

из практики

С-ПРОТЕИН – МАРКЕР ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ РОЖЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Е. Фокина, кандидат медицинских наук
ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва
E-mail: e-fokina@yandex.ru

Изучена динамика С-протеина в зависимости от локализации инфекционного очага при рожистом воспалении на лице и нижних конечностях (в том числе при наличии хронической венозной недостаточности).

Ключевые слова: рожа лица, рожа нижних конечностей, β -гемолитический стрептококк, хроническая лимфовенозная недостаточность, венозные тромбозы, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, гемолиз эритроцитов, С-протеин, антикоагулянты.

Как известно, рожистое воспаление чаще развивается на нижних конечностях (67%), реже – на лице (24%). Многие авторы описывают рожу нижних конечностей, клинически ассоциированную с наличием фоновых заболеваний: ожирением, сахарным диабетом типа 2, грибок стопы и ногтей. Не менее частыми сопутствующими рожистому воспалению состояниями являются хроническая лимфовенозная недостаточность (ХЛВН) и хроническая венозная недостаточность (ХВН) [1–6].

В последние 2 десятилетия возрастает частота выявления геморрагического синдрома при первичном варианте рожи. Особое внимание уделяется дисфункции эндотелия с повышением содержания фактора Виллебранда и нарушениями в клеточном звене гемостаза при различных вариантах рожи [7–10].

При большом объеме научных исследований работ, изучающих С-протеин в динамике состояния системы гемостаза при различных вариантах локализации очага рожистого воспаления (лицо, нижние конечности), не проводилось.

Обследованы 60 человек в возрасте от 25 лет до 71 года с диагнозом рожи нижних конечностей ($n=36$) II степени тяжести, рожи лица ($n=24$) II степени тяжести. Геморрагические формы рожи чаще регистрировались на нижних конечностях (78%), чем на лице (20%); отношение шансов (ОШ=9,9); доверительный интервал (ДИ) [2,8; 34,7]. Первичная рожа лица диагностирована в 92% случаев и преобладала у женщин (16 женщин, 8 мужчин). При роже нижних конечностей первичная рожа регистрировалась у 50%, повторная – у 31%, рецидивирующая – у 19% больных (в отличие рожи лица: первичная – у 92%, повторная – у 4%, рецидивирующая – у 4%). Следовательно, риск рецидива рожи достоверно выше при развитии воспалительного процесса на ногах, чем на лице (ОШ=5,55; ДИ [1,0; 51,2]).

Рожа в сочетании с клинически выраженной ХЛВН диагностирована у 6 (17%) пациентов. У 11 из 36 больных было сопутствующее ожирение II и III–IV степени. Среди прочих заболеваний у больных рожей нижних конечностей

стей преобладали микоз гладкой кожи стоп и онихомикоз (88%).

При роже лица фоновая патология в 37,5% была представлена заболеваниями с частой мацерацией кожного покрова (заушный дерматит, стрептодермия, псориаз) и в 29% случаев – хронической патологией ЛОР-органов (отит, тонзиллит, ринит).

Пациенты находились на стационарном лечении во 2-й инфекционной клинической больнице департамента здравоохранения Москвы. Им проводились общепринятая антибактериальная и десенсибилизирующая терапия, местная обработка рожистой поверхности, включая физиотерапевтические процедуры. Средний срок пребывания больных рожей нижних конечностей в стационаре составил $11,9 \pm 4,1$ дня, рожей лица – $8,4 \pm 1,6$ дня.

Ключевые показатели системы гемостаза исследовали в начале заболевания (1–3-й день) – 1-я точка, в динамике (4–6-й и 7–10-й дни) – 2-я, 3-я точка, а также в периоде реконвалесценции (11–15-й дни) – 4-я точка исследования. Каждому 3-му пациенту с диагнозом рожа нижних конечностей в катамнезе (через 5 мес) проводили дополнительное исследование, которое подтвердило, что обнаруженные изменения в системе гемостаза вызваны острым инфекционным процессом, а не фоновой соматической патологией.

Содержание С-протеина в плазме крови определяли на автоматическом коагулометре Sysmex CA-500 (Siemens Healthcare, США, реагенты Siemens AG, Германия) в экспресс-лаборатории Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф. Филатова (Москва)*. Всего обработано 90 образцов плазмы.

Контрольную группу составили 32 здоровых обследованных в возрасте от 24 до 50 лет при равном соотношении мужчин и женщин. Статистические результаты выражали как среднее арифметическое значение и стандартная ошибка ($M \pm m$). Для оценки достоверности различий использован t-тест Стьюдента. Статистически достоверными различия считали при $p < 0,05$. Использовался пакет статистического анализа для MS Excel.

С-протеин синтезируется в печени, откуда поступает в кровоток. В норме он находится в связанном с эндотелиальным рецептором состоянии и не проявляет антикоагулянтной активности. Механизм действия С-протеина предполагает 10 000-кратную его активацию в присутствии комплекса тромбин-тромбомодулин и ионов кальция. В случае диссоциации от эндотелия и связывания с протеином S активированный С-протеин ингибирует каскадный механизм свертывания на ранней стадии (за счет инактивации Va- и VIIIa-факторов свертывания) и предупреждает ранний этап тромбинообразования. Другой важной функцией С-протеина является его способность ускорять плазминогензависимый лизис тромба, что также служит проявлением его антикоагулянтных свойств [11–17].

Значения С-протеина в 1–3-й дни болезни (при поступлении) в группе больных рожей нижних конечностей были ниже (81,9%), чем у больных рожей лица (94,1%) и достоверно ниже контрольных значений ($100,0 \pm 0,5\%$). Уровень С-протеина – важного компонента антикоагулянтного звена гемостаза – постепенно нарастал на 2–3-й неделе заболевания в обеих группах (по мере угасания очага рожистого воспаления): 119,6% – на 4–6-й день, 129% – на 7–10-й день, 153% – на 11–15-й день в группе больных рожей лица

и соответственно 103; 134 и 139% – в группе больных рожей нижних конечностей. Можно предположить, что первичная доминанта прокоагулянтнов с угнетением активности противосвертывающих факторов в остром периоде болезни в последующем сменяется компенсаторной активацией антикоагулянтов: 49,7% (1-я точка) и 112% (4-я точка) – прирост 225% по С-протеину; 48,9% (1-я точка) и 110,7% (4-я точка) – прирост 226%; 65,5% (1-я точка) и 119,7% (4-я точка) – прирост 183% (табл. 1).

Однако у больных рожей нижних конечностей с сопутствующей ХВН активность С-протеина оставалась ниже нормы в течение всего периода наблюдения (с 1-й по 4-ю неделю болезни). В целом по группе больных рожей нижних конечностей ($n=28$) средний уровень С-протеина был 99,8% на 1–2-й неделе болезни и увеличивался до 140,1% на 3–4-й неделе болезни (табл. 2). В подгруппе больных рожей нижних конечностей и ХВН ($n=8$) средний уровень С-протеина был достоверно ниже (69,8%) на 1–2-й неделе болезни и не менялся в периоде реконвалесценции (79,15%) – на 3–4-й неделе болезни (табл. 3). Разница в уровне С-протеина у пациентов без ХВН и с ХВН была настолько очевидной, что в табл. 2 и 3 продемонстрированы значения, полученные у обследованных.

Уровень исследуемого антикоагулянта восстанавливался до нормы при неосложненном течении рожи нижних конечностей у 71,4% больных на 4-й неделе болезни. В катамнезе через 5 мес он был в пределах нормы у большинства (96%) пациентов без признаков ХВН (см. табл. 1).

Типичную динамику С-протеина при роже нижних конечностей иллюстрирует следующее наблюдение (рис. 1, 2).

Пациент К., 71 года (клинический диагноз: «Буллезно-геморрагическая рожа правой нижней конечности II степени тяжести, 2-й поздний рецидив, сопутствующая ХЛВН»).

Уровень С-протеина при исследовании: 37,6% – на 3-й, 39,9% – на 4-й, 61,7% – на 9-й, 85,8% – на 15-й, 93,4% – на 19-й день болезни. В катамнезе через 5 мес уровень С-протеина оставался ниже контрольных значений (82,1%).

В аналогичных по степени тяжести случаях рожистого воспаления, но без сопутствующей ХВН наблюдались положительная динамика С-протеина и более благоприятное течение инфекционного процесса.

Таблица 1
Динамика С-протеина в группах больных рожей лица и рожей нижних конечностей

День болезни	Рожа лица	Рожа нижних конечностей
	уровень С-протеина (% $M \pm m$)	
1–3-й	$94,1 \pm 6,0^*$	$81,9 \pm 4,9^*$
4–6-й	$119,6 \pm 3,1$	$103 \pm 3,2^*$
7–10-й	$129,0 \pm 6,4^*$	$134,5 \pm 4,7^*$
11–15-й	$153,0 \pm 4,4^*$	$139,0 \pm 6,7^*$
Катамнез (через 5 мес)	–	$106,4 \pm 10,2$
Здоровые (контроль; $n=32$)		$100,0 \pm 0,5$

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с контролем и между группами.

*Исследование выполнено совместно с врачом КЛД Т.Н. Лагутиной.

Таблица 2

Динамика С-протеина у 28 больных рожей нижних конечностей без ХВН

№ наблюдения	С-протеин, %		№ наблюдения	С-протеин, %	
	1-2-я неделя (M±m - 99,8±4,7)	3-4-я неделя (M±m - 140±4,5)*, **		1-2-я неделя (M±m - 99,8±4,7)	3-4-я неделя (M±m - 140±4,5)*, **
1	97,1	164,1	15	112,2	170,9
2	72,3	111,4	16	112,2	144,5
3	97,1	164,1	17	49,7	112,9
4	109,9	131,7	18	48,9	110,7
5	88,8	113,7	19	107,7	128,7
6	106,2	122,2	20	107,7	128
7	106,2	146,8	21	119,7	164,9
8	71,5	97,1	22	117,4	205,5
9	176,2	170,9	23	126,5	138,5
10	97,9	157,3	24	75,3	147,6
11	103,9	134	25	74,5	119,7
12	118,9	137,8	26	74,5	130,2
13	112,2	132,5	27	111,4	163,4
14	99,4	133,3	28	99,7	139

Примечание. * – достоверность различий между больными рожей с ХВН и без нее; ** – между больными на 1–2-й и 3–4-й неделях обследования.

Так, у **пациента В.**, 40 лет (диагноз: «Эритематозно-геморрагическая рожа левой нижней конечности, II степени тяжести, повторная») уровень С-протеина составил: 74,5% – на 2-й, 74,5% – на 3-й, 119,7% – на 11-й и 130,2% – на 12-й день болезни. Клинических признаков ХВН нет (рис. 3, 4).

Из 35 обследованных клинический диагноз ХВН выставлен только 6 пациентам. Еще у 2 больных рожей нижних конечностей обнаружены сходные достоверно низкие значения С-протеина в динамике (см. табл. 3; наблюдения №7 и 8).

В целом динамика С-протеина как при роже лица, так и при роже нижних конечностей без признаков ХВН была

прогностически благоприятной: при поступлении соответственно 108,2±5,1 и 99,8±4,7%, при выписке – 144±4,6 и 140±4,4% (p<0,001). В отличие от этого уровень С-протеина в подгруппе больных рожей НК с ХВН был достоверно ниже как при поступлении (69,8±8,1%), так и при выписке (79,15±4,07%), и не менялся в динамике.

Как известно, нарушение баланса прокоагулянтов и антикоагулянтов в кровеносном русле повышает риск развития геморрагических осложнений, особенно при вовлечении в инфекционный процесс эндотелия сосудистой стенки.

Более ранние наши исследования [18, 19] показали, что триггером геморрагических нарушений при роже является повреждение эритроцитарного звена с развитием картины внутрисосудистого гемолиза. При наличии гемолиза мы наблюдали уменьшение числа эритроцитов и

изменение их функциональных свойств (высокая степень LaCl₃-индуцированной агрегации), повышение СОЭ и снижение уровня гаптоглобина – маркера внутрисосудистого гемолиза с быстрым его восстановлением на 3-й неделе болезни.

Наблюдаемая динамика С-протеина отражает работу собственных адаптационных механизмов. Логично, что в остром периоде заболевания организм (при участии системы гемостаза) ограничивает зону инфекционного воспаления от здоровых тканей и повышает активность прокоагулянтного звена. По мере угасания очага рожистого воспаления начинает преобладать активность антикоагу-

Таблица 3

Динамика С-протеина у 8 больных рожей нижних конечностей с сопутствующей ХВН

№ наблюдения	С-протеин, %	
	1-2-я неделя (M±m - 69,8±8,1)	3-4-я неделя (M±m - 79,15±4,0)*
1	61,7	93,4
2	96,4	86,6
3	37,6	61,7
4	61,7	85,8
5	85,8	82,1
6	93,4	82,1
7	39,9	61,7
8	82,1	79,8



Рис. 1. Status localis больного К. при поступлении, 3-й день болезни: на правой голени яркий горячий очаг эритемы с четкими, неровными контурами, слившиеся буллы с серозным содержимым, геморрагии. Лимфангоит. Периаденит



Рис. 2. То же наблюдение. **Status localis** в динамике выздоровления на 14-й день болезни: на голени очаг рожистого воспаления угас. Сохраняются отек, обширная эрозивная поверхность с формирующимися сухими корками, трещины с наложением фибрина



Рис. 3. **Status localis** больного В. при поступлении на 3-й день болезни: на левой голени рожистый очаг эритематозно-геморрагического характера с умеренным отеком, горячий на ощупь



Рис. 4. То же наблюдение. **Status localis** 12-й день болезни: геморрагические элементы на левой голени сливного характера и единичные

лянтного звена и ферментов-фибринолитиков, способствующих удалению из кровеносного русла отработанных продуктов метаболизма (за счет фибринолиза) и восстановлению микроциркуляции.

Средние значения С-протеина, полученные у больных рожей лица и рожей нижних конечностей, достоверно отличались от показателей у здоровых, но в 80% случаев оставались в границах «эмпирически благоприятного» интервала значений от 75 до 125% [11, 17]. Следовательно, определение уровня С-протеина, оказывающего протективное действие на эндотелий кровеносных сосудов, это не только удобный метод контроля риска развития венозных тромбозов при сопутствующей венозной недостаточности, но и прогностический критерий благоприятного течения рожи.

Литература

1. Фазылов В.Х. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и коррекция его нарушений при роже. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1990.
2. Фролов В.М. Клиника и патогенетические механизмы рецидивирующей рожи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1986.
3. Храпцов М.М. Патогенетическая и прогностическая роль факторов межклеточных взаимоотношений при рожистом воспалении. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
4. Еровиченков А.А. Клинико-патогенетическое значение нарушений гемостаза и их коррекция у больных геморрагической рожой. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
5. Черкасов В.Л. Патогенез и лечение различных клинических форм рожи и бициллинпрофилактика ее рецидивов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1977.
6. Denis F., Martin C., Ploy M. Erysipelas: microbiological and pathogenic data // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2001; 128 (3, ch. 2): 317–26.
7. Фазылов В.Х. Нарушение гемостаза и иммунитета при формировании рецидивов рожи, их терапевтическая коррекция. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 1996.
8. Митрофанова М.Ю. Нарушения гемостаза и функции эндотелия сосудов у больных рожой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
9. Дубовикова Т.А. Нитроксидагический профиль и состояние свертывающей системы крови при геморрагических формах рожи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
10. Ратникова Л.И., Дубовикова Т.А. Оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных геморрагическими формами рожи // *Журнал инфектологии.* – 2012; 4 (1): 53–7.
11. Егорова В.В., Титова М.И., Демидова В.С. Современные методологические аспекты лабораторной диагностики системы протеина С и значение ее исследования в хирургии // *Медицинский алфавит. Современная лаборатория.* – 2013; 3: 12–7.
12. Liaw P., Neuenschwander P., Smirnov M. Mechanisms by which soluble endothelial cell protein C receptor modulates protein C and activated protein C function // *J. Biol. Chem.* – 2000; 275 (8): 5447–52.
13. Dahlback B. Resistance to activated protein C as risk factor for thrombosis: molecular mechanism, laboratory investigation and clinical managements // *Semin. Hematol.* – 1997; 34 (3): 217–34.
14. Суханов В.А. Воспалительный коагуляционный ответ как часть синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) // *Интенсивная терапия.* – 2006; 1: 21–3.
15. Светухин А.М., Амирасланов Ю.А., Земляной А.Б. и др. Особенности нарушений системы гемостаза и их коррекция у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы // *Хирургия.* – 2006; 10: 30–4.
16. Ерин Д.Н. Роль снижения уровня протеинов С, S и антитромбина III при инфекционно-септическом ДВС-синдроме и коррекция их дефицита криосупернатантом». Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1999.
17. Ена Я.М., Платонова Т.Н., Сушко Е.А. и др. Биологическая роль и клиническое значение протеина С // *Врачебное дело.* – 1992; 6: 20–5.
18. Фокина Е.Г., Рослый И.М. Лабораторная оценка рожистого воспаления // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* – 2014; 1: 28–32.
19. Фокина Е.Г. Некоторые особенности первичной рожи лица в современных условиях // *Тер. арх.* – 2014; 11: 70–7.

C-PROTEIN IS A MARKER OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY IN LOWER EXTREMITY ERYSIPELAS

E. Fokina, Candidate of Medical Sciences

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

The time course of changes in C-protein levels in relation to the site of an infection/inflammation focus was studied in patients with facial erysipelas and lower extremity erysipelas (including this condition in the presence of chronic venous insufficiency).

Key words: facial erysipelas, lower extremity erysipelas, β -hemolytic streptococcus, chronic lymphovenous insufficiency, venous thromboses, disseminated intravascular coagulation, erythrocyte hemolysis, C-protein, anticoagulants.