

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ВАРНА

„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“

ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“

**КАТЕДРА „ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ, ПАРАЗИТОЛОГИЯ И
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ“**



PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!

Д-р Цвета Иванова Калинова

ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ХЕМОСТАЗАТА ПРИ ЕРИЗИПЕЛ

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Научен ръководител:

Проф. д-р Соня Стоянова Мária-Кирова, д.м.

Варна

2021

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ВАРНА

„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“

ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“

**КАТЕДРА „ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ, ПАРАЗИТОЛОГИЯ И
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ“**



PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!

Д-р Цвета Иванова Калинова

ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ХЕМОСТАЗАТА ПРИ ЕРИЗИПЕЛ

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Област на висше образование: 7. „Здравеопазване и спорт“

Професионално направление: 7.1 „Медицина“

Докторска програма: „Кожни и венерически болести“

Научен ръководител:

Проф. д-р Соня Стоянова Мária-Кирова, д.м.

**Варна
2021**

Научен и методичен консултант

Доц. д-р Мария Димова, д.м.

Консултант статистически анализ

Доц. д-р Наталия Ушева, д.м.

Дисертационният труд е представен на 99 машинописни страници и е онагледен с 18 таблици и 7 фигури. Библиографската справка съдържа 85 литературни източници, от които 24 на кирилица и 61 на латиница.

Дисертационният труд е представен на заседание на Катедрения съвет на Катедра „Инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология“, Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна на 08.07.2021 год.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 05. 10. 2021 год. в Катедра по инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология, Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, Бул. „Христо Смирненски“ №1.

Материалите по защитата са на разположение в Медицински университет - Варна.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Съкращения на кирилица:

АК – антикоагуланти

аПТТ - активирано парциално тромбoplastиново време

ДВТ - дълбока венозна тромбоза

ЗД - захарен диабет

ИБС – исхемична болест на сърцето

К2/3 ЕДТА - дикалиев етилендиаминтетраоцетна киселина

ПВ - протромбиново време

РЕ - рецидивиращ еризипел

ССЗ - сърдечно-съдови заболявания

ТФ - тъканен фактор

ХБН – хронична бъбречна недостатъчност

ХВН – хронична венозна недостатъчност

ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

ХСН – хронична сърдечна недостатъчност

Съкращения на латиница:

EBV – Epstein – Bar virus

CMV – Cytomegalovirus

HTLV-1 – Human-T-lymphotropic virus type 1

PCT – procalcitonin

Well`s score - Well`s criteria for pulmonary embolism

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
2. ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ.....	9
2.1 Цел.....	9
2.2 Задачи.....	9
2.3 Работна хипотеза.....	10
3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	12
3.1 Материал	12
3.1.1 Клиничен материал	12
3.1.1.1 База за реализиране на дисертационния труд.....	12
3.1.2 Включващи критерии – пациенти с еризипел.....	12
3.1.3 Изключващи критерии – пациенти с еризипел.....	13
3.1.4 Включващи критерии – контроли.....	13
3.1.5 Изключващи критерии – контроли.....	13
3.2 Методи	14
3.2.1 Клинични методи	14
3.2.2 Определя на рисковия профил	14
3.2.3 Лабораторни изследвания.....	14
3.2.4 Статистически анализ на получените данни.....	15
3.2.4.1 Дескриптивен анализ	15
3.2.4.2 Параметрични методи.....	15
3.2.4.3 Непараметрични методи	15
4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	16
4.1 Клинико-епидемиологично проучване	16
4.1.1 Сравнение по възраст между двете групи участници.....	16
4.1.2 Разпределение на пациентите според сезонност и пол.....	17
4.1.3 Разпределение на пациентите според локализация на еризипела.....	19
4.1.4 Структурно разпределение на видовете еризипел според неговата локализация.....	19
4.1.5 Разпределение на пациентите по кратност на еризипела.....	19
4.1.6 Разпределение на пациентите по тежест на еризипела	20
4.1.7 Разпределение на пациентите според характера на местните прояви.....	21
4.1.8 Разпределение на пациентите според изхода от заболяването (с/без усложнения).....	22
4.1.9 Разпределение на пациентите по пол и обезитас.....	23
4.1.10 Разпределение на пациентите по пол и захарен диабет.....	24
4.1.11 Разпределение на пациентите по пол и ХВН.....	24
4.1.12 Разпределение на пациентите според входната врата.....	25
4.1.13 Разпределение на пациентите по пол и проведена профилактика.....	26
4.2 Клинико-лабораторно проучване	27
4.2.1 Сравнителен анализ на хемостазните показатели между пациентите с еризипел и контролите.....	27

4.2.2	Сравнителен анализ на хемостазните показатели между пациентите с първичен и с рецидивиращ еризипел	28
4.2.3	Сравнителен анализ на хемостазните показатели при пациенти с различна тежест на еризипела.....	29
4.2.4	Разпределение на степента на тежест на еризипела спрямо кратността на заболяването.....	33
4.2.5	Сравнителен анализ на стойностите на PCT при пациенти с различна тежест на еризипела.....	33
4.2.6	Сравнителен анализ на стойностите на PCT между пациентите с еризипел и контролите.....	34
4.2.7	Корелационен анализ на хемостазните показатели и PCT при пациентите с еризипел.....	34
4.2.8	Корелационен анализ на хемостазните показатели и PCT при контролите	35
4.3.	Обсъждане.....	35
5.	ИЗВОДИ.....	42
6.	Собствен диагностично-терапевтичен алгоритъм.....	44
7.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	45
8.	ПРИНОСИ.....	48
9.	ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ ПО ТЕМАТА	49
10.	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	51

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Еризипелът е остро протичащ, ненекротизиращ бактериален дермо-хиподермит, причиняван основно от *Streptococcus pyogenes* - β -хемолитичен стрептокок от група А. Съвременната епидемиология на заболяването показва нарастване на честотата, смяна на предилекционното място от лице на долен крайник, зачестяване на рецидивите на заболяването с последващи структурни и функционални промени на засегнатия крайник. Рецидивиращата форма може да се разглежда като най-честото усложнение на първичния еризипел, а според кратността и характера на протичане - като хронично, рецидивиращо заболяване. Рецидивиращият еризипел (РЕ) създава коморбиден фон и благоприятства развитието на съдови инциденти.

Актуален проблем при пациентите с еризипел е високата честота на рецидиви, достигаща до 40%, сравнено с 15% през изминалия век. При РЕ има стабилна локализация на инфекцията. Рядко РЕ, с до 3 рецидива за година, се счита за екзогенна инфекция, докато често РЕ (с повече от 3 рецидива за година) за ендогенна реактивация на вече инокулирания *S. pyogenes*. Като основни рискови фактори за развитие на РЕ се сочат остатъчни промени от прекаран еризипел, а от системните заболявания - единствено обезитас (Body Mass Index >30) е с доказан ефект върху повишената честота на заболяването. Наличието на сериозни придружаващи заболявания като ХСН, ХБН, захарен диабет и ХВН имат индиректна роля за развитието на РЕ чрез забавяне процеса на възстановяване, по-дълго персистиране на възпалението, навлизането му в дълбочина и създаване на условия за вътреклетъчно съществуване на стрептокока.

РЕ е усложнение на първичния еризипел, протичащ със структурни и функционални изменения на засегнатия крайник. До момента, като златен стандарт, за профилактика на рецидивите е продължителното прилагане на депо-пеницилини. Последното удължава периода, свободен от рецидиви, но при спиране, а в единични случаи и по време на профилактика, могат да се появят такива. Следователно антибиотичната профилактика няма протективен ефект по отношение на рецидивите. Този феномен не може да се обясни с резистентност към пеницилините, тъй като е доказано, че такава липсва.

Понастоящем, недоизяснена остава причината за възникване на РЕ, на фона на липсваща резистентност към пеницилините.

Проучване от 2019 година демонстрира ново откритие в биологичното поведение на *S. pyogenes* и неговата възможност за вътреклетъчно персистиране и оцеляване (Jendoubi F et al. 2019). Допуска се, че този механизъм на съжителстване с гостоприемника е причина за възникване на т. нар. “вътреклетъчни резервоари” от стрептококи, източници на интермитентна бактериемия. Именно този феномен, позволява да се допусне, че вътреклетъчното персистиране и оцеляване на стрептококите е причина за развитие на РЕ.

Друг актуален проблем на заболяването е липсата на единно становище и критерии за необходимостта от включване на антикоагуланти (АК) към терапията на пациенти с еризипел. Необоснованата им употреба с цел превенция на съдови инциденти, при отсъствие на установени критерии за тяхното приложение, е рисков фактор както за дисеминиране на стрептококите, така и за създаване на “вътреклетъчни резервоари”.

Насоченото изследване на конкретни хемостазни показатели, в съчетание с провъзпалителния маркер – прокалцитонин (PCT) ще помогне за по-добро разбиране на болест-обусловените промени в хемостазната система при еризипел и ще допринесе за по-задълбоченото разбиране на необходимостта от оправдано, ефективно и безопасно приложение на антикоагуланти, без риск от създаване на вътреклетъчен източник на бактериемия. До момента, в проведените изследвания не е разглеждано приложението на антикоагуланти в контекста на риска от рецидиви.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.2. ЦЕЛ

Целта на настоящия дисертационен труд е да се установи дали и какви промени настъпват в коагулационната система при пациентите с еризипел. В допълнение са проследени промените в стойностите на прокалцитонина, както и някои епидемиологично-демографски и клинични характеристики, целящи идентифициране на конкретни закономерности при еризипела и неговия ход на протичане.

2.2. ЗАДАЧИ

За постигане на формулираната цел са поставени следните задачи:

2.2.1. Епидемиологично и клинично проучване на пациенти с еризипел по три критерия – пол, възраст и сезонност за период от 2 години, базирано на болничната медицинска документация.

2.2.2. Сравнителен анализ на демографските и клиничните характеристики в протичане на еризипела между двата пола.

2.2.3. Определяне клиничната характеристика на еризипела по 5 критерия - локализация, кратност, тежест, характер на местните прояви и изход от заболяването, базирано на болничната медицинска документация.

2.2.4. Определяне коморбидния фон, входната врата на инфекцията и проведената депо-пеницилинова профилактика при рецидивиращи и при първични еризипели с остатъчни прояви, базирано на болничната медицинска документация.

2.2.5. Установяване стойностите на някои хемостазни показатели - тромбоцити, фибриноген, ПВ и аПТТ при пациенти с еризипел и при контролна група от пациенти с други кожни заболявания от болничната медицинска документация.

2.2.6. Установяване нивата на прокалцитонин при пациенти с еризипел и при пациенти с други кожни заболявания, базирано на болничната медицинска документация.

2.2.7. Търсене на корелация между тежестта на еризипела и промените в хемостазните показатели и/или PCT.

2.2.8. Анализ на корелацията между нивото на хемостазните показатели и PCT и клиничната характеристика на еризипела (степен на тежест и характер на локални промени).

2.3. РАБОТНА ХИПОТЕЗА

I. Frick et al. (2006) установяват, че при контакт на коагулационните фактори с повърхността на *S. pyogenes* се образуват и освобождават антимикробни пептиди, активиращи контактната система. В резултат настъпва образуване на фибринова мрежа, която ковалентно омрежва съседните фибринови вериги и превръща новообразуваните съсирек в неразтворим. Посредством този механизъм се предотвратява ефлукса на плазма и кръвни клетки и се възпрепятства инвазията на патогените в системната циркулация. Включването на контактната система е свързано с активиране на фактор XIII върху стрептококовата повърхност. Фактор XIII ковалентно влита бактериите във фибриновата мрежа и ограничава тяхната дисеминация, подпомагайки унищожаването им от антимикробните пептиди.

Крайната цел в активирането на коагулационната система при инфекции е образуването на тромбин, превръщащ фибриногена във фибрин и активиране на коагулационен фактор XIII. Отлагането на фибрин намалява шанса за оцеляване и дисеминация на стрептокока, чрез ограничаване на съдовата инвазия и хематогенната му дисеминация. Фибриногенът ограничава бактериалната хематогенна дисеминация, стимулира възпалителния отговор срещу стрептокока и служи като молекула, която осъществява прикрепването на стрептокока към прокоагулантните микровезикули.

При пациенти с еризипел, със слаб до умерен възпалителен отговор, стрептококите преминават във вътреклетъчна форма на персистиране и създават “вътреклетъчен” резервоар. При “благоприятни” условия настъпва ендогенна реактивация, клинично протичаща като рецидив. Според последните литературни данни по-леките форми на еризипел са по-рискови за рецидиви.

Откритията в биологичното поведение на стрептокока и неговата способност за вътреклетъчно навлизане, оцеляване и персистиране, са рационално обяснение за високата честота на РЕ, въпреки антибиотичната профилактика. Оскъдни са наблюденията върху този проблем, което създава необходимост от продължаване и задълбочаване на изследванията в тази насока. Интрацелуларната локализация на стрептококите ги прави “недосегаеми” за антибиотиците и за имунната система, поради което те оцеляват и персistirат дълго време в гостоприемника. Интрацелуларната локализация на стрептококите се определя от тежестта на инфекцията. Най-значително е нивото на вътреклетъчни патогени при първична инфекция, със слаби до умерени възпалителни прояви и нисък бактериален товар. Напълно екстрацелуларни или комбинирани екстра-/интрацелуларни са стрептококите при тежки възпалителни промени на тъканите. *In vitro* е установено вътреклетъчно оцеляване на *S. pyogenes*, въпреки терапевтичните антибиотични концентрации. Прекратяването на антибиотичната терапия се последва от значителна екстрацелуларна, бактериална пролиферация. Счита се, че инвазията на ендотелните клетки от стрептококи улеснява дисеминацията по съседство. При навлизане в ендотелните клетки, стрептококите са защитени от ендотелната бариера и се превръщат в източник на преходна бактериемия.

Допуска се, че ключова роля за РЕ има “превантивното” приложение на АК в острата фаза на еризипела, което спомага за разрушаване на “ограничаващата” стрептокока фибринова мрежа.

Понастоящем, недоизяснена е необходимостта от включване на АК при пациенти с еризипел, поради риск от съдови инциденти. Лечение с АК, оценено само по хемостазните показатели, крие риск от дисеминация на стрептококите и създаване на вътреклетъчен резервоар с последваща интермитентна бактериемия.

В настоящия труд е проучена необходимостта от включване на АК посредством оценка на промените на аПТТ, ПВ, фибриногена, броя тромбоцити и прокалцитонина. Хемостазните показатели дават информация за основното състояние на коагулационната система, а стойностите на прокалцитонина - информация за наличието, активността и тежестта на инфекцията, както и риска от развитие на сепсис.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. МАТЕРИАЛ

3.1.1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ

3.1.1.1. База за реализиране на дисертационния труд

1. Катедра по инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология, УС – Дерматовенерология, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр.Варна, Факултет „Медицина“.
2. Отделение по кожни и венерически болести към УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – гр. Варна.
3. Отделение по кожни и венерически болести на Медицински институт – МВР - гр. София.
4. Катедра по клинична лаборатория към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр.Варна, Факултет „Медицина“.
5. Катедра по социална медицина и здравеопазване към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр.Варна, Факултет „Медицина“

Настоящото проучване е ретроспективно и е проведено в Отделение по кожни и венерически болести на УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД – гр. Варна и Отделение по кожни и венерически болести на Медицински Институт – МВР - гр. София.

Обхванати са 138 пациенти, хоспитализирани за период от 2 години - 07. 2018 – 07. 2020 година.

За изпълнение на поставените задачи е проучена медицинската документация на 138 пациенти, разделени основно в две групи – пациенти с еризипел (89) и пациенти с други, неинфекциозни заболявания на кожата (контролна група - 49).

3.1.2. Критерии за включване – пациенти с еризипел

1. Лица над 18 години.
2. Остро настъпила промяна в цвета на кожата, съпроводена от обективни локални и системни прояви на остро възпаление, недължащи се на други нозологични единици.
3. Клинична находка за остро инфекциозно заболяване на кожата - еризипел - асиметричен, локализиран еритемо-едем с ясно отграничени от периферните тъкани ръбове ± булозни и хеморагични елементи.
4. Отсъствие на други инфекциозни заболявания по време на хоспитализацията.
5. Пациенти, при които липсват вродени и придобити болести на коагулацията, сърдечно-съдови заболявания, налагащи продължителен прием на АК, хронични и остри чернодробни заболявания, автоимунни заболявания на тромбоцитите, хематологични заболявания, CMV, EBV, HTLV-1 - инфекции, пациенти, приемащи медикаменти с хематотоксичен ефект на клетъчно и костно-мозъчно ниво

(метотрексат, азатиоприн, хлорамфеникол, тиазидим, антиепилептични лекарства), пациенти провеждащи активна лъче-/химиотерапия по повод на неопластично заболяване или след проведена такава.

3.1.3. Критерии за изключване – пациенти с еризипел

1. Лица под 18 години.
2. Кожно заболяване с неубедителна клинична находка – липса на обективни и субективни клинични данни за инфекция на кожата.
3. Наличие на други активни инфекции по време на хоспитализацията.
4. Пациенти страдащи от болестни състояния, налагащи продължителен прием на АК, такива с вродени или придобити болести на коагулацията, хронични и остри чернодробни заболявания, автоимунни болести на кръвния ред (тромбоцити), CMV, EBV, HTLV-1 – инфекции, прием на миелотоксични медикаменти. Пациенти по време на или след химио-/лъчетерапия.

3.1.4. Критерии за включване – контроли

1. Лица над 18 години.
2. Пациенти с кожно неинфекциозно заболяване.
3. Липса на друга активна инфекция, съпроводена или не с кожна находка
4. Пациенти, при които липсват вродени и придобити болести на коагулацията, сърдечно-съдови заболявания, налагащи продължителен прием на АК, хронични и остри чернодробни заболявания, автоимунни заболявания на тромбоцитите, хематологични заболявания, CMV, EBV, HTLV-1 - инфекции, пациенти, приемащи медикаменти с хематотоксичен ефект на клетъчно и костно-мозъчно ниво (метотрексат, азатиоприн, хлорамфеникол, тиазидим, антиепилептични лекарства), пациенти провеждащи активна лъче-/химиотерапия по повод на неопластично заболяване или след проведена такава.

3.1.5. Критерии за изключване – контроли

1. Лица под 18 години.
2. Пациенти с кожна находка, вследствие друго заболяване, неклассифициращо се като кожно [алергии, дерматози, провокирани от екзогенни фактори (травми, изгаряния)].
3. Пациенти с друга активна инфекция, съпроводена или не с кожна находка.
4. Пациенти с кожно заболяване, но страдащи от болестни състояния, налагащи продължителен прием на АК. Пациенти страдащи от вродени или придобити болести на коагулацията, хронични и остри чернодробни заболявания, автоимунни болести на кръвния ред (тромбоцити), CMV, EBV, HTLV-1 – инфекции, прием на миелотоксични медикаменти. Пациенти по време на или след химио-/лъчетерапия.

3.2. МЕТОДИ

3.2.1. Клинични методи

* Проучване на медицинската документация от времето на пролежаване на пациентите в отделението.

* Определяне на обективните и субективните оплаквания на пациента и тяхното групиране, според наблюдаваните показатели.

* Оценка на клиничната находка за поставяне на диагноза „еризипел” - наличие на асиметричен, локализиран еритемо-едем с ясно отграничени от периферните тъкани ръбове ± булозни и хеморагични елементи.

* Сравнение на демографските и клиничните характеристики на пациентите с еризипел според половата принадлежност - локализация, кратност, тежест, характер на местните прояви и изход от заболяването, коморбиден фон, входна врата, проведена депоницилинова профилактика, изход от заболяването.

Тежестта и характера на местните прояви се определят според съвременната класификация на еризипела (приложение 1).

3.2.2. Определяне на рисков профил на пациентите

При двете групи пациенти са установени и оценени следните рискови фактори:

- **Неизменяеми рискови фактори** – възраст и пол;

- **Изменяеми коморбидни рискови фактори** – придружаващи заболявания, различни от изключващите критерии - ЗД, ХБ, ИБС, гастрит, астма, ХОББ и др.

3.2.3. Лабораторни изследвания

В проучването са включени 138 пациенти, при които са изследвани нивата на аПТТ, ПВ, тромбоцити, фибриноген и прокалцитонин.

- **Изследване нивото на тромбоцити в периферна венозна кръв** - използвани са апарати Sysmex XN 1000 и/ или Advia 2120i.

Sysmex XN 1000 апаратът работи чрез импедансен метод, използващ електрически импулси. Advia 2120 работи чрез оптичен метод с разсеяна светлина.

- **Изследване нивото на фибриноген, аПТТ и протромбиново време** - използвани са апарат Sysmex CS2500 и ACL TOP550.

- **Изследване на прокалцитонин** - осъществява се чрез автоматичен биохимичен анализатор SIEMENS ADVIA 1800; с линейност от 0,2 до 52 ng/ml; лимит на детекция - 0,16 ng/ml, възпроизводимост- L1- SD 0,068/CV 5,8%, L2- 0,899, CV 4,9%.

3.2.4. Статистически анализ на получените данни

Събраните данни са анализирани чрез приложение на следните статистически методи:

3.2.4.1. Дескриптивен анализ

- Алтернативен анализ на качествени променливи величини - изчисляване на абсолютни и относителни честоти.
- Вариационен анализ на количествени променливи - изчисляване на средна величина, стандартно отклонение, стандартна грешка на средната величина, 95% доверителен интервал.

3.2.4.2. Параметрични методи

- t - тест на Student - за сравнение на две средни аритметични стойности.
- Дисперсионен анализ (ANOVA) - за сравнение на повече от две средни стойности.
- Корелационен анализ Pearson's r - за откриване на асоциативни връзки между количествени и качествени променливи величини.

3.2.4.3. Непараметрични методи

- Критерий χ^2 на Pearson за анализ на категорийни променливи величини.
- Корелационен анализ Spearman's ρ - за откриване на асоциативни връзки между две ординални променливи величини.

Данните са организирани и представени чрез прости и сложни многомерни таблици, както и чрез стълбови и кръгови диаграми.

За статистически достоверни са приемани резултати с ниво на значимост $p < 0,05$. Статистическата обработка на данните е извършена чрез приложение на статистическия пакет IBM SPSS за Windows, версия 25,0.

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

4.1. Клинико-епидемиологично проучване:

4.1.1. Сравнение по възраст между двете групи участници

Настоящото проучване включва 138 пациенти, сред които 89 пациенти с еризипел и 49 пациенти с други кожни заболявания (контрола).

Средната възраст на пациентите с еризипел от общата извадка е 61,73 години, а на контролната група - 66,08 години (табл. 1).

Средната възраст на мъжете с еризипел е 57,62 години, а на жените - 66,33 години (табл. 2).

Сред пациентите с еризипел съотношението мъже:жени е 1:1 (47 мъже: 42 жени), като не се установява статистически значима разлика в разпределението по пол: $\chi^2=0,79$; $p=0,37$; (табл. 2).

Сред пациентите контроли - съотношението мъже:жени е 1:1 (22 мъже : 27 жени). Средната възраст за пациентите контроли от мъжки пол е 64,59 години, а за женския пол - 67,30 години (табл. 3).

Обща извадка

Табл. 1. Сравнение по възраст между двете групи участници – с еризипел и контрола

	Участници	Брой	Средна стойност	Стандартно отклонение (\pm)	t	p
Възраст	еризипел	89	61,73	12,99	-1,86	0,06
	контроли	49	66,08	13,20		

Пациенти с еризипел

Табл. 2. Разпределение по пол при пациентите с еризипел

	Пол	Брой	Средна стойност	Стандартно отклонение (±)	t	p
Възраст	мъже	47	57,62	12,23	-3,33	0,001
	жени	42	66,33	12,39		

Пациенти – контролна група

Табл. 3. Разпределение по пол при контролната група пациенти

	пол	Брой	Средна стойност t	Стандартно отклонение (±)	t	p
Възраст	мъжки	22	64,59	13,50	-0,71	0,483
	женски	27	67,30	13,08		

4.1.2. Разпределение на пациентите според сезона и пола

На табл. 4 е представено разпределението на пациентите с еризипел според сезон и пол. 26,2% от жените и 17,0 % от мъжете страдат от еризипел през пролетта; 38,1% от жените и 46,8% от мъжете - през лятото; 23,8% от жените и 31,9% от мъжете страдат от еризипел през есента; 11,9% от жените и 4.3% от мъжете - през зимата. Получените резултати показват, че не се установява статистически значима разлика в разпределението по сезон между двата пола: $\chi^2=3.44$; $p=0.329$.

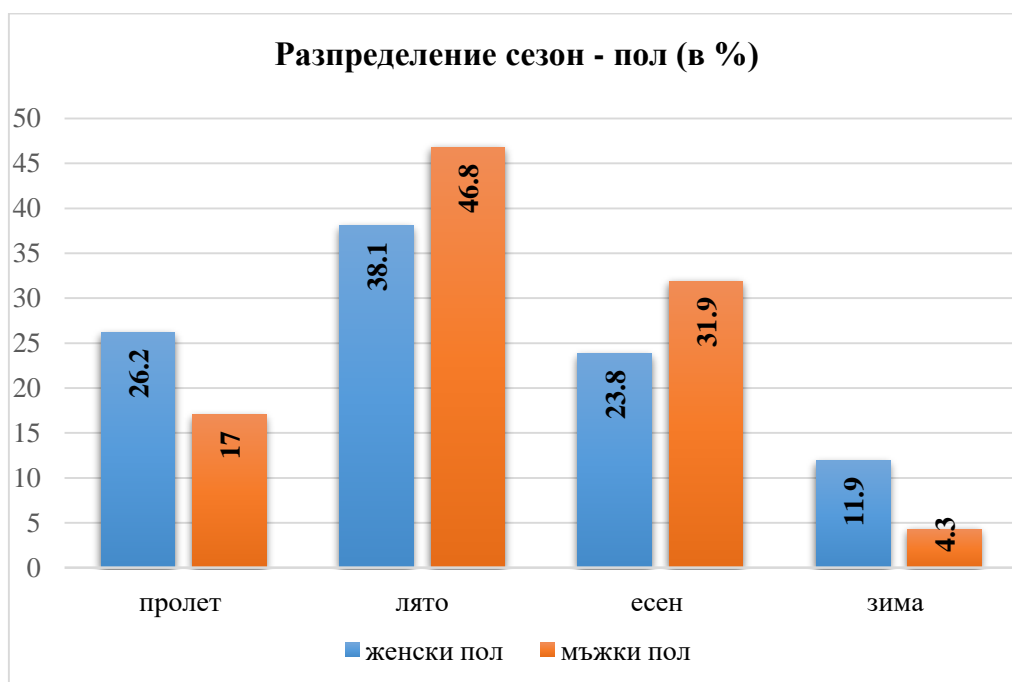
Табл. 4. Разпределение на пациентите според сезона и пола

			Пол		Общо
			Жени	Мъже	
Сезон	Есен	Брой	10	15	25
		% по сезон	40,0%	60,0%	100,0%
		% по пол	23,8%	31,9%	28,1%
	Зима	Брой	5	2	7

		% по сезон	71,4%	28,6%	100,0%
		% по пол	11,9%	4,3%	7,9%
	Лято	Брой	16	22	38
		% по сезон	42,1%	57,9%	100,0%
		% по пол	38,1%	46,8%	42,7%
	Пролет	Брой	11	8	19
		% по сезон	57,9%	42,1%	100,0%
		% по пол	26,2%	17,0%	21,3%
Общо		Брой	42	47	89
		% по сезон	47,2%	52,8%	100,0%
		% по пол	100,0%	100,0%	100,0%
а. Участници = еризипел					

Фиг. 1 илюстрира разпределението на пациентите с еризипел според пола и сезонността.

При двата пола заболяването протича с лятно-есенна сезонност и предилекционно засягане на долен крайник през лято/есен и лице и торс - през зима/пролет.

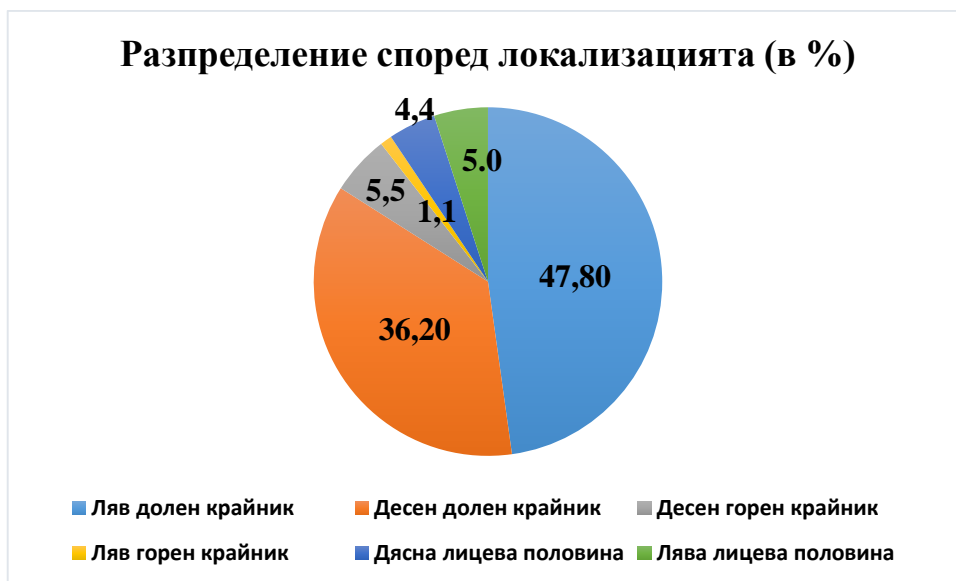


Фиг. 1. Разпределение на пациентите според сезона и пола

4.1.3. Разпределение на пациентите според локализацията на еризипела

При 47,80% от пациентите болестните промени ангажират различни аспекти от ляв долен крайник, в 36,20% - десен долен крайник, при 5,5% десен горен крайник и дясна половина на торса, в 1,1% - лява ръка. От лицевия еризипел - в 4,4% се засяга дясна лицева половина и дясна ушна мида, а в 5,0% - лява лицева половина и лява ушна мида (фиг. 2).

Сравнителен анализ на локализацията между двата пола не установява статистически значима разлика в разпределението по локализация между двата пола: $\chi^2=28,25$; $p=0,39$.



Фиг. 2. Разпределение на пациентите според локализацията на еризипела

4.1.4. Структурно разпределение на еризипела според локализацията

Структурното разпределение на видовете еризипел според локализацията показва, че основна част от диагностицираните случаи на еризипел са локализирани по долните крайници – 83,1% (n=74); значително по-малко по лицето – 10,2% (n=9) и още по-малко по горния крайник (4,5%; n=4) и торса (2,2%; n=2).

4.1.5. Разпределение на пациентите по кратност и пол на еризипела

Разпределението на пациентите по кратност и пол посочва, че първичен еризипел се среща при 47,9% от жените (n=23) и 52,1% от мъжете (n=25). Неговата честота от общата извадка достига 56,1% от пациентите.

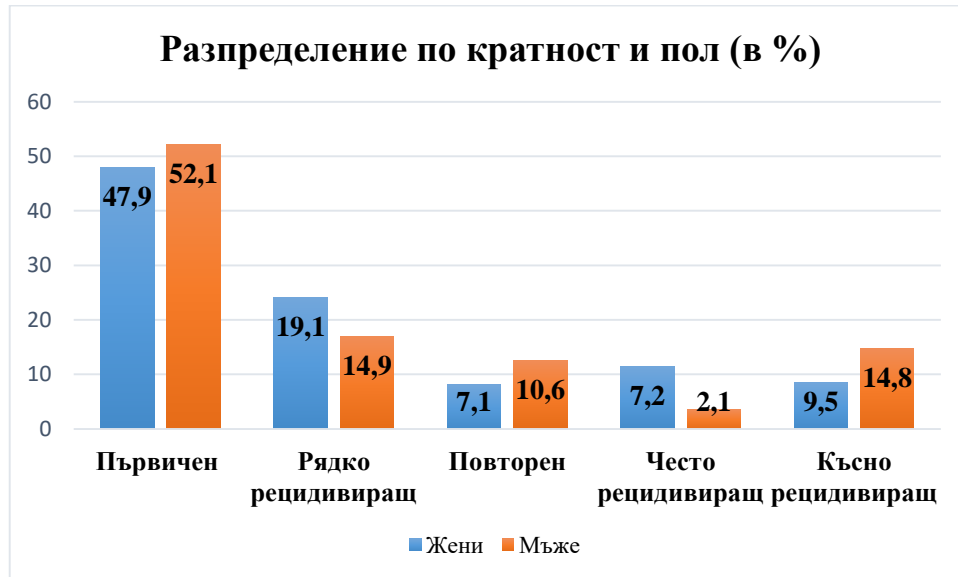
Рядко рецидивирацията еризипел съставлява 19,1% от жените (n=8) и 14,9% от мъжете (n=7).

Повторен еризипел се установява при 9% от пациентите – 7,1% при жените (n=3) и 10,6% от мъжете (n=5).

Често рецидивиращ еризипел има при 7,2% от жените (n=3) и при 2,1% от мъжете (n=1).

Късно рецидивиращ еризипел – 9,5% от жените (n=4) и 14,8% от мъжете (n=7).

Сравнителен анализ на кратността на поява на заболяването между двата пола не установява статистически значима разлика в кратността между двата пола: $\chi^2=12,9$; $p=0,52$.

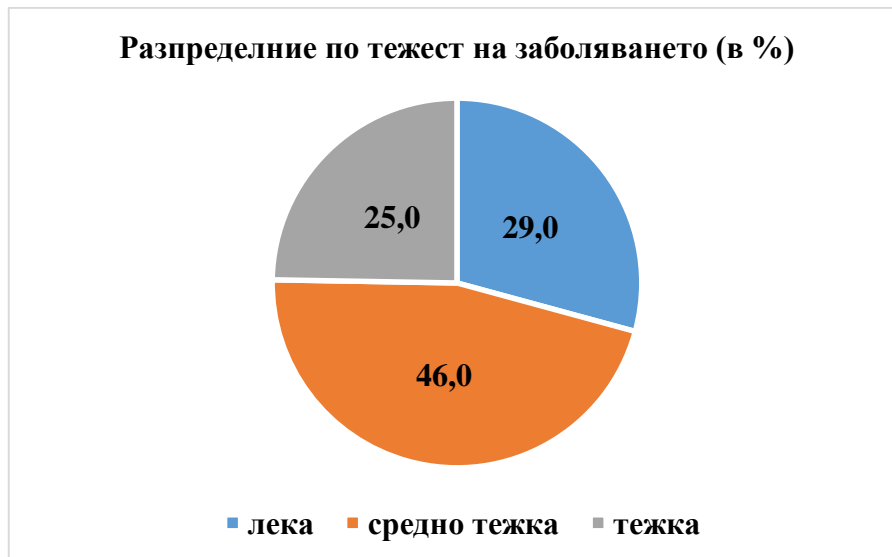


Фиг. 3. Разпределение на пациентите по кратност и пол

4.1.6. Разпределение на пациентите по тежест на еризипела

На фиг. 4 е показано разпределението на пациентите според тежестта на протичане на еризипела. Преобладават пациентите със средно тежка форма на заболяването 46,0%, следвани от лека форма - 29,0% и тежка форма - 25,0%.

Сравнителен анализ на тежестта на протичане между двата пола не установява статистически значима разлика в разпределението по степен на тежест между двата пола: $\chi^2=1,71$; $p=0,64$.



Фиг. 4. Разпределение на пациентите по тежест на еризипела

4.1.7. Разпределение на пациентите според характера на местните прояви

В табл. 5 е представено разпределението на пациентите според характера на местните прояви. Характерът на местните промени се определя от клиничната кожна находка. В настоящото проучване, местните промени са определени според съвременната класификация за еризипела и са както следва: еритемна, еритемо-булозна, еритемо-булозно-хеморагична и еритемо-хеморагична. С преобладаваща честота е еритемо-хеморагичната форма на еризипел - 48,3%, следвана от еритемната - 29,2%, еритемо-булозно-хеморагичната - 19,1% и еритемо-булозната - 3,4%.

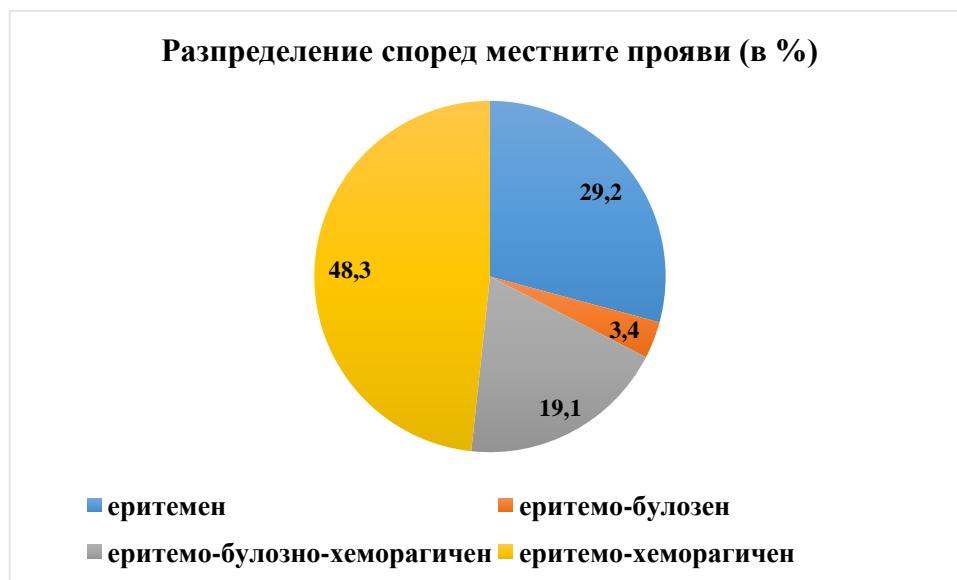
Сравнителен анализ между двата пола не установява статистически значима разлика в разпределението според характера на местните прояви между двата пола: $\chi^2=1,89$; $p=0,59$.

Характер на местните прояви^a					
		Честота	%	Валиден %	Кумулативен %
Valid	еритемен	26	29,2	29,2	29,2
	еритемо-булозен	3	3,4	3,4	32,6
	еритемо-булозно-хеморагичен	17	19,1	19,1	51,7
	еритемо-хеморагичен	43	48,3	48,3	100,0

	Общо	89	100,0	100,0	
а. Участници = еризипел					

Табл. 5. Разпределение на пациентите според характера на местните прояви

На фиг. 5 е онагледено разпределението на пациентите според характера на местните прояви.

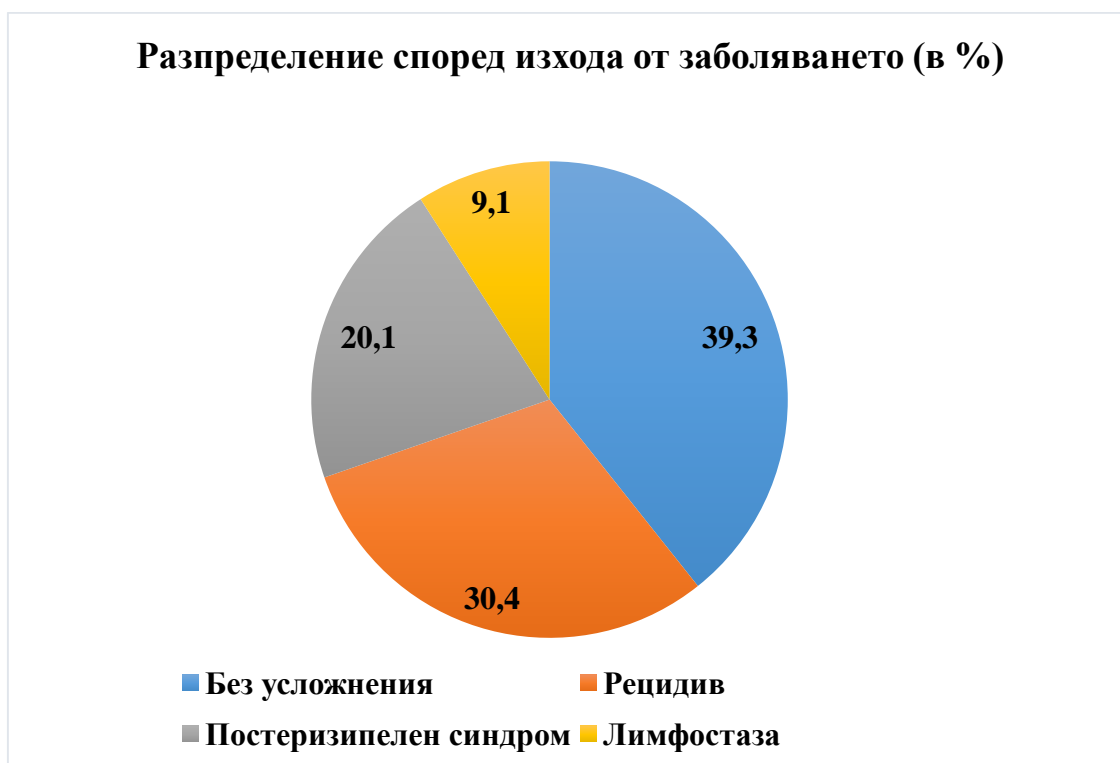


Фиг. 5. Разпределение на пациентите според характера на местните прояви

4.1.8. Разпределение на пациентите според изхода от заболяването (с/без усложнения)

На фиг. 6 е показано разпределението на пациентите според изхода от заболяването. При 39,3% заболяването протича без усложнения, при 60,7% с усложнения, от които - рецидиви - 30,4%, постеризипелен синдром - 20,1% и лимфостаза - 9,1%. Незначителен процент се пада на други усложнения, сред които дихателна недостатъчност с летален изход, некротизиращ фасциит, абсцес, деформация на крайника, парализа на лицевия нерв – 1,1%.

Сравнителен анализ между изхода от заболяването и пола не установява статистически значима разлика в разпределението според изхода от заболяванията между двата пола: $\chi^2=19,42$; $p=0,195$.



Фиг. 6. Разпределение на пациентите според изхода от заболяването (с/без усложнения)

4.1.9. Разпределение на пациентите по пол и обезитет

Табл. 6 представя разпределението на пациентите с еризипел по пол и обезитет.

При 37,8% от жените и 62,2% от мъжете е установен обезитет. Не се установява статистически значима разлика в разпределението на пациентите с еризипел по пол и обезитет: $\chi^2=3,23$; $p=0,07$;

Табл. 6. Разпределението на пациентите с еризипел по пол и обезитет

			Обезитет		Общо
			Да	Не	
Пол	Жени	Брой	17	25	42
		% по пол	40,5%	59,5%	100,0%
		% по обезитет	37,8%	56,8%	47,2%
Пол	Мъже	Брой	28	19	47
		% по пол	59,6%	40,4%	100,0%

		% по обезитас	62,2%	43,2%	52,8%
Общо	Брой		45	44	89
	% по пол		50,6%	49,4%	100,0%
	% по обезитас		100,0%	100,0%	100,0%

4.1.10. Разпределение на пациентите по пол и захарен диабет

Табл. 7 показва разпределението на пациентите с еризипел по пол и захарен диабет. Сред тях, 38,9% са жени и 61,1% - мъже. Не се установява статистически значима разлика в разпределението на пациентите с еризипел по пол и захарен диабет: $\chi^2=1,267$; $p=0,19$.

			Диабет		Общо
			Да	Не	
Пол	Женски	Брой	14	28	42
		% по пол	33,3%	66,7%	100,0%
		% по диабет	38,9%	52,8%	47,2%
	Мъжки	Брой	22	25	47
		% по пол	46,8%	53,2%	100,0%
		% по диабет	61,1%	47,2%	52,8%
Общо	Брой		36	53	89
	% по пол		40,4%	59,6%	100,0%
	% по диабет		100,0%	100,0%	100,0%

Табл. 7. Разпределението на пациентите с еризипел по пол и захарен диабет

4.1.11. Разпределение на пациентите с еризипел по пол и ХВН

Табл. 8 показва разпределението на пациентите с еризипел по пол и прояви на ХВН. При 15,8% от жените и 84,2% от мъжете се документира ХВН. Установява се статистически значима разлика в разпределението на пациентите с еризипел по пол и прояви на ХВН: $\chi^2=9,56$; $p=0,002$.

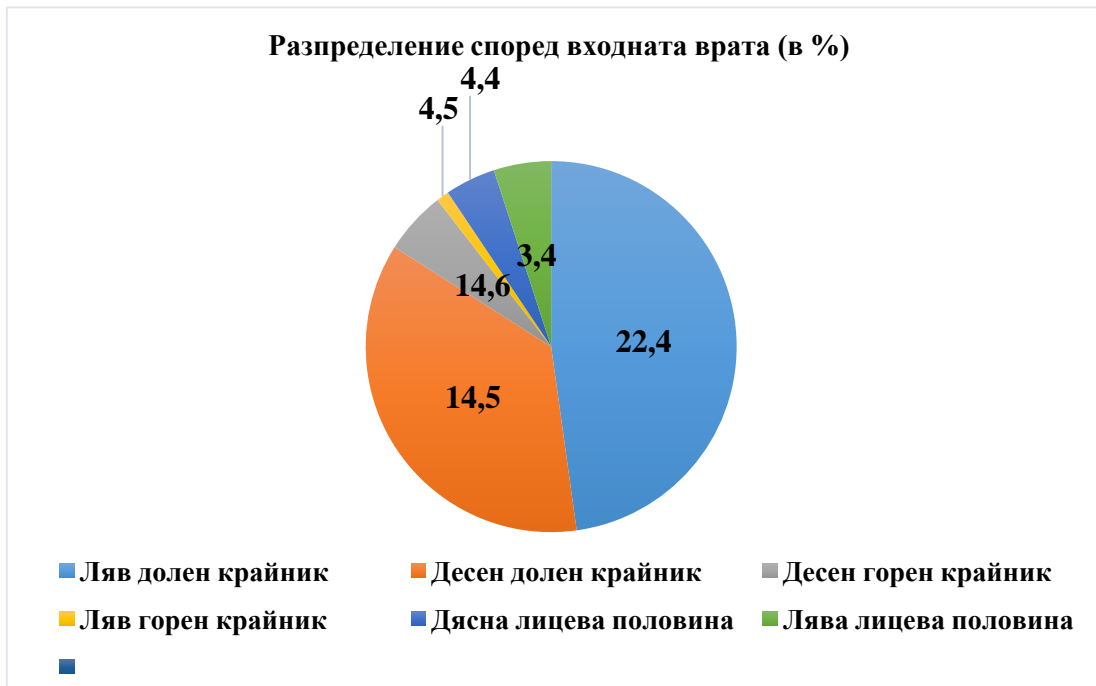
			ХВН		Общо
			Да	Не	
Пол	Женски	Брой	3	39	42
		% по пол	7,1%	92,9%	100,0%
		% по ХВН	15,8%	55,7%	47,2%
	Мъжки	Брой	16	31	47
		% по пол	34,0%	66,0%	100,0%
		% по ХВН	84,2%	44,3%	52,8%
Общо		Брой	19	70	89
		% по пол	21,3%	78,7%	100,0%
		% по ХВН	100,0%	100,0%	100,0%

Табл. 8. Разпределение на пациентите с еризипел по пол и ХВН

4.1.12. Разпределение на пациентите с еризипел според входната врата

На фиг. 7 е представено разпределението на пациентите с еризипел според входната врата. При 22,4% от пациентите като входна врата се установява интердигитална микоза, при 14,5% - ерозии, екскориации, хронична екзема, при 14,6% - травма, при 4,5% - стазен дерматит, при 4,4% - отит и/или ринит, при 3,4% - мастектомия. При 36,2% - не може да се установи входна врата.

Сравнителен анализ между входната врата и пола на пациентите не установява статистически значима разлика в разпределението според входната врата между двата пола: $\chi^2=26,87$; $p=0,58$.



Фиг. 7. Разпределение на пациентите с еризипел според входната врата

4.1.13. Разпределение на пациентите по пол и проведена депо-пеницилинова профилактика

53,8% от жените са провели депо-пеницилинова профилактика, спрямо 46,2% от мъжете (табл. 9). Не се установява статистически значима разлика в разпределението на пациентите по пол и проведена депо-пеницилинова профилактика: $\chi^2=0,27$; $p=0,603$ (табл. 9).

			Депо-пеницилинова профилактика		Общо
			Да	Не	
Пол	Женски	Брой	7	35	42
		% по пол	16,7%	83,3%	100,0%
		% по депо-пеницилинова профилактика	53,8%	46,1%	47,2%
	Мъжки	Брой	6	41	47

		% по пол	12,8%	87,2%	100,0%
		% по депо-пеницилинова профилактика	46,2%	53,9%	52,8%
Общо		Брой	13	76	89
		% по пол	14,6%	85,4%	100,0%
		% по депо-пеницилинова профилактика	100,0%	100,0%	100,0%

Табл. 9. Разпределение на пациентите с еризипел по пол и проведена депо-пеницилинова профилактика

4.2. Клинико-лабораторно проучване

4.2.1. Сравнителен анализ на хемостазните показатели между пациентите с еризипел в сравнение с контролите (Independent Samples T-Test)

Клинико-лабораторното проучване на пациентите с еризипел е осъществено посредством сравнителен анализ на хемостазните показатели между пациентите с еризипел и контролната група (пациенти с други кожни заболявания). Представеният сравнителен анализ е извършен чрез Independent Samples T-Test.

Сравнителният анализ на хемостазните показатели между пациентите с еризипел в сравнение с контролите е представен в табл. 10. Средната стойност на тромбоцитите при еризипел е $239,71 (\pm 102,7) \times 10^9$, спрямо $251,43 (\pm 73,4) \times 10^9$ в контролната група при референтни стойности: $140-440 \times 10^9$ ($t = 0,71$; $p = 0,48$).

Средната стойност на фибриногена при еризипел е $5,08 (\pm 1,64) \text{ g/L}$, спрямо $3,57 (\pm 0,77) \text{ g/L}$ при контролната група, при референтни стойности $2,38 - 4,98 \text{ g/L}$ ($t = 7,33$; $p < 0,0001$).

Средната стойност на aПТТ при пациенти с еризипел е $31,03 (\pm 6,27)$ секунди, спрямо $30,01 (\pm 5,44)$ при контролната група, при референтни стойности $25,4 - 36,9$ секунди ($t = 0,96$; $p = 0,34$).

Средната стойност на активност на ПВ $85,45 (\pm 21,64)\%$, спрямо $93,60 (\pm 20,62)\%$ при контролите, при референтни стойности $70-130\%$ ($t = -2,16$; $p = 0,033$).

От проведения сравнителен анализ се установява статистически значима разлика при сравнение на показателите фибриноген ($t = 7,33$; $p < 0,0001$) и PT activity ($t = -2,16$; $p = 0,033$).

	Участници	Брой	Средна стойност (±sd)	t	p
Тромбоцити	Еризипел	89	239,71 (±102,7)	-,71	0,48
	Контроли	49	251,43 (±73,4)		
Фибриноген (g/ L)	Еризипел	89	5,08 (±1,64)	7,33	<0,0001
	Контроли	49	3,57 (±0,77)		
АРТТ (sec)	Еризипел	89	31,03 (±6,27)	0,96	0,34
	Контроли	49	30,01 (±5,44)		
АРТТ ratio	Еризипел	89	1,97 (±9,27)	0,77	0,44
	Контроли	49	0,94 (±0,16)		
PT activity (%)	Еризипел	89	85,45 (±21,64)	-2,16	0,033
	Контроли	49	93,60 (±20,62)		
PT time (sec)	Еризипел	89	16,03 (±6,56)	1,34	0,18
	Контроли	49	14,71 (±3,03)		

Табл. 10. Сравнителен анализ на хемостазните показатели между пациентите с еризипел в сравнение с контролите

4.2.2. Сравнителен анализ на хемостазните показатели между пациентите с първичен еризипел в сравнение с различни форми на рецидивиращ еризипел (Independent Samples T-Test)

Сравнителният анализ на хемостазните показатели между пациенти с първичен еризипел в сравнение с различни форми на рецидивиращ еризипел е осъществен чрез Independent Samples T-Test.

Резултатите са представени в табл. 11.

Средната стойност на тромбоцитите при пациенти с първичен еризипел е 221,04 (±76,34) x 10⁹, сравнено с с различни форми на рецидивиращ еризипел - 263,64 (±126,1) x 10⁹, при референтни стойности: 140-440 x 10⁹ (t = -1,972; p = 0,052).

Средната стойност на фибриногена при пациенти с първичен е е 4,86 (±1,44) g/L, сравнено с с различни форми на рецидивиращ еризипел: 5,35(±1.85), при референтни стойности 2,38 – 4,98 g/L (t = -1,377; p = 0,173).

Средната стойност на аПТТ при първичен еризипел е 30,35 (±4,21) секунди, а при с различните форми на рецидивиращ еризипел е 31,89 (±8,17) секунди, при референтни стойности – 25,4 – 36,9 секунди. (t = 1,151; p = 0,253).

Средната стойност на активност на ПВ е 86,34 ($\pm 21,39$)%, а при с различни форми на рецидивиращ еризипел е 84,30 ($\pm 22,17$), спрямо референтни стойности – 70-130% ($t=0,438$; $p=0,662$).

Проведеният сравнителен анализ на хемостазните показатели между пациенти с първичен и с различни форми на рецидивиращ еризипел не установява статистически значима разлика.

	Кратност	Брой	Средна стойност ($\pm sd$)	t	P
Тромбоцити	Първичен	50	22,04 ($\pm 76,34$)	-1,972	0,052
	Рецидивиращ	39	263,64 ($\pm 126,1$)		
Фибриноген g/ L	Първичен	50	4,86 ($\pm 1,44$)	-1,377	0,173
	Рецидивиращ	39	5,35 ($\pm 1,85$)		
APTT sec	Първичен	50	30,35 ($\pm 4,21$)	-1,151	0,253
	Рецидивиращ	39	31,89 ($\pm 8,17$)		
APTT ratio	Първичен	50	2,71 ($\pm 12,37$)	0,861	0,391
	Рецидивиращ	39	1,01 ($\pm 0,26$)		
PT activity %	Първичен	50	86,34 ($\pm 2,39$)	0,438	0,662
	Рецидивиращ	39	84,30 ($\pm 22,17$)		
PT time sec	Първичен	50	15,05 ($\pm 4,47$)	-1,626	0,108
	Рецидивиращ	39	17,30 ($\pm 8,41$)		

Табл. 11. Сравнителен анализ на хемостазните показатели между пациентите с първичен и различни форми на рецидивиращ еризипел

4.2.3. Сравнителен анализ на хемостазните показатели при пациенти с различна тежест на протичането на еризипела (ANOVA - Scheffe Post-hoc Test)

В табл. 12 и 13 са представени резултатите от сравнителния анализ на хемостазните показатели при пациенти с различна тежест на протичане на еризипела.

Статистически значима разлика в средните стойности на хемостазните показатели между отделните степени на тежест на еризипела се установява само при фибриногена:

при лека степен на еризипела - $4,27 \pm 1,078$ g/ L, докато при тежка степен - $5,94 \pm 1,65$ g/ L ($p < 0,001$).

		Брой	Средна стойност	$\pm sd$	Стандарт на грешка	95% CI		Минимум	Максимум
						От	До		
Тромбоцити	Лека	26	238,58	63,62	12,48	212,88	264,27	129	365
	Средно-тежка	41	237,00	81,02	12,65	211,43	262,57	59	462
	Тежка	22	246,09	163,96	34,96	173,39	318,79	96	845
	Общо	89	239,71	102,70	10,89	218,06	261,36	59	845
Фибриноген g/ L	Лека	26	4,26	1,08	0,21	3,83	4,70	2,44	6,68
	Средно-тежка	41	5,13	1,71	0,27	4,59	5,67	2,47	8,70
	Тежка	22	5,94	1,65	0,35	5,21	6,67	2,34	8,66
	Общо	89	5,07	1,64	0,17	4,72	5,42	2,34	8,70
АРТТ sec	Лека	26	31,58	8,20	1,60	28,29	34,88	22,00	67,00
	Средно-тежка	41	30,51	4,40	0,67	29,12	31,90	21,00	44,80
	Тежка	22	31,33	6,91	1,47	28,27	34,39	23,75	49,00
	Общо	89	31,03	6,27	0,66	29,71	32,35	21,00	67,00
АРТТ ratio	Лека	26	1,01	0,26	0,051	0,90	1,11	0,76	2,15
	Средно-тежка	41	3,11	13,65	2,13	-1,19	7,42	0,76	88,40
	Тежка	22	0,97	0,18	0,04	0,89	1,05	0,71	1,48
	Общо	89	1,97	9,27	0,98	0,02	3,92	0,71	88,40
PT activity %	Лека	26	86,84	24,17	4,74	77,08	96,60	21,40	140,00
	Средно-тежка	41	86,58	21,26	3,32	79,9	93,29	25,00	129,00
	Тежка	22	81,68	19,63	4,19	72,97	90,38	27,00	106,00
	Общо	89	85,45	21,64	2,29	80,89	90,01	21,40	140,00

PT time sec	Лека	26	15,32	4,78	0,94	13,40	17,25	11,20	36,40
	Средно-тежка	41	15,60	4,87	0,76	14,07	17,14	11,10	37,70
	Тежка	22	17,68	10,21	2,17	13,16	22,20	12,00	56,40
	Общо	89	16,03	6,56	0,69	14,65	17,42	11,10	56,40

Табл. 12. Сравнителен анализ на хемостазните показатели при пациенти с различна тежест на протичане на еризипела

Зависима променлива	(I) Степен на тежест	(J) Степен на тежест	Средна разлика (I-J)	Стандартна грешка	Sig.	95% Интервал на доверителност	
						Долна граница	Горна граница
Тромбоцити	Лека	Средно-тежка	1,58	26,05	0,998	-63,30	66,46
		Тежка	-7,51	30,10	0,969	-82,48	67,46
	Средно-тежка	Лека	-1,57	26,05	0,998	-66,46	63,30
		Тежка	-9,09	27,46	0,947	-77,49	59,31
	Тежка	Лека	7,51	30,10	0,969	-67,46	82,48
		Средно-тежка	9,09	27,46	0,95	-59,31	77,49
Фибриноген g/L	Лека	средно тежка	-0,86	0,38	0,089	-1,82	0,10
		Тежка	-1,67*	0,45	0,001	-2,78	-0,56
	Средно-тежка	Лека	0,86	0,38	0,09	-0,10	1,82
		Тежка	-0,82	0,41	0,14	-1,82	0,20
	Тежка	Лека	1,67*	0,45	0,001	0,56	2,78
		Средно-тежка	0,82	0,41	0,14	-0,20	1,82
APTT sec	Лека	Средно-тежка	1,069	1,59	0,798	-2,88	5,01
		Тежка	0,26	1,84	0,991	-4,30	4,81
		Лека	-1,07	1,59	0,798	-5,02	2,88

	Средно-тежка	Тежка	-0,81	1,67	0,89	-4,98	3,35
	Тежка	Лека	-0,25	1,83	0,991	-4,81	4,31
		Средно-тежка	0,82	1,67	0,888	-3,35	4,98
APTT ratio	Лека	Средно-тежка	-2,11	2,33	0,666	-7,93	3,71
		Тежка	0,03	2,70	1,000	-6,69	6,75
	Средно-тежка	Лека	2,11	2,33	0,666	-3,71	7,92
		Тежка	2,14	2,46	0,686	-3,98	8,27
	Тежка	Лека	-0,03	2,70	1,000	-6,75	6,69
		Средно-тежка	-2,14	2,46	0,686	-8,27	3,99
PT activity %	Лека	Средно-тежка	0,25	5,45	0,999	-13,34	13,85
		Тежка	5,16	6,31	0,716	-10,55	20,87
	Средно-тежка	Лека	-0,25	5,46	0,999	-13,85	13,35
		Тежка	4,91	5,76	0,696	-9,43	19,24
	Тежка	Лека	-5,16	6,31	0,716	-20,87	10,55
		Средно-тежка	-4,91	5,75	0,696	-19,24	9,43
PT time sec	Лека	Средно-тежка	-0,28	1,65	0,986	-4,38	3,82
		Тежка	-2,36	1,90	0,466	-7,10	2,38
	Средно-тежка	Лека	0,27	1,64	0,986	-3,82	4,38
		Тежка	-2,07	1,73	0,490	-6,38	2,24
	Тежка	Лека	2,36	1,91	0,466	-2,38	7,10
		Средно-тежка	2,08	1,73	0,490	-2,24	6,40
* Средно изчислената разлика е значима при стойност 0,05							

Табл. 13. Сравнителен анализ на хемостазните показатели при пациенти с различна тежест на протичане на еризипела

4.2.4. Разпределение на степента на тежест на еризипел спрямо кратността на епизодите

При първичен еризипел 20,0% от случаите протичат като лека степен на заболяването, 52,0% - средно-тежка степен и 28,0% - тежка степен.

Тежестта на еризипела при различните форми на рецидивиращ еризипел е разгледана общо, като преобладават леките форми на протичане - 69,2%, следвани от средно-тежките - 36,6%.

4.2.5. Сравнителен анализ на стойностите на PCT при пациенти с различна тежест на протичането на еризипела (ANOVA - Scheffe Post-hoc Test)

Сравнителният анализ на стойностите на PCT при пациенти с различна тежест на протичане на еризипела е извършен чрез ANOVA - Scheffe Post-hoc Test.

От представените резултати не се установява статистически значима разлика в средните стойности на PCT между отделните степени на тежест на еризипела ($p > 0,05$) (табл. 14, 15).

PCT (ng/ml)								
	Брой	Сред на стойност	±sd	Стандартна грешка	95% CI		Минимум	Максимум
					От	До		
Лека	5	0,26	0,16	0,07	0,05	0,46	0,06	0,46
Средно-тежка	13	0,91	2,26	0,62	-0,46	2,27	0,06	8,37
Тежка	8	1,06	2,40	0,85	-0,93	3,06	0,06	6,98
Общо	26	0,83	2,04	0,39	0,01	1,65	0,06	8,37

Табл. 14. Сравнителен анализ на стойностите на PCT при пациенти с различна тежест на протичането на еризипела

(I) Степен на тежест	(J) Степен на тежест	PCT (I-J)	Стандартна грешка	p	95% CI	
					От	До
Лека	Средно-тежка	-0,65	1,10	0,841	-3,54	2,23
	Тежка	-0,81	1,19	0,799	-3,93	2,32
Средно-тежка	Лека	0,65	1,10	0,841	-2,24	3,54

	Тежка	-0,15	0,94	0,987	-2,62	2,31
Тежка	Лека	0,81	1,19	0,799	-2,32	3,93
	Средно-тежка	0,15	0,94	0,987	-2,31	2,62

Табл. 15. Сравнителен анализ на стойностите на PCT при пациенти с различна тежест на протичането на еризипела

4.2.6. Сравнителен анализ на стойностите на PCT между пациентите с еризипел и контролната група (Independent Samples T-Test)

Не се установява статистически значима разлика в стойностите на PCT между пациентите с еризипел и контролите ($p=0,21$) (табл. 16).

	Участници	Брой	Средна стойност (\pmsd)	Медиана	t	p
PCT (ng/ml)	Еризипел	82	0,47 (1,18)	0,17	1,26	0,21
	Контроли	29	0,19 (0,43)	0,11		

Табл. 16. Сравнителен анализ на стойностите на PCT между пациентите с еризипел и контролната група

4.2.7. Корелационен анализ на хемостазните показатели и PCT при пациентите с еризипел

В табл. 17 са представени резултатите от корелационния анализ на хемостазните показатели и PCT при пациенти с еризипел. От получените резултати се установи положителна умерена и статистически значима корелацията при сравнение на прокалцитонина с PT time (sec) (Pearson's $r = 0,497$; $p=0,010$).

		Тромбоцити	Фибриноген g/L	APTT sec	APTT ratio	PT activity %	PT time sec
PCT (ng/l)	Pearson Correlation	-0,005	0,25	-0,23	-0,04	-0,33	0,50**

	p	0,98	0,21	0,25	0,83	0,09	0,01
	Брой	26	26	26	26	26	26

Табл. 17. Корелационен анализ на хемостазните показатели и PCT при пациенти с еризипел

4.2.8. Корелационен анализ на хемостазните показатели и PCT при контролната група

Корелационният анализ на хемостазните показатели и PCT при пациентите от контролната група не установява статистически значима корелационна зависимост (табл. 18).

		Тромбоцити	Фибриноген g/ L	APTT sec	APTT ratio	PT activity %	PT time sec
PCT (ng/l)	Корелация по Pearson	-0,12	-0,01	-0,25	-0,21	-0,21	-0,04
	P	0,71	0,99	0,41	0,48	0,48	0,90
	Брой	13	13	13	13	13	13

Табл. 18. Корелационен анализ на хемостазните показатели и PCT при контролната група

4.3 ОБСЪЖДАНЕ

4.3.1. Клинико-епидемиологично изследване

Еризипелът е добре познато кожно заболяване, но неговите епидемиологични и клинични характеристики могат да се изменят под влияние на бързо развиващия се и динамичен начин на живот на съвременния човек.

Установената честота на еризипела в Европа е 19-24:10 000 души (Inghammar M et al. 2014), а сред българската популация - 2,18% от всички хоспитализирани пациенти и 21,66% от всички болни с пиодермии (Мáрина С и съавт. 1992). По този начин еризипелът запазва своето място сред социално-значимите заболявания в дерматологията, причини, за което са протрахирания ход при тежките форми (съпътстван от структурни и функционални промени на засегнатия крайник) и риска от развитието на различни форми на рецидивиращ еризипел.

В България проучвания върху еризипела провеждат П. Вербев, И. Толев, Л. Дъскарев, И. Диков, С. Мáрина, Т. Петкова, Д. Господинов, И. Юнгарева, Р. Янкова, С. Павлов, М. Господинова и др.

Повечето проведени изследвания показват преобладаващо засягане на женския пол. Проучванията на С. Мária и съавт. (1992), Т. Петкова и съавт. (2011), М. Господинова (2009) и S. Pavlov et al. (2004) потвърждават това и сред българската популация. В настоящото проучване, тази тенденция се запазва, но не може да бъде статистически обоснована, поради редица критерии за включване и изключване, повлияващи половото разпределение. Съобразно представените критерии, необходими за включване на пациентите в проучването, настоящото изследване не показва полова принадлежност на еризипела.

За разлика от другите стрептококови инфекции, еризипелът няма характерната пролетно-есенна сезонност. Повечето автори откриват лятно-есенна заболеваемост, с преобладаване на случаите през втората половина на лятото и началото на есента. Според С. Мária и съавт. (1992) и И. Юнгарева (2014) роля има сезонното изменение на реактивността на организма, влиянието на цикличните промени върху имунния отговор, както и активирание на придружаващи заболявания. Еризипелът протича с лятно-есенна сезонност, вероятно дължаща се на повишената физическа активност на пациентите, оскъдно защитно облекло и неблагоприятни условия за работа и спорт на открито, предразполагащи към открити микротравми. В настоящото изследване се наблюдава преобладаващо засягане на пациентите през лято-есен. Те съобщават за травма, вследствие липса на протективни дрехи, обувки и средства или наличие на такива, но довели до механична иритация на кожата, служеща като входна врата.

С. Мária и съавт. (1992) и И. Юнгарева (2014) дискутират изместване на предилекционното място на инфекцията от долен крайник на лице през есенно-зимния сезон, вероятно дължащо се на остри респираторни заболявания, отит и ринит. В настоящия труд, всички пациенти с еризипел на лице са хоспитализирани през есенно-зимния период. Представената тенденция налага предприемане на превантивни мерки за намаляване риска от рецидив.

Еризипелът е заболяване, което засяга всяка възраст, но С. Мária и съавт. (1992) и И. Юнгарева (2014) установяват ангажиране на творческата възраст. Редица автори обръщат внимание на по-честото боледуване сред мъже до 40 години, а на жените след тази възраст. Описани са редки случаи и при деца (Черкасов В и съавт. 1985). Тази тенденция се запазва и в настоящото проучване, като няма описани случаи на деца с еризипел. От една страна това се обяснява с критериите за включване (лица над 18 години) и от друга страна с разпределението на пациентите в спешен приемен кабинет за възрастни и спешен приемен кабинет за деца. Като друга причина може да се приеме повишената хигиена на пълния израстък при новородени и нарастващата образованост на майките при грижите за кожата на децата в ранна детска възраст.

Еризипелът рядко протича самостоятелно, без придружаващи заболявания, предвид възрастта на пациентите, които се засягат. Според С. Мária и съавт. (1992), S. Pavlov (2003), S. Pavlov et al. (2004), М. Господинова (2009), Т. Петкова и съавт. (2011) и И. Юнгарева (2014) тези заболявания служат като входна врата или допринасят за протрахиран ход на кожната инфекция, забавено възстановяване на засегнатите тъкани и риск от рецидиви. Противоречиви са данните кои заболявания са предразполагащи и кои са рисков фактори за появата на еризипел. С изключение на откритите травми по

кожата, като основни рискови фактори за развитие на РЕ се сочат остатъчни промени от прекаран еризипел, а от системните заболявания - единствено обезитас (Body Mass Index >30) е с доказан ефект върху повишената честота на заболяването. Наличието на сериозни придружаващи заболявания като ХСН, ХБН, ЗД и ХВН имат индиректна роля за развитието на РЕ чрез забавяне процеса на възстановяване, по-дълго персистиране на възпалението, навлизането му в дълбочина и създаване на условия за вътреклетъчно съществуване на стрептокока. И. Юнгарева (2014) подчертава ролята на общите предразполагащи фактори - алкохолизъм, имunosупресия (медикаментозна или HIV-асоциирана), употреба на кортикостероиди и химиотерапия.

Според С. Мária и съавт. (1992) обезитас е рисков фактор, както за поява на еризипел, така и за рецидивирание. В своите проучвания, С. Мária и съавт. установяват, че обезитетата е второто по честота придружаващо заболяване и е почти 4 пъти по-често при РЕ. Наднорменото тегло се приема като показател за по-тежко протичане и е предпоставка за болнично лечение. То е причина за поява на лимфедем, поради запушване на лимфните съдове и последваща намалена тъканна оксигенация, предразполагащи към развитие на инфекции. J. Smolle и съавт. (2000) установяват, че наличието на тежки придружаващи заболявания, сред които чернодробни и бъбречни, подагра и ЗД при еризипел на долните крайници са предпоставка за по-тежко протичане на инфекцията и риск от усложнения като некротизиращ фасциит. Според Л. Дъскарев (1980) РЕ има диагностично значение за откриване на ЗД.

По отношение на придружаващите заболявания, в настоящия труд се установява идентична честота на обезитас и ЗД и при двата пола.

В литературата като предразполагащи фактори се посочват интердигитална микоза, интертриго, ХВН, следвано от лимфедем и трофични нарушения след мастектомия (Мária С и съавт. 1992), (Юнгарева И. 2014).

Според проучвания на С. Мária и съавт. (1992) при 116 пациенти с първичен и 90 с често рецидивиращ еризипел, травмата и микротравмата предшестват в 79,3% първичните и рядко рецидивиращите форми и само в 3,3% често рецидивиращите.

Ако характера на провокиращите фактори позволява да се съди за типа инфекция (ендогенна или екзогенна), то придружаващите заболявания при пациентите са рискови фактори за развитие на заболяването. Те са отговорни за функционална и морфологична непълноценност на кожата на мястото на локализацията на еризипела, както и допринасят за оформяне на огнишна, стрептококова инфекция.

В настоящото изследване, ХВН се среща при 84,2% при мъжете и 15,8% при жените. Установява се статистически значима разлика в разпределението по ХВН.

В настоящия труд, някои от разгледаните рискови фактори са описани като входна врата, сред които интердигитална микоза, ерозии и ексориации, травма и мастектомия. Не се установява статистически значима разлика във входната врата между двата пола. При всички пациенти с еризипел на горен крайник и торс има предшестваща парциална или тотална мастектомия, което потвърждава ролята на смутения лимфен дренаж за възникване на еризипел.

С. Мária и съавт. (1992), И. Юнгарева (2014) и А. Еровиченков и съавт. (2017) посочват промяна в предилекционното място на еризипела от лице на долен крайник,

сравнено с данни от миналия век. Ненапълно изяснена е причината за тази топографска промяна, но се дискутира ролята на придружаващите заболявания. Вероятно, наличието на ЗД и обезитет допринасят за смутена функционалност и трофика на тъканите. Дискусионна е повишената честота на двете заболявания, отдаваща се на заседналият начин на живот, лесният достъп до висококалорична храна, както и забързаното ежедневие, предразполагащо към консумация на вредна храна.

С. Мária и съавт. (1992), Т. Петкова и съавт. (2011) и И. Юнгарева (2014) установяват преобладаващо засягане на долните крайници, сравнено с горните крайници, лицето и торса. С. Мária и съавт. (1992) откриват по-често засягане на ляв долен крайник, дължащо се на притискане на *v. iliaca communis sinistra* от *art. iliaca communis dextra*, разположението на по-голямата част на *plexus rumpiniformis* отляво на корема, вливането на *v. testicularis sinistra* под прав ъгъл във *v. renalis sinistra* и последвалата венозна стаза.

Настоящото проучване потвърждава преобладаваща честота на засягане на долните крайници (83,1% (n=74)), с превалиране на ляв долен крайник. Значително по-ниска честота е локализацията по лицето – 10,1% (n=9), горните крайници (4,5%; n=4) и торса (2,2%; n=2). Това потвърждава досегашните наблюдения върху топографското разположение на еризипела. Проведеното проучване потвърждава тенденцията за по-често засягане на ляв долен крайник сред мъже, но не може да бъде статистически обосновано, поради редица критерии за включване и изключване в проучването. Последното води до липса на статистически значима разлика в разпределението по локализация между двата пола в настоящия труд. Приетите от нас критерии за включване и изключване дават възможност за определяне характеристиките на пациентите с различна от наблюдаваната до момента извадка, а именно пациенти, при които липсват вродени и придобити болести на коагулацията, сърдечно-съдови заболявания, налагащи продължителен прием на АК, хронични и остри чернодробни заболявания, автоимунни заболявания на тромбоцитите, хематологични заболявания, CMV, EBV, HTLV-1 - инфекции, пациенти, приемащи медикаменти с хематотоксичен ефект на клетъчно и костно-мозъчно ниво (метотрексат, азатиоприн, хлорамфеникол, тиазидим, антиепилептични лекарства), пациенти провеждащи активна лъче-/химиотерапия по повод на неопластично заболяване или след проведена такава.

Най-често еризипелът протича като първичен, следван от често рецидивирация и ранен и късен рецидив (Мária С и съавт. 1992). В болшинството публикации се посочва, че стационарните пациенти са предимно пациенти с първичен еризипел, малко по-рядко с рецидивиращ и съвсем рядко - с повторен. Авторите подчертават и повишаване честотата на РЕ, сравнено с предходните десетилетия (Мária С и съавт. 1992, Pavlov S et al. 2004, Господинова М. 2009, Петкова Т и съавт. 2011, Юнгарева И. 2014).

В настоящия труд се потвърждава тази закономерност за преобладаване на първичния еризипел, следван от често рецидивирация. Оценка на кратността спрямо пола не показва полова принадлежност.

Трудност представлява определяне преобладаващата форма на еризипел, тъй като се хоспитализират предимно пациенти със средно-тежки и тежки форми, а тези с леки

провеждат домашно-амбулаторно лечение (Мáрина С и съавт. 1992). Този проблем съществува и в наши дни. В допълнение, рядко, пациенти с еризипел се приемат в отделения/клиники по съдова или гнойно-септична хирургия, което е фактор, повлияващ реалната честота на заболяването, оценена в отделенията по кожни и венерически болести.

Сравнителен анализ на кратността на поява на заболяването между двата пола не установява статистически значима разлика в кратността между двата пола : $\chi^2=12,9$; $p=0,52$.

В проведеното ретроспективно проучване преобладаващата форма на еризипела според тежестта е средно-тежката форма, а според местните прояви на заболяването е еритемо-хеморагична. При оценка на половата принадлежност не се открива значима разлика в разпределението според характера на местни прояви между двата пола. При първичен еризипел 20,0% от случаите протичат като лека степен на заболяването, 52,0% - средно-тежка и 28,0% - тежка. При често РЕ – 38,5% протичат като лека степен, 30,8% - средно-тежка и 30,7% - тежка. Това показва по-тежко протичане на първичния еризипел и по-леко на често РЕ. Получените данни потвърждават закономерното протичане на заболяването, според кратността, а именно, че при често РЕ заболяването протича по-леко. Според С. Мáрина и съавт. (1992), някои от болните с често РЕ при рецидив не повишават температура и могат да прекарат инфекцията на крак. Това се обяснява с изтощаване на имунната система и по-слаб имунен отговор, поради липса на лимфен дренаж, извън зоната на отока и непренасяне на антигените.

Еризипелът може да протече с усложнения от местен и системен характер. Антибиотичното лечение на еризипела променя вида на усложненията при пациентите. Съобщаваните в миналото огнищни пневмонии и бронхопневмонии, плеврити и тромбемболия на белодробните артерии, органични поражения на сърцето като ендокардит, миокардит, перикардит, хепатоспленомегалия, постстрептококов дифузен гломерулонефрит, остра бъбречна недостатъчност, менингит и сепсис днес се срещат рядко (Мáрина С и съавт., 1992, Еровиченков А. 2003, Pavlov S et al. 2003, Юнгарева И. 2014).

Съвременното антибактериално лечение ограничава възпалението и се съобщават предимно локални усложнения като абсцес или флегмон на тъканите, лимфангит, флебит, тромбофлебит, прогресиращ лимфедем и оформяне на постеризипелен синдром на подбедриците (Мáрина С и съавт., 1992, Еровиченков А. 2003, Юнгарева И. 2014).

В проведеното наблюдение при 60,7% от пациентите с еризипел са установени усложнения, сред които най-чести са рецидивите – 30,4%, следвани от постеризипелен синдром – 20,1% и лимфостаза - 9,1%. Незначителен процент (1,1%) са други усложнения, сред които и тежки - дихателна недостатъчност с летален изход, некротизиращ фасциит, абсцес, деформация на крайника, парализа на лицевия нерв. При 39,3% не се установяват усложнения.

От сравнителния анализ между изхода от заболяването и пола не се установява статистически значима разлика: $\chi^2=19,42$; $p=0,195$.

Златен стандарт за профилактика на еризипела е продължителната терапия с депо-пеницилини. В настоящото проучване 53,8% от жените и 46,2% от мъжете са провеждали депо-пеницилинова профилактика.

Съвременната данни за заболяването откриват нарастване на РЕ на фона на провеждана или провеждаща се профилактика. Нарастване честотата на РЕ не може да се обясни с резистентност към пеницилините, тъй като такава не е установена. РЕ е усложнение на еризипела със социално значим характер, касаещ трудоспособността и качеството на живот на пациентите често в творческа възраст. Вследствие на това възниква необходимостта от по-задълбочени наблюдения върху хода на протичане на инфекцията .

Причините за РЕ са много и разнообразни и не биха могли да бъдат определени в рамките на едно проучване. В настоящия труд са оценени промените в хемостазните показатели и РСТ при еризипелно болни, които ще помогнат за определяне необходимостта от приложение на АК при лечението.

Според И. Диков (1976), В. Черкасов (1989), С. Мária и съавт. (1992), В. Фазылов (1996), А. Еровиченков (2003) и Г. Генев и съавт. (2007) еризипелът протича с повишена съсирваемост. Хиперкоагулабилитетът е причина за оклузионни съдови инциденти, чиято поява се копира с приложението на АК. Употребата на АК не е закономерност в лечението на еризипела и се прилага по индивидуална преценка, базирано на хемостазните показатели и клиничната картина. Наблюдения върху приложението на хепарин при пациенти с еризипел провеждат R. Iankova et al. (1996). Понастоящем, липсват данни за проучвания върху ролята на приложените АК спрямо риска от развитие на рецидиви.

Проучване от 2019 година демонстрира ново откритие в биологичното поведение на *S. pyogenes* и неговата възможност за вътреклетъчно персистиране и оцеляване (Jendoubi F et al. 2019). Допуска се, че този механизъм на съжителстване с гостоприемника е причина за възникване на т. нар. “вътреклетъчни резервоари” от стрептококи, източници на интермитентна бактериемия. Именно този феномен, позволява да се допусне, че вътреклетъчното персистиране и оцеляване на стрептококите е причина за развитие на РЕ.

Известно е, че хемостазната и имунната система имат единен еволюционен произход. Тези две системи функционират едновременно при низшите, а при висшите организми се обособява в две отделни системи. Поради това, коагулационната система играе не само хемостатична роля, но взема активно участие в ограничаване на патогена, чрез образуване на фибринова мрежа.

Работна хипотеза на проучването е, че необоснованата употреба на АК при пациенти с еризипел може да доведе до разграждане на фибриновата мрежа с дисеминация на етиологичния агент.

В настоящия труд си поставихме за цел да установим дали и какви промени настъпват в хемостазната система при пациенти с еризипел. Съвместно с това да проучим взаимовръзката на провъзпалителния маркер – РСТ - с тежестта на еризипела и изследваните хемостазни показатели.

Сравнителният анализ на хемостазните показатели между пациентите с еризипел и контролната група установява статистически значима разлика при сравнение на показателите фибриноген и активност на ПВ.

От проведения сравнителен анализ се откриват промени в хемостазната система в стойностите на фибриногена и активността на ПВ (PT activity). Така например, средните стойности на хемостазните показатели между отделните степени на тежест на еризипела показват статистически значима разлика при фибриногена - лека степен на еризипела – $4,27 \pm 1.078$ g/L, докато при тежка степен - 5.94 ± 1.65 g/L ($p < 0.001$) и ПВ (PT activity) ($t = -2,16$; $p = 0,033$).

Дисфибриногемията се дискутира от И. Диков (1976), С. Мária и съавт. (1992), А. Еровиченков (2003) и Г. Генев и съавт. (2007). Известно е, че фибриногенът е острофазов протеин, чиято стойност се покачва при възпалителен отговор. Изолираното покачване на фибриногена не е достатъчно за оценка на хемостазата.

Отсъствието на статистически значима разлика между стойностите на различните хемостазни показатели с типа, тежестта и кратността на еризипела ни позволява да хипотезираме, че употребата на АК не е задължителна при всички пациенти с еризипел.

Противоречиви са представените данни за стойността на PCT и тежестта на заболяването. S Noh et al. (2016) установяват позитивна корелация на PCT, левкоцитите и CRP с телесната температура. Авторите посочват, че PCT може да се използва като полезен маркер за тежестта на заболяването и като предиктор за неговата прогноза. R. Brindle et al. (2018) установяват ниски нива на PCT при пациентите с еризипел на долния крайник. Според авторите показателят не може да се използва както за потвърждаване на диагнозата, така и за необходимостта от антибиотично лечение. Лош предиктор е за ранно подобрене. A Rast et al. (2015) откриват, че нивата на PCT имат по-голяма диагностична точност за отдиференциране на еризипел от ДВТ, сравнено с рутинно изследваните възпалителни маркери – CRP и левкоцити. Маркерът има висока специфичност за бактериални инфекции. Ниски нива на PCT $< 0,1$ $\mu\text{g}/\text{L}$ не изключват еризипел, т.е. показателят има отрицателна предиктивна стойност. Това може да обясни ниските стойности на PCT при средно-тежки, локализирани и несистемни инфекции (като например ранен еризипел). Еризипелът е сравнително лесна диагноза, но понякога е трудно отдиференцирането от дълбока венозна тромбоза. При последната има клинични случаи, при които златният стандарт за дълбока венозна тромбоза (хемостазни показатели, Д-димери и доплерова ултрасонография на засегнатия крайник) са недостатъчни. Употребата на PCT диференцира възпалителния от съдов процес (Аптула Н и съавт. 2017). Нормалните стойности на PCT корелират със съдов инцидент, докато повишените стойности са показател за възпалителен процес. Според Д. Митева и съавт. 2016 дори слабо отклонение в стойностите на PCT е показателно за локален възпалителен процес.

От проведения от нас сравнителен анализ на стойностите на PCT между пациентите с еризипел и контролите се установява, че отклоненията в стойностите на PCT са предимно при пациенти с еризипел, а не при контролната група, макар да не може да се установи статистически значима разлика ($p = 0,35$). Това потвърждава данните на A. Rast et al. (2015), че стойностите на PCT са слабо повишени при пациентите с еризипел в началната фаза на заболяването, тъй като PCT е изследван на 1-я ден от тяхната

хоспитализация. Тежестта на заболяването не корелира с повишени стойности на PCT. Сравнителен анализ на показателите на PCT при пациентите с различна тежест на протичането на еризипела не показват статистически значима разлика в средните стойности на PCT ($p > 0,05$). Това потвърждава проучването на R. Brindle et al. (2018). При корелационен анализ на хемостазните показатели и PCT при пациентите с еризипел се установява положителна умерена и статистически значима корелацията на PCT сравнена с ПВ (sec) (Pearson's $r = 0,497$; $p = 0,010$). При корелационен анализ на хемостазните показатели и PCT при контролната група пациенти не се установява статистически значима корелационна зависимост.

Настоящото проучване включва пациенти, подбрани по критерии за включване и изключване, които биха довели до несъответствие с някои епидемиологични, клинични или лабораторни характеристики на еризипела, установени в наличната литература до момента. Тъй като целта на дисертационния труд е да се установят промените в хемостазната система, беше необходимо да се определят критерии, елиминиращи интерфериращи фактори като например влиянието на АК и промените в хемостазните показатели. Получените резултати не отричат установените до момента закономерности, а разглеждат тенденциите на заболяването при пациенти, подбрани по конкретни критерии.

5. ИЗВОДИ

1. Еризипелът засяга пациенти в средна и напреднала възраст, като липсва значителна разлика в характеристиките и хода му между двата пола.
2. Заболяването протича по-често като първична инфекция, проявяваща се като средна по тежест, еритемо-хеморагична форма с ангажиране предимно на ляв долен крайник.
3. Преобладаващото засягане на долните крайници, както и предимната локализация на ляв долен крайник, потвърждават тенденцията за промененото топографското засягане, сравнено с миналия век. Липсва статистически значима разлика в разпределението по локализация.
4. Потвърждава се лятно-есенната сезонност на заболяването за долен крайник и пролетно-зимната за лице и торс. Представената тенденция налага предприемане на превантивни мерки за намаляване риска от рецидив.
5. Сред пациентите с РЕ преобладават тези, провеждали депо-пеницилинова профилактика.
6. Като най-честа входна врата се установява интердигитална микоза, следвана от друг вид нарушаване целостта на кожата.
7. Най-честото усложнение след прекаран еризипел е РЕ.
8. Сред основните придружаващи заболявания при еризипел са обезитет, ЗД и ХВН.
9. От сравнителния анализ на хемостазните показатели между пациентите с еризипел и контролната група се установява статистически значима разлика при сравнение на показателите фибриноген и активност на ПВ.

10. Липсва статистически значима разлика в стойностите на хемостазните показатели при различни по тежест форми на заболяването, следователно тежестта на заболяването не корелира с промените в хемостазната система.
11. Повишените стойности на фибриногена се дължат на възпалителния отговор, а промяната в нивата на ПВ са недостатъчни да се приеме, че се касае за повишена съсирваемост на кръвта при пациентите с еризипел.
12. Установената статистически незначителна разлика в стойностите на РСТ при пациентите с еризипел и контролната група, потвърждава липсата на сигнификантно повлияване на коагулационната система от възпалителния отговор, независимо от неговата тежест.
13. Ниските стойности на РСТ могат да се приемат като показател за умерен възпалителен отговор, както и за ограничено засягане.

Въз основа на представените по-горе резултати, се състави диагностично-терапевтичен алгоритъм за приложение на АК при пациенти с еризипел. Целта на представения алгоритъм е да подчертае необходимостта от внимателно и обосновано приложение на АК, с оглед вероятността от дисеминация на патогена и създаване на вътреклетъчни „резервоари“ – потенциален източник на интермитентна бактериемия.

При всеки пациент с еризипел се препоръчва изследването на рутинни хемостазни показатели - аПТТ, ПВ, фибриноген и тромбоцити - за обща оценка на коагулационния статус. Понастоящем, диагнозата на еризипела е емпирична и се основава на локалните клинични прояви и общата симптоматика. Ниската специфичност на микробиологичните тестове и по-малко от 5% позитивните хемокултури са неприложими за поставяне на диагноза. Поради това, паралелното изследване на РСТ ще отдиференцира еризипела от съдовата етиология на хемостазните промени.

6. Собствен диагностично-терапевтичен алгоритъм за приложение на АК при пациенти с еризипел

Пациент с клинично доказан еризипел => лабораторно изследване на **аПТТ, ПВ, фибриноген, тромбоцити, прокалцитонин** =>определяне коагулационния статус на пациента:

1. Нормален коагулационен статус + стойности на PCT < 0.05 ng/ ml

Терапевтичен подход, както при остра бактериална инфекция на кожата, съобразно микробиологичното изследване, антибиограмата и основните функционални тестове за бъбречна и чернодробна функция. Не се налага включване на АК.

2. Нормален коагулационен статус + силно повишени стойности на PCT ≥ 0.5 ng/ ml, но < 2 ng/ ml

Динамично проследяване състоянието на пациента, промените в коагулационния статус и острофазовите протеини. Повторно изследване на PCT след 24 ч.

Терапевтичен подход, както при остра бактериална инфекция на кожата, съобразено с риска от развитие на сепсис и полиорганна недостатъчност.

АК - според състоянието на пациента и коагулационния статус, проследен в динамика.

3. Хиперкоагулабилитет (скъсяване в ПВ < 99.0 сек., аПТТ < 25.4 сек., Фибриноген ≥ 4.98 g/L) + PCT ≥ 0.5 ng/ ml + Well`s score (2-0):

Терапевтичен подход, както при остра инфекция на кожата. Включване на АК е препоръчително при раздвижване на повторната коагулограма. Препоръчително е проследяване на коагулационния статус през целия период на лечение.

4. Хиперкоагулабилитет + PCT ≥ 0.5 ng/ ml + Well`s score (1-2)

Терапевтичен подход, както при остра инфекция на кожата. Включване на АК при показания от втората коагулограма. Препоръчително е проследяване на коагулационния статус.

5. Хиперкоагулабилитет + PCT ≥ 0.5 ng/ ml + Well`s score (≥ 3)

Необходимо е изследване на Д-димер + Доплер-ултрасонография на засегнатия участък * . Препоръчително е включване на АК (полза/ риск).

** при еризипел на долен или горен крайник*

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Еризипелът е остро протичащ, ненекротизиращ бактериален дермо-хиподермит, причиняван основно от *Streptococcus pyogenes* - β -хемолитичен стрептокок от група А. Съвременната епидемиология на заболяването показва нарастване на честотата, смяна на предилекционното място от лице на долен крайник и зачестяване на често РЕ. Рецидивиращата форма може да се разглежда като най-честото усложнение на първичния еризипел, а според кратността и характера на протичане - като хронично, рецидивиращо заболяване.

Актуален проблем при пациентите с еризипел е високата честота на рецидиви, достигаща до 40%, сравнено с 15% през изминалия век, както и причината за задържане и покачване на честотата за РЕ на фона на липсваща резистентност към пеницилиновите препарати.

Еризипелът е заболяване на творческата възраст и рядко протича самостоятелно, при пациенти без придружаващи заболявания. Част от тях са установени рискови фактори за появата на РЕ. Като такива се посочват остатъчни промени след прекаран еризипел, а от системните заболявания - обезитас (Body Mass Index >30) е с доказан ефект върху повишената честота на заболяването. Наличието на сериозни придружаващи заболявания като ХСН, ХБН, захарен диабет и ХВН имат индиректна роля за развитието на РЕ чрез забавяне процеса на възстановяване, по-дълго персистиране на възпалението, навлизането му в дълбочина и създаване на условия за вътреклетъчно съществуване на стрептокока. В допълнение, недоизяснена остава ролята на някои медикаменти, в частност на АК, чието приложение е възможно да се тълкува като рисков фактор по отношение възможността за дисеминация на патогена.

Понастоящем, диагнозата еризипел се поставя емпирично при налични клинични локални и системни прояви за инфекция. Ниската специфичност на микробиологичните тестове и едва 5% положителни резултати при хемокултурите не позволяват да се прилагат при поставяне на диагнозата. Макар еризипелът да е лесна клинична диагноза, понякога е проблем отдиференцирането му от дълбока венозна тромбоза.

Насоченото изследване на конкретни хемостазни показатели, в съчетание с провъзпалителния маркер РСТ, ще помогне за по-добро разбиране на болест-обусловените промени в хемостазната система при еризипел, ще допринесе за по-задълбоченото разбиране на необходимостта от оправдано, ефективно и безопасно приложение на АК, без риск от създаване на вътреклетъчен източник на бактериемия и ще спомогне за отдиференциране на възпалителни от съдови промени.

Целта на настоящия дисертационен труд е да се установи дали и какви промени настъпват в коагулационната система при пациентите с еризипел. В допълнение са проследени промените в стойностите на прокалцитонина, както и някои епидемиологично-демографски и клинични характеристики, целящи идентифициране на конкретни закономерности на еризипела и неговия ход на протичане.

Проучени са включени 138 пациенти, сред които 89 пациенти с еризипел и 49 пациенти с други кожни заболявания (контролна група).

Проведено е ретроспективно проучване на някои хемостазни показатели - аПТТ, ПВ, фибриноген, брой тромбоцити – и на провъзпалителния маркер PCT.

Сравнителен анализ на възрастта на пациентите с еризипел показва, че той е заболяване на творческата възраст със средни стойности при мъжете 57,62 години, а при жените 66,33 години.

Сезонното разпределение на пациентите с еризипел установява лятно-есенна сезонност. През лятото и есента се засягат по-често долните крайници, в частност лявия долен крайник, а през зимата и пролетта лицето.

Според кратността, еризипелът протича най-често като първичен, следван от рядко рецидивиращ, късно рецидивиращ, повторен и често рецидивиращ еризипел.

Според тежестта на протичане от общата извадка на пациентите преобладават тези със средно тежка форма на заболяването, следвани от леката и тежка форма.

При първичен еризипел случаите протичат най-често като средно-тежка форма, следвана от тежката и леката форма.

Според местните промени, с преобладаваща честота е еритемо-хеморагичната форма на еризипела, следвана от еритемната, еритемо-булозно-хеморагичната и еритемо-булозната.

Според изхода - заболяването преминава без усложнения при 39,3%, а при 60,7% с усложнения, от които - рецидиви - 30,4%, постеризипелен синдром - 20,1% и лимфостаза - 9,1%. Незначителен процент (1,1%) са другите усложнения, някои от които тежки, като дихателна недостатъчност с летален изход, некротизиращ фасциит, абсцес, деформация на крайника, парализа на лицевия нерв.

От обезитет страдат 37,8% от жените и 62,2% от мъжете с еризипел.

ЗД се документира при 38,9% от жените и при 61,1% от мъжете.

ХВН се открива при 15,8% от жените и 84,2% от мъжете. Установява се статистически значима разлика в разпределението на пациентите с еризипел по пол и прояви на ХВН: $\chi^2=9,56$; $p=0,002$.

При 22,4% от пациентите като входна врата се установява интердигитална микоза, при 14,5% - ерозии, екскориации, хронична екзема, при 14,6% - травма, при 4,5% - стазен дерматит, при 4,4% - отит и/или ринит, при 3,4% - мастектомия. При 36,2% пациенти не може да се установи входна врата.

Депо-пеницилинова профилактика е провеждана при 53,8% от жените и 46,2% от мъжете.

Сравнителният анализ на хемостазните показатели между пациентите с еризипел и контролната група установява статистически значима разлика при сравнение на показателите фибриноген и активност на ПВ.

Проведеният сравнителен анализ на хемостазните показатели между пациентите с първичен и с различни форми на рецидивиращ еризипел не установява статистически значима разлика.

Статистически значима разлика в средните стойности на хемостазните показатели между отделните степени на тежест на еризипела се открива само при фибриногена: при лека степен на еризипела - $4,27 \pm 1,078$ g/ L и при тежка степен - $5,94 \pm 1,65$ g/ L ($p < 0,001$).

Не се установява статистически значима разлика в стойностите на РСТ между пациентите с еризипел и контролната група ($p=0,21$).

Не се установява статистически значима разлика в средните стойности на РСТ между отделните степени на тежест на еризипела ($p>0,05$).

От корелационния анализ на хемостазните показатели и РСТ при пациенти с еризипел се открива положителна умерена и статистически значима корелацията при сравнение на РСТ с PT time (sec) (Pearson's $r = 0,497$; $p=0,010$).

Корелационният анализ на хемостазните показатели и РСТ при пациентите от контролната група не установява статистически значима корелационна зависимост.

В настоящия труд се потвърждават установените до момента закономерности на еризипела: социално-значимо заболяване с преобладаващо засягане на пациентите в активна, творческа възраст; по-често протичане като първична инфекция, проявяваща се най-често като средна по тежест, еритемо-хеморагична форма с ангажиране предимно на ляв долен крайник; запазва се тенденцията за преобладаващо засягане на долните крайници, със смяна на предилекционното място от лице на долен крайник; потвърждава се лятно-есенната сезонност на заболяването със засягане на долните крайници и пролетно-зимната - на лицето и торса.

Клинико-лабораторното проучване не открива статистически значима разлика в стойностите на хемостазните показатели при първичен и различни форми на РЕ. Липсва и статистически значима разлика в промяната на хемостазните показатели спрямо формата, тежестта и кратността на еризипела.

Липсата на статистически значима разлика в стойностите на хемостазните показатели при различни по тежест форми на заболяването показва, че тежестта на заболяването не корелира с промените в хемостазната система. Тежестта на еризипела не корелира със степента на отклонение на хемостазните показатели.

Установеният повишен фибриноген се дължи на възпалителния отговор, а промяната само в нивата на ПВ е недостатъчно да се приеме, че се касае за повишена съсирваемост на кръвта при пациентите с еризипел.

Представените по-горе резултати, позволяват да се заключи, че не се налага включване на АК с цел превенция на съдови инциденти при пациентите с еризипел.

8. ПРИНОСИ

Приноси с потвърдителен характер

1. Установени са съвременните демографски и клинични характеристики на пациентите с еризипел.
2. Проведен е сравнителен анализ на демографските и клиничните характеристики на протичане на заболяването при двата пола. Установена е липса на полова принадлежност на конкретни характеристики на заболяването.
3. Установен е преобладаващия коморбиден фон при пациентите с еризипел.
4. Определени са стойностите на някои хемостазни показатели - тромбоцити, фибриноген, ПВ и аПТТ.
5. Проведен е корелационен анализ за установяване на взаимовръзка между кратност, тежест и форма на еризипела и промените в аПТТ, ПВ, тромбоцити и фибриноген.
6. Проведен е корелационен анализ за установяване на връзка между РСТ и тежестта на заболяването, както и между РСТ и тромбоцити, фибриноген, ПВ и аПТТ.
7. Установи се, че инфекция-индуцираните промени в хемостазните показатели при еризипел са несигнификантни и не налагат включване на АК.
8. Установи се умерено положителна корелационна връзка между РСТ и активността на протромбиновото време.
9. Установените промени в хемостазните показатели, както и липсата на сигнификантна статистическа разлика в проучваните закономерности, позволяват да се допусне, че пациентите с еризипел имат сравнително безопасен коагулационен профил. С препоръчителен характер е динамичното проследяване на коагулационния статус и на острофазовите протеини с цел евентуална последваща необходимост от АК терапия.

Приноси с оригинален характер

1. За първи път е проведен сравнителен анализ на демографските и клиничните характеристики на еризипела между двата пола.
2. За първи път е проведено проучване върху кратността, тежестта и формата на еризипела и някои хемостазни показатели (аПТТ, ПВ, тромбоцити, фибриноген).
3. За първи път е проучена връзката между хемостазните показатели и прокалцитонина.
4. За първи път е проучена ролята на АК в патогенезата на РЕ.
5. За първи път е съставен диагностично-терапевтичен алгоритъм с препоръчителен характер за безопасно приложение на АК при пациенти с еризипел

9. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ ПО ТЕМАТА

I. Участие в учебник

1.1. С. Мáriaна, В. Броцилова, Ж. Димитрова, Ф. Георгиева, **Ц. Калинова**, Й. Велевска. Дерматология и венерология. Учебник за студенти по медицина, стоматология и фармация. МУ – Варна. 2020: 144-148.

II. Научни публикации

II.1. Публикации в международни научни списания

1. **Kalinova Ts**, Velevska Y, Mária S. Hemostasis in erysipelas - modern concepts. Scripta Scientifica Medica. 2019; 51(3): 7-11.

II.2. Публикации в български научни списания

1. **Калинова Ц**, Мária С. Еризипел или дълбока венозна тромбоза – роля на прокалцитонина. Medical Magazine. 2019; 68(8): 44-47.
2. **Калинова Ц**, Мária С. Съвременни разбирания на промените в хемостазата при еризипел. Дерматол. Венерол. 2020; 58(4): 9-14.
3. **Калинова Ц**, Юнгарева И, Мária С. Вътреклетъчно персистиране на *Streptococcus pyogenes* – причина за рецидивиращ еризипел? Дерматол. Венерол. 2020; 1: 14-19.
4. **Калинова Ц**, Юнгарева И, Мária С. Патофизиологична роля на промените в хемостазата при еризипел. MedInfo. 2020; 11: 106-111.

III. Участия в научни форуми

III.1. Участия в международни научни форуми

1. Kalinova T, Velevska Y, Mária S. Hemostasis in Erysipelas. 28-th Annual Assembly of International Medical Association Bulgaria (IMAB). 13-16 May, 2019, Varna, Bulgaria.

III. 2. Участия в български научни форуми

1. **Калинова Ц**, Велевска Й, Броцилова В, Мária С. Fasciitis necrotisans. XX Юбилейна националната конференция на БДД - 26-29 септември 2019, Албена, Варна.
2. **Калинова Ц**, Юнгарева И, Броцилова В, Мária С. Диференциална диагноза на еризипел. Пролетни Варненски Дерматологични Дни. К.К „Слънчев Ден“, Варна. 18-21 април, 2019.
3. **Калинова Ц**, Велевска Й, Георгиева С, Павлов Ст. Некротизиращ еризипел при имunosупресирана болна с летален изход. Пролетни Варненски Дерматологични Дни. К.К „Слънчев Ден“, Варна. 18-21 април, 2019.

10. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Класификация на еризипела според Мрина С и съавт. (1992):

Класификация на еризипела	
Според локализацията	<ul style="list-style-type: none">- Лице- Скалп- Горни крайници- Долни крайници- Торс- Гениталии- Лигавици
Според кратността на поява	<ul style="list-style-type: none">- Първичен- Повторен- Рецидивиращ (ранен и късен, рядко и често рецидивиращ)
Според степента на тежест	<ul style="list-style-type: none">- Лек- Средно тежък- Тежък
Според характера на локалните промени	<ul style="list-style-type: none">- Еритемен- Еритемо-булозен- Еритемо-хеморагичен- Еритемо-булозо-хеморагичен
Според разпространеността на локалните прояви	<ul style="list-style-type: none">- Локализиран- Разпространен (блуждаещ и метастатичен)-
Според наличието или липсата на усложнения	<ul style="list-style-type: none">- Неусложнен- Усложнен (с локални или системни прояви)

Приложение 2.

Интерпретация на нивата на прокалцитонин по Митева Д и съавт. (2016):

Нива на PCT	Интерпретация
Нормална стойност < 0.05 ng/ ml. Здрави лица на възраст \geq 3 дни.	Нормална стойност на прокалцитонин (95% CI).
PCT < 0.5 ng/ ml. Измеримо, но клинично несигнификатно повишение на PCT.	Възможни са локално възпаление и локална инфекция. Лек или несигнификантен системен възпалителен отговор.
PCT \geq 0.5 ng/ ml, но < 2 ng/ ml. Сигнификантен, но умерен възпалителен отговор. Възможна е инфекция, но да се имат в предвид и други причини за повишение – травма, голяма операция, кардиогенен шок.	При доказана инфекция, диагноза сепсис е налице. Да се изследва повторно след 6-24 часа.
PCT \geq 2 ng/ ml, но < 10 ng/ ml. Тежък системен възпалителен отговор, най-вероятно дължащ се на инфекция (сепсис), освен ако не е известна друга причина.	Висок риск от развитие на органна дисфункция. Ако стойността персистира > 4 дни да се преоцени терапията за сепсис. Възможен неблагоприятен изход. Препоръчва се ежедневно изследване на PCT.
PCT \geq 10 ng/ ml. Значим системен възпалителен отговор, дължащ се най-често на тежък сепсис или септичен шок.	Най-често - наличие на органна дисфункция. Висок риск от смъртност. Препоръчва се ежедневно изследване на PCT.

Приложение 3.

WELL`S SCORE (WELL`S CRITERIA) за ДВТ

Well`s score (Well`s criteria) е точкова система за определяне на риска от развитие на ДВТ на долен крайник. Резултатът се изчислява чрез сумиране на конкретни показатели. Сумата от точките отразява степента на риска от развитие на ДВТ.

Критерии	Брой точки
Активен карцином (лечение през последните 6 месеца или палиативно)	+ 1
Оток на подбедрицата ≥ 3 см в сравнение с асимптоматичния крайник (измерва се 10 см под tuberositas tibiae)	+ 1
Оточни унилатерално повърхностни вени (неварикозни, в засегнатия крайник)	+1
Унилатерален тестоват оток (на засегнатия крайник)	+1
Предишна, документирана ДВТ	+ 1
Оток на целия засегнат крак	+ 1
Локализирана болезненост в дълбоката венозна система	+ 1
Парализа, пареза или скорошно обездвижване на долните крайници	+ 1
Скорошни залежаване ≥ 3 дни или голяма операция, изискваща регионална или обща анестезия през последните 12 седмици	+ 1
Алтернативна диагноза поне толкова вероятна	- 2
Положителни Д-димери (≥ 0.5 mcg/mL или 1.7 nmol/L)	-
Липса на травма на долен крайник	-
Мъжки пол	-
Прием на орални контрацептиви	-

Резултати:

-2 - 0 точки - ниска вероятност за развитие на ДВТ

1 – 2 точки - умерена вероятност за развитие на ДВТ

3 – 8 точки – висока вероятност за развитие на ДВТ