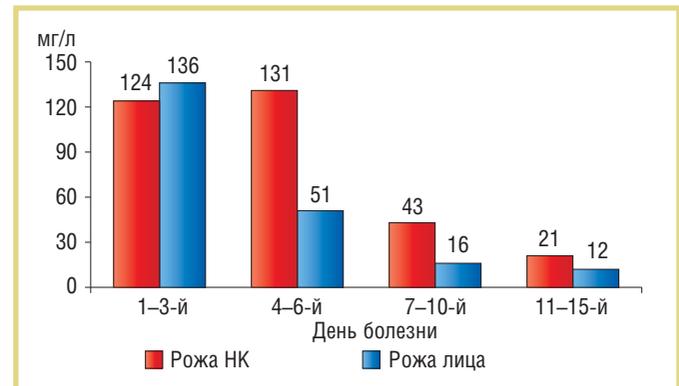


Рис. 2. Уровень СРБ у больных рожей НК (n=36) и лица (n=24) в динамике наблюдения

Таблица 1
Кoeffициенты корреляций лабораторных показателей с клинической формой рожи в 1–3-й дни болезни (при поступлении)

Показатель	N	τ	p
Форма рожи	54	1	
Амилаза, сыворотка крови, МЕ/л	51	-0,495	<0,001
Локализация рожи (лицо=1, НК=2)	54	0,492	<0,001
СРБ, сыворотка крови, мг/л	51	0,468	<0,001
Альбумин, сыворотка крови, г/л	51	-0,412	0,003
Общий белок, сыворотка крови, г/л	52	-0,383	0,005
Фибриноген, плазма крови, г/л	53	0,376	0,006
ГГТ, сыворотка крови, МЕ/л	51	0,341	0,014
A1-AT+кислый ГП, форец (%)	51	0,333	0,017
АСТ, сыворотка крови, МЕ/л	54	0,318	0,019
АТIII, плазма крови, %	51	-0,307	0,028
Лейкоциты, общий анализ крови	52	0,299	0,031
D-димер, плазма крови, нг/мл	48	0,288	0,047

Примечание. В скобках указаны пределы колебаний.

Таблица 2
Индекс у обследованных (n=60) риска развития геморрагических форм рожи

Показатель	B	Статистическая погрешность B	β
Константа	3,075	1,6031	
Амилаза, сыворотка крови, МЕ/л	-0,009	0,0102	-0,128
Локализация рожи (лицо=1, НК=2)	0,841	0,3436	0,3179
СРБ, сыворотка крови, мг/л	0,004	0,003	0,1634
Альбумин, сыворотка крови, г/л	-0,071	0,0359	-0,231
АСТ, сыворотка крови, МЕ/л	0,027	0,013	0,2258

Примечание. B – нестандартизованные коэффициенты; статистическая погрешность B, β – стандартизованные коэффициенты.

Совместное распределение индекса тяжести и формы рожи у обследованных

Таблица 3

Индекс тяжести для прогноза формы рожи	ЭР	ЭБ	ЭГ	БГ	Число больных
До 1,5	8	1	0	0	9
1,5–2,0	2	2	1	0	5
2,0–2,5	4	1	1	1	7
2,5–3,0	2	1	6	5	14
3,0–3,5	1	1	3	4	9
от 3,5	0	0	2	5	7
Всего больных	17	6	13	15	51

В соответствии с полученной регрессионной моделью индекс тяжести рассчитывали так: $3,075 - 0,009 \times$ амилаза, сыворотка крови, МЕ/л + $0,841 \times$ локализация рожи (лицо=1, НК=2) + $0,004 \times$ СРБ, сыворотка крови, мг/л –

Таблица перевода прогностического индекса в форму рожи

Таблица 4

Индекс тяжести для прогноза формы рожи	Форма рожи, %			
	ЭР	ЭБ	ЭГ	БГ
До 1,5	88,89	11,1	0	0
1,5–2,0	40,00	40,00	20,0	0
2,0–2,5	57,14	14,29	14,29	14,29
2,5–3,0	14,29	7,14	42,86	35,71
3,0–3,5	11,1	11,1	33,33	44,44
от 3,5	0	0	28,57	71,43
Всего больных, %	33,33	11,76	25,49	29,41

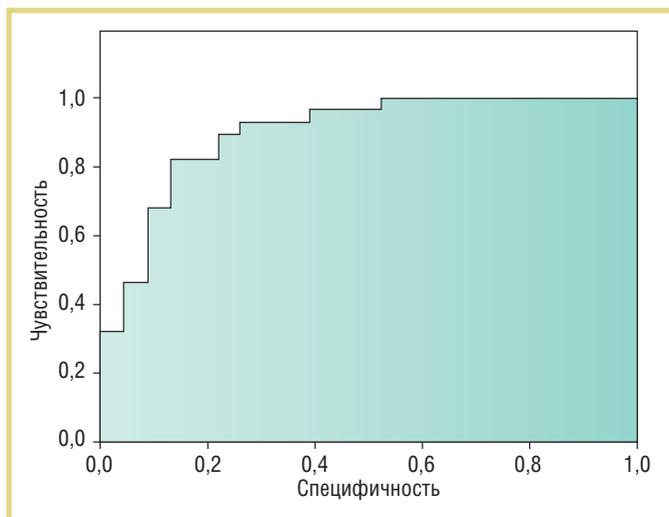


Рис. 3. ROC-кривая прогнозирования частоты ЭГ и БГ форм рожи (суммарно) по индексу риска развития геморрагических форм рожи. Площадь под кривой – 89,9%

$0,071 \times$ альбумин, сыворотка крови, г/л + $0,027 \times$ АСТ, сыворотка крови, МЕ/л,

Для перевода индекса тяжести в вероятность геморрагических (ЭГ и БГ) форм рожи была рассчитана следующая таблица (табл. 3).

Например, при следующих показателях у виртуального больного рожей в момент поступления: амилаза крови – 36 МЕ/л, очаг рожи расположен на НК (=2), СРБ – 140 МЕ/л, альбумин крови – 28 МЕ/л, АСТ – 32 МЕ/л индекс тяжести будет равен: $3,075 - 0,009 \times 36 + 0,841 \times 2 + 0,004 \times 140 - 0,071 \times 28 + 0,027 \times 32 = 3,869$.

При сравнении полученной величины **3,869** с табличными значениями видно, что в данном случае существует

высокая вероятность развития наиболее тяжелой – буллезно-геморрагической формы рожи.

Для оценки клинической значимости полученного индекса риска развития геморрагических форм рожи его применили ретроспективно у обследованных больных (табл. 4).

Характер связи геморрагических форм и предложенного индекса тяжести также проиллюстрирован с помощью ROC-кривой (рис. 3).

Далее полученная математическая модель была оформлена в удобном для использования формате и представлена в открытом доступе в сети Интернет на сайте *Imgmu.com*. Для расчета индекса тяжести рожи достаточно пройти по ссылке: http://imgmu.com/progi1/roga_forma.aspx и ввести имеющуюся таблицу результаты лабораторных исследова-

← → ↻ 🏠 1mgmu.com/progi1/roga_forma.aspx

Риск развития геморрагических форм рожи

Автор методики - Е.Г. Фокина

Выберите локализацию, введите числовые данные и нажмите на кнопку "Посчитать"

* Лицо

Нижние конечности

- Амилаза, сыворотка крови (МЕ/л). Норма - до 49

- СРБ, сыворотка крови (мг/л). Норма - до 0,46

- Альбумин, сыворотка крови (г/л). Норма - до 44

- АСТ, сыворотка крови (МЕ/л). Норма - до 20

Посчитать!

Таблица соответствия индекса тяжести и частоты форм рожи

Индекс тяжести	Форма рожи			
	эритематозная	буллезная	эритематозно-геморрагическая	буллезно-геморрагическая
до 1,5	88,89%	11,10%	0%	0%
1,5-2	40,00%	40,00%	20,00%	0%
2-2,5	57,14%	14,29%	14,29%	14,29%
2,5-3	14,29%	7,14%	42,86%	35,71%
3-3,5	11,10%	11,10%	33,33%	44,44%
от 3,5	0%	0%	28,57%	71,43%
всего	33,33%	11,76%	25,49%	29,41%

Рис. 4. Риск развития геморрагических форм рожи (*1mgmu.com/progi1/roga_forma.aspx*)

ний. После ввода биохимических данных (уровень амилазы, альбумина, СРБ и АСТ в сыворотке крови) и указания локализации инфекционного очага (рожа лица=1, рожа НК=2) компьютерная программа автоматически рассчитывает индекс тяжести рожи (рис. 4). Сравнив полученное значение индекса с таблицей, можно спрогнозировать вероятность развития геморрагических (т.е. наиболее тяжелых) клинических вариантов рожи и подобрать эффективный курс лечения.

Таким образом, риск развития геморрагических форм рожи в 9,9 раза выше при локализации инфекционного очага на НК, чем на лице. Геморрагические формы рожи коррелируют не только с локализацией очага инфекционного воспаления, но и с динамикой лабораторных показателей, что в совокупности позволило рассчитать индекс риска развития геморрагических форм рожи. Использование этого показателя позволяет спрогнозировать вероятность развития геморрагических (тяжелых) клинических вариантов рожи и подобрать наиболее эффективный курс лечения.

Литература

- Ingham M., Rasmussen M., Linder A. Recurrent erysipelas – risk factors and clinical presentation // *BMC Infect. Dis.* – 2014, 14: 270. www.biomedcentral.com/1471-2334/14/270
- Morris A. Cellulitis and erysipelas // *Clin. Evidence.* – 2002; 7: 1483–7.
- Fokina E. Disfibrinogenemiya and Hidden Hemolysis – Indicators of Hemorrhagic Syndrome in Erysipela // *Global J. Med. Research: Microbiol. Pathol.* – 2016; 16 (Iss. 1): https://globaljournals.org/GJMR_Volume16/1-Disfibrinogenemiya-and-Hidden.pdf
- Брико Н.И., Малышев Н.А., Покровский В.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика стрептококковой (группы А) инвазивной инфекции // *Врач.* – 2006; 14: 16–8.
- Еровиченков А.А. Клинико-патогенетическое значение нарушений гемостаза и их коррекция у больных геморрагической рожей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
- Bonnetblanc J., Bedane C. Erysipelas: recognition and management // *Am. J. Clin. Dermatol. (New Zealand).* – 2003; 4 (3): 157–63.
- Митрофанова М.Ю. Нарушения гемостаза и функции эндотелия сосудов у больных рожей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010; 148 с.
- Садовская Г.В. Клинико-патогенетическое значение нарушений морфофункционального состояния эритроцитов у больных рожей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002; 23 с.
- Фокина Е.Г. Некоторые особенности первичной рожи лица в современных условиях // *Тер. арх.* – 2014; 11: 70–7.
- Дубовикова Т.А. Нитроксидаггический профиль и состояние свертывающей системы крови при геморрагических формах рожи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2012; 22 с.
- Момот А.П., Шойхет Я.Н. Роль гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2009; 1 (37): 23–39.
- Бокарев И.Н., Козлова Т.В., Попова Л.В. Лабораторная диагностика системы гемокоагуляции // *Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов.* – 2007; 7: 53–6.
- Бокерия Л.А., Климович Л.Г., Потехина А.В. и др. Механизмы вовлечения ингибиторов свертывания в развитие воспалительной реакции и перспективные направления антикоагулянтной терапии // *Клин. физиол. кровообращения.* – 2004; 1: 46–55.
- Corey G. et al. Single-Dose Oritavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin Infections // *N. Engl. J. Med.* – 2014; 370: 2180–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1310422
- Горбачева Л.Р. Нейропротективное действие ключевых протеиназ гемостаза. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2008; 48 с.
- Московская Т.В. Изменение активности протеолитических систем и уровня адипокинов при роже: патогенетическая концепция нарушений и оптимизация терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2016; 24 с.
- Фокина Е.Г., Рослый И.М. Биохимический паспорт человека: 6 субстратов и 6 ферментов // *Врач.* – 2014; 7: 6–12.
- Андрушкевич В.В. Биохимические показатели крови, их референсные значения, причины изменения уровня в сыворотке крови [Электронный ресурс] // Новосибирск, 2006; 45 с. Режим доступа: www.labdiagnostic.ru/docs/specialists/bioxim_poka-zat.html
- Герасимов А.Н., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Блочный корреляционный анализ и его использование на примере данных больных ревматоидным артритом // *Исследование операций (модели, системы, решения).* – 2012; 7: 64–70.
- Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М.: МИА, 2007; 448 с.

A NEW INDEX TO ASSESS THE SEVERITY OF THE INFECTIOUS PROCESS IN ERYSIPELAS

E. Fokina¹, Candidate of Medical Sciences; Professor A. Gerasimov², Doctor of Physico-Mathematical Sciences

¹*Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights and Human Welfare, Moscow*

²*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

The paper describes a mathematical hemorrhagic erysipelas assessment index as one of the accurate methods for the early (1-2-day) prediction of the most severe disease.

Key words: bullous-hemorrhagic form; erysipelas severity index; recurrent erysipelas; risk for hemorrhagic erysipelas; facial erysipelas; lower extremity erysipelas; erythematous-hemorrhagic form.