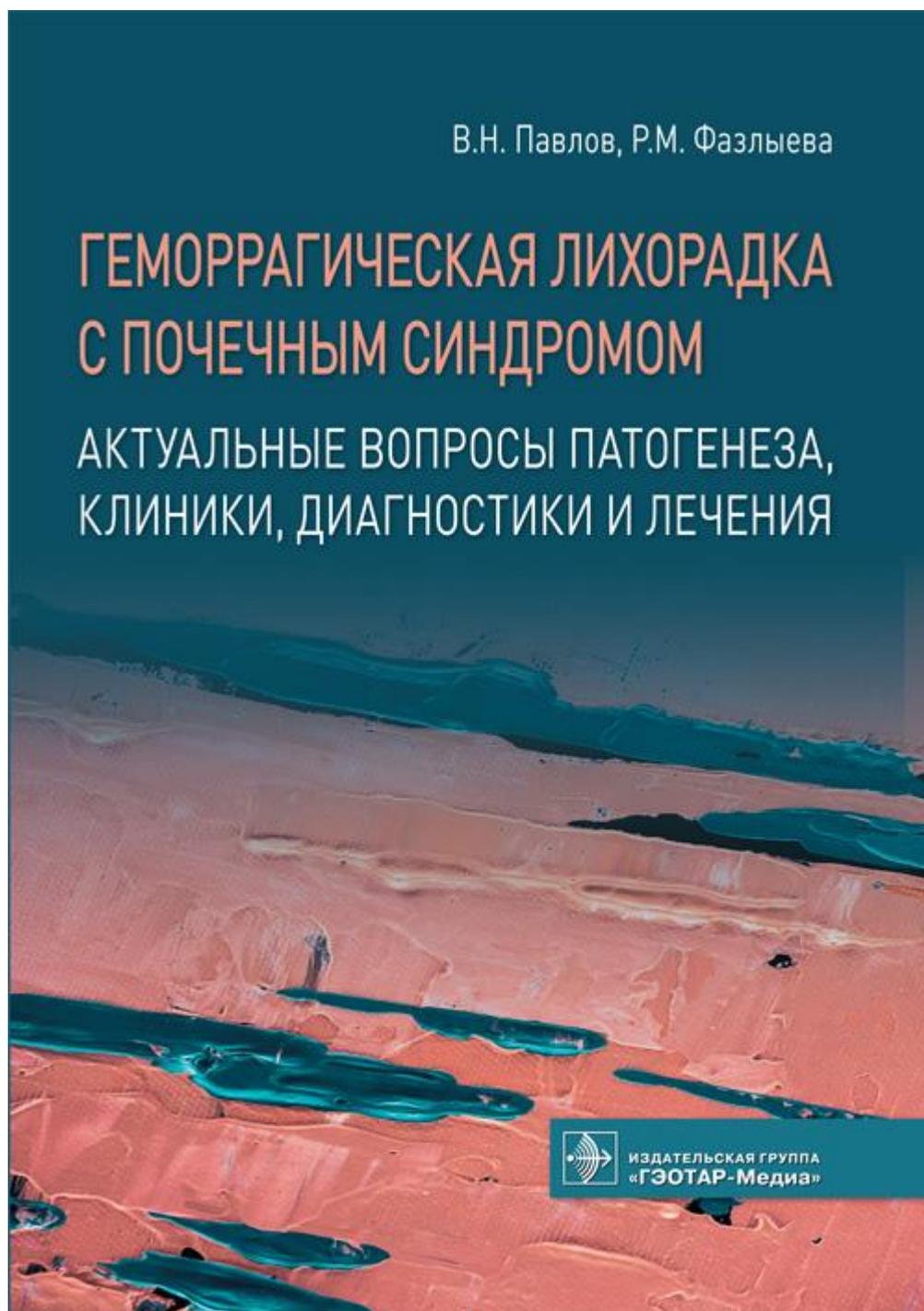


**Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.  
Актуальные вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения  
/ В. Н. Павлов, Р. М. Фазлыева [и др.]. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. -  
160 с. - ISBN 978-5-9704-5050-5.**



## Оглавление

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ...	3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ...	5
Глава 1. ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ. ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ. ИЗУЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН...	6
Глава 2. ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ...	13
Глава 3. ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ. МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ...	19
Глава 4. ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ...	32
Глава 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ...	51
Глава 6. СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ....	77
Глава 7. ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ...	95
Глава 8. ГОРМОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ...	114
Глава 9. ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ (УРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)...	125
Глава 10. НАРУШЕНИЯ УРОДИНАМИКИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ...	143
Глава 11. ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ...	154
Дополнительные иллюстрации...	164

## **АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ**

Авторы - сотрудники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Павлов Валентин Николаевич** - д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой урологии с курсом ИДПО, ректор

**Фазлыева Раиса Мугатасимовна** - д-р мед. наук, профессор, почетный заведующий кафедрой факультетской терапии

**Мирсаева Гульчагра Ханифовна** - д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии

**Мухетдинова Гузель Ахметовна** - д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии

**Мавзютова Гузель Анваровна** - д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии

**Измайлов Адель Альбертович** - д-р мед. наук, профессор кафедры урологии с курсом ИДПО

**Ибрагимова Людмила Александровна** - д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии

**Фазлыев Марат Мадарисович** - д-р мед. наук, профессор кафедры терапии и клинической фармакологии ИДПО

**Амирова Гузель Фанисовна** - канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии

**Андрянова Ольга Леонидовна** - канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии

**Казихинуров Альфрит Альтафович** - канд. мед. наук, доцент кафедры урологии с курсом ИДПО

**Сафиуллин Руслан Ильясович** - д-р мед. наук, профессор кафедры урологии с курсом ИДПО

**Коржавин Герман Витальевич** - канд. мед. наук, доцент кафедры урологии с курсом ИДПО

**Галимзянов Виталий Захитович** - д-р мед. наук, профессор кафедры урологии с курсом ИДПО

**Казихинуров Альберт Альфритович** - д-р мед. наук, профессор кафедры урологии с курсом ИДПО

**Казихинуров Рустам Альфритович** - канд. мед. наук, доцент кафедры урологии с курсом ИДПО

**Загидуллин Науфаль Шамильевич** - д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♣ - торговое название лекарственного средства

Р - лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АКТГ - адренокортикотропный гормон

ГЛПС - геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ОПН - острая почечная недостаточность

ОПС - общее периферическое сопротивление

ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром

РПДФ - ранние продукты деградации фибриногена

РФМК - растворимый фибрин-мономерный комплекс

СЗГ - спонтанная забрюшинная гематома

СЗК - спонтанное забрюшинное кровотечение

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СРП - спонтанный разрыв почки

Т<sub>3</sub> - трийодтиронин

Т<sub>4</sub> - тироксин

ТСГ - тироксинсвязывающий глобулин

ТТГ - тиреотропный гормон

УО - ударный объем

ФАК - фибринолитическая активность крови

ФВД - функция внешнего дыхания

ХПБ - хроническая болезнь почек

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

Ig - иммуноглобулин

NT-proBNP - N-концевой мозговой натрийуретический пропептид

## **Глава 1. ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ. ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ. ИЗУЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**

*Р.М. Фазлыева, В.Н. Павлов, А.А. Измайлов*

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) - острое природно-очаговое вирусное заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек по типу острого тубулоинтерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности (ОПН). Вирусные геморрагические лихорадки за последнее время приобрели большое значение, благодаря распространению в различных районах земного шара, возникновению значительных эпидемических вспышек и довольно серьезным последствиям. Одно из первых мест среди геморрагических лихорадок по распространенности, масштабам поражения внутренних органов, тяжести клинического течения, длительным периодам пониженной трудоспособности и развитию опасных осложнений принадлежит ГЛПС.

ГЛПС известна в Азии в течение тысячелетий. Об этом свидетельствует описание ГЛПС в китайской медицинской книге, отнесенной приблизительно к 960 г. до н.э. Под названием «эпидемическая лихорадка» заболевание впервые зарегистрировано в Китае в 1913 г., а как «эпидемическая нефропатия» - в Скандинавских странах, где начиная с 1934 г. ежегодно регистрируется 1-2 тыс. случаев. На территории бывшего Советского

Союза ГЛПС впервые была описана в Тульской области в 1930-х годах. В 1935 г. в трудах Хабаровского (тогда Дальневосточного) медицинского института было опубликовано сообщение В.А. Тарганской, ассистента кафедры факультетской терапии, о необычной клинической картине поражения почек у наблюдаемых ею больных. Эта «таинственная незнакомка» вошла в научную литературу не под своим, а под чужим именем как своеобразный вариант гломерулонефрита (нефрозонефрита). На Дальний Восток для изучения новой болезни были направлены две крупные экспедиции: Наркомздрава Союза Советских Социалистических Республик под руководством проф. И.И. Рогозина в 1939 г. и Всесоюзного института экспериментальной медицины в 1940 г., руководимая проф. А.А. Смородинцевым, в результате этого было доказано ее вирусное происхождение. Клиническое описание этой новой болезни впервые дано дальневосточными врачами А.В. Чуриловым (1941), Д.М. Казбинцевым (1941), Ш.И. Ратнером (1956), Г.М. Цыганковым (1957), М.И. Дунаевским (1958) и др.

Патологоанатомическая картина ГЛПС впервые была описана также дальневосточными врачами Л.С. Лейбином (1949), В.П. Чудаковым (1952), И.Ю. Зеленским (1957) и А.Г. Кестнером (1960). Большое научно-практическое значение имеют труды Б.З. Сиротина (1985, 1994, 2005), посвященные изучению различных аспектов ГЛПС, включая патогенез, клинические особенности, диагностику и лечение, особенно дальневосточных форм заболевания. Им же впервые разработана общепринятая в настоящее время классификация заболевания.

Дальнейшее изучение геморрагического нефрозонефрита проходило в европейской части Союза Советских Социалистических Республик. Природные очаги инфекции были выявлены в 1940-1960-х годах во многих областях Российской Социалистической Федеративной Советской Республики, на юго-западе Украины, в Молдавии и Белоруссии, а также на Урале и в Среднем Поволжье.

Большой интерес представляют наблюдения американских ученых в Южной Корее, где во время войны 1951-1953 гг. возникла крупнейшая в истории изучения геморрагического нефрозонефрита вспышка, охватившая более 3000 солдат войск Организации Объединенных Наций, размещенных в демилитаризованной зоне. Заболевание характеризовалось геморрагическим синдромом, переходящим в шок и острую почечную недостаточность, в 10-15% случаев заканчивалось смертью (Чурилов А.В., 1941; Смородинцев А.А., 1963).

Чрезвычайно важны для дальнейшего развития наших представлений о ГЛПС исследования академика АМН Союза Советских Социалистических Республик М.П. Чумакова и его школы. В 1953 г. были выявлены эндемические очаги болезни в Венгрии, в 1954 г. - в Болгарии, Югославии, в 1955 г. - в Румынии, Чехословакии, Монголии и других странах. Сравнительный анализ всех литературных сведений позволил М.П. Чумакову сделать вывод, что все описанные заболевания относятся к одной нозологической единице. Им же в 1954 г. было предложено нозологическое название «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом», которое получило наибольшее признание в отечественной литературе и было рекомендовано рабочей группой по изучению ГЛПС, созданной в рамках Всемирной организации здравоохранения на совещании в Токио в 1982 г. Этой группой было сформулировано заключение о том, что ГЛПС является важной проблемой общественного здравоохранения во многих странах Европы и Континентальной Азии.

В расшифровке вирусной природы болезни имели большое значение наблюдения, проведенные в 1960-х годах А.А. Смородинцевым и М.П. Чумаковым, показавшими, что ГЛПС является вирусным заболеванием. Однако получить прямые доказательства этого предположения и выделить вирус длительное время не удавалось, несмотря на интенсивные попытки, предпринимавшиеся во многих вирусологических лабораториях мира. Лишь в конце 1970 годов южнокорейскому вирусологу Х.В. Ли, используя метод флюоресцирующих антител, удалось выделить в срезах из легочной ткани полевых мышей вирус Хантаан. Вирус назван «Хантаан» по имени реки, в районе которой обитали грызуны. Была доказана антигенная идентичность заболеваний ГЛПС, зарегистрированных в России, Южной Корее и Скандинавии.

В Башкирии единичные случаи заболевания встречались задолго до официальной регистрации. В 1954 г. в Республиканской клинической больнице находились 6 больных от 20 до 35 лет с острым заболеванием почек. В анализах мочи отмечались высокая протеинурия, гематурия, низкий удельный вес мочи вплоть до периода выздоровления. В анализах крови наблюдались лейкоцитоз, азотемия. Была заподозрена инфекционная природа заболевания. Эти больные поступали из местностей, которые в настоящее время считаются неблагополучными по ГЛПС. С этого времени случаи заболевания отмечаются ежегодно. Только в 1957 г. доцентом Б.В. Сулеймановым и сотрудниками кафедры инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского института (БГМИ) был установлен диагноз «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом». С 1957

г. заболевание официально стало регистрироваться органами здравоохранения Башкирии (Стригин В.А. и др., 1964; Мусина С.А., 1975). Количество случаев ГЛПС по годам было неодинаковым и колебалось, сопровождаясь периодическими подъемами. Так, пики заболеваний наблюдались в 1959, 1964, 1968, 1975, 1978, 1980, 1983, 1985, 1988, 1990, 1992, 1994 гг. и так далее, то есть отмечалась определенная периодичность. Первая крупная вспышка ГЛПС произошла в 1964 г. (1005 случаев). В дальнейшем вопросы патогенеза, клинической картины, осложнений и лечения ГЛПС изучались и продолжают изучаться сотрудниками кафедр Башкирского государственного медицинского университета. Большой интерес представляла работа Р.В. Кашаповой (1968), посвященная свертывающей системе крови при ГЛПС. Последующая очень серьезная работа в этом направлении была проведена доцентом Р.Ф. Абдурашитовым. Изучение кислотно-основного состояния и электролитного обмена у больных ГЛПС в условиях корригирующей терапии проводилось доцентом Д.Х. Хунафиной. Наряду с сотрудниками БГМИ в изучении ГЛПС принимали участие и отдельные сотрудники Республиканской клинической больницы. Так, работы Р.М. Уразаева, М.Ф. Сакаевой (1973), И.М. Загидуллина (1983) были посвящены изучению ОПН и совершенствованию терапии ГЛПС с использованием гемодиализа.

Важные исследования тромбогеморрагического синдрома, участвующего в формировании синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) и органной патологии у больных ОПН при ГЛПС, проводились сотрудниками кафедры факультетской терапии под руководством профессора Р.М. Фазлыевой (1986). Сотрудники кафедры факультетской терапии внесли большой вклад в разработку целевой республиканской научной программы по ГЛПС. С 1987 по 2000 г. кафедра по заданию АН Республики Башкортостан разрабатывала клинический раздел крупномасштабной программы, посвященной новым методам ранней диагностики, лечения и профилактики ГЛПС.

В теоретическую и практическую медицину сотрудниками кафедры внесен значительный вклад: раскрыты и углублены некоторые звенья патогенеза, осложнений ГЛПС (Г.Х. Мирсаева, Л.А. Ибрагимова, Г.А. Мухетдинова); внедрены современные методики для ранней диагностики внутрисосудистого свертывания крови, ДВС-синдрома (Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева); предложено исследование хемилюминесценции крови и мочи для проведения дифференциальной диагностики ГЛПС с острой респираторной вирусной инфекцией и воспалительными заболеваниями почек (А.Р.

Авзалетдинова). По заданию Всемирной организации здравоохранения были разработаны критерии оценки степени тяжести течения ГЛПС. Нами разработаны и внедрены в практику схемы лечения антикоагулянтами, дезагрегантами, специфическим иммуноглобулином (Ig) с высоким титром антител к вирусу ГЛПС (Г.Ф. Амирова), предложена схема иммунокоррекции интерфероном-α (Интерфероном человеческим лейкоцитарным\*), обоснованная установленными нарушениями иммунного ответа в патогенезе заболевания (Г.А. Мавзютова). Это позволило существенно снизить частоту развития таких осложнений, как ОПН, инфекционно-токсический шок, разрывы почек и др.

Результаты этих исследований отражены в уникальной монографии, которая вышла в 1995 г. «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан» под ред. Р.М. Фазлыевой, Д.Х. Хунафиной и Ф.Х. Камилова. Данная монография получила широкий резонанс во всем мире (в том числе в Соединенных Штатах Америки, странах Европы и др.).

Характерная особенность ГЛПС - высокая частота остаточных явлений, длительно сохраняющихся у реконвалесцентов заболевания, обуславливающих длительные сроки временной нетрудоспособности, снижающих качество их жизни; более того, у ряда перенесших ГЛПС возможно формирование хронической почечной патологии: интерстициального нефрита, пиелонефрита, артериальной гипертензии и др.

Таким образом, проблема ГЛПС в настоящее время выходит за рамки инфекционной патологии; своевременная диагностика, а также диспансерное наблюдение за пациентами после выписки из стационара в первую очередь ложатся на плечи участковых терапевтов, нефрологов. Учитывая изложенное выше, необходимо совершенствовать методы лабораторной диагностики, проводя длительное диспансерное наблюдение и просвещение населения по вопросам профилактики ГЛПС и мониторинг состояния мочевыделительной функции у перенесших данное заболевание. С этой целью на базе поликлиники ГБУЗ Республики Башкортостан ГKB № 5 г. Уфа был открыт кабинет по реабилитации пациентов, перенесших ГЛПС. Разработана научная программа по изучению их состояния здоровья, которая успешно работает в течение последнего десятилетия. Результаты исследований, проведенных сотрудниками и аспирантами кафедры в течение последних 20 лет, представлены в настоящей монографии.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авзалетдинова А.Р. Хемилюминесценция крови и мочи при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1998. 23 с.
2. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К., Слонова Р.А. Актуальные проблемы современного этапа изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России // Журн. микробиол. 2013. № 1. С. 51-58.
3. Борис Г.Д. Взаимосвязь функционального состояния почек и артериальной гипертензии у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2016. 123 с.
4. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / под ред. Р.Ш. Магазова. Уфа: Гилем, 2006. 240 с.
5. Ибрагимова Л.А., Фазлыева Р.М., Камиллов Ф.Х., Мирсаева Г.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: вопросы патогенеза и диагностики. Уфа, 2002. 80 с.
6. Слонова Р.А., Ткаченко Е.А., Иванис В.А. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные аспекты экологии, этиологии, эпидемиологии, иммунопатогенеза, диагностики, клиники и лечения). Владивосток, 2006. 246 с.
7. Хунафина Д.Х., Валишин Д.А., Шайхуллина Л.Р., Галиева А.Т. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (обзор литературы) // Междунар. журн. экспериментального образования. 2014. № 8-1. С. 14-16.
8. Артамонова И.В., Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Борис Г.Д. и др. Диспансерное наблюдение больных в условиях кабинета реабилитации реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Вестн. Башкирского гос. мед. ун-та. 2013. № 4. С. 9-13.
9. Ибрагимов Б.А. Клинико-биохимическая характеристика функционального состояния печени у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: дис. . канд. мед. наук. Ижевск, 2014. 125 с.
10. Макеева Г.К., Филиппова Г.В., Макарова В.А., Евдокимов Е.В. Клинико-морфологические наблюдения при ГЛПС в условиях

Башкортостана // Кафедре факультетской терапии - 60 лет (1935-1995 гг.): сб. науч. работ.

Уфа, 1995. С. 89-92.

11. Мухетдинова Г.А. Клинико-патогенетические особенности поражения легких и сердца у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 205 с.

12. Мустафина В.Х. Особенности клинического течения, оптимизация диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемичном регионе: дис. . канд. мед. наук. Уфа, 2010. 125 с.

13. Фазлыева Р.М., Салтыков Б.Б., Хусаинова Д.С. и др. Некоторые вопросы патогенеза острой почечной недостаточности при ГЛПС // Клини. мед. 1986. № 4. С. 106-109.

14. Онищенко Г.Г., Ткаченко Е.А. Современное состояние проблемы ГЛПС в РФ // ГЛПС: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всерос. науч.-практ. конф. Уфа, 2006. С. 4-14.

15. Рощупкин В.И., Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Самара, 1995. 350 с.

16. Сахаутдинов Д.Р. Урологические осложнения и их коррекция у больных с тяжелой и осложненными формами геморрагической лихорадки с почечным синдромом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 126 с.

17. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Хабаровск, 1994. 302 с.

18. Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Нефрология: нац. рук. / под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 548-561.

19. Смородинцев А.А., Казбинцев Л.И., Чудакова В.Г. Вирусные геморрагические лихорадки. Л.: Медгиз, 1963. 292 с.

20. Уразаев Р.М. Острая почечная недостаточность при геморрагической лихорадке с почечным синдромом и лечение ее гемодиализом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1974. 16 с.

21. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Уфа, 1995. 243 с.

22. Чумаков М.П. Вирусные геморрагические лихорадки: науч. обзор. М., 1979. 190 с.

23. Lee H.W., Lee P.W., Johnson K.M. Isolation of etiologic agent of Korean hemorrhagic fever // J. Infect. Dis. 1978. Vol. 137. P. 298-308.

## **Глава 2. ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

*Р.М. Фазлыева, Г.А. Мухетдинова, Г.А. Мавзютова*

Этиология ГЛПС оставалась длительное время неизвестной. В расшифровке вирусной природы болезни имели большое значение наблюдения, проведенные в 1960-х годах А.А. Смородинцевым и М.П. Чумаковым. Однако история «хантавирусологии» берет свое начало с 1976 г., когда Н.В. Лее и соавт. с помощью непрямого метода флюоресцирующих антител удалось обнаружить специфический антиген вируса-возбудителя ГЛПС в криостатных срезах легочной ткани полевых мышей, отловленных в эндемичном по ГЛПС районе Южной Кореи, на территории которого протекает река Хантаан (Ткаченко Е.А., 2006).

По своим таксономическим свойствам вирус Хантаан, а также выявленные в последующем его серотипы относятся к семейству Буньявириде (*Bunyaviridae*), в котором образуют отдельный род с названием «хантавирус» (*Hantavirus*). К настоящему времени этот род включает около 30 генетически отличающихся друг от друга хантавирусных серотипов. Их можно подразделить на вирусы Старого Света (*Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava/Belgrad, Tula, Amur* и др.) и Нового Света (*Prospect Hill, Sin Nombre, New York, Andes* и др.).

Распространение хантавирусов носит повсеместный характер. Их обнаруживают практически во всем мире, за исключением Антарктического континента. Известно, что основными этиологическими агентами ГЛПС являются серотипы Хантаан, Сеул, Пуумала, Добрава/Белград. Вирус Хантаан (*Hantaan*) циркулирует в основном в Корее, Китае, на Дальнем Востоке России, при этом Хантаан вызывает тяжелую форму ГЛПС. Серотип Сеул (*Seoul*) вызывает менее тяжелый вариант заболевания и, кроме того, циркулирует в Азии в городских очагах, так как передается домовыми крысами. Серотипы Добрава/ Белград (*Dobrava/Belgrad*) и Пуумала (*Puumala*) встречаются преимущественно в европейской части Российской Федерации и в европейских странах. Наличие специфических антител против возбудителя ГЛПС обнаружено у жителей Аргентины, Бразилии, Колумбии, Канады, Соединенных

Штатов Америки (включая Гавайские острова и Аляску), в Египте, в странах Центральной Африки. Каждый год во всем мире по поводу ГЛПС госпитализируются около 150 000 человек.

Наиболее высокая заболеваемость отмечена в Китае, где ежегодно наблюдается от 50 до 80 тыс. случаев заболевания. По заболеваемости ГЛПС Россия стоит на 2-м месте после Китая (Ткаченко Е.А. и др., 2007). Случаи ГЛПС ежегодно регистрируются в странах Скандинавского полуострова, где заболевание известно с 1930-х годов под названием «эпидемическая нефропатия», в странах бывшей Югославии (Боснии и Герцеговине, Македонии, Словении, Хорватии, Сербии и Черногории), Болгарии, Греции, Чехии и Словакии. Описаны случаи ГЛПС в Германии, Франции, Бельгии и ряде других стран Европы. Многие авторы отмечают рост заболеваемости ГЛПС в этих странах в последнее время (Heuman P. et al., 2009; Tersago K. et al., 2011).

В Российской Федерации, которая по числу регистрируемых случаев ГЛПС занимает 2-е место в мире, основное число их (97%) наблюдается на европейской территории страны и 3,0% в Дальневосточном регионе.

H.W. Lee (1989), по данным более 30 авторов, представил анализ клинической картины ГЛПС, ассоциированной с разными серотипами хантавируса - *Hantaan* в Корее и Китае, *Seoul* в Корее и Японии, *Puumala* в Финляндии. Было показано, что с одинаковой частотой у больных ГЛПС, вызванной разными серотипами хантавируса, встречаются лихорадка (99-100%), боли в поясничной области (соответственно *Hantaan-Seoul-Puumala*-инфекции) у 95-90-82%, тромбо-цитопения у 78-70-80%, протеинурия 96-94-100%, микрогематурия у 85-73-74% соответственно (Слонова Р.А. и др., 2006).

Несмотря на очевидное сходство ведущего симптомокомплекса болезни, клиницистами давно замечены особенности клинической картины и характера течения ГЛПС, ассоциированной с разными серотипами хантавируса в разных регионах мира.

Первое в России описание клинических характеристик ГЛПС было сделано в 1935 г. в г. Хабаровске, и довольно длительное время среди советских ученых и врачей сохранялось представление о распространении этого заболевания только на Дальнем Востоке России (Ткаченко Е.А., 2006). Сведения об эпидемиологии ГЛПС в связи с отсутствием специфических методов диагностики в основном

базировались лишь на данных о заболеваемости и зоологических наблюдениях в очагах инфекции.

В настоящее время наивысшие показатели заболеваемости ГЛПС регистрируются в районах Предуралья, Средней Волги и Приволжском федеральном округе. Относительный показатель заболеваемости в 11 из 15 субъектов округа превышает в среднем 10 на 100 тыс. населения (при среднем по России - 5,8) (Онищенко Г.Г., Ткаченко Е.А.).

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) занимает ведущее место среди природно-очаговых инфекций в Республике Башкортостан. По уровню заболеваемости ГЛПС Республика Башкортостан из года в год лидирует в Приволжском федеральном округе, в отдельные годы уступая Республике Удмуртия. Заболеваемость в республике в 10 раз превышает средние показатели заболеваемости по Российской Федерации (табл. 2.1) (Мустафина В.Х., 2010). Отмечаются волнообразные подъемы заболеваемости каждые 3-5 лет. Высокие показатели заболеваемости ежегодно регистрируются в г. Уфе, в районах, расположенных вокруг Уфы (Благовещенском, Уфимском, Иглинском, Чишминском) и на границе с Республикой Удмуртия.

**Таблица 2.1. Показатели заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом населения Российской Федерации и Республики Башкортостан в динамике за 2006-2015 гг. (на 100 тыс. населения)**

Показатель заболеваемости	Годы									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Республика Башкортостан	71,6 1	28,1 7	60,9 0	80,2 8	33,9 6	35,1 9	39,0 5	14,9 5	81,5 3	39,6 4
Российская Федерация	5,04	3,6	6,6	6,4	3,2	4,3	4,7	3,02	7,81	6,3

Источником заражения людей ГЛПС являются главным образом дикие грызуны - хронические носители хантавирусов. Инфицированные грызуны выделяют вирус во внешнюю среду со слюной, мочой, экскрементами. Установлено несколько возможных путей передачи вируса ГЛПС - аэрогенный (воздушно-пылевой), алиментарный и контактный. Основным путем заражения является аэрогенный, при котором вирус, содержащийся в биологических выделениях зверьков, через дыхательные пути в виде аэрозоля попадает в легкие человека,

где условия для его размножения наиболее благоприятны, и затем с кровью переносится в другие органы и ткани. Заражение возможно также через поврежденную кожу при контакте с экскрементами инфицированных грызунов или со слюной в случае покуса зверьком человека (контактный путь). При инфицировании выделениями грызунов пищевых продуктов, не подвергшихся термической обработке, при принятии пищи в лесу немытыми руками возможен алиментарный путь заражения. Случаев передачи вируса ГЛПС от человека к человеку не установлено, в отличие от некоторых других видов вирусных геморрагических лихорадок (Эбола, Маарбург, Ласса и др.).

Динамика заболеваемости ГЛПС характеризуется периодическими подъемами каждые 3-4 года. Они обусловлены периодичностью массовых размножений грызунов, которые являются природным резервуаром и носителями хантавирусов - возбудителей ГЛПС. Резервуаром и источником передачи вируса ГЛПС оказываются различные виды грызунов, что в значительной мере зависит от неодинаковых ландшафтных зон, являющихся их средой обитания. В дальневосточных очагах России, Корейской Народно-Демократической Республике, Республике Корея и Китайской Народной Республике - это главным образом полевая и лесная мыши, а в европейских очагах - рыжая и красные полевки. Японские и корейские исследователи установили участие в передаче инфекции в городских очагах домовая крыса. Кроме того, возможна передача заболевания и лабораторными крысами, заражение которых происходит при совместном содержании с инфицированными вирусом дикими животными. Основными видами грызунов, природных резервуаров и источников заражения людей вирусами-возбудителями ГЛПС являются: для серотипа Хантаан - полевая и восточно-азиатская мышь, для серотипа Добrava/Белград - желтогорлая и полевая мышь.

Пик заболеваемости отмечается дважды в течение года: весной и, особенно, осенью, когда создаются наиболее благоприятные условия для массового контакта человека с природой. В связи с неблагоприятными метеорологическими условиями (обычно осенью, реже летом) происходит массовая миграция грызунов из лесных угодий в полевые, населенные пункты, а также на дачные и садово-огородные участки, расположенные рядом с лесом. Концентрация зверьков-мигрантов на ограниченных территориях приводит к резкому возрастанию их зараженности вирусом. На территории России случаи ГЛПС регистрируются практически в течение года, однако отмечается определенная зависимость уровня заболеваемости от сезона года.

Наибольшее количество больных ГЛПС в европейских очагах инфекции регистрируется летом и осенью, а в очагах Дальнего Востока - осенью и зимой. Самые активные очаги находятся в липовых лесах: 30% насаждений липы Российской Федерации приходится на Республику Башкортостан.

Заболевают ГЛПС люди преимущественно среднего и молодого возраста, чаще мужчины, занятые активной производственной деятельностью и в силу этого в большей мере подвергающиеся влиянию природных факторов, что определяет не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость данной проблемы. Вспышки заболеваемости отмечаются и среди детей. Летальность составляет до 1-2% в европейских и до 5% в дальневосточных районах России.

Активные эпидемиологические исследования проводятся в Республике Башкортостан с 1968 г. при поддержке ведущих ученых НИИ вирусологии, Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН Союза Советских Социалистических Республик (Е.В. Лещинская, Е.А. Ткаченко, Т.К. Дзагурова, Ю.А. Мясников, Г.Д. Минин и др.).

Под руководством зав. лабораторией ГЛПС Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН Российской Федерации проф. Е.А. Ткаченко в 1983 г. в Башкирии впервые был выделен вирус ГЛПС, зарегистрированный в «Международном каталоге вирусов» под названием «Уфа СС-1820», принципиально отличный от вируса «Хантаан», выделенного ранее в Корее. При обследовании природных очагов ГЛПС были выделены вирусные штаммы как от рыжих полевков, так и из крови и органов погибших от этой инфекции людей. Установлены носители хантавируса среди грызунов, изучен иммунный статус населения всех городов и районов республики по отношению к возбудителю ГЛПС, определены группы повышенного риска заражения ГЛПС. С этого момента общепринятым стало положение, что на территории республики этиологическим агентом ГЛПС является хантавирус *Puumala*, а переносчиком - рыжая полевка *Clethrionomus glareolus*. Были разработаны методические рекомендации «Методы лабораторной диагностики ГЛПС», утвержденные Минздравом Российской Социалистической Федеративной Советской Республики и широко апробированные на базе лаборатории особо опасных инфекций Центра Госсанэпиднадзора в Республике Башкортостан.

Однако в результате серотипирования сывороток крови больных ГЛПС в конце 1990-х годов у некоторых больных из Республики Башкортостан были обнаружены антитела к серотипу Dobrava (Магазов Р.Ш. и др., 2006; Ткаченко Е.А. и др., 2007). Это совпало по

времени с наличием в республике крайне напряженной эпидемиологической обстановки, отягощенной ростом проявлений заболевания в тяжелых, а также стертых, атипичных формах, при которых диагноз не подтверждался серологически. По мнению Е.А. Ткаченко (2007), очевидно, что циркуляция вируса Добрава носит повсеместный характер, но окончательный вывод можно будет сделать лишь после проведения соответствующих исследований на большинстве административных территорий России.

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в области изучения ГЛПС, высокие показатели заболеваемости среди наиболее трудоспособной части населения, развитие серьезных, жизнеугрожающих осложнений обуславливают социальную и медицинскую значимость проблемы ГЛПС, особенно в эндемичных регионах России.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ахиева Л.Ю. Клинико-эпидемиологические и иммунологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемическом регионе: дис. . канд. мед. наук. СПб., 2012. 146 с.
2. Борис Г.Д. Взаимосвязь функционального состояния почек и артериальной гипертензии у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: дис. . канд. мед. наук. Пермь, 2016. 123 с.
3. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / под ред. Р.Ш. Магазова. Уфа: Гилем, 2006. 240 с.
4. Слонова Р.А., Ткаченко Е.А., Иванис В.А. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные аспекты экологии, этиологии, эпидемиологии, иммунопатогенеза, диагностики, клиники и лечения). Владивосток, 2006. 246 с.
5. Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Мустафина В.Х., Дзагурова Т.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемичном регионе // Эпидемиология и инфекц. бол. 2011. № 1. С. 41-44.
6. Лещинская Е.В., Ткаченко Е.А., Рыльцева Е.В. и др. К характеристике эндемических очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в разных регионах СССР // Вопр. вирусол. 1990. № 1. С. 38-45.

7. Мухетдинова Г.А. Клинико-патогенетические особенности поражения легких и сердца у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: дис. . д-ра мед. наук. М., 2013. 205 с.
8. Мустафина В.Х. Особенности клинического течения, оптимизация диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемичном регионе: дис. . канд. мед. наук. Уфа, 2010. 125 с.
9. Коробов Л.К., Минин Г.Д., Степаненко А.Г. и др. О заболеваемости и профилактике геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Башкортостан // Журн. микробиол. 2001. № 4. С. 58-60.
10. Онищенко Г.Г., Ткаченко Е.А. Современное состояние проблемы ГЛПС в РФ // ГЛПС: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всерос. науч.-практ. конф. Уфа, 2006. С. 4-14.
11. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Хадарцев О.С. Эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС в России за последние 10 лет // Мед. вирусол. 2007. Т. XXIV. С. 135-144.
12. Хантавирусы и хантавирусные инфекции // К 70-летию изучения ГЛПС на Дальнем Востоке России: сб. ст. / Рос. акад. мед. наук, Сибир. отд-ние, НИИ эпидемиологии и микробиологии; под ред. Р.А. Слоновой, В.А. Иванис Владивосток, 2003. 335с.
13. Heyman P., Vaheri A., Lundkvist A., Avsic-Zupanc T. Hantavirus infections in Europe: from virus carriers to a major public-health problem // Expert Rev. Antiinfect. Ther. 2009. Vol. 7, N 2. P. 205-217.
14. Tersago K., Verhagen R., Vapalahti O. et al. Hantavirus outbreak in Western Europe: reservoir host infection dynamics related to human disease patterns // Epidemiol. Infect. 2011. Vol. 139, N 3. P. 381-390.

**Глава 3. ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С  
ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ. МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ  
ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

*Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева*

Механизмы развития ГЛПС активно изучаются уже несколько десятилетий, но некоторые аспекты по-прежнему остаются малоизученными. Раскрытие природы патологического процесса также ограничивается отсутствием адекватной экспериментальной модели заболевания. Сопоставление клинических и морфологических данных ГЛПС многих исследователей привело к выводу, что основной патогенетической сущностью заболевания является универсальный альтеративно-деструктивный панваскулит, приводящий к развитию ДВС-синдрома, гемодинамических расстройств и ОПН. На это указывают ярко выраженные клинические признаки поражения сосудистой системы уже в раннем периоде заболевания, результаты патоморфологических, а также вирусологических наблюдений, выявляющих вирус в эндотелии капилляров различных органов и тканей у людей.

Патологическим субстратом вирусных инфекций вообще и ГЛПС в частности является поражение эндотелия сосудистой стенки капилляров. Вазотропность вируса в данном случае отличает только степень выраженности и генерализованность процесса (Ярилин А.А., 1999; Хаитов Р.М., 2000; Земсков А.М., 2008 и др.).

Научные исследования, проведенные в XX в., показали, что при данном заболевании более выраженным, чем при других вирусных инфекциях, является нарушение гемостаза, приводящее в тяжелых случаях к развитию тромбгеморрагического синдрома (Баркаган З.С., 1988; Бокарев И.И., 1989; Cosgriff Т.М., 1991; Сиротин Б.З., 1994; Фазлыева Р.М., 1995; Давидович И.М., 1996; Мирсаева Г.Х., 2000; Иванис В.А., 2003 и др.).

Было также установлено, что отличительной особенностью этой вирусной инфекции является нефропатия различной степени - от изолированного мочевого синдрома до тяжелой острой почечной недостаточности и спонтанных разрывов почек, приводящих в ряде случаев к летальному исходу. При этом основой патологического процесса в почках является не нефротропность вируса, а нарушение почечной гемодинамики, приводящее в первую очередь к преходящему снижению клубочковой фильтрации (Олофинский Л.А., 1987), а затем к более глубоким нарушениям в виде пареза канальцевой реабсорбции и острого интерстициального нефрита (Lahdevirta J., 1982; Elisaf M., 1993; Сиротин Б.З., 1994 и др.).

С первых лет изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом справедливое внимание уделяется многими авторами сосудистому звену в патогенезе заболевания: состоянию сосудистой проницаемости, нарушениям микроциркуляции и реологических

свойств крови. Авторы приходят к выводу, характеризующему ГЛПС как генерализованный васкулит, сопровождающийся повышением сосудистой проницаемости в острую фазу заболевания, выраженным нарушением микроциркуляции, проявляющимся венозным стазом, сужением артериального колена капилляров, прерывистым кровотоком и уменьшением числа капилляров на единицу площади, одновременным резким увеличением гематокрита, изменением морфологических и функциональных свойств эритроцитов (Бандурко Л.П., 1980; Фазлыева Р.М., 1986; Lee M., 1989; Cosgriff T.M., 1991; Низамова Э.И., 1999). Описанное выше нарушение периферического кровотока в сочетании с падением центральной гемодинамики, снижением почечного кровотока и отеком интерстициальной ткани почек рассматривается исследователями как одно из центральных звеньев патогенеза ГЛПС.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания играет не менее важную роль в развитии патологического процесса. Он является, с одной стороны, закономерным продолжением указанных выше процессов, с другой стороны, имеет собственные механизмы, которые в конечном итоге могут изменить исход заболевания.

К этим механизмам относятся тромбоцитопения, повышение адгезии и агрегации тромбоцитов, удлинение времени кровотечения и свертывания, снижение протромбинового времени, гиперфибриногенемия и снижение фибринолиза (Фазлыева Р.М., 1986; Сиротин Б.З., 1987; Guang M.Y., 1989; Long J.S., 1989; Мирсаева Г.Х., 1992).

Большинство авторов считают ДВС-синдром различной степени выраженности закономерной и неотъемлемой составной частью патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом. При этом высказывается мнение, что пусковым механизмом ГЛПС может быть непосредственное воздействие вируса на сосудистую стенку и тромбоциты (Сиротин Б.З., 1994).

Т.А. Башкирев (1980), одним из первых представивший схему патогенеза ГЛПС, считал описанные выше звенья патогенеза не единственными, указывая, что «нельзя объяснять изменения сосудов вазотропностью или нейротропностью вируса и недооценивать всю специфику сложного инфекционного процесса, который, кроме патогенного действия возбудителя, имеет токсический и иммуноаллергический компоненты с участием клеточных, гуморальных и нервно-рефлекторных реакций».

Т.М. Cosgriff (1991) в своей работе, которая так и называется «Механизмы патогенеза ГЛПС», в одной из глав сформулировал вопрос: «вирус, иммунный ответ или и то, и другое?» При этом, анализируя все имевшиеся на период 1990-х годов данные об агентах, медиаторах, этапах включения инфекционного процесса, автор приходит к выводу о тесной взаимосвязи и цикличности его этапов, с обязательным участием сосудистого, нейрогуморального и иммунопатологического компонентов.

## **СОВРЕМЕННАЯ СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ. МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК**

В настоящее время с учетом целого ряда проведенных ранее, а также современных исследований российскими учеными при нашем непосредственном участии была представлена следующая схема патогенеза ГЛПС (Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М., 2009).

Патологический процесс при ГЛПС развивается стадийно. Различают 5 фаз: заражение, вирусемия и генерализация инфекции, токсико-аллергические и иммунологические реакции, висцеральные поражения и обменные нарушения, восстановление нарушенных функций и формирование стойкого иммунитета.

**I. Заражение.** Внедрение вируса через слизистые оболочки дыхательных путей, пищеварительного тракта, поврежденные кожные покровы. Размножение вируса. **II. Вирусемия и генерализация инфекции.** Вирус оказывает инфекционно-токсическое действие через рецепторы сосудов и нервную систему. Повреждение микрососудов и повышение их проницаемости составляют одну из важнейших сторон патогенеза ГЛПС уже на ранних стадиях заболевания. I и II фазы соответствуют инкубационному периоду заболевания.

**III. Токсико-аллергические и иммунологические реакции.** Вирус циркулирует в крови на протяжении всего лихорадочного периода. Он повреждает клетки как прямым путем, так и посредством образования иммунных комплексов. Нарушение микроциркуляции приводит к массивной тканевой деструкции и появлению белковых структур, обладающих свойствами антигена. Одной из причин клубочковых нарушений следует считать повреждающее действие иммунных комплексов, их фиксацию на базальной мембране клубочков и почечных канальцев, развитие серозно-геморрагического отека межклеточного вещества пирамид с последующим сдавливанием канальцев и развитием олигурии. Иммунные комплексы могут

фиксироваться также в других органах и тканях, вызывая их повреждение. При повреждении сосудов микроциркуляторного русла возникают изменения тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов. Эта фаза соответствует лихорадочному периоду болезни.

#### **IV. Висцеральные поражения и обменные нарушения**

соответствуют концу лихорадочного и началу олигурического периода. В гипофизе, надпочечниках, почках, миокарде и других паренхиматозных органах возникают отеки, геморрагии, дистрофические и некротические изменения. Эти процессы в итоге вызывают расстройства системного кровообращения, гиповолемию и гемо-концентрацию, гипоперфузию и гипоксию органов, тканевый ацидоз и глубокое повреждение жизненно важных систем организма. Часто возникают нарушения функций почек, легких и центральной нервной системы. Наибольшие изменения наблюдают в почках; происходят снижение клубочковой фильтрации и нарушение канальцевой реабсорбции. В результате возможно развитие олигоанурии, массивной протеинурии, азотемии, ОПН и нарушение водно-электролитного баланса. В эту фазу возможны угрожающие жизни осложнения: острая сердечно-сосудистая недостаточность, коллапс, шок, массивные кровотечения, спонтанные разрывы почек, отек легких и головного мозга, азотемическая уремия, паралич вегетативных центров.

#### **V. Восстановление нарушенных функций и формирование**

**стойкого иммунитета.** В результате иммунных реакций и саногенных процессов патологические изменения в почках регрессируют, что сопровождается полиурией вследствие снижения реабсорбционной способности канальцев и уменьшения азотемии с постепенным восстановлением почечной функции в течение 1-4 лет. Анализируя механизмы вирусной нефропатии можно выделить несколько фаз патологических изменений:

1 - циркуляторные нарушения, венозный застой в корковом и мозговом слоях;

2 - ишемия коры, полнокровие пирамид;

3 - отек стромы пирамид в результате нарушения сосудистой проницаемости;

4 - геморрагическая апоплексия мозгового слоя;

5 - некроз пирамид почек;

6 - феномен дезэпителизации;

7 - фаза регенерации.

Иммунологические повреждения почек при ГЛПС длительное время изучали только с позиций гломерулярной патологии, сравнительно недавно доказана возможность иммунного повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек. Мы чаще наблюдали клеточный вариант, так как обнаруживали выраженную инфильтрацию интерстициальной ткани лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами.

После фильтрации иммунные комплексы вместе с первичной мочой, контактируя с канальцами или подвергаясь реабсорбции, повреждают базальную мембрану канальцев, кровоизлияние приводит к снижению почечного кровотока, ишемии почечной ткани, повышается внутриклубочковое давление, снижается способность к концентрации.

Возможно и прямое повреждающее воздействие вируса на канальцы, интерстициальную ткань, фиксация ИК на базальной мембране канальцев (что подтверждается морфологически) с последующим развитием отека, кровоизлияний. Определенное значение имеет огромная гемодинамическая нагрузка на канальцевый аппарат (почки имеют сильно развитую сосудистую сеть, примерно 1/4 часть сердечного выброса приходится на почки).

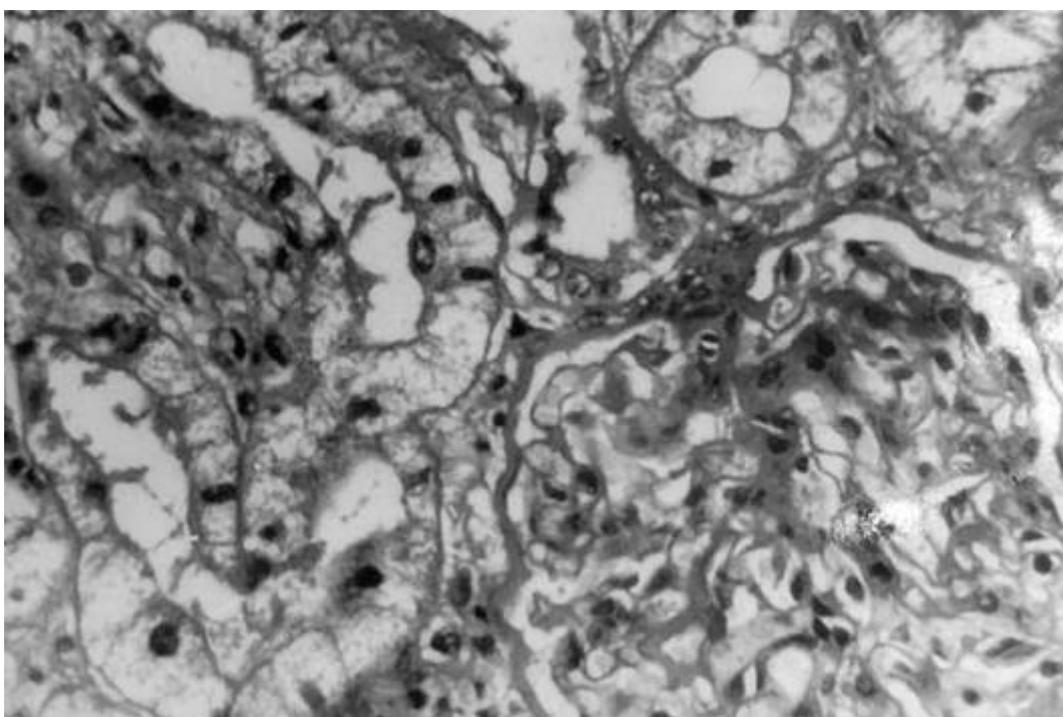
При этом нарушается микроциркуляция, возникает ишемия почечной ткани, что приводит к нарушению концентрационной и реабсорбционной функций почек. Клинически это проявляется низкой плотностью мочи, падением диуреза, олигурией, то есть весь спектр нарушений укладывается в картину острого тубулоинтерстициального нефрита. Развивается дисфункция сосудов микроциркуляторного русла. Повышается проницаемость канальцевых мембран, что способствует возникновению отека интерстициальной ткани почек. Сдавливание отеком клубочков мозгового и коркового слоев приводит к падению фильтрации. Таким образом, нарушение клубочковой фильтрации может быть обусловлено не только снижением почечной гемодинамики, но и может носить вторичный характер за счет острого тубулоинтерстициального нефрита.

Гистологически морфологическая картина сопровождается инфильтрацией лимфоцитами, моноцитами, плазматическими клетками, канальцы расширены, выявляются дистрофически-дегенеративные изменения в них, тубулярный некроз, в последующем - фиброз. Не случайно в последующем после перенесенных острого

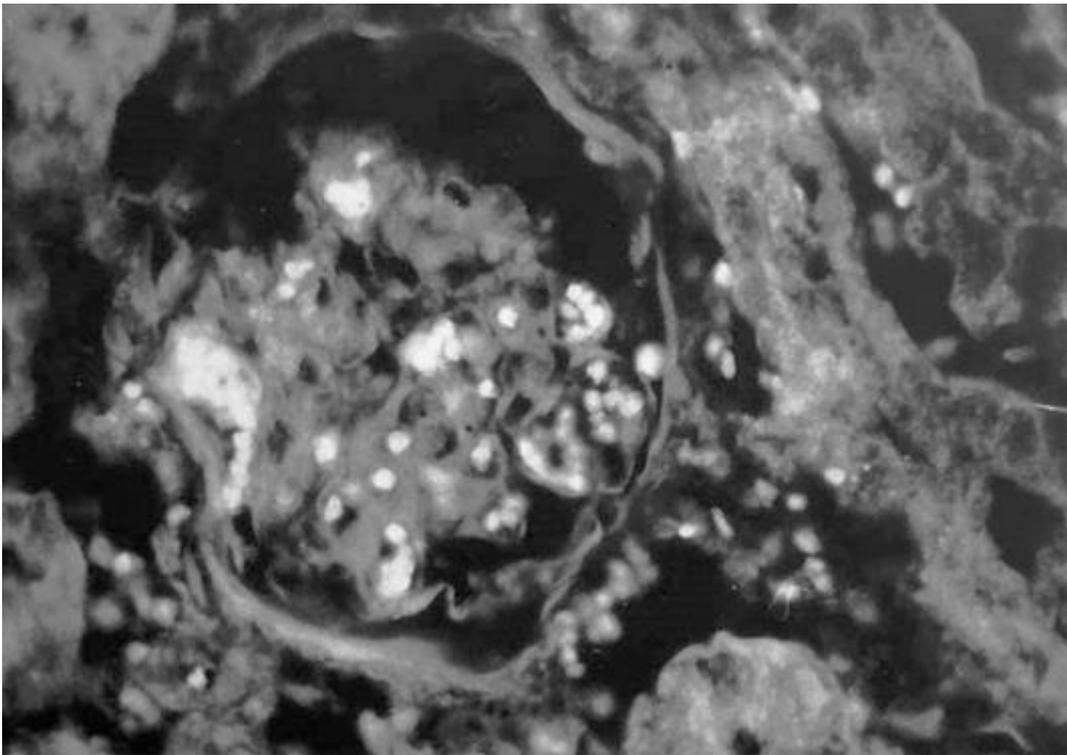
тубулоинтерстициального нефрита, кровоизлияний у ряда реконвалесцентов формируется его хронический вариант, ХТИН.

Изменения больше всего обнаруживаются в мозговом слое при весьма умеренных изменениях клубочков.

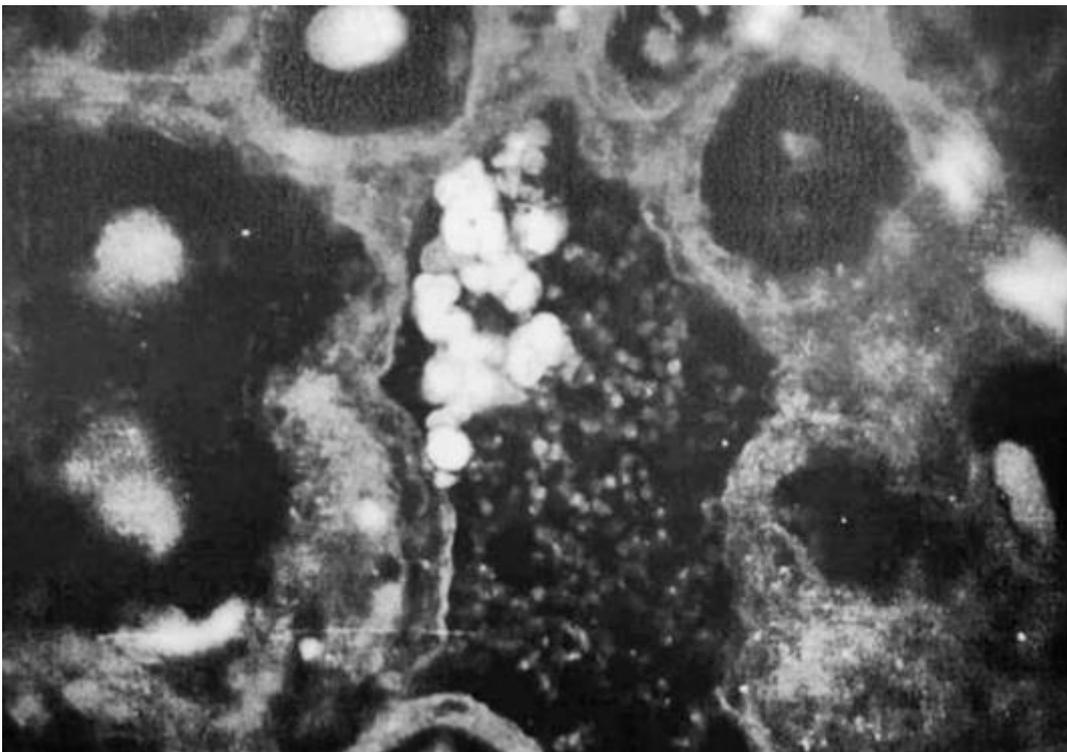
Большинство исследователей, занимавшихся изучением патоморфологии ГЛПС, почти единодушно рассматривают заболевание как острый тубулоинтерстициальный нефрит (Сиротин Б.З., 1994; Lahdevirta J., 1982; Elisaf M., 1993 и др.). Этому соответствует и клиническая картина, проявляющаяся ОПН различной степени выраженности, адекватно отражающей поражение как клубочков, так и канальцев и интерстиция (рис. 3.1-3.3).



**Рис. 3.1.** Почка. Набухание, гомогенизация базальных мембран капилляров клубочков. Дистрофия эпителия канальцев (из личного архива проф. Р.М. Фазлыевой)



**Рис. 3.2.** Отложение иммуноглобулинов G, A в капиллярах клубочка почки (из личного архива проф. Р.М. Фазлыевой)



**Рис. 3.3.** Свечение глобулинов в капиллярах клубочка почки (из личного архива проф. Р.М. Фазлыевой)

Что касается почечного синдрома, доминирующего в клинической картине ГЛПС и проявляющегося с первых дней заболевания, он

имеет широкий диапазон выраженности - от изолированного мочевого синдрома до тяжелой уремии, требующей применения гемодиализа. Характер выраженности острой почечной недостаточности является основным критерием определения степени тяжести заболевания (Олофинский Л.А., 1987; Яновский С.М., 1989; Рощупкин В.И., 1990; Лещинская Е.В., 1991; Суздальцев А.А., 1992; Хунафина Д.Х., 2004 и др.).

Основными особенностями патологии почек при ГЛПС в первую очередь являются полиморфизм наблюдаемых изменений: протеинурия различной степени - от следов белка до «белковых прострелов» (до 16% и выше), в сочетании с богатым осадком мочи - эритроциты, цилиндры, почечный эпителий, клетки Дунаевского, наряду с изменением удельного веса мочи, функциональных проб.

Другой особенностью почечного синдрома является тот факт, что все описанные выше изменения носят нестойкий характер, динамика клинико-лабораторных показателей активная и совпадает со стадиями инфекционного процесса: так, олигурия сменяется полиурией, протеинурия резко уменьшается, падение фильтрации быстро сменяется нарушением реабсорбции, гиперстенурия - гипоизостенурией, которая единственная носит стойкий характер на протяжении всего восстановительного периода.

Развивающаяся в случаях неблагоприятного течения болезни тяжелая ОПН также имеет свои особенности: не сопровождается гипергидратацией, характерной для почечной недостаточности другой этиологии, проявляется одновременно с геморрагическим синдромом и усугубляет его течение, на фоне ОПН хантавирусной этиологии встречаются разрывы коркового вещества и почечной капсулы (Олофинский Л.А., 1987; Ковальский Г.С., 1990; Сиротин Б.З., 1994; Кравец А.Д., 2000 и др.).

Описанные выше патологические изменения в сосудах, сопровождающие их нейроэндокринные и иммунологические нарушения, проявляющиеся диспропорцией вовлечения в процесс гуморального и клеточного звеньев иммунитета, формируют своеобразную клиническую картину заболевания. Это своеобразие заключается в цикличности течения патологического процесса, характеризующегося сменой периодов: доолигоанурического (гипотензивного), олигоанурического, полиурического (диуретического) и восстановленного диуреза (реконвалесцентного), - по принятой в клинической практике классификации Б.З. Сиротина (1994). Указанная классификация наиболее четко формулирует этапы нарушения и

восстановления почечных функций, доминирующие в клинической картине заболевания.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Заболевание в начальном периоде не имеет специфических клинических проявлений, что порождает немалые трудности в постановке диагноза. Начальный период заболевания может протекать под маской других заболеваний. Клиническая картина этого периода схожа с острыми респираторными заболеваниями, что приводит к поздней госпитализации пациента и возникновению тяжелых осложнений, нередко приводящих к летальному исходу. Вряд ли найдется еще одно заболевание, при котором наблюдалось бы столь тесное переплетение таких серьезных осложнений, как инфекционно-токсический шок, острая почечная недостаточность, разрывы почек, ДВС-синдром крови, геморрагический синдром и т.д.

В течении ГЛПС, начинающейся, как и другие инфекции, остро, после определенного инкубационного периода прослеживаются следующие синдромы: лихорадочный, интоксикационный, геморрагический, синдром острой почечной недостаточности, неврологический, нарушения дыхательной и сердечно-сосудистой систем и абдоминальный (Сиротин Б.З., 1994; Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., 1995; 2006 и др.).

Лихорадка у больных ГЛПС является проявлением вирусемии, достигает высоких цифр в первые дни заболевания и продолжается в среднем 6-7 дней (с колебаниями от 2-3 до 10-11 дней). Более длительное течение лихорадочного периода встречается редко и, как правило, имеет связь с гиперергией или присоединением вторичной инфекции. В случаях тяжелого и среднетяжелого течения болезни нормализация температуры не сопровождается улучшением общего состояния пациентов, так как совпадает с развитием признаков острой почечной недостаточности.

Синдром интоксикации характеризуется полиморфизмом симптомов: головная боль, боли в глазных яблоках, жажда, тошнота, рвота, часто интенсивная икота. Особо следует отметить поясничные и абдоминальные боли как достаточно патогномичные симптомы, связанные с венозным стазом и переполнением сосудов брюшной полости, почечного ложа.

Еще одной особенностью, связанной с сосудистыми нарушениями, является патология со стороны зрения: «туман» перед глазами, нечет-

кость изображения, рези в глазах, что отражает нарушения кровоснабжения сетчатки, конъюнктивы.

Объективный статус больных ГЛПС в остром периоде заболевания достаточно специфичен: гиперемия, сухость кожных покровов, пастозность лица, инъектированность склер, слизистых оболочек. Одними из ярких проявлений геморрагического синдрома являются гиперемия лица, передней поверхности грудной клетки, мелкоточечная сыпь на коже туловища.

Геморрагический синдром, являясь одним из ведущих в клинической картине ГЛПС, может варьировать от незначительной микрогематурии до массивных полостных кровотечений. В случаях с легким и среднетяжелым течением заболевания чаще определяются подкожные кровоизлияния на местах инъекций (15,2%), положительные симптомы щипка и жгута (35%), реже носовые кровотечения (12%). Массивные подкожные гематомы и кровоизлияния во внутренние органы встречаются исключительно при тяжелых формах ГЛПС: к ним относятся желудочно-кишечные и маточные кровотечения (15%) (Мирсаева Г.Х., 1994, 2006).

В абсолютном большинстве случаев имеет место гематурия различной степени выраженности, которая является не только проявлением геморрагического синдрома, но и развивающейся ОПН (Загидуллин И.М., 1987; Гермаш Е.И. и др., 1997).

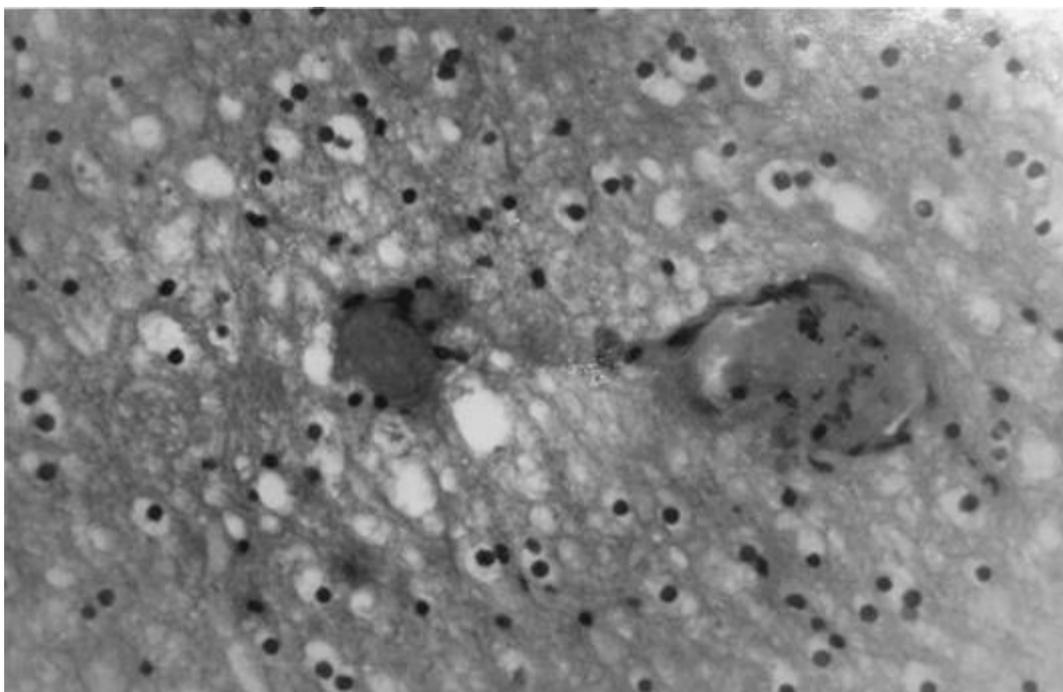
Патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы играют не менее важную роль в клинической картине ГЛПС. Нарушение кровообращения связано как с поражением сердечнососудистой системы, так и с непосредственным воздействием вируса на миокард, проявляющимся интерстициальным отеком, кровоизлияниями в сердечной мышце. В дальнейшем имеют значение изменения метаболизма на фоне ОПН, нарушение реологии (Сиротин Б.З., 1994; Исмагилова Р.М., 2001; Ибрагимова Л.А., 2003).

Клинически это проявляется брадикардией, отставанием пульса от температуры тела, глухостью сердечных тонов, своеобразными изменениями на ЭКГ - дистрофические и метаболические нарушения, признаки гиперкалиемии, нарушения возбудимости и проводимости сердца. В тяжелых случаях возможно развитие инфекционно-токсического шока, коллапса на фоне олигурии и ОПН. При значительном снижении сократительной функции миокарда и гиперводемическом застое в малом круге кровообращения существует опасность развития отека легких.

Исходя из ингаляционного пути заражения поражение органов дыхания при ГЛПС вполне обосновано и может проявляться пнев-

монией, бронхитом (Иванис В.А., 2003; Слонова Р.А. и др., 2006; Убоженко И.В. и др., 2009). В настоящее время представлены данные о специфическом поражении дыхательной системы по типу острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (Lee H.W., 2003; Khan A., 2003; Colby T.V. et al., 2008; Мухетдинова Г.А., 2013).

Наконец, следует остановиться на нейроэндокринном синдроме, занимающем важное место в клинической картине заболевания (Александров А.В., 1980; Сиротин Б.З., 1994; Ahlmi С., 1995; Быстровский В.Ф., 1996; Новикова Л.Б., 1996; Андрианова О.Л., 1998; Артамонова И.В., 2016 и др.). Обусловленные, как и при других синдромах, гемодинамическими нарушениями, изменения центральной и периферической нервной систем проявляются как общемозговой симптоматикой, так и преходящими органическими сдвигами. У некоторых больных это проявляется заторможенностью, сомналентностью, наблюдаются кратковременные расстройства психики, галлюцинации. Даже в легких случаях заболевания в доолигоанурическом периоде возможны вегетативные дисфункции, анизорефлексия, появление патологических рефлексов. Не столь редким является и осложнение в виде отека головного мозга на стадии развернутой тяжелой ОПН (рис. 3.4).



**Рис. 3.4.** Головной мозг. Тромбы в артериолах (из личного архива проф. Р.М. Фазлыевой)

Уникальной особенностью, свойственной данному заболеванию, является поражение гипофиза. Аутопсия почти всегда позволяет выявить триаду: кровоизлияние в ушко правого предсердия, геморрагии или некроз либо то и другое в передней доле гипофиза и описанные выше изменения в почках. Кровоизлияния в гипофиз при ГЛПС позволяют предположить роль эндокринных нарушений в течении заболевания.

Таким образом, даже краткая характеристика клинических синдромов ГЛПС свидетельствует о многообразии и сложности течения этой вирусной инфекции. Одно только перечисление возможных осложнений: острая почечная недостаточность, ДВС-синдром, инфекционно-токсический шок, спонтанные разрывы почек, надпочечниковая и гипопитуитарная кома, - заставляют задуматься о вероятных патогенетических механизмах их развития, о поиске оптимальных средств для лечения и профилактики этой грозной инфекции.

Более подробное изложение основных механизмов и клинических проявлений поражений органов и систем при ГЛПС будут представлены в следующих разделах.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Байгильдина А.А. Современные представления о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Мед. вестн. Башкортостана. 2014. Т. 4, № 1. С. 98-103.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. 528 с.
3. Иванис В.А. Современные представления о патогенезе хантавирусной инфекции // Тихоокеанский мед. журн. 2008. № 2. С. 15-19.
4. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камиллов Ф.Х., Хунафина Д.Х. Патогенез и лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Уфа, 2000. 234 с.

5. Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Нефрология: нац. рук. / под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-

Медиа, 2009. С. 548-561.

6. Сомова-Исачкова Л.М., Плехова Н.Г. Патоморфогенез геморрагической лихорадки с почечным синдромом: от прошлого к будущему // Хантавирусы и хантавирусные инфекции: материалы, посвященные 70-летию изучения ГЛПС на Дальнем Востоке. Владивосток, 2003. С. 182-200.

7. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Уфа, 1995. 243 с.

8. Cosgriff T.M. Mechanisms of diseases in hantavirus infection: pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome // Rev. Infect. Dis. 1991. Vol. 13. P. 97-107.

9. Billheden J., Boman J., Stegmayr B. et al. Glomerular basement membrane antibodies in hantavirus disease (Hemorrhagic fever with renal syndrome) // Clin. Nephrol. 1997. Vol. 48, N 3. P. 137-140.

10. Huang C., Jin B., Wang M. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome: relationship between pathogenesis and cellular immunity // J. Infect. Dis. 1994. Vol. 169, N 4. P. 868-870.

11. Lahdevirta J. Nephropatia Epidemica in Finland. A Clinical, Histological and Epidemiological Study. Helsinki, 1971. 154 p.

12. Yang S.J., Liu Y.F., Liu Y.Y. The pathology and pathogenesis of epidemic hemorrhagic fever in China: a clinical, pathological and etiological study // Abstracts Book: Internal Conference on Emerging Infectious Diseases. Atlanta, USA, 1998. P. 34.

#### **Глава 4. ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

*Г.Х. Мирсаева, М.М. Фазлыев*

Внутрисосудистая гемокоагуляция до настоящего времени остается одной из актуальных проблем медицины. Важное место расстройств гемостаза в общей патологии человека определяется высокой частотой и тем, что эти процессы являются существенным звеном

патогенеза чрезвычайно большого числа болезней (Баркаган З.С., 2002; Мамаев А.Н., 2012; Момот А.П., 2006), в том числе геморрагических лихорадок и некоторых инфекционных заболеваний.

Система гемостаза - одна из многих жизненно важных, обеспечивающая нормальную жизнедеятельность организма, его целостность, гемостатический гомеостаз. Система гемостаза принимает участие не только в поддержании жидкого состояния крови в сердечно-сосудистой системе, резистентности стенки сосудов и в остановке кровотечения из поврежденного сосуда, но и оказывает влияние на гемореологию, гемодинамику и проницаемость сосудов, участвует в воспалении, заживлении ран, иммунологических реакциях, имеет отношение к неспецифической резистентности организма. Активация системы гемостаза под влиянием физиологических воздействий и экстремальных факторов служит защитной реакцией организма. При активации коагуляционного звена системы создаются благоприятные условия для образования гемостатического тромба и остановки кровотечения у места повреждения кровеносных сосудов, а при одновременной активации фибринолитического звена - условия, препятствующие распространению тромба в сосуде от места его образования и обеспечивающие фибринолизис.

При инфекционных заболеваниях патогенез изменений гемостаза носит очень сложный характер и определяется рядом факторов (Жернакова Т.В. и др., 1984): 1 - микробным (вирусным); 2 - токсическим; 3 - стрессовой реакцией организма.

Возникновение внутрисосудистого свертывания крови под влиянием вирусов, бактериальных эндотоксинов, комплекса антиген-антитело, инфекционных заболеваний, гемодинамических нарушений и так далее обусловлено тем, что указанные факторы вызывают повреждение эндотелия и приводят к развитию капилляротоксической недостаточности. Основное проявление гемокоагуляционных осложнений - ДВС-синдром (Патеюк В.Г., 1984; Литвицкий П.Ф., 2012).

Клиническая картина ДВС-синдрома включает признаки основного заболевания, вызвавшего его развитие, а также клинические и лабораторные проявления самого синдрома. Характерными симптомами собственно ДВС-синдрома являются следующие.

1. Распространенные геморрагии или тромбозы, связанные с нарушением механизмов регуляции звеньев гемостаза.
2. Признаки нарушения микроциркуляции и функции внутренних органов.

Блокада микроциркуляции в органах - основная причина развития полиорганной недостаточности. Частота поражений органов различна, в основном тромбоз сосудов развивается в почках (85%), легких (76%), селезенке (53,3%), надпочечниках (41,4%), сердце (36,7%), мозге (35,7%).

Среди клинических проявлений, позволяющих заподозрить наличие внутрисосудистого свертывания крови, можно отметить гипотонию - универсальный спутник (McKay et al., 1987), акроцианоз, отек легких, олигурию и анурию, геморрагический диатез. Симптоматика зависит от этиологического фактора, вовлечения органов и тяжести процесса (Баркаган З.С., 1988; Xu P.H. et al., 1999; Si J. et al., 2006; Hamilton P.J. et al., 2010). Нарушения гемостаза, как уже указывалось, проходят разные фазы - от гипердо более или менее глубокой гипокоагуляции (вплоть до полной несвертываемости крови) (Баркаган З.С., 1988; Мачабели М.С., 1988; Heinrichs C., 1998; Streif F., 1999).

Первые клинические наблюдения, проведенные вскоре после описания болезни, показали, что основой патогенеза ГЛПС является поражение вирусом мелких сосудов - артериол, капилляров, венул (Зеленский А.И., 1961; Лейбин Л.С., 1941; Смородинцев А.А. и др., 1953; Чудаков В.Г., 1957, 1963; Чурилов А.В., 1941; Leedham C.L., 1953; Powel G.M., 1954), приводящие к развитию геморрагического диатеза, значительных гемодинамических расстройств и острой почечной недостаточности.

Следует отметить, что патогенез геморрагического диатеза при ГЛПС изучен пока недостаточно. Много лет развитие данного синдрома связывали только с поражением сосудистой стенки за счет повышенной хрупкости и ломкости капилляров (Мазин В.В. и др., 1975; Попова В.Н., 1966; Ратнер Ш.И., Налетова О.М., 1965; Федотова Е.А., 1965; Barber Y.G. et al., 1953; Katz S. et al., 1952; Powel G.M., 1954). Согласно литературным данным, поражение сосудистой стенки при ГЛПС характеризуется определенной фазностью (Чудаков В.Г., 1963): набухание эндотелия, изменение микрососудов с чередованием участков сужения и расширения, гомогенизация стенки, ее полный распад. Отечно-деструктивные и некробиотические процессы в мелких сосудах обуславливают повышенную проницаемость сосудистой стенки, что ведет к плазморею в ткани, развитию периваскулярного отека, геморрагиям, стазам.

Позднее появились утверждения о том, что в интимных механизмах повышения проницаемости сосудов участвуют такие факторы, как увеличение активности гиалуронидазы (Пиотрович А.К., Сиротина З.В., 1988; Сиротина З.В., 1980; Федотова Е.А., 1968), приводящие к

деполимеризации соединений гиалуроновой кислоты, входящей в состав сосудистой стенки; фракции  $\alpha$ -глобулинов сыворотки крови и изменению ионного состава крови (Рощупкин В.И., Суздальцев А.А., 1990; Сиротин Б.З., Клебанов Ю.А., 1987), концентрации гистамина (Пиотрович А.К., Сиротина З.В., 1988), изменение кининовой активности крови (Могила Т.В., Бандурко Л.П., Г.Г. Обухова Г.Г., 1987; Пиотрович А.К., Сиротина З.В., 1988; Степанов В.П., 1983).

Гиалуронидазная активность крови оказалась увеличенной уже в период инфекционно-токсических проявлений болезни, что свидетельствовало о повышенной сосудистой проницаемости еще до развития выраженных признаков геморрагического диатеза. Результаты исследования гистамина в крови больных ГЛПС свидетельствуют о значительном увеличении содержания гистамина в крови в то время, когда наиболее значительно была нарушена сосудистая проницаемость при наличии у больных выраженных симптомов геморрагического диатеза (Пиотрович А.К., Сиротина З.В., 1988).

Изучение кининовой системы показало ее активацию уже на ранних стадиях ГЛПС, наиболее выраженную у больных тяжелым и средне-тяжелым течением. Активация этой системы имеет определенное значение для повышения проницаемости сосудов (Степанов В.П., 1981). Кроме того, анализ отечественной литературы свидетельствует о том, что причиной геморрагического диатеза являются также внутрисосудистое свертывание крови, нарушение микроциркуляции и развитие ДВС (Могила Т.В., 1981; Пиотрович А.К., Сиротина З.В., 1988; Фазлыева Р.М., 1988). Однако единого мнения о процессе свертывания крови и фибринолиза в патогенезе ГЛПС не существует.

Так, многие авторы наблюдали тромбоцитопению (Бунин К.В., Абдурашитов Р.Ф., 1976; Фазлыева Р.М., 1995; Barber Y.G., 1953; Furth F.W., 1954; Katz S., 1952; Giles R. et al., 1954). В то же время в литературе имеются указания на то, что изменения свертывающей системы не играют существенной роли в развитии геморрагического диатеза на том основании, что тромбоциты резко снижаются до критических цифр (Ратнер Ш.И., Налетова О.М., 1965; Смородинцев А.А. и др., 1953). Вместе с тем причину массивных геморрагических проявлений некоторые авторы связывали с тромбоцитопенией (Katz S. et al., 1952), а у больных с массивными кровотечениями наблюдали снижение количества тромбоцитов (Furth F.W., 1954).

Исследования, проведенные в дальнейшем, также свидетельствуют о тромбоцитопении при ГЛПС и снижении тромбопластической активности (Кашапова Р.В., 1968; Киреева Р.Я., 1968). Авторы

считают, что обнаруженная ими патология может иметь определенное значение в развитии геморрагического синдрома.

В еще меньшей степени изучены показатели, характеризующие свертываемость крови и фибринолиз при ГЛПС. Например, по данным одних авторов, свертываемость крови у больных ГЛПС сохранялась повышенной на всем протяжении болезни (Чурилов А.В., 1941), и, наоборот, обнаружено замедление свертываемости крови до 18-30 мин (Гавриловская И.Н., Бойко В.А., 1985), а, по данным других, гиперкоагуляция обнаруживалась уже в доолигоанурическом периоде с усилением в олигоанурическом и нормализацией к полиурическому периоду (Олофинский Л.А., 1987; Рощупкин В.И., Суздальцев А.А., 1995; Фазлыева Р.М., 1988). Некоторые исследователи отмечали тенденцию к увеличению протромбинового индекса (Фазлыева Р.М., 1988), а по мнению других, характерно снижение протромбинового индекса и концентрации протромбина (Бунин К.В., Абдурашитов Р.Ф., 1976).

Противоречивые результаты получены также при изучении длительности кровотечения и ретракции кровяного сгустка: ряд авторов выявили укорочение длительности кровотечения и время свертывания крови (Сиротин Б.З. и др., 1977; Фазлыева Р.М., 1988), другие авторы установили, что длительность кровотечения и ретракция кровяного сгустка на протяжении всего заболевания находятся в пределах нормальных колебаний (Пиотрович А.К., Сиротина З.В., 1988).

Ряд исследователей установили повышенное содержание фибриногена во всех периодах заболевания (Кашапова Р.В., 1968; Киреева Р.Я., 1968; Пиотрович А.К., 1971), в то время как, по данным других, повышение наблюдается лишь в олигоанурическом периоде. В последующие годы получены аналогичные результаты (Могила Т.В., Банду-рко Л.П., Обухова Г.Г., 1987; Олофинский Л.А., 1987), хотя имеется указание на снижение количества фибриногена в период олигоанурии (Сиротин Б.З. и др., 1977).

Наряду с описанными выше результатами в литературе прошлых лет имеются сообщения об ускорении фибринолиза в начале 2-й недели заболевания, удлинении времени кровотечения, уменьшении протромбинового индекса, о зависимости развития кровотечения у больных ГЛПС от снижения количества тромбоцитов, тромбопластической и фибринолитической активности крови (Кашапова Р.В., 1966, 1968), тогда как, по мнению других, длительность кровотечения, время рекальцификации плазмы, содержание протромбина и тромбоцитов остаются нормальными

(Смородинцев А.А., Чудаков В.Г., Чурилов А.В., 1953; Ратнер Ш.И., 1962).

В ряде работ описаны признаки гипокоагуляции у больных ГЛПС - тромбоцитопения, удлинение времени кровотечения и времени свертывания крови (Абдурашитов Р.Ф., 1974; Ратнер Ш.И., 1962) и в противовес - признаки гиперкоагуляции, то есть фибриногенемия, угнетение фибринолитической активности, повышение толерантности плазмы к гепарину (Кашапова Р.В., 1967; Киреева Р.Я., 1968; Пиотрович А.К., 1970, 1971, 1973). Авторы других работ, изучив время свертывания крови, длительность кровотечения и ретракцию кровяного сгустка, пришли к выводу, что изменения этих показателей при ГЛПС не достигают критических величин и не имеют значения в генезе геморрагического синдрома (Ратнер Ш.И., Налетова О.М., 1965).

В литературе также представлены сообщения об усилении адгезивно-агрегативных свойств тромбоцитов, развитии неполной внутрисосудистой гиперкоагуляции с последующей гипокоагуляцией за счет повышенного потребления факторов свертывания крови (Бунин К.В., Абдурашитов Р.Ф., 1967). В дальнейшем в результате сопоставления клинико-лабораторных изменений с изучением прижизненных био-платов кожи больных ГЛПС в различные периоды заболевания было подтверждено участие в патогенезе заболевания внутрисосудистого свертывания крови (Гавриловская И.Н., Бойко В.А., 1985) в результате выявления усиления агрегации тромбоцитов, отложения на эндотелии белковой субстанции, расширения посткапиллярных венул с пристеночной агглютинацией тромбоцитов.

Наряду с описанными выше результатами в литературе прошлых лет имеются сообщения о развитии ДВС-синдрома у больных ГЛПС (Абдурашитов Р.Ф., 1976; Сиротин Б.З. и др., 1977; Фазлыева Р.М. и др., 1986; Пиотрович А.К., 1971; Xu P.H. et al., 1985; Lee M. et al., 1989). Анализ синдрома ДВС при этом заболевании позволил выявить некоторые его особенности: тромбоцитопению потребления (Могила Т.В., 1981; Сиротин Б.З., 1994; Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камиллов Ф.Х., 1995; Cosgriff J.M., 1991; Zhang C.W. et al., 1986), отсутствие падения фибриногена (Могила Т.В., 1981; Олофинский Л.А., 1987; Пиотрович А.К., Сиротина З.В., 1988; Фазлыева Р.М., 1988), характерного для развития ДВС-синдрома на фоне других заболеваний. Установлено участие ДВС в генезе таких важных клинических синдромов ГЛПС, как геморрагическая и острая почечная недостаточность (Могила Т.В., 1981; Пиотрович А.К., Сиротина З.В., 1988; Сиротин Б.З., 1991; Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камиллов

Ф.Х., 1995). В то же время большинство авторов чаще всего ограничиваются определением показателей коагулограммы и отдельных гемокоагуляционных показателей, разрозненное определение которых малоинформативно, а традиционная коагулограмма - малосостоятельна в прогнозировании и диагностике нарушений в системе гемостаза, так как позволяет констатировать имеющуюся гипоили гиперкоагуляцию без оценки фазности происходящих изменений и возможности перехода количественных изменений в качественно новое состояние.

Таким образом, анализ литературных данных отечественных и зарубежных исследователей показал, что для углубления представлений о некоторых сторонах ДВС-синдрома при ГЛПС в практической работе необходимо использовать комплекс высокоинформативных тестов: определение количества тромбоцитов, их спонтанной агрегации и пластиночного фактора  $P_4$ , фактора Виллебранда, АТ-III, агрегации эритроцитов, количества плазмينا, плазминогена, суммарной фибринолитической активности крови (ФАК), растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК) и ранних продуктов деградации фибриногена (РПДФ), фибронектина, урокиназной активности и ПДФ мочи. В результате повысится диагностическая ценность обследования пациентов в плане выявления ранних признаков нарушения системы гемостаза на стадии повышения коагуляционного потенциала и начала внутрисосудистого свертывания крови, то есть когда процесс носит обратимый характер, но отсутствуют клинические признаки функциональных нарушений свертывающей системы. Мониторинг изменений лабораторных показателей позволяет избежать тяжелых последствий внутрисосудистого свертывания крови благодаря своевременной терапии выявленных сдвигов.

## **СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА КРОВИ И МОЧИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

Изучение состояния внутрисосудистого свертывания крови проведено у больных с различной степенью тяжести течения заболевания на фоне общепринятой лекарственной терапии (гипосенсибилизации, коррекции водно-электролитного баланса, дезинтоксикационной терапии, устранения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы).

Показатели свертывающей системы у больных легкой формой ГЛПС свидетельствуют, что у данной группы в сравнении со здоровыми существенных нарушений состояния сосудисто-тромбоцитарного

гемостаза не выявлено: все изученные параметры варьировали в пределах нормальных значений ( $p > 0,05$ ). Поэтому проведение целенаправленной корригирующей терапии у таких больных не оправдано, что согласуется с мнением других авторов (Могила Т.В., 1981; Сиротин Б.З., 1994).

Исследование состояния внутрисосудистого свертывания у больных среднетяжелой формой ГЛПС показало, что степень происходящих нарушений у данной группы значительна по сравнению с легкой формой заболевания (табл. 4.1). Сравнительный анализ сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определил значительную его активацию. Об этом свидетельствовали стойкая тромбоцитопения ( $p < 0,001$ ) на всем протяжении заболевания, что подтверждается и результатами, полученными другими исследователями (Абдурашитов Р.Ф., 1974; Фазлыева Р.М., 1988; Федорченко Ю.Л., 1990; Сиротин Б.З., 1994), причем максимальная степень снижения количества тромбоцитов наблюдалась на пике проявлений почечного и геморрагического синдромов. Одновременно обнаружена высокая функциональная активность тромбоцитов: СПАТР и фактор  $P_4$  тромбоцитов превышали контрольные значения ( $p < 0,001$ ) во все периоды заболевания, с более существенным проявлением в период олигоанурии. Отмеченные изменения подтверждали возникновение у больных ГЛПС в указанном периоде предтромботического состояния и стали доказательством ведущей роли тромбоцитов в формировании и поддержании I стадии ДВС-синдрома (Сиротин Б.З., 1994; Федорченко Ю.Л., 1990).

**Таблица 4.1. Показатели свертывающей и фибринолитической систем крови у больных среднетяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом на фоне общепринятой лекарственной терапии ( $M \pm m$ )**

Показатели	Здоровые	Периоды заболевания			
		лихорадочный	олигоанурический	полиурический	восстановленного диуреза
Количество тромбоцитов, 10/л	236,0±7,5	185,3±2,8*	176±2,6*	187,8±4,9*	196,7±2,8*
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	11,0±1,4	23,5±2,9*	35,0±2,2*	26,7±2,2*	18,2±1,0*

Фактор P <sub>4</sub> тромбоцитов, %	37,0±2,0	58,7±1,1*	74,3±0,7*	63,8±1,0*	52,8±0,6*
Фактор Виллебранда, ед/мин	0,069±0,008	0,167±0,014	0,260±0,017*	0,202±0,017*	0,154±0,015*
Коэффициент спонтанной агрегации эритроцитов	0,963±0,131	0,661±0,005	0,534±0,005**	0,657±0,012***	0,660±0,006**
Фибриногены, нг/мл	298,0±49,0	201,1±6,2	107,9±11,3*	176,0±7,3*	197,5±3,2***
РФМК и РПДФ, мкг/мл	5,0±1,0	23,7±3,3	53,6±4,5*	25,5±2,7*	21,3±4,8*
Суммарная ФАК, %	96,0±10,0	61,3±1,7	31,2±1,5**	50,7±1,9*	94,8±2,0

**Примечание:** достоверность с контролем, \* $p<0,01$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,05$ .

О гиперкоагуляции свидетельствовало нарастание спонтанной агрегации эритроцитов, особенно в олигоанурическом периоде ГЛПС ( $0,534\pm 0,005$ ,  $p<0,01$ ) с его сохранением до конца лечения пациентов в клинике ( $p<0,05$ ). Эти данные согласуются и с литературными (Давидович И.М., 1989, 1996; Федорченко Ю.Л., 1990). Гиперагрегация эритроцитов являлась также одним из признаков предтромботического состояния (Баркаган З.С., 1988; Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л., 1989; Лычев В.Г., 1993). Более того, непосредственное влияние эритроцитов, как путем прямого воздействия на тромбоциты, так и за счет выделяющегося при распаде эритроцитов АДФ, подтверждает высокую агрегабельную способность тромбоцитов (Давидович И.М., Федорченко Ю.Л., 1988). Убедительным признаком повышенной коагулирующей активности крови является высокая концентрация в плазме РФМК и РПДФ (Баркаган З.С., 1988; Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л., 1989; Лычев В.Г., 1993). У обследованных нами больных среднетяжелой формой ГЛПС уровни РФМК и РПДФ были довольно высокими на всем протяжении заболевания, с сохранением их статистической разницы даже при клиническом выздоровлении

пациентов: в период восстановленного диуреза они регистрировались в пределах  $21,3 \pm 4,8$  против  $5,0 \pm 1,0$  мкг/мл у здоровых,  $p < 0,001$ ).

Известна роль фибронектина в патогенезе синдрома ДВС, при котором различными авторами установлено снижение его концентрации (Фазылов Ф.Х. и др., 1993; Левитан Б.Н., Астахин А.В., Прошина П.П., 1993; Османов С.К., Назаренко А.А., Волощук О.М., 1989; Хафизов И.Е., Пасхина М.Н., 1993). Результаты наших исследований показали, что при среднетяжелой форме ГЛПС с первых дней заболевания плазменный фибронектин также ниже контрольных значений ( $p < 0,001$ ), с наличием тенденции к повышению в полиурии, но без достижения показателей нормальных значений на фоне клинического выздоровления больных в период восстановленного диуреза ( $197,5 \pm 3,2$  против контроля  $298,0 \pm 49,0$  нг/мл,  $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что в крови больных среднетяжелой формой ГЛПС происходит снижение основного физиологического антикоагулянта АТ-III, который расходуется на инактивацию факторов свертывания. Самое низкое содержание АТ-III было в олигоанурическом периоде ( $39,6 \pm 0,4\%$ , у здоровых -  $53,7 \pm 2,1\%$ ,  $p < 0,001$ ) с тенденцией к повышению в последующие периоды, но с высокой статистической разницей по сравнению со здоровыми (в периоде полиурии -  $43,9 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,001$ ; в периоде восстановленного диуреза -  $47,3 \pm 0,2\%$ ,  $p < 0,01$ ).

В норме сосудистая стенка, ее эндотелиальные клетки - это барьер, препятствующий адгезии и агрегации тромбоцитов (Баркаган З.С., 1988; Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л., 1989; Лычев В.Г., 1993). Как уже

указывали, согласно мнению многих авторов, поражение мелких сосудов является ведущей патоморфологической основой ГЛПС. Изучение маркера повреждения эндотелия сосудов - фактора Виллебранда - выявило, что его концентрация значительно превышала контрольные значения ( $p < 0,001$ ), указывая на интенсивность поражения и тромбогенный риск (Баркаган З.С., 1988; Давидович И.М., 1996; Фазлыева Р.М., 1988). Повышенная активность тромбоцитов, состояние гиперкоагуляции крови у обследованных больных среднетяжелой формой ГЛПС сопровождалось нарушением функции противосвертывающей системы - снижением суммарной фибринолитической активности крови ( $p < 0,001$ ), определяя потенциальную готовность этой группы больных к развитию ДВС-синдрома. Угнетение суммарной ФАК, ярко выраженное в

олигоанурическом периоде, можно объяснить ее участием в инактивации микротромбов.

В условиях повышения свертываемости крови расходуются компоненты ферментативного фибринолиза. Так, плазмин во втором периоде заболевания составил  $33,0 \pm 1,6$  против  $95,0 \pm 6,0\%$  у здоровых ( $p < 0,001$ ). В полиурическом периоде содержание его в плазме имело тенденцию к повышению. Однако в период восстановленного диуреза, когда он достиг  $65,2 \pm 1,6\%$ , уровень плазмينا все еще статистически значимо отличался от показателей здоровых ( $p < 0,001$ ).

Аналогичные изменения зарегистрированы и со стороны пламиногена: во втором периоде он снизился на  $62,3\%$ , в третьем периоде в среднем составил  $52,8 \pm 1,5\%$  ( $p < 0,001$ ), в период восстановленного диуреза оставался на  $29,9\%$  меньше, чем у здоровых ( $p < 0,001$ ).

Имело место увеличение содержания ПДФ в моче в олигоанурическом периоде ( $2,4 \pm 0,1$  мг/мл, у здоровых -  $0,87 \pm 0,08$  мг/мл,  $p < 0,001$ ), а в третьем периоде выявлено еще более высокое содержание ( $3,18 \pm 0,08$  мг/мл,  $p < 0,001$ ) с уменьшением концентрации к концу стационарного лечения ( $1,85 \pm 0,13$  мг/мл,  $p < 0,001$ ). Одновременно наступало явное угнетение урокиназной активности мочи, особенно во втором периоде заболевания ( $p < 0,001$ ). Прослеживая урокиназную активность мочи от одного периода ГЛПС к другому, можно отметить ее постепенную активацию от полиурического периода к периоду восстановленного диуреза. Так, если в разгаре заболевания урокиназная активность мочи составляла лишь  $26,4 \pm 2,3\%$  (у здоровых -  $101,5 \pm 15,5\%$ ), то в периоде восстановленного диуреза -  $57,5 \pm 3,0\%$  ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у больных среднетяжелой формой ГЛПС обнаруживаются значительные изменения факторов свертывающей и фибри-нолитической систем крови с сочетанием признаков гипокоагуляции и внутрисосудистого свертывания. Указанные сдвиги можно рассматривать как проявления ДВС-синдрома.

Установленные закономерности изменений в системе гемостаза наблюдались и у больных тяжелой формой ГЛПС, но выраженность этих нарушений была более интенсивной (табл. 4.2).

Из табл. 4.2 видно, что значительная тромбоцитопения сохраняется на всем протяжении болезни. При этом максимальное снижение числа пластинок наблюдалось в олигоанурическом периоде ГЛПС, когда количество их в среднем составляло  $124,2 \pm 8,4 \times 10^9$ /л против  $236,0 \pm 7,5 \times 10^9$ /л в группе здоровых ( $p < 0,001$ ). В третьем и четвертом

периодах заболевания наблюдалась тенденция к повышению числа тромбоцитов, однако количество их было по-прежнему значительно сниженным ( $147,6 \pm 4,1 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p_1 < 0,001$ ;  $171,9 \pm 5,5 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p_2 < 0,001$ ).

В этой группе больных, как и при среднетяжелой форме ГЛПС, наблюдалась гиперагрегация тромбоцитов со значительным повышенным содержанием в плазме фактора  $P_4$  пластинок, но более выраженное, чем у больных среднетяжелой формой. Например, спонтанная агрегация тромбоцитов в разгаре заболевания была  $44,8 \pm 2,3$  против  $11,0 \pm 1,4\%$  у здоровых ( $p < 0,001$ ), а к концу стационарного лечения составила  $24,69 \pm 2,8\%$  ( $p < 0,001$ ). Фактор  $P_4$  тромбоцитов в олигоанурическом периоде превышал нормальные значения в 2,3 раза ( $86,7 \pm 6,3\%$ ,  $p < 0,001$ ), к периоду восстановленного диуреза по-прежнему оставался на высоком уровне ( $63,5 \pm 3,8\%$ ,  $p < 0,001$ ). Имело место значительное увеличение фактора Виллебранда во втором периоде заболевания ( $0,339 \pm 0,16$  ед/мин,  $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о высоком тромбогенном риске и повреждении сосудистой стенки. У больных данной группы по сравнению со здоровыми зарегистрирована гиперагрегация эритроцитов ( $0,374 \pm 0,011$ ;  $p < 0,001$ ) с тенденцией к улучшению показателя в динамике заболевания, но без достижения нормализации к 4-му периоду ( $0,626 \pm 0,004$ ;  $p < 0,001$ ).

Более глубокие изменения обнаружены при изучении факторов, имеющих основное значение в механизме фибринолиза. Так, в олигоанурическом периоде заболевания средняя суммарная фибринолитическая активность крови составила  $17,9 \pm 0,8\%$  ( $p < 0,001$ ), то есть была на 78,05% меньше, чем у здоровых. У всех обследованных больных фибринолитическая активность была значительно ниже нормы, а у 22 отмечалось полное угнетение данного фактора, то есть показатель

**Таблица 4.2. Показатели свертывающей и фибринолитической систем крови у больных тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом на фоне общепринятой лекарственной терапии ( $M \pm m$ )**

Показатели	Здоровые	Периоды заболевания			
		лихорадочный	олигоанурический	полиурический	восстановленного диуреза
Количество	$236,0 \pm 7,5$	$150,1 \pm 2,2^*$	$124,2 \pm 8,4^*$	$147,6 \pm 4,7$	$171,9 \pm 5,5^*$

тромбоцитов, 10/л					
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	11,0±1,4	28,5±3,3*	44,8±2,3*	33,5±6,6*	24,69±2,8*
Фактор P <sub>4</sub> тромбоцитов, %	37,0±2,0	69,2±2,5*	86,7±6,3*	72,8±2,9*	63,5±3,8*
Фактор Виллебранда, ед/мин	0,069±0,008	0,297±0,028*	0,339±0,016*	0,267±0,032*	0,186±0,08*
КСПАЭ	0,963±0,131	0,584±0,014*	0,374±0,01Г	0,637±0,076*	0,626±0,004*
Фибронектин, нг/мл	298,0±49,0	99,7±7,5*	77,6±11,5*	85,9±12,3*	101,5±8,2*
РФМК и РПДФ, мкг/мл	5,0±1,0	81,6±18,7*	200,8±43,5*	93,5±19,9*	43,4±9,Г
Суммарная ФАК, %	96,0±10,0	57,5±5,2*	17,9±0,8*	34,2±4,Г	53,0±3,3*

**Примечание:** достоверность с контролем, \* $p < 0,001$ .

равнялся 0%, что могло быть вызвано значительным возрастанием тромбогенного потенциала. Резкое угнетение фибринолитической активности крови или же полное его отсутствие было характерно только для группы тяжелобольных.

Наряду с угнетением фибринолитической активности крови наблюдалось резкое уменьшение концентрации количества плазмينا и плазминогена. Более значительное уменьшение происходило в олигоанурическом периоде, когда плазмин в среднем составлял 17,4±3,2% ( $p < 0,001$ ), у 12 больных показатели плазмينا равнялись 0%. К периоду восстановленного диуреза концентрация плазмينا в плазме возросла до 45,7±1,7%, однако нормальных значений не достигала ( $p < 0,001$ ). Плазминоген в разгаре заболевания составил 16,9±1,4%, у здоровых - 96,0±10,0% ( $p < 0,001$ ). Наши исследования показали, что в процессе общепринятой лекарственной терапии нормализации показателей фибринолитической системы не

наступило, наблюдалось статистически значимое различие с контролем ( $p < 0,001$ ).

Особое значение для диагностики повышенного фибринообразования и фибринолиза имеют показатели РПДФ и РФМК. Так, уровни РФМК и РПДФ в этой группе больных значительно возрастали по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ), оставаясь повышенными вплоть до конца стационарного лечения ( $43,4 \pm 9,1\%$ ,  $p < 0,001$ ). Уровень плазменного фибронектина снижался более чем в 3 раза по сравнению с контролем ( $77,6 \pm 11,5$  нг/мл,  $p < 0,001$ ). В период полиурии определялась тенденция к повышению его концентрации, но сохранялась высокая статистическая разница с показателями здоровых даже к моменту выписки из стационара.

У наших пациентов также наблюдалось повышение содержания ПДФ в моче. В период олигоанурии выявлено  $5,7 \pm 0,6$  мг/мл, тогда как у здоровых - лишь  $0,87 \pm 0,08$  мг/мл ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что у больных тяжелой формой ГЛПС показатели ПДФ в моче значительно возрастали в период полиурии и были более высокими в сравнении со среднетяжелой формой заболевания.

Характерны также изменения урокиназной активности мочи. Наиболее низкие показатели урокиназной активности мочи наблюдались в олигоанурическом периоде ( $18,2 \pm 1,9$  против  $101,5 \pm 15,5\%$  у здоровых,  $p < 0,001$ ). Вместе с тем у 6 пациентов выявлено полное угнетение урокиназной активности, показатель равнялся 0%.

Об отсутствии активности естественного фибринолиза свидетельствовало и снижение АТ-III во втором периоде заболевания ( $35,1 \pm 0,7$  против  $53,7 \pm 2,1\%$  у здоровых,  $p < 0,001$ ). Депрессия АТ-III подтверждает

истощение основного ингибитора протеаз, что способствует тромбинообразованию.

Анализируя показатели системы гемостаза и фибринолиза между периодами заболевания, можно отметить некоторую тенденцию к улучшению этих показателей после общепринятой лекарственной терапии, но без нормализации. Даже перед выпиской больных из стационара при нормализации общеклинических параметров сохранялось статистически значимое различие значений ( $p < 0,001$ ).

Для иллюстрации приводим выписку из истории болезни № 3776 больного Б., перенесшего тяжелую форму ГЛПС.

*Больной* Б., 39 лет, поступил в ГКБ № 5 25.09.1996. Заболел остро 21 сентября, температура тела повысилась до 39,5 °С, появились сильная головная боль, боль при движении глазных яблок, слабость, озноб. Принимал аспирин, тавегил. Температура тела не снижалась, по-прежнему беспокоили головная боль, слабость. 24 сентября появились боли в пояснице, снижение остроты зрения, сухость во рту, жажда. 25 сентября с диагнозом «острый гломерулонефрит» доставлен на стационарное лечение.

Эпидемиологический анамнез: месяц назад был на охоте в Уфимском районе.

При поступлении - состояние тяжелое, температура тела 38,9 °С. Гиперемия лица, шеи, верхней половины туловища, веки несколько пастозны, инъекция сосудов конъюнктивы и склер, энантема мягкого нёба. В легких - дыхание везикулярное. Частота дыхания - 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление (АД) - 110/70 мм рт.ст. Пульс - 70 в минуту. Язык суховат, густо обложен грязным налетом. Живот умеренно вздут, болезненность в правом подреберье, в области проекции почек. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Симптом Пастернацкого резко положительный с обеих сторон. Диурез - 680 мл. Данные системы гемостаза 27.09.96 г.: тромбоциты -  $132 \times 10^9/\text{л}$ , СПАТР - 30%, фактор Р<sub>4</sub> тромбоцитов - 72%, [фактор Виллебранда](#) - 0,299 ед./мин, КСПАЭ - 0,588; РФМК и РПДФ - 256 мкг/мл, фибронектин - 92 нг/мл, суммарная ФАК - 52%.

7.10.96 г. внезапно появилась клиника тромбоза глубоких вен правой кисти (отек и интенсивная боль в правой кисти). Начата интенсивная терапия.

Реовазография 8.10.1996: умеренное снижение пульсового кровенаполнения сосудов предплечья с обеих сторон. На кисти - асимметрия за счет умеренного снижения кровенаполнения справа.

Показатели свертывающей системы 8.10.1996: тромбоциты -  $125,5 \times 10^9/\text{л}$ , СПАТР - 47%, фактор Р<sub>4</sub> тромбоцитов - 92%, [фактор Виллебранда](#) - 0,401; КСПАЭ - 0,389; РФМК и РПДФ - 512 мкг/мл, фибронектин - 65 нг/мл, суммарная ФАК - 0%.

Как видно, тромбоз у больного развился в результате интенсивной внутрисосудистой коагуляции с коагулопатией потребления и отсутствия активности фибринолитической системы крови.

Таким образом, полученные результаты исследования показали, что при тяжелой форме ГЛПС у больных происходят более глубокие изменения свертывающей и противосвертывающей систем крови в сравнении со среднетяжелой формой заболевания. Наблюдается внутрисосудистая коагуляция с развитием коагулопатии потребления и угнетением системы фибринолиза, то есть происходит развитие ДВС-синдрома. В его патогенезе важная роль принадлежит депрессии фибринолиза. Поэтому для ликвидации гемостазиологических нарушений во избежание таких серьезных осложнений, как тромбозы и кровотечения, следует назначать препараты, оказывающие воздействие на систему гемостаза.

С развитием геморрагического синдрома показатели фибринолитической активности крови приняли совершенно иной характер. Например, у больных с выраженным геморрагическим синдромом, проявившегося не только обильной геморрагией на коже и слизистых оболочках, но и полостными кровотечениями, такими как носовое (12 больных), желудочно-кишечное (7 больных), маточное (1 женщина), на фоне интенсивного внутрисосудистого свертывания крови отмечалась гиперактивация фибринолиза. Суммарная ФАК крови была в пределах 112-156,2%, уровни СПАТР, фактора P<sub>4</sub> тромбоцитов, фактора Виллебранда, КСПАЭ, РФМК и РПДФ превышали нормальные показатели в десятки раз. Это означало, что у больных с выраженным геморрагическим синдромом имеют место значительное усиление тромбино-фибринообразования с неадекватным возрастанием фибринолиза.

В качестве примера приводим наблюдение.

*Больная М., 62 года (история болезни № 2189), направлена на стационарное лечение в ГКБ № 5 14.06.1994 с диагнозом «острая пневмония».*

При поступлении жалобы на боли в пояснице, тошноту, рвоту, жажду, повышение температуры тела до 39 °С, с ознобом.

Общее состояние тяжелое. Гиперемия лица, шеи, верхней половины туловища. Выраженная инъекция сосудов конъюнктивы и склер. Обильная мелкоточечная геморрагическая сыпь на коже шеи, плеч, груди. Зев: на фоне яркой гиперемии энантема мягкого нёба.

На 7-й день болезни появились рвота кровью, жидкий обильный дегтеобразный стул, кровянистые выделения из влагалища. Состояние резко ухудшилось: жалобы на резкую слабость, головокружение, количество мочи до 600 мл в сутки. Конечности на

ощупь холодные, с мраморным оттенком. В легких дыхание везикулярное. Частота дыхания - 28 в минуту. Тоны сердца приглушены, тахикардия. АД - 90/60 мм рт.ст. Пульс - 140 в минуту. Язык суховат, обложен бурым налетом. Живот умеренно напряжен, при пальпации болезненный в мезогастрии. Симптом Щеткина-Блюмберга отрицательный. Мышцы поясничной области напряжены. Симптом Пастернацкого положителен с обеих сторон.

Клинический диагноз «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжелая форма». Осл.: ДВС-синдром (желудочное и маточное кровотечения).

Результаты исследования системы гемостаза: 18 июня: суммарная ФАК - 162,4%, фибронектин - 89 нг/мл, РФМК и РПДФ - 1024 мкг/мл, КСПАЭ - 0,450; [фактор Виллебранда](#) - 0,357 ед./мин, фактор P<sub>4</sub> тромбоцитов - 88%, СПАТР - 52%, тромбоциты - 96×10<sup>9</sup>/л.

В приведенном случае гиперагрегация эритроцитов, тромбоцитов, повышенное содержание в плазме крови РФМК и РПДФ, фактора P<sub>4</sub> тромбоцитов, фактора Виллебранда, снижение плазменного фибронектина свидетельствуют о гиперкоагуляции. Значительное усиление суммарной ФАК отражает активацию фибринолиза в ответ на интенсивное внутрисосудистое свертывание крови. Полученные данные свидетельствовали о развитии у обследованных больных ГЛПС II-III стадий ДВС-синдрома.

Таким образом, одним из основных факторов патогенеза ГЛПС является нарушение системы гемостаза с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, играющего непосредственную роль в возникновении таких синдромов, как геморрагический и почечный. Результаты наших исследований и данные литературы (Давидович И.М., 1996; Могила Т.В., 1981; Пиотрович А.К., Сиротина З.В., 1988; Ратнер Ш.И., Сиротин Б.З., 1994; Ху Р.Н. et al., 1985; Lee M. et al., 1983) подтверждают, что в формировании ДВС-синдрома при среднетяжелом течении заболевания в первую очередь участвуют сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и эритроциты, а нарушения коагуляционного гемостаза являются вторичными. Клиническим проявлением этих компонентов гемостаза были геморрагическая сыпь, кровоизлияния в склеры и на местах инъекций, носовые кровотечения, обнаруженные и другими исследователями (Абдурашитов Р.Ф.,

1981; Давидович И.М., 1996; Могила Т.В., 1981; Сиротин Б.З., 1996). Наряду с этим значительные нарушения общей гемодинамики при тяжелой форме ГЛПС, повышенная агрегация эритроцитов и

тромбоцитов являются причинами нарушения реологических свойств крови, обуславливающие гипоксию тканей, в том числе клеток сосудистого эндотелия. Длительная гиперагрегация и гипоксия вызывают интенсивное высвобождение клеточных тромбопластинов (Лычев В.Г., 1993) и активацию внутреннего механизма свертывания, то есть повышается коагуляционный потенциал крови. В связи с этим в период олигоанурии отмечается многократное повышение концентраций фактора Виллебранда в плазме крови, РФМК и РПДФ с резким снижением уровня фибронектина. Последнее является отражением повышенного потребления фибронектина в процессе элиминации из кровотока патологических продуктов свертывания (Левитан Б.Н., Астахин А.В., Прошина П.П., 1993). Дальнейшее снижение его концентрации приводит к накоплению РФМК и РПДФ, внутрисосудистому микротромбообразованию с нарастающей коагулопатией потребления (Фазылов Ф.Х. и соавт., 1993), то есть к прогрессированию ДВС-синдрома. Все эти процессы ведут к нарушению микроциркуляции и развитию ишемии различных органов и тканей, в первую очередь почек, что способствует снижению их функциональной способности.

Для тяжелой формы ГЛПС характерно участие в развитии геморрагического синдрома не только сосудисто-тромбоцитарного, но и коагуляционного гемостаза с развитием коагулопатии потребления (Мирсаева Г.Х. и др., 1989, 1993; Давидович И.М., 1996; Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камиллов Ф.Х., 1992; Сиротин Б.З., 1994; Фазлыева Р.М., 1988). Как следствие, у больных тяжелой формой заболевания нередко встречаются такие жизнеопасные осложнения, как полостные кровотечения различной интенсивности.

Какова же роль ДВС-синдрома в формировании ОПН при ГЛПС? Повидимому, гиперагрегация тромбоцитов и эритроцитов вызывает нарушение реологии крови с развитием блокады микроциркуляции и стаза крови в почках. Застой в сосудах мозгового слоя с развитием гипоксии почек и в дальнейшем некроза пирамид является причиной ОПН при ГЛПС, что установлено исследованиями различных авторов (Кестнер А.Г., 1956; Зеленский А.И., 1965). Подтверждением повышенной агрегации тромбоцитов и эритроцитов, в особенности сладжа эритроцитов, является секвестрация кровотока в прямых сосудах пирамид, которая приводит к их некрозу. Известно, что при ДВС-синдроме любого генеза патоморфологическая картина поражений почек характеризуется секвестрацией кровотока, дистрофией и некрозом эпителия канальцев (Зербино Д.Д., Лукаевич Л.Л., 1989). Наши исследования показали, что в разгаре почечного синдрома в моче появляются ПДФ, доказывая наличие локального

ДВС-синдрома (Мирсаева Г.Х. и др., 1989, 1992, 1993). Наряду с этим в литературе имеются сведения о снижении у больных ГЛПС фибринолитической активности мочи (Могила Т.В., 1981; Сиротин Б.З., Могила Т.В., 1982). Следовательно, выявленные изменения сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза, а также фибринолитической активности занимают важное место в развитии ОПН при ГЛПС.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. 528 с.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., 2002. 296 с.
3. Давидович И.М. Тромбоцитарно-сосудистый и эритроцитарный гемостаз при острой почечной недостаточности у больных ГЛПС: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск, 1996. 44 с.
4. Мамаев А.Н. Коагулопатии: рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 264 с.
5. Мирсаева Г.Х. Коррекция внутрисосудистого свертывания крови в комплексном лечении геморрагической лихорадки с почечным синдромом: дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 1992. 121 с.
6. Мирсаева Г.Х. Клинико-патогенетическое значение перекисного окисления липидов, уровня простаноидов и внутрисосудистого свертывания крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 1999. 245 с.
7. Мирсаева Г.Х., Авзалетдинова А.Р., Фазлыева Р.М. Патология системы гемостаза при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Уфа, 2002.
8. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики СПб.: Формат Т, 2006. 220 с.

9. Олофинский Л.А. Острая почечная недостаточность при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Владивосток. 1987. 97 с.
10. Низамова Э.И. Гематологические, биохимические и структурные особенности эритроцитов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в различные периоды болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук.  
Уфа, 1999. 26 с.
11. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камилов Ф.Х., Хунафина Д.Х. Патогенез и лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Уфа, 2000.  
234 с.
12. Соловьев В.Г. Роль тромбоцитов, эритроцитов и сосудистой стенки в регуляции тромбинемии при активации перекисного окисления липидов: автореф. дис. . д-ра мед. наук. Челябинск, 1997. 43 с.
13. Фазлыева Р.М. Тромбогеморрагический синдром при геморрагическом васкулите и острой почечной недостаточности (патогенез, клиника и лечение): дис. ... д-ра мед. наук. М., 1986. 244 с.
14. Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.А. Гемореология, сосудисто-тромбоцитарные и плазменно-коагуляционные звенья гемостаза у больных ГЛПС // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: сб. тез. IV Всерос. конф. М., 2009. С. 45.
15. Lee M., Kim B.K., Kim S. et al. Coagulopathy in hemorrhagic fever with renal syndrome (Korean hemorrhagic fever) // Rev. Infect. Dis. 1989. Vol. 11, suppl. 4. P. 877-883.
16. Weng W.Q., Man S.I., Yu Y.Z. et al. Measurement of platelet function in epidemic hemorrhagic fever // Chin. J. Hematol. 1985. Vol. 4. P. 158-159.
17. Zhang C.W., Li Y.F., Qiu P.L. The study of platelet function in epidemic hemorrhagic fever // Chung Hua Nei Ke Tsa Chin. 1986. Vol. 26. P. 106.

## **Глава 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

*Г.А. Мавзютова, Г.Ф. Амирова*

Роль иммунопатологических механизмов в развитии ГЛПС изучается давно, и этой проблеме был посвящен ряд работ конца XX в. (Сиротин Б.З., 1994; Рощупкин В.И., 1990; Петричко М.И., 1991; Суздальцев А.А., 1992; Liu D.S., 1981; Cosgriff T.M., 1991 и др.).

В наше время эти исследования продолжаются и проводятся с использованием современных, в том числе молекулярно-биологических, методов на ультраструктурном уровне.

Одним из первых на наличие иммунопатологического звена в развитии заболевания указал В.И. Рощупкин (1991). На состоянии факторов гуморального иммунитета остановились в своих исследованиях и другие отечественные ученые, указавшие на значительное повышение уровней иммуноглобулинов М, G, А в острую фазу ГЛПС, активизацию В-клеточного иммунитета (Жарская Ф.С. и др., 1985; Еланская Л.Н., 1990).

Проведено подробное исследование факторов клеточного иммунитета - Т-, В-лимфоцитов в различные периоды заболевания (Gu X. et al., 1989; Chen L.V. et al., 1990 и др.), выявившее значительное отклонение Т-лимфоцитарного звена в сторону депрессии, В-лимфоцитарного - в сторону патологической активности, с нормализацией этих отклонений в период перехода полиурической фазы ГЛПС в реконвалесцентную. Это положение отражено в целом ряде зарубежных и отечественных исследований (Новомлинцева Л.Н., 1984; Суздальцев А.А., 1988; Петричко М.И., 1991; Конева О.А., 1991; Lewis K.M. et al., 1991 и др.).

Впоследствии данные, посвященные проблеме клеточного иммунитета при ГЛПС, были дополнены исследованиями некоторых функциональных свойств лимфоцитов, в частности отмечена выраженность реакции торможения миграции макрофагов в присутствии сенсibilизированных лимфоцитов в период разгара заболевания и реконвалесценции, активизация фагоцитарной функции нейтрофилов на протяжении всей клинической стадии инфекции (Малинина Г.А., 1998; Морозов В.Г., 2001; Turcovic B., 1991 и др.).

Изучены факторы неспецифической резистентности при данном заболевании, выявлены изменения в содержании ряда показателей гуморального неспецифического иммунитета (лизоцима, пропердина,  $\beta$ -лизинов), коррелирующие со степенью тяжести патологического процесса и патогенетическими фазами ГЛПС (Курятникова Г.А., 1988).

Значительную роль в изучении иммунопатологических механизмов ГЛПС сыграло открытие К. Penttinen роли циркулирующих иммунных комплексов в развитии заболевания (Penttinen K. et al., 1981).

Эти исследования были успешно продолжены А. Верета и соавт., Т.П. Владимировой, И.Н. Гавриловской (1987), А.А. Суздальцевым (1988) и посвящены изучению структуры, специфичности иммунных комплексов, оценке их значения в патогенезе заболевания.

На основании проведенных исследований различных звеньев иммунитета при ГЛПС А.А. Суздальцевым и соавт. предложена следующая схема патогенеза заболевания, представляющая циклический характер иммунного ответа: пусковым моментом являются массивная деструкция, деградация, денатурация тканевых белков в результате нарушения микроциркуляции, вызывающая образование аутоантигена, аутоантител, формирование иммунных комплексов, фиксация их на базальной мембране почечных клубочков с неизбежным падением клубочковой фильтрации и развитием острой почечной недостаточности (Суздальцев А.А., 1988).

В работах иностранных и отечественных ученых высказывалось и нашло подтверждение предположение об определенной роли противпочечных и антиэндотелиальных антител, выявляемых в сыворотке крови в острую фазу заболевания, в развитии аутоиммунных механизмов в патогенезе ГЛПС (Амирова Г.Ф., 1994; Wangel A.J., 1992; Billheden J. et al., 1997).

Таким образом, представленный перечень научных взглядов и данных свидетельствует о достаточно сложном построении инфекционного процесса, вызванного вирусом ГЛПС, в котором, скорее всего, представлены все перечисленные выше механизмы в тесном единстве, взаимосвязи и последовательности.

Несмотря на активность исследований по этой проблеме, до настоящего времени нет ясности в подходах к иммунологической коррекции заболевания, что связано, в свою очередь, с недостаточной определенностью направленности и адекватности иммунного ответа в патогенезе и течении заболевания. В небольшом числе работ в 1980-х годах было предложено использовать интерфероны с противовирусной и иммуномодулирующей целью в лечении ГЛПС (Иванов К.С., 1992; Морозов В.Г., 2001).

При этом не было представлено четких критериев обоснованности и эффективности их применения, не разработаны практические рекомендации по их назначению, что и определило цель проведенной

нами в 1993-1996 гг. работы, ставшей фрагментом программно-целевого исследования, проводимого коллективом кафедры факультетской терапии БГМУ и научно-производственным объединением «Иммунопрепарат» (г. Уфа) (Мавзютова Г.А., 1996).

Для решения поставленных задач было обследовано 97 больных ГЛПС различной степени тяжести в возрасте от 16 до 69 лет. Среди обследованных преобладали мужчины молодого возраста (81,4%).

По клиническому течению заболевания пациенты были распределены на 3 группы: с тяжелым течением ГЛПС (30 больных), со среднетяжелым течением (45 пациентов), с легкой формой заболевания (22 пациента), по способу примененной терапии группы подразделялись на 2 подгруппы А (использован интерферон- $\alpha$ ) и Б (применен плацебо).

Всем больным подгруппы А назначался интерферон- $\alpha$  в комплексе с традиционной базисной терапией, включающей дезинтоксикационные средства, жаропонижающие, анальгетики, десенсибилизирующие, ангиопротекторы, симптоматическую терапию, в тяжелых случаях глюкокортикостероиды, гемостатики, антикоагулянты. Препарат назначался до 5-го, 6-го дня заболевания в виде суппозиторий, активностью 30 000 МЕ каждая, в суточной дозе 120 000 МЕ, курсовой - 840 000 МЕ (среднетяжелая, легкая форма ГЛПС), 1 200 000 МЕ (тяжелая форма). В подгруппе Б был использован плацебо для контроля достоверности эффективности интерферона- $\alpha$ , в виде нейтральных суппозиторий.

У всех пациентов наряду с общеклиническими исследованиями до начала интерферонотерапии, а также через 7, 10 и 14, 15 дней терапии определялись показатели клеточного иммунитета, включающие определение абсолютного и относительного содержания в крови Т-лимфоцитов методом розеткообразования, субпопуляции Т-лимфоцитов теофиллиновым методом, нейтрофильный фагоцитоз латекс-тестом, содержание натуральных киллеров. У 25 пациентов различной степени тяжести определено содержание в сыворотке крови фактора некроза опухолей методом иммуноферментного анализа. В качестве клинических критериев эффективности иммунокорректирующей терапии использовались следующие: длительность

лихорадки и общетоксических проявлений в стационаре, продолжительность олигоанурии, степень выраженности ОПН, продолжительность гиперазотемии, мочевого синдрома и сроки пребывания больных в стационаре.

Математическая статистическая обработка проводилась с использованием стандартных и самостоятельно разработанных программ на электронной вычислительной машине.

Результаты проведенной работы были следующими.

Исследование динамики иммунологических показателей у больных ГЛПС до начала лечения, через 7, 10 дней комплексной терапии, включающей интерферон, в сравнении с данными контрольной группы (базисная терапия и плацебо) выявило определенные особенности.

1. До начала лечения абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов в группах со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания было значительно снижено по сравнению с показателями здоровых, в то время как в группе с легкой формой ГЛПС количественное значение Т-лимфоцитов соответствовало норме либо имело место незначительное снижение этого показателя. Соответственное распределение процентных значений - в группе тяжелых больных  $50,0 \pm 1,4$  ( $p < 0,01$ ), средней тяжести  $56 \pm 1,0$  ( $p < 0,05$ ), с легкой формой  $60 \pm 1,0$  ( $p > 0,05$ ).

2. Исследовательские данные, характеризующие субпопуляции Т-лимфоцитов до начала лечения, свидетельствовали об изменении нормального соотношения функционально различных субпопуляций этих иммунокомпетентных клеток и существенном снижении иммунорегуляторного коэффициента (по теофиллину). Это отношение ( $T_x/T_c$ ) при тяжелой форме ГЛПС составляло 2,0 ( $p < 0,05$ ), при среднетяжелой - 2,6 ( $p < 0,05$ ), при легкой - 3,1 ( $p > 0,05$ ) соответственно. Отметим, что при легком течении заболевания этот показатель практически оставался нормальным (3,4). Уменьшение общего количества Т-лимфоцитов свидетельствует, скорее всего, не об абсолютном дефиците иммунокомпетентных клеток в крови, а об их активном участии в нейтрализации вирусного агента, антигенной блокаде рецепторов Т-лимфоцитов. Возможным подтверждением данного положения может быть отмеченная нами в ходе исследования определенная активация Т-хелперов и естественных киллеров. Так, количественный показатель естественных киллеров был повышен при всех формах ГЛПС в начальном периоде заболевания и составлял соответственно: при тяжелой форме - 39% ( $p < 0,01$ ), среднетяжелой - 38% ( $p < 0,05$ ), легкой - 36,7% ( $p > 0,05$ ).

Эта активация вполне обоснована и объясняется важнейшей ролью данной категории лимфоцитов в процессе ингибции вирусного агента, а также возможной стимуляцией гуморального ответа через взаимодействие субпопуляций иммунокомпетентных клеток. 3.

Характеристика фагоцитарной активности нейтрофилов свидетельствовала об активизации и этого звена клеточного иммунитета, однако в остром периоде заболевания данные по группам существенно различались. Так, при легкой форме ГЛПС процент фагоцитоза (ФИ) составил 53,9% ( $p < 0,01$ ), при среднетяжелой - 50,9% ( $p < 0,01$ ), а при тяжелой форме этот показатель был повышен лишь в 43% случаев, в то время как в остальных был существенно ниже нормальных цифр. Среднее значение - 48% ( $p < 0,05$ ). Фагоцитарное число, определенное до начала терапии, было несколько повышено у всех пациентов, составляя в среднем 6,3. Полученные данные свидетельствуют о значительной роли фагоцитоза в процессе клеточной защиты при ГЛПС. Анализ изменений иммунологических показателей у больных ГЛПС через 7, 10 дней терапии, проведенный в 2 подгруппах: первой (А), на фоне иммунокорректирующей терапии с включением в комплекс лечения интерферона- $\alpha$ , и второй (Б), с использованием плацебо, позволил выявить определенные особенности клеточного иммунного ответа, связанные со способом примененной терапии.

52 пациента, получавшие в комплексной терапии интерферон- $\alpha$ , подразделялись по степени тяжести ГЛПС следующим образом: 23 - со среднетяжелой формой заболевания; 15 - с тяжелой формой; 12 - с легкой. Курс лечения для среднетяжелой и легкой формы ГЛПС составлял 7 дней, для тяжелой формы - 10 дней.

Имунологические показатели в первой подгруппе через 7, 10 дней лечения существенно отличались от таковых при поступлении.

В первую очередь отмечался рост абсолютного и процентного содержания Т-лимфоцитов, составившего соответственно: 1,4 г/л и 69,8% ( $p < 0,01$ ) - среднетяжелая форма ГЛПС; 1,24 г/л и 63,2% ( $p < 0,05$ ) - тяжелая форма; 1,3 г/л и 65,5% - легкая форма заболевания ( $p > 0,05$ ).

Соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов, определяемое в те же сроки, характеризовалось количественным ростом (по сравнению с данными первого определения) Т-хелперов к Т-супрессорам, особенно в подгруппах с тяжелым и со среднетяжелым течением болезни, и составило 47,6/15,6 - 3,0 ( $p < 0,05$ ) и 54,8/11,5 - 4,8 ( $p < 0,01$ ) соответственно.

Увеличение значения иммунорегуляторного коэффициента в подгруппе с легким течением ГЛПС было статистически незначимым ( $p > 0,05$ ).

Фагоцитоз нейтрофилов в первой подгруппе через 7, 10 дней лечения характеризовался высокими показателями ФИ, который при тяжелой форме ГЛПС составлял 56%, при среднетяжелой - 59%, при легкой - 56,5%. Различия с показателями первого определения достоверны ( $p < 0,05$ ). Фагоцитарное число через 7 дней лечения достигало нормальных значений (3-4).

Полученные нами данные, характеризующие содержание натуральных киллеров, несколько противоречивы. У 43% пациентов имелась тенденция к нормализации этого показателя, у остальных он оставался неизменным или незначительно повышался, независимо от тяжести заболевания.

Количественный показатель фактора некроза опухолей, определенный у 25 больных со среднетяжелой и тяжелой формой заболевания, сохранял минимальное следовое значение. Возможно, это было обусловлено низкой чувствительностью существовавших на тот момент тест-систем.

Как видно из приведенных выше данных, через указанный промежуток времени в первой подгруппе отмечалась заметная активизация механизмов клеточного иммунитета, что клинически характеризуется переходом заболевания в реконвалесцентную фазу.

Оценка иммуномодулирующего эффекта интерферона- $\alpha$  в анализируемой подгруппе невозможна без сравнения с данными, полученными в контроле. Следует отметить, что изменения показателей клеточного иммунитета в контрольной группе происходили однонаправленно. Так, абсолютное и процентное содержание Т-лимфоцитов через 7-10 дней базисной терапии с включением плацебо составляло в 3 группах пациентов различной степени тяжести: 0,948 г/л - 59% (тяжелая форма); 1,2 г/л - 60,4% (среднетяжелая форма); 1,4 г/л - 65,4% (легкая форма). Различия с показателями определения статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Соотношение Т-хелперов и супрессоров было следующим: при тяжелой форме - 42,5 и 16,5 (коэффициент - 2,6); при среднетяжелой форме - 48,5 и 11,9 (коэффициент - 4); при легкой - 48,0 и 16,4 (коэффициент - 2,9). Рост показателя Т-хелперов в подгруппах со среднетяжелым и тяжелым течением в данном случае также является достоверным ( $p < 0,05$ ).

Значение показателя натуральных киллеров несущественно увеличивалось у части больных (36% случаев) с различной степенью тяжести ( $p > 0,05$ ) или оставалось неизменным (49% случаев), лишь у

15% больных отмечалось некоторое снижение этой характеристики. В целом различие указанных данных с начальными статистически незначимо ( $p>0,05$ ).

Фагоцитарная активность нейтрофилов в контрольной группе больных ГЛПС через 7, 10 дней терапии достоверно нарастала. Так, ФИ в подгруппе с тяжелым течением составил 51,6% ( $p<0,05$ ), со средне-тяжелым - 53,6% ( $p<0,05$ ), в подгруппе с легким течением этот рост незначителен ( $p>0,05$ ). Фагоцитарное число нормализовалось, как и в первой группе (4,2).

Сравнительные данные показателей клеточного иммунитета через 7 и 10 дней терапии в двух подгруппах приведены в табл. 5.1.

**Таблица 5.1. Сравнительные характеристики клеточного иммунитета на фоне лечения в группах с тяжелым и среднетяжелым течением геморрагической лихорадки с почечным синдромом**

Показатели иммунитета, %	2-е определение (средней тяжести)	2-е определение (тяжелая форма)
Т-лимфоциты	69,8±0,8***; 60,4±1,1	63,2±2,1**; 59,08±1,7
Т-хелперы	54,8±1,2***; 48,5±1,2	47,6±1,4**; 42,5±1,3
Фагоцитарный индекс	59,3±1,2**; 53,6±1,5	59,7±1,0***; 51,6±1,0

\* Различия с контролем недостоверны.

\*\* Вероятность достоверности 95% ( $p<0,05$ ).

\*\*\* Вероятность достоверности 99% ( $p<0,01$ ).

**Примечание:** в первой строке - показатели подгруппы А, во второй - контрольной подгруппы.

Как видим, у обследованных нами больных в указанные сроки наблюдалась тенденция к активизации механизмов клеточной защиты, что отражает естественное течение инфекционного процесса в организме, направленное на реконвалесценцию. В то же время, несмотря на однонаправленность указанных иммунологических сдвигов в обеих подгруппах больных ГЛПС с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания, при сравнении отдельных конкретных количественных характеристик выявлены достоверные различия.

Так, среднее значение процентного содержания Т-лимфоцитов в подгруппе А составило 69,7% при тяжелой и 69,8% при среднетяжелой форме против 59 и 60,4% соответственно - в контроле ( $p < 0,01$ ).

Иммунорегуляторный коэффициент в тех же группах пациентов значительно выше в подгруппе, получавшей в комплексе лечения интерферон, за счет более выраженного роста значения теофиллин-резистентных форм Т-лимфоцитов (хелперов). Различия этих показателей в сравниваемых группах статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Еще более явные различия проявились при анализе фагоцитарных функций в указанных группах больных ГЛПС различной степени тяжести. В опытной группе ФИ при тяжелой форме заболевания составил 59 против 51,6% - в контроле, а при среднетяжелой форме 59,3 и 53,6% соответственно ( $p < 0,01$ ).

Сравнение других иммунологических показателей достоверных различий не выявило.

Таким образом, в целом по анализу приведенных выше характеристик клеточного иммунитета в двух исследуемых группах больных ГЛПС было констатировано наличие иммунокорригирующего эффекта  $\alpha_1$ -интерферона у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением болезни.

Основным вектором этого воздействия является активизация клеточного иммунитета, в частности стимуляция Т-лимфоцитов, Т-хелперов, нейтрофильного фагоцитоза.

Будучи наиболее физиологичным иммуностропным препаратом, интерферон в примененных нами среднетерапевтических дозах оказал стимулирующее действие только на нарушенные (сниженные) функции клеточного иммунитета, не влияя на вполне нормальный иммунный статус пациентов с легким течением ГЛПС. Это регулирующее действие препарата сохраняется на протяжении всего заболевания, что подтверждают данные повторного (через следующие 7 дней терапии) определения описанных выше лабораторных показателей.

Процентное содержание Т-лимфоцитов в подгруппе А в эти сроки хотя и снижается, но остается несколько повышенным: 66,5 против 62,6 в контроле ( $p < 0,05$ ) при среднетяжелой форме заболевания.

В этом периоде болезни не выявлено достоверных различий в значениях субпопуляций Т-хелперов в обеих подгруппах: 53,2 в опыте

и 52,3% в контроле ( $p>0,05$ ), при той же среднетяжелой форме заболевания.

Процент фагоцитоза при среднетяжелом течении ГЛПС в период реконвалесценции значительно выше в первой подгруппе - 54,2, чем во второй - 49,4 (контрольной) ( $p<0,01$ ), хотя в обеих подгруппах этот показатель стремится к норме.

Что касается тяжелой формы заболевания, нормализация тех же параметров в группе, получавшей в комплексе лечения интерферон- $\alpha$ , через 14 дней лечения выявлена в 76% случаев, в то время как в группе, получавшей базисную терапию и плацебо, в 63% случаев этой нормализации не достигнуто по 2 из 3 приведенных выше показателей.

Оценивая положительный эффект иммунокорректирующей терапии, мы в первую очередь опирались на клинические критерии эффективности использования интерферона в комплексе лечения, пытаюсь выявить определенную связь между иммунологическими и клиническими показателями.

Анализ клинической картины заболевания у больных ГЛПС различной степени тяжести на фоне интерферонотерапии выявил следующие закономерности.

Продолжительность лихорадки в стационаре в подгруппах, получавших интерферон- $\alpha$ , была меньше, чем в контрольных подгруппах, в среднем на 3 дня, так как у большинства пациентов 1-й подгруппы, независимо от степени тяжести, отмечались снижение и нормализация температуры на 2-й день после назначения препарата (87% больных), у части больных (13%) - в тот же день, что можно связать с возможным прямым вирус-ингибирующим действием интерферона.

Сходные клинические особенности характеризуют и период интоксикации. Отмечено уменьшение его продолжительности в первой подгруппе в среднем на 2,5 дня по сравнению со второй (контрольной), что, вероятно, также связано с противовирусным воздействием препарата.

Кроме того, интоксикация у больных ГЛПС, особенно с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания, чаще всего связана с развивающейся острой почечной недостаточностью - олигурией, нарастающей азотемией, а эти клинические проявления вирусной инфекции на фоне лечения интерфероном также регрессируют. Так,

продолжительность олигурии у больных, получавших иммунокорректирующее лечение, при тяжелой форме ГЛПС в 1,5, а при среднетяжелой - в 2 раза короче, чем у пациентов контрольной группы.

Среди больных с тяжелым течением ГЛПС, получавших в комплексе лечения интерферон- $\alpha$ , ни один пациент не был переведен на гемодиализ, хотя уровень азотемии у части больных был очень высоким (сывороточный креатинин доходил до 880 мкмоль/л). Напротив,

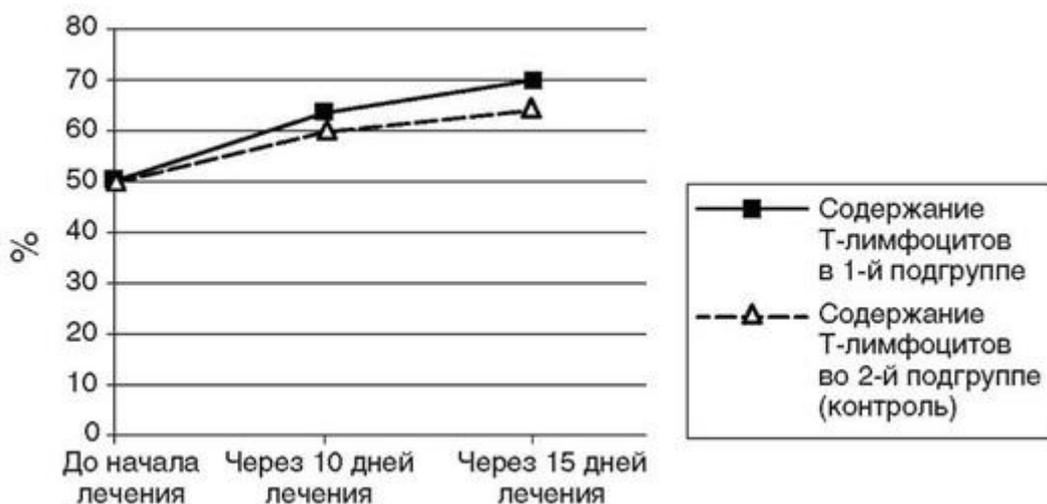
в контрольной подгруппе двум пациентам потребовалось применение экстракорпорального гемодиализа, так как у них не было достигнуто восстановления диуреза принятыми в таких случаях терапевтическими методами.

В дальнейшем восстановление нормальных показателей азотистого баланса в 1-й подгруппе также проходило значительно быстрее, чем в контроле. При повторном (через 7 дней терапии) биохимическом исследовании крови у 97% больных 1-й подгруппы креатинин достигал нормальных значений (в пределах 171 мкмоль/л), в то время как в 2-й - этот показатель оставался повышенным в 15% случаев (тяжелые формы).

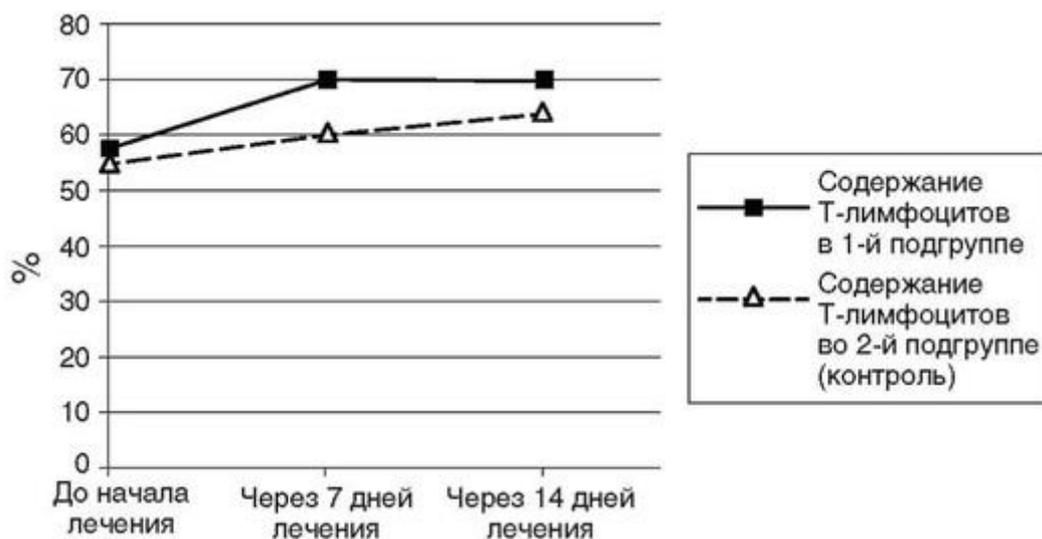
В подгруппах больных, получавших лечение интерфероном, продолжительность протеинурии (в днях) в сочетании с изогипостенурией составила при среднетяжелой форме 12,6, против 15,8 - в контроле, при тяжелой форме 16,2 и 19,6 соответственно. Таким образом, на фоне лечения интерфероном- $\alpha$  отмечалась ускоренная инволюция мочевого синдрома.

Статистически значимых корреляций между отдельными иммунологическими показателями и уровнем азотемии, протеинурии, гипоизостенурии до начала терапии и через 7 дней лечения не выявлено.

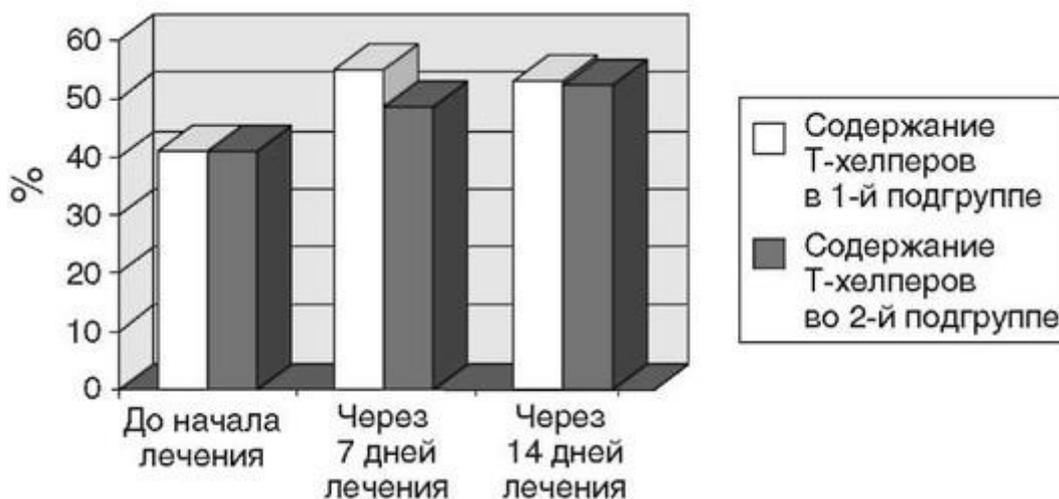
Обобщенные данные клинико-иммунологических эффектов интерферонотерапии представлены ниже в графиках и диаграммах (рис. 5.1-5.5).



**Рис. 5.1.** Процентное содержание Т-лимфоцитов в группе с тяжелым течением геморрагической лихорадки с почечным синдромом через 10, 15 дней лечения в двух подгруппах (1-я подгруппа - с интерфероном-α, 2-я подгруппа - плацебо)

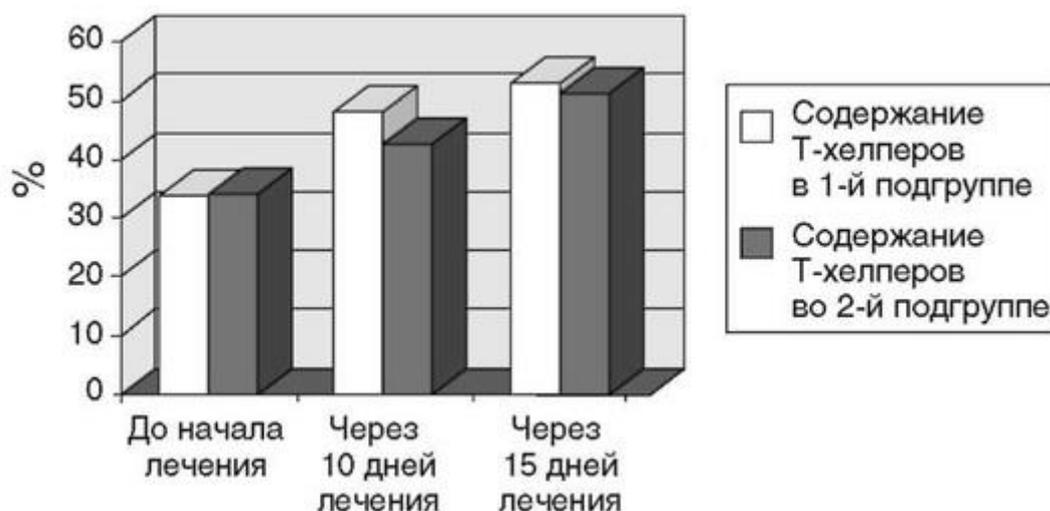


**Рис. 5.2.** Процентное содержание Т-лимфоцитов у больных среднетяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом в двух подгруппах через 7, 14 дней лечения (1-я подгруппа - с интерфероном-α, 2-я подгруппа - плацебо)

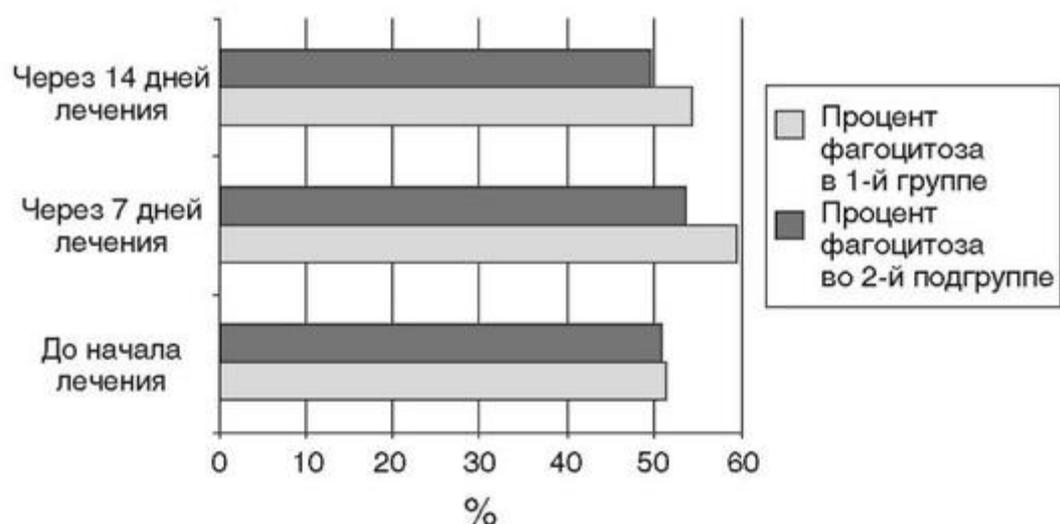


**Рис. 5.3.** Процентное содержание Т-хелперов у больных со среднетяжелым течением геморрагической лихорадки с почечным синдромом в двух подгруппах через 7, 14 дней лечения (1-я подгруппа - интерферон, 2-я подгруппа - плацебо)

Наконец, следует отметить, что назначение интерферона- $\alpha$  пациентам с крайне тяжелым течением заболевания, с развернутой клинической картиной тромбогеморрагического синдрома во всех случаях способствовало благоприятному исходу ГЛПС, на фоне иммунокорректирующей терапии наблюдалось постепенное уменьшение проявлений ДВС-синдрома, отмечалось ускоренное восстановление показателей свертывающей системы, хотя влияние препарата на систему гемостаза, безусловно, требует дальнейшего изучения.



**Рис. 5.4.** Процентное содержание Т-хелперов у больных тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом в двух подгруппах через 10-15 дней лечения (1-я подгруппа - интерферон, 2-я подгруппа - плацебо)



**Рис. 5.5.** Динамика показателей нейтрофильного фагоцитоза (фагоцитарный индекс) у больных среднетяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом на фоне лечения

Аллергических реакций на фоне применения интерферона-α не наблюдалось. Переносимость препарата в целом хорошая, хотя следует отметить, что его ректальное применение может быть ограничено при наличии кишечного синдрома (3%). Часть больных отмечала после введения суппозиторий небольшие тенезмы, быстро исчезающие при изменении положения тела.

Эти незначительные отрицательные проявления действия препарата, бесспорно, полностью нивелируются широким спектром положительных эффектов интерферонотерапии.

Таким образом, проведенное еще 20 лет назад исследование показало следующее.

В развитии тяжелых и среднетяжелых форм ГЛПС определенную роль играют нарушения механизмов клеточного иммунитета: депрессия уровней Т-лимфоцитов, Т-хелперов в крови, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов в начальном периоде заболевания, а в дальнейшем замедленная нормализация этих показателей, что является основанием для своевременной иммунологической коррекции указанных нарушений.

Предложенный для иммунокорректирующего и противовирусного воздействия при ГЛПС препарат интерферона-α (Интерферона человеческого лейкоцитарного\*) (суппозитории) оказывает стимулирующий эффект на систему клеточных механизмов защиты, вызывая активацию Т-лимфоцитов, их субпопуляций, в частности Т-

хелперов; усиливает нейтрофильный фагоцитоз. Препарат обладает стимулирующим действием только на сниженные функции клеточного иммунитета. Иммуномодулирующее и возможное противовирусное влияние интерферона- $\alpha$  (Интерферона человеческого лейкоцитарного<sup>\*</sup>) при ГЛПС сопровождается положительной динамикой в течение заболевания: снижением продолжительности лихорадки и интоксикации, уменьшением степени и длительности острой почечной недостаточности, быстротой инволюции мочевого синдрома и наступления реконвалесцентной фазы заболевания. Указанные выше эффекты интерферонотерапии проявляются при следующих дозах препарата: суточной - 120 000 МЕ; курсовой - 840 000-1 200 000 МЕ; при назначении его в ранние сроки заболевания (до 5-го, 6-го дня болезни). Препарат показал удобство и безопасность в применении.

В дальнейшем российскими исследователями (Янбаев Б.Ш., 1997; Валишин Д.А., 1999; Мурзабаева Р.Т., 2003) были предложены и используются в настоящее время другие дозы и формы интерферона с целью иммунокоррекции ГЛПС, продолжены научные исследования иммунопатогенеза и иммуномодулирующей терапии заболевания.

Современные научные исследования, проводимые в XXI в., во многом подтверждают и усовершенствуют данные, полученные в ранних работах. Так, результаты научного исследования, проведенного в России В.Г. Шакировой (2010), показали, что тяжелые формы ГЛПС в ранних стадиях заболевания сопровождаются достоверным снижением МС-клеток, CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и увеличением содержания Т-активированных лимфоцитов.

У больных ГЛПС антихантавирусные антитела класса IgG, определяемые методом иммуноферментного анализа, в сыворотке крови и в составе быстро преципитирующих иммунных комплексов выявляются уже на ранних стадиях заболевания в 100% случаев. Частота выявления антител в составе медленно преципитирующих циркулирующих иммунных комплексов на ранних сроках заболевания зависит от тяжести течения: у 100% больных тяжелой формой, у 67,3% - среднетяжелой и у 41,6% легкой. Определение антител к нуклеокапсидному белку в медленно преципитирующих циркулирующих иммунных комплексах методом иммуноблоттинга на ранних стадиях заболевания является предиктором развития тяжелой формы ГЛПС.

Иммунологические исследования последних десятилетий посвящены преимущественно изучению роли факторов межклеточного взаимодействия, в частности интерлейкинов, молекул адгезии и

других в инициации и развитии инфекционного иммунного ответа, влиянии данных факторов на течение и степень тяжести заболевания. Установлено, что гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-10, интерлейкин-21, интерлейкин-33 и других по типу «цитокинового шторма» при тяжелых инфекционных процессах, каким является и ГЛПС, сопровождается неконтролируемой системной воспалительной реакцией с аутоагрессией (Sadeghi M. et al., 2011; Fan W. et al., 2012; Kyriakidis I., Papa A., 2013; Chen H. et al., 2014; Zhang Y. et al., 2015). Есть мнение, что применение некоторых антагонистов или блокирующих агентов, в частности интерферона- $\gamma$  человеческого рекомбинантного, ИЛ-12 и других, может способствовать оптимизации терапии заболевания (Khaiboullina S.F. et al., 2014).

Значительное внимание уделяется совершенствованию специфической иммунодиагностики ГЛПС в раннем сроке заболевания с применением иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга (Muyldermans A. et al., 2014).

Что касается иммунокоррекции, применение интерферонов с позиций современных исследований выглядит вполне обоснованным, и, кроме того, в настоящее время имеет достаточный положительный опыт использования в практике.

Еще одно актуальное исследование было проведено доцентом Г.Ф. Амировой (1994) для оценки особенностей течения ГЛПС и эффективности лечения плацентарным альбумином и специфическим иммуноглобулином. Данная работа стала результатом обследования больных ГЛПС, находившихся на лечении в клинической инфекционной больнице № 4 г. Уфы с 1989 по 1991 г. Всего обследовано 132 больных, из них 90% были в возрасте 20-49 лет. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц в возрасте от 20 до 35 лет.

Исследование показало, что иммунологические нарушения у больных ГЛПС имели различный характер и зависели от периода и тяжести болезни. Так, у больных среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС были выявлены существенные нарушения в иммунной системе, тогда как у пациентов с легкой формой показатели были в недостоверном различии со здоровыми ( $p > 0,05$ ). Достоверные сдвиги некоторых параметров ( $p < 0,001$ ) нормализовались при легкой степени тяжести в процессе общепринятой лекарственной терапии без применения какого-либо препарата, оказывающего иммунокорректирующее действие.

Изучение динамики иммунологических показателей у больных среднетяжелой формой ГЛПС выявило следующие изменения: содержание Т-лимфоцитов существенно уменьшалось на всем протяжении заболевания, причем максимальное снижение наблюдалось в период олигоанурии ( $34,03 \pm 2,44\%$ ,  $p < 0,002$ ) (табл. 5.2).

Возможно, дефицит Т-клеток в периферической крови больных ГЛПС связан с перераспределением лимфоидных клеток в шоковый орган - почки. Содержание Т-лимфоцитов в процессе общепринятой лекарственной терапии медленно нарастало, но не достигало нормы ( $36,06 \pm 2,00$ ,  $p < 0,01$ ).

При исследовании В-лимфоцитов у большинства больных отмечено их высокое содержание в периферической крови, что можно связать с интенсивным антителообразованием в олигоанурическом периоде ( $22,60 \pm 2,04\%$ ,  $p < 0,001$ ). В период полиурии и реконвалесценции содержание В-лимфоцитов сохранялось на высоком уровне. На наш взгляд, это обстоятельство связано, возможно, с выработкой аутоантител, что подтверждается высоким уровнем противопочечных аутоантител в крови. На раннем этапе ОПН они оказывают повреждающее действие, блокируя клубочковую фильтрацию. Однако есть мнение о том, что аутоантитела выполняют и защитную функцию, так как они способствуют выделению из организма продуктов тканевой деструкции. Вероятно, в полиурическом периоде и в период восстановленного диуреза часть В-лимфоцитов продуцирует эти аутоантитела (Рощупкин В.И., Суздальцев А.А., 1990).

Повышение содержания В-лимфоцитов сопровождалось нарушением глобулинсинтетической функции - дисиммуноглобулинемией. У больных среднетяжелой формой ГЛПС определялось повышение

концентрации IgA с наибольшим значением в период восстановленного диуреза ( $4,30 \pm 0,41$  г/л,  $p < 0,001$ ). Стабильное нарастание IgA позволяет предположить, что данный класс иммуноглобулинов участвует в гуморальном иммунном ответе на тканевой антиген, возможно, предохраняет ткани от повреждающего действия чужеродных для организма антигенов, связывая их. О развитии иммунных отклонений у больных ГЛПС свидетельствовало нарастание IgG с максимальным содержанием в периодах полиурии и реконвалесценции. Значение данного показателя составило соответственно  $18,85 \pm 1,57$  ( $p < 0,02$ );  $20,13 \pm 1,85$  г/л ( $p < 0,001$ ) на фоне общепринятой лекарственной терапии.

**Таблица 5.2. Показатели иммунной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом среднетяжелой формы на фоне общепринятой терапии ( $M \pm m$ )**

Показатели	Здоровые ( $n=20$ )	Больные ГЛПС ( $n=19$ )		
		олигоанурический период	полиурический период	период восстановленного диуреза
Т-лимфоциты, %	46,2±3,0	34,03±2,44*	37,11±2,20*	35,06±2,00*
В-лимфоциты, %	10,8±1,2	22,60±2,04*	20,00±2,1*	21,33±2,05*
IgG, г/л	13,0±0,5	14,34±1,33	18,85±1,57*	20,13±1,86*
IgA, г/л	2,6±0,2	2,10±0,13	3,80±0,73*	4,30±0,41*
IgM, г/л	1,4±0,1	1,66±0,20	1,57±0,18*	1,39±0,049*
Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), ( $\times 10^{-2}$ ) ед.	6,5±0,9	8,16±0,7*	12,67±1,34*	10,88±1,28*
Комплемент, ГЕ/мл	43,8±1,7	14,15±2,38*	13,56±2,21*	18,36±1,8*
Противопочечные аутоантитела, $\log_2$	0 + 2,0	4,38±0,26*	3,89±0,42*	4,14±0,40*

\* Отличия достоверны по сравнению с группой здоровых.

При изучении содержания ЦИК в сыворотке крови больных ГЛПС выявлено его повышение начиная с периода олигурии. Иммунные комплексы, откладываясь в виде депозитов на базальной мембране клубочков почек, являются начальным звеном иммунопатогенеза ГЛПС. Вызывая развитие острой почечной недостаточности, ИК провоцируют другие пусковые механизмы патогенеза ГЛПС, обуславливая клиническую картину заболевания. Таким образом, уровень ЦИК отражает течение патологического процесса при ГЛПС (Рощупкин В.И., Суздальцев А.А., 1990). Свидетельством этого служит установление зависимости содержания ЦИК от степени тяжести и периода заболевания. В своих исследованиях мы обнаружили, что IgG является определяющим в образовании ЦИК. Выявлена положительная корреляция между показателями ЦИК и IgG ( $r=+0,35$ ,  $p<0,05$ ).

Одновременно с повышением ЦИК у больных ГЛПС зарегистрирована гипокомплементемия с максимальным значением в полиурическом

периоде. Уже в олигоанурическом периоде зарегистрировано достоверное снижение данного показателя до  $14,15 \pm 2,38$  ГЕ/мл ( $p < 0,001$ ), а к периоду полиурии -  $13,56 \pm 2,21$  ГЕ/мл ( $p < 0,001$ ). В период восстановленного диуреза у данной группы больных на фоне традиционного лечения сохранялась стойкая гипокомплементемия -  $18,36 \pm 1,8$  ГЕ/мл ( $p < 0,001$ ).

Интенсивное антителообразование приводит к формированию большого количества ЦИК, что обуславливает увеличение катаболизма системы комплемента. Гипокомплементемия рассматривается как важный признак иммунокомплексной патологии.

Установленная тесная связь между избыточным образованием ЦИК и гипокомплементемией ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,001$ ) имеет существенное значение для характеристики активности патологического процесса у больных ГЛПС.

Характерной чертой нарушения иммунного статуса больных ГЛПС является обнаружение аутоантител к тканям почек в периферической крови. Если в начальный период заболевания противпочечные аутоантитела обнаруживаются не у всех больных, то начиная с олигоанурического периода отмечено достоверное увеличение среднего показателя противпочечных аутоантител -  $4,38 \pm 0,26 \log_2$  ( $p < 0,001$ ). К периоду реконвалесценции сохранялся высокий уровень противпочечных аутоантител -  $4,14 \pm 0,40 \log_2$  ( $p < 0,001$ ) на фоне общепринятой лекарственной терапии.

Заключая характеристику изменений иммунологических показателей у больных среднетяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии, следует отметить, что дефицит Т-лимфоцитов, активация В-системы иммунитета, комплексообразование, снижение комплементарной активности сыворотки крови происходит с первых дней олигоанурического периода и сохраняется на протяжении почти всей болезни.

Установленные закономерности иммунологических нарушений наблюдались и у больных тяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятого лечения. Также отмечалось снижение содержания Т-лимфоцитов с первых дней полиурического периода  $31,00 \pm 2,41\%$  ( $p < 0,001$ ) с достоверной разницей в период реконвалесценции -  $34,03 \pm 1,64\%$  ( $p < 0,001$ ). На протяжении всей болезни отмечено стабильно высокое содержание В-лимфоцитов - в среднем значение этого показателя составило  $19,44 \pm 1,08\%$  ( $p < 0,001$ ). Средние показатели сывороточных иммуноглобулинов G и A также были достоверно повышены по сравнению с группой здоровых. Уровень IgG

в полиурическом периоде составил  $18,99 \pm 1,63$  г/л ( $p < 0,05$ ), наметившаяся тенденция к увеличению содержания IgA не имела существенного отличия от контрольного уровня. В период реконвалесценции значения IgG и IgA составили соответственно  $22,05 \pm 1,87$  г/л ( $p < 0,001$ ) и  $4,4 \pm 0,6$  г/л ( $p < 0,01$ ). Максимальный уровень ЦИК определяли в полиурическом периоде, в среднем он составил  $16,34 \pm 0,96$  у.е. ( $p < 0,001$ ), с сохранением высокой статистической разницы по сравнению с контролем  $10,53 \pm 1,1$  у.е. ( $p < 0,01$ ). Отсутствие повышения ЦИК в олигоанурическом периоде, по-видимому, связано с фиксацией ИК в органах и тканях на данном этапе иммунологического процесса.

Формирование ИК направлено на нейтрализацию антигенов и разрушение пораженных клеток и, вероятно, происходит первично на поверхности инфицированных клеток. Впоследствии процесс комплексообразования, возможно, происходит в циркулирующей крови как реакция на попадание в кровь аутоантигенов. Следует обратить особое внимание на стабильно низкие показатели комплемента сыворотки крови. Уже в олигоанурическом периоде выявлена тенденция к снижению титра комплемента -  $14,20 \pm 1,43$  ГЕ/мл ( $p < 0,001$ ). Максимально низкие средние значения этого показателя зарегистрированы в период полиурии -  $9,44 \pm 1,93$  ГЕ/мл ( $p < 0,001$ ).

Особенно важным, на наш взгляд, является результат обследования больных особо тяжелыми формами ГЛПС и с развитием острой почечной недостаточности. Содержание ЦИК в разгаре заболевания в этой группе больных было резко снижено, у части больных титр комплемента не определялся в связи с его низкими концентрациями в сыворотке крови. Отмеченные особенности характеризуют взаимосвязь системы комплемента и ЦИК с выраженностью деструктивных процессов в тканях. При взаимодействии антигена, находящегося на поверхности инфицированных клеток, с антителом образующиеся иммунные комплексы активируют систему комплемента, что ведет к лизису клеточной мембраны - эффект антителозависимой клеточной цитотоксичности или иммунного лизиса под действием антител (установлен Gaidusek D., 1956).

Корреляционный анализ показывает, что при всех формах тяжести инфекционного процесса имела зависимость между ЦИК и комплементом, что свидетельствует о несомненной связи этих двух факторов иммунного ответа.

Следует отметить, что, согласно исследованиям И.Н. Гавриловской и соавт. (1988), состав ИК при ГЛПС в различные периоды болезни неоднороден. Исходя из этого можно предположить, что ЦИК,

оказывая повреждающее действие на первых этапах болезни, в дальнейшем у большинства больных способствует преимущественно элиминации возбудителя. В то же время не исключено, что накопление ЦИК на базальной мембране клубочков способствует падению клубочковой фильтрации. При иммуногистологическом исследовании срезов органов и тканей больных ГЛПС, умерших от ОПН, выявлены фиксированные иммунные комплексы на базальной мембране клубочков почек.

Таким образом, в патогенезе ГЛПС значительную роль играют иммунологические нарушения, обусловленные выраженными изменениями в Т-клеточном, гуморальном звеньях иммунной системы, неполноценной глобулинсинтетической функцией, комплексообразованием. У больных тяжелой формой ГЛПС наблюдались закономерные изменения иммунного статуса, свойственные и больным среднетяжелой формой.

С целью коррекции выявленных на данном этапе работы иммунных нарушений, впервые в комплексной терапии больных ГЛПС был применен донорский специфический иммуноглобулин. Испытание проводили на добровольцах двойным слепым методом с использованием плацебо. В содержании Т-лимфоцитов существенной разницы в обеих сравниваемых группах не обнаружено. В то же время у пациентов опытной группы выявлено положительное воздействие специфического иммуноглобулина на В-систему иммунитета. Уже в олигоанурическом периоде препарат способствовал снижению содержания В-лимфоцитов -  $17,5 \pm 1,05$  против  $22,60 \pm 2,04\%$  группы сравнения ( $p < 0,05$ ), а к моменту выписки из стационара зарегистрировано снижение показателя до  $15,09 \pm 0,28$  против  $21,33 \pm 2,05\%$  у пациентов I группы ( $p < 0,01$ ). Положительное воздействие препарата выявлено и на антителообразование. Так, в полиурическом периоде уровень IgG составил  $14,22 \pm 0,54$  г/л, что достоверно различимо с показателями в I группе -  $18,85 \pm 1,57$  г/л ( $p < 0,01$ ). В период восстановленного диуреза уровень IgG был значительно ниже против результатов группы сравнения ( $p < 0,01$ ).

При изучении содержания IgA зарегистрирована несколько повышенная концентрация этого класса иммуноглобулинов в I и III группах во 2-м и 3-м периоде заболевания. В период реконвалесценции значение показателя в группе, получавшей специфический иммуноглобулин, было достоверно ниже, чем в I группе, -  $2,98 \pm 0,73$  против  $4,30 \pm 0,41$  г/л ( $p < 0,001$ ).

Характерной чертой напряженного иммунитета при ГЛПС является закономерное повышение уровня ЦИК. На фоне лечения донорским

специфическим иммуноглобулином отмечалась отчетливая тенденция к снижению данного показателя. Так, в разгаре заболевания показатели ЦИК составляли  $8,14 \pm 1,56$  против  $12,67 \pm 1,34$  у.е. у больных I группы ( $p < 0,05$ ), в период реконвалесценции не отличались от показателей здоровых -  $6,60 \pm 1,14$  у.е. ( $p > 0,05$ ).

В процессе лечения специфическим иммуноглобулином статистически значимо повышался титр комплемента сыворотки, средний показатель в олигоанурическом периоде составил  $34,83 \pm 2,05$  против  $14,15 \pm 2,38$  ГЕ/мл в I группе ( $p < 0,001$ ), к моменту выписки из стационара уровень комплемента значительно возрос по сравнению с больными, получавшими общепринятую лекарственную терапию, -  $29,52 \pm 2,01$  ГЕ/мл ( $p < 0,001$ ).

Под воздействием донорского специфического иммуноглобулина у пациентов основной группы значительно уменьшилось содержание противопочечных аутоантител. Уже с олигоанурического периода отмечено их достоверное снижение - до  $3,09 \pm 0,55$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с I группой. В полиурическом и реконвалесцентном периодах существенное различие в сравниваемых группах сохранялось -  $2,36 \pm 0,43$  ( $p < 0,05$ ) и  $3,07 \pm 0,35$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Следует отметить, что включение донорского специфического иммуноглобулина с высоким титром антител против ГЛПС в комплексную терапию ГЛПС оказало более выраженный клинический эффект, что явствует из результатов иммунологического обследования. В основной группе сократились длительность лихорадки ( $p < 0,05$ ) и продолжительность олигоанурического периода ( $p < 0,05$ ), значительно снизились уровни мочевины ( $p < 0,001$ ) и креатинина в крови ( $p < 0,001$ ). Кроме того, несколько реже проявлялся геморрагический синдром, а развитие таких осложнений, как ДВС-синдром, острая почечная недостаточность, вызвавшая необходимость гемодиализа, не наблюдались. Токсико-инфекционный шок встречался в 2,3 раза реже, чем в I группе больных.

Положительное влияние донорского специфического иммуноглобулина на клиническую картину ГЛПС может быть связано со способностью препарата связывать вирусный антиген и вследствие этого уменьшать проявления вирусемии и интоксикации. Значительно меньшее содержание ЦИК в сыворотке больных, получавших специфический иммуноглобулин, вероятно, связано с его способностью супрессировать выработку собственных иммуноглобулинов класса G, участвующих в образовании ИК. Кроме того, меньшее патогенное действие вируса в связи с антивирусной активностью препарата не требует интенсивного

комплексообразования, как это имеет место у больных контрольной группы. Исходя из сказанного выше можно объяснить и меньшую протеинурию у пациентов, получавших донорский специфический иммуноглобулин, сокращение продолжительности синдрома интоксикации и олигоанурии.

Таким образом, в проведенном исследовании у всех больных ГЛПС установлены закономерности иммунологических нарушений: дефицит Т-системы иммунитета, повышение содержания В-лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов G и A, уровня ЦИК, гипокомплементемия, наличие в повышенном титре противопочечных аутоантител, определение которых позволяет оценить тяжесть течения и прогноз заболевания. Показано, что раннее назначение донорского специфического иммуноглобулина с высоким титром антител против ГЛПС в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом положительно влияет на динамику иммунологических показателей: снижает уровень ЦИК, нормализует содержание IgG и IgA, противопочечных аутоантител, комплементарную активность.

Замечательным фактом, подтверждающим актуальность и значимость данной работы, проведенной достаточно давно, с применением не столь совершенных методов, как, скажем, современная проточная цитофлюорометрия, является научное исследование, недавно выполненное зарубежными исследователями. По его результатам установлено отсутствие зависимости степени тяжести заболевания от длительности и выраженности хантавирусной виремии.

Одновременно выявлены корреляции между тяжелым течением ГЛПС и дисбалансом в системе двух типов иммунной реактивности (клеточная гиперактивация и гуморальная депрессия). При этом не только подтверждается дефицит выработки специфических иммуноглобулинов у пациентов с тяжелыми формами заболевания, но и делается вывод о необходимости пассивной иммунотерапии таких больных с применением иммуноглобулинов (Pettersson L., Thunberg T. et al., 2013).

Современные исследователи также показали актуальность и эффективность противовирусных препаратов с различным механизмом действия в этиотропной и патогенетической терапии ГЛПС с учетом неадекватного иммунного ответа, особенно у пациентов с более тяжелыми формами заболевания, такими, как: аналоги [интерферон- $\alpha$ -2b (Виферон<sup>®</sup>)] и индукторы природного интерферона [тилорон (Амиксин<sup>®</sup>), [йодофеназон](#) (Йодантипирин<sup>®</sup>), анандин<sup>®</sup>]; представителей нуклеозидов - [рибавирин](#) (Рибамидил<sup>®</sup>);

регуляторами цитокиновой активности - интерлейкин-2 (Ронколейкин\*), антитела к фактору некроза опухоли- $\alpha$  (Валишин Д.А., 1999; Морозов В.Г., 2001; Мурзабаева Р.Т., 2003; Шагарова С.В., 2009; Хунафина Д.Х., 2014; Хасанова Г.М., 2015). Безусловно, применение этих препаратов не ограничивается прямым противовирусным эффектом, чаще оно обосновано иммунопатогенезом инфекции, регулирующим действием на иммунный ответ пациентов.

Таким образом, при ГЛПС адекватность противоинфекционного иммунного ответа обеспечивает не только устранение и ингибцию вируса, но и определяет клинические особенности течения заболевания, его исходы. Рациональная иммуномодулирующая терапия оказывает регулирующее действие.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Амирова Г.Ф. Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом на фоне лечения плацентарным альбумином и специфическим иммуноглобулином: дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1994. 114 с.
2. Владимирова Т.В., Воронкова Г.М., Верета Л.А. Иммунологическая реактивность у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: сборник. Хабаровск, 1987. С. 25-28.
3. Галиева А.Т. Патогенетическое значение оксида азота при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2004. 22 с.
4. Иванис В.А. Современные представления о патогенезе хантавирусной инфекции // Тихоокеанский мед. журн. 2008. № 2. С. 15-19.
5. Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Бобкова Е.В., Валишин Д.А. Интерферон в комплексном лечении геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом - пути решения проблемы: сб. ст. Уфа, 1995. С. 76-80.
6. Конева О.А. Состояние почек, некоторые показатели клеточного иммунитета и фагоцитоза у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 1991. 24 с.

7. Мавзютова Г.А. Клинико-иммунологические аспекты применения а1-интерферона в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом: дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 1996. 120 с.
8. Морозов В.Г. Применение индуктора эндогенного интерферона амиксина для лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // РМЖ. 2001. № 15. С. 656-658.
9. Мурзабаева Р.Т. Система интерферона и иммунный статус больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, разработка новых способов терапии: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 276 с.
10. Иванов К.С., Кошиль О.И., Петрушко Ю.М., Капустин В.М. Применение реаферона в комплексной терапии больных ГЛПС // Воен.-мед. журн. 1992. № 1. С. 46-47.
11. Мингазова Э.М., Шайхуллина Л.Р., Валишин Д.А., Хунафина Д.Х. Современные аспекты этиотропной терапии ГЛПС // Мед. вестн. Башкортостана. 2015. Т. 10, № 1. С. 108-110.
12. Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные критерии оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1992. 19 с.
13. Камиллов Ф.Х., Хунафина Д.Х., Шайхуллина Л.Р. и др. Функциональное состояние иммунной системы при ГЛПС // Хантавирусы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием. Владивосток, 2003. С. 25-28.
14. Хаитов Р.М., Пинегин Б.Г. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. 2000. № 1. С. 61-64.
15. Хасанова Г.М., Валишин Д.А. Взаимоотношение показателей иммунитета и микроэлементов у больных ГЛПС в динамике заболевания // Мед. вестн. Башкортостана, 2009. № 4. С. 11-15.
16. Шакирова В.Г. Клинико-иммунологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом: дис. . канд. мед. наук. СПб., 2010. 129 с.
17. Янбаев Б.Ш. Комплексная клинико-иммунологическая характеристика больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: дис. ... канд. мед. наук Уфа, 1997. 112 с.

18. Wangel A., Temonen M., Brummer-Koven-Kontio M., Vaheri A. Anti-  
endotelial cell antibodies in nephropatia epidemica and other viral diseases  
// Clin. Exp. Immunol. 1992. Vol. 90, N 1. P. 13-17.
19. Lewis K.M., Lee H.W., See A.F. et al. Changes in populations of  
immune effector cells, during the course of hemorrhagic fever with renal  
syndrome // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1991. Vol. 85, N 2. P. 282-286.
20. Muyldermans A., Lagrou K., Patteet S. et al. Comparison of two  
automated immunoassays for the determination of Puumala virus IgM and  
IgG // J. Clin. Virol. 2014. Vol. 60, N 2. P. 165-167.
21. Cosgriff T.M. Mechanisms of diseases in hantavirus infection:  
pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome // Rev. Infect.  
Dis. 1991. Vol. 13. P. 97-107.
22. Sadeghi M., Eckerle I., Daniel V. et al. Cytokine expression during early  
and late phase of acute Puumala hantavirus infection // BMC Immunol.  
2011. Vol. 16,  
N 12. P. 65.
23. Hujakka H., Koistinen V., Kuronen I. et al. Diagnostic rapid tests for  
acute hantavirus infections: specific tests for Hantaan, Dobrava and  
Puumala viruses versus a hantavirus combination test // J. Virol.  
Methods. 2003. Vol. 108, N 1.  
P. 117-122.
24. Chen H., Liu H., Wang Y., Yang Y. , Zhao Y. Elevated serum IL-21  
levels in hantavirus-infected patients correlate with the severity of the  
disease // Inflammation. 2014. Vol. 37, N 4. P. 1078-1083.
25. Fan W., Liu X., Yue J. Determination of urine tumor necrosis factor, IL-  
6, IL-8, and serum IL-6 in patients with hemorrhagic fever with renal  
syndrome // Braz. J. Infect. Dis. 2012. Vol. 16, N 6. P. 527-530.
26. Billheden J., Boman J., Stegmayr B. et al. Glomerular basement  
membrane antibodies in hantavirus disease (Hemorrhagic fever with renal  
syndrome) // Clin. Nephrol. 1997. Vol. 48, N 3. P. 137-140.
27. Huang C., Jin B., Wang M. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome:  
relationship between pathogenesis and cellular immunity // J. Infect. Dis.  
1994. Vol. 169, N 4. P. 868-870.

28. Zhang Y., Zhang C., Zhuang R. et al. IL-33/ST2 correlates with severity of haemorrhagic fever with renal syndrome and regulates the inflammatory response in Hantaan virus-infected endothelial cells // PLoS Negl. Trop. Dis. 2015. Vol. 9, N 2. Article ID e 0003514.

29. Kaukiuer T., Leduc J., Krakauer H. Serum level of tumor nekrosis factor-alpha, interleukin-1 and interleukin-6 in hemorrhagic fever with renal syndrome // Viral Immunol. 1995. Vol. 8, N 2. P. 75-79.

30. Linderholm M., Ahlm C., Settergren B. Elevated plasma level of tumor necrosis factor (TNF)-alpha, soluble TNF-receptors, interleukin (IL)-6. and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome // J. Infect. Dis. 1996. Vol. 173, N 1. P. 38-43.

31. Polat C., Karataş A., Sözen M. et al. Optimization of ELISA and immunoblot methods for the detection of IgG antibodies against old world hantaviruses in wild rodents // Mikrobiyol. Bul. 2016. Vol. 50, N 2. P. 245-255.

32. Tsergouli K., Papa A. Immune response in Dobrava-Belgrade virus infections // Arch Virol. 2016. Vol. 161, N 12. P. 3413-3420.

33. Khaiboullina S.F., Martynova E.V., Khamidullina Z.L. et al. Upregulation of IFN- $\gamma$  and IL-12 is associated with a milder form of hantavirus hemorrhagic fever with renal syndrome // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2014. Vol. 33, N 12.

P. 2149-2156.

34. Pettersson L., Thunberg T., Rocklöv J. et al. Viral load and humoral immune response in association with disease severity in Puumala hantavirus-infected patients - implications for treatment // Clin. Microbiol. Infect. 2014. Vol. 20, N 3.

P. 235-241.

## **Глава 6. СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

*Л.А. Ибрагимова, Г.А. Мухетдинова, Н.Ш. Загидуллин*

В клинической картине ГЛПС со среднетяжелым и тяжелым течением постоянно присутствуют изменения сердечно-сосудистой системы, вызывающие серьезные расстройства кровообращения. Данной

проблеме посвящено немало исследований (Жарский С.Л., Сиротин Б.З.; Пименов Л.Т. и соавт.). Расстройства кровообращения, присутствующие при этом, обусловлены не только поражением сосудистой системы, но и изменениями со стороны сердечной мышцы. Повреждение сосудистой стенки и повышение сосудистой проницаемости приводят к определенным нарушениям в органах и системах. Деструктивный артериит и капиллярит обуславливают патогномоничную «плазморею в ткани» - проникновение из кровяного русла в окружающую межклеточную ткань части плазмы. Это в свою очередь вызывает значительное уменьшение объема циркулирующей плазмы и сгущение крови, которые наступают уже в раннем периоде ГЛПС.

При изучении данной проблемы авторы в предыдущих исследованиях оценивали клинические признаки поражения сердечнососудистой системы, электрокардиографические, гемодинамические показатели (Жарский С.Л., 2001). В работах указывалось, что начиная с доолигурического периода наблюдается отставание пульса от температуры тела и брадикардия. Характерным и постоянным симптомом для большинства пациентов является одышка. Часто больные предъявляют жалобы на колющие, неинтенсивные ноющие боли и «перебои» в области сердца, иногда регистрировалось значительное снижение артериального давления в доолигурическом периоде. У тяжелобольных может наблюдаться резкое падение систолического АД до 95-100 мм рт.ст., в отдельных случаях развивается острое нарушение сердечно-сосудистой деятельности по типу инфекционно-токсического шока (Пименов Л.Т., Дударев М.В., 2009). Отдельные авторы считают проявления гипотонии прогностически неблагоприятным признаком (Жарский С.Л., Мухаметзянов Ш.А.). Если в начале заболевания физикальное обследование не выявляло никаких отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы, то в олигоанурическом периоде появляется тенденция к повышению АД. У большинства больных определяются глухость сердечных тонов, расширение границ сердца, систолический шум на верхушке (Сиротин Б.З., 2005). Частота и выраженность этих проявлений находятся в соответствии с тяжестью течения и периодом болезни.

По данным некоторых отечественных и зарубежных исследователей, на ЭКГ больных ГЛПС регистрировались изменения интервала *ST*, снижение вольтажа зубцов, дистрофические очаговые изменения задней, боковой, переднеперегородочной области левого желудочка (Сиротин Б.З., 2005; Марунич Н.А., 2011). N.H. Kim и соавт. (2001) описывают случай желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades*

*de pointes*), ассоциированной с гипопитуитаризмом, у больного ГЛПС. Ряд исследователей отмечают нарушение атриовентрикулярной проводимости, блокаду правой ножки пучка Гиса, нарушение внутрижелудочковой проводимости (Puljiz I. et al., 2005). В.А. Фигурнов и соавт. (2008) при тяжелом течении ГЛПС наблюдали инфарктоподобные изменения ЭКГ.

S. Makela и соавт. (2009) исследовали частоту, тяжесть и исход сердечной патологии у пациентов с острой Пуумала-инфекцией. Изменения на ЭКГ обнаружены у 57% больных. У 6 из 70 пациентов на эхокардиографии выявлены нарушения сократительной способности левого желудочка, у 1 пациента - незначительный перикардит. Плазменные уровни тропонина I во всех случаях были в норме. В период реконвалесценции через 12 мес все изменения вернулись к норме.

Оценивая состояние сердечно-сосудистой системы больных ГЛПС в целом, нарушения со стороны сердечной мышцы нельзя рассматривать в отдельности. Поэтому изучение недостаточно освещенных гемодинамических нарушений у больных ГЛПС представляет несомненный интерес. В связи с тем что между сердечно-сосудистой и дыхательной системами существует тесная функциональная взаимосвязь, состояние внутрисердечной и легочной гемодинамики приобретает особое значение, так как нарушения кровообращения могут влиять на течение и исход ГЛПС. Немаловажное значение, на наш взгляд, имеет одновременное исследование центральной и легочной гемодинамики, начиная с раннего доолигурического периода, с применением современных неинвазивных быстровыполнимых методов (эхокардиография, легочная реография, грудная реография).

Под нашим наблюдением (Ибрагимова Л.А., 2002) находились 192 больных ГЛПС, среди них 156 (81%) мужчин и 36 (19%) женщин. Возраст обследованных пациентов в 80% случаев не превышал 50 лет. Диагноз был выставлен на основании характерной клинической картины, эпидемиологического анамнеза, данных лабораторных исследований и верифицировался методом флюоресцирующих антител с определением титра антител к вирусу ГЛПС в парных сыворотках. В зависимости от клинических признаков нами выделены 3 формы заболевания: тяжелая, в которую вошел 61 (32%) больной, средне-тяжелая - 108 (56%), легкая - 23 (12%). Согласно классификации, выделено 4 периода: доолигурический, олигурический, полиурический и период реконвалесценции или восстановленного диуреза. Обследование больных заключалось в

тщательном изучении жалоб, данных общеклинического обследования, включающего общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи и функциональное исследование почек, ЭКГ, реографию легочной артерии, кардиоинтервалографию, тетраполярную грудную реографию.

Клиническая характеристика больных легкой формой заболевания (23 пациента) отличалась тем, что болезнь протекала без осложнений, но все больные имели четкий эпидемиологический анамнез, и диагноз был подтвержден методом флюоресцирующих антител. В группу больных ГЛПС со среднетяжелой формой заболевания вошли 108 больных с такими симптомами, как жажда, ноющие боли, «перебои» в области сердца, боли в животе, пояснице, характерные для доолигурического периода. Лихорадка у обследуемых больных сохранялась в течение 5-11 дней. Снижение артериального давления наблюдалось у 55 (50,9%) больных. К окончанию олигурического периода АД постепенно возрастало. Анализ динамики АД показал, что частота и уровень гипотензии зависят от тяжести течения заболевания. С появлением ОПН уровень артериального давления повышался. По результатам исследований ЭКГ в ранние сроки заболевания у 84 (43,7%) больных определялись признаки перегрузки правых отделов сердца и отклонение электрической оси сердца вправо. Главной особенностью клинической картины тяжелой формы ГЛПС (обследован 61 больной в возрасте от 15 до 65 лет) было наличие грозных осложнений: острая почечная недостаточность (10,3%), инфекционно-токсический шок (30,9%), кровотечения (18,9%), отек легких (1,2%), пневмония (2,9%), гидроперикард (4,1%).

Нами изучалось состояние центральной, внутрисердечной и легочной гемодинамики у больных ГЛПС с различной степенью тяжести на фоне общепринятой лекарственной терапии. Показатели центральной гемодинамики свидетельствовали о том, что у больных ГЛПС легкой формой уменьшение показателей оказалось недостоверным. Значения систолического и ударного индекса существенно не отличались от показателей у здоровых лиц ( $p > 0,05$ ). Общее периферическое сопротивление (ОПС) и удельное периферическое сопротивление были значимо выше контрольных величин ( $p < 0,05$ ), а к периоду полиурии наблюдалось восстановление ОПС и удельного периферического сопротивления до нормы ( $p > 0,05$ ). Минутный объем как показатель сердечного выброса в олигурическом периоде был достоверно ниже контрольных величин ( $p < 0,05$ ), в период полиурии он восстановился почти до нормы ( $p > 0,05$ ) и увеличился в период восстановленного диуреза на фоне снижения АД и тахикардии. Существенных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у

больных легкой формы ГЛПС не выявлено. Показатели центральной гемодинамики у больных со среднетяжелым течением существенно уменьшились на всем протяжении заболевания. При этом максимальное снижение ударного объема (УО) наблюдалось в олигурическом периоде ГЛПС, составляя в среднем  $50,6 \pm 1,2$  мл ( $p < 0,01$ ) у здоровых лиц. В полиурическом периоде УО медленно нарастал, но нормы не достигал ( $p < 0,01$ ) и вплоть до периода восстановленного диуреза оставался пониженным ( $53,3 \pm 1,2$  мл,  $p < 0,1$ ). Снижение УО сопровождалось увеличением ОПС; данный показатель как в полиурическом, так и в период восстановленного диуреза имел тенденцию к снижению, оставаясь в достоверном различии со здоровыми ( $p < 0,01$ ). У больных со среднетяжелым течением изменились показатели фракции выброса ФВ и УО, снизилась сократительная способность миокарда. Фракция выброса в олигурическом периоде составила  $47 \pm 1,8\%$ , что значительно ниже нормы. В период полиурии происходит незначительное увеличение фракции выброса ( $53 \pm 1,6\%$ ), и в период восстановленного диуреза сохраняются сниженными показатели УО  $44,0 \pm 1,7$  против  $58,1 \pm 1,6$  см<sup>3</sup>.

Анализируя состояние внутрисердечной гемодинамики у больных тяжелой формой ГЛПС можно отметить, что ее показатели оставались сниженными вплоть до выписки из стационара, то есть сохранялись различия в сравнении со здоровыми ( $p < 0,05$ ). Использование метода двухмерной и доплерэхокардиографии, реографии легочной артерии позволило нам выявить развитие синдрома легочной гипертензии и

перегрузки правых отделов сердца у больных тяжелой формой ГЛПС. В группе тяжелых больных в олигурическом периоде реография легочной артерии имела «одногорбую» форму, что указывало на признаки легочной гипертензии и напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов гемодинамики. На реограмме легочной артерии зарегистрировано уменьшение реографического и диастолического индексов, увеличение периода напряжения, укорочение времени изгнания, увеличение продолжительности интервала Q-a, уменьшение времени быстрого и медленного наполнения по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ).

По данным эхокардиографии выявлены косвенные признаки легочной гипертензии: горизонтальное движение задней створки легочной артерии в диастолу, уменьшение амплитуды волны а, раннее открытие и частичное закрытие клапана в систолу, а также дилатация правых отделов сердца. Увеличение систолического давления в легочной артерии представлено перегрузкой давления, установлено наличие регургитационного потока через клапаны

легочной артерии, увеличение трансклапанного градиента; при этом систолическое давление в легочной артерии возросло, значимо превышая контрольные значения. В полиурическом периоде у 24,2% больных тяжелой формой ГЛПС отмечено улучшение гемодинамических показателей малого круга кровообращения, а также фазово-временных показателей систолы правого желудочка: уменьшение времени изгнания на 15%.

Полученные нами результаты эхокардиографического обследования больных ГЛПС тяжелой степени по периодам заболевания свидетельствуют о перегрузке сердца объемом и давлением, а также о снижении сократительной способности миокарда в олигурическом периоде. Применение метода двумерной эхокардиографии и доплер-эхокардиографии одновременно с реографией легочной артерии дало нам возможность выявить синдром легочной гипертензии и перегрузку правых отделов сердца у больных ГЛПС с тяжелым течением.

### **КОЛИЧЕСТВЕННО-КАЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ. ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ С ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИЕЙ**

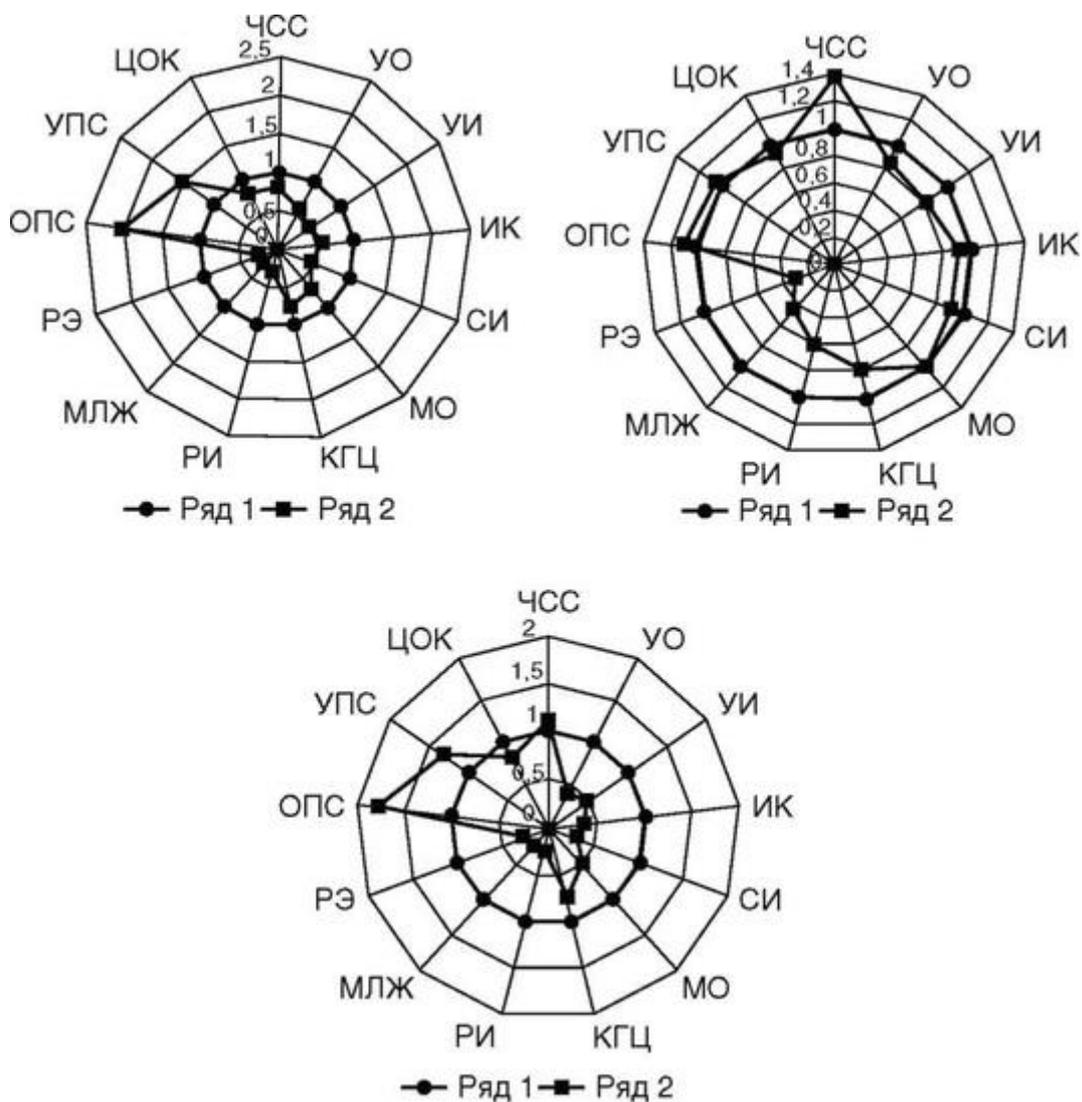
Изучение центральной гемодинамики у больных ГЛПС в различные периоды заболевания показало, что она меняется различным образом на протяжении болезни в зависимости от периода и степени тяжести. Характер и механизм изменений гемодинамических параметров может быть различным. Для оценки соотношения основных гемодинамических сдвигов у больных ГЛПС в разные периоды нами составлен так называемый гемодинамический портрет. У больных легкой формой заболевания в олигурическом периоде выявилось статистически значимое снижение ударного объема, который в динамике заболевания имел тенденцию к увеличению. ОПС и удельное периферическое сопротивление в олигурическом периоде было достоверно выше контрольных величин ( $p < 0,01$ ), к концу второго периода наблюдалось восстановление ОПС и удельного периферического сопротивления до нормы ( $p < 0,05$ ). Минутный объем как показатель сердечного выброса в олигурическом периоде был достоверно ниже контрольных величин, а в период полиурии наблюдалось восстановление данного показателя почти до нормы.

На рис. 6.1 представлены основные показатели центральной гемодинамики у больных ГЛПС с тяжелой формой заболевания. Как видно из данного рисунка, у больных отмечены довольно низкие

показатели центральной гемодинамики на фоне повышенного ОПС и удельного периферического сопротивления. Олигурический и период восстановленного диуреза характеризовались гипокинетическим типом кровообращения, полиурический период - гиперкинетическим. Наличие выраженных гемодинамических сдвигов в олигурическом периоде и дальнейшая замедленная динамика свидетельствуют о нарушении сократительной функции миокарда.

Наиболее информативным методом диагностического исследования, на наш взгляд, является оценка гемодинамической системы в целом, с включением основных параметров центральной и внутри-сердечной гемодинамики. При обработке различных параметров учитывали факторы продолжительности и степени тяжести заболевания. При этом больные условно были разделены на 3 группы: легкое течение - 1-я группа; среднетяжелое - 2-я группа и тяжелое - 3-я группа. Рассматривалась динамика следующих показателей: число сердечных сокращений по периодам, ударного, систолического объема, минутного объема, циркулирующего объема крови.

При рассмотрении такого показателя, как число сердечных сокращений, было установлено, что влияние фактора периода составило 20%; фактора тяжести (F) - 4,6 при  $p < 0,001$ . Выяснилось, что на показатель в большей степени влияют период и сочетание факторов. Для каждого состояния степени тяжести есть специфическая дина-



**Рис. 6.1.** Основные показатели центральной гемодинамики у больных тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом

мика частоты сердечных сокращений по периодам. В группе с легким течением влияние фактора периода на частоту сердечных сокращений очень сильное, равное 59,8%;  $F=27,5$  ( $p<0,001$ ). В группе со средней степенью тяжести влияние фактора периода на динамику частоты сердечных сокращений незначительно:  $F=0,75$  ( $p>0,47$ ) (в олигурическом периоде - очень высокий индивидуальный разброс). В группе с тяжелым течением влияние фактора периода на частоту сердечных сокращений существенно: 32%,  $F=12,5$  ( $p<0,001$ ). Подъем и снижение статистически достоверны. Результаты анализа УО показали, что влияние сочетания фактора периода и тяжести не обнаруживается ( $F=0,28$ ,  $p>0,88$ ). Все три группы различаются уровнем УО. Влияние фактора периода 19%,  $F=28,7$  ( $p<0,001$ ). Влияние фактора тяжести на уровень УО - 41%, периода  $F - 61,4$ . Значительно влияние и тяжести, и периода на динамику

систолического индекса: по тяжести, по периоду. В группе с легким течением влияние фактора периода - 31%; по тяжести - 8,2 ( $p < 0,002$ ). Первоначальное повышение систолического индекса и снижение не достоверны, в группе со среднетяжелым течением влияние фактора периода 24%,  $F=4,3$  ( $p < 0,03$ ) (достоверный подъем и неопределенный спуск). Значимое влияние тяжести и периода установлено при анализе минутного объема. Обнаружена специфика течения по тяжести. Математико-статистический и многомерный анализ показателей внутрисердечной гемодинамики выявил следующее: динамика конечно-систолического и конечно-диастолического размера во всех трех группах не различается, то есть различия по тяжести незначимы. Полученные данные демонстрируют тенденцию к подъему конечно-диастолического размера во II периоде (полиурический) и стабилизацию его на этом уровне.

Ряд функциональных параметров, рассчитанных на основе измерения определенного количества показателей, статистически достоверно связанных друг с другом, позволяет разработать логико-информационную модель определения типа кровообращения и количественной оценки состояния центральной гемодинамики у больных ГЛПС в разные периоды заболевания. В работах по изучению состояния сердечно-сосудистой системы обычно исследовались отдельные показатели центральной гемодинамики. Однако наиболее информативным методом исследования, на наш взгляд, является оценка целостной гемодинамической реакции, включающей основные показатели функционирования сердечно-сосудистой системы и взаимодействие при формировании конечных состояний кардиоваскулярной системы. В данной работе нами была исследована связь основных измеряемых параметров сердечно-сосудистой системы с такими характеристиками работы сердца, как минутный объем крови, ударный объем, систолический и ударный индексы, общее и удельное периферическое сопротивление и др.

Для определения типа кровообращения и прогнозирования состояния центральной гемодинамики нами разработана логико-информационная модель, которая приобретает особое значение для прогнозирования недостаточности кровообращения, выявления скрытой недостаточности кровообращения. В олигурическом периоде нарушение гемодинамики соответствует гипокинетическому синдрому: уменьшение параметров, характеризующих сократительную способность миокарда (УО, минутный объем, систолический индекс, ударный индекс) и ОПС. В полиурическом периоде характерно появление гиперкинетического синдрома. Величины УО, минутный объем, систолический индекс, ударный индекс повышаются, ОПС,

напротив, снижается. В период восстановленного диуреза гиперкинетический тип кровообращения у среднетяжелых и тяжелых больных трансформировался в гипокинетический тип. Нередко параметры центральной гемодинамики были далеки от «центра» и находились в промежуточном положении. В таком случае тип кровообращения может быть неопределенным. В наших исследованиях у 14% больных со среднетяжелой формой ГЛПС в олигурическом периоде выявлен тип кровообращения, который мы оценили как промежуточный. Отрицательная динамика показателей функционального состояния левого желудочка у больных тяжелой формой ГЛПС в олигурическом периоде свидетельствует о развитии скрытой сердечной недостаточности, так как в первые дни госпитализации у этой категории пациентов ОПС было достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). Внутрисердечная гемодинамика у больных со среднетяжелой формой ГЛПС в олигурическом периоде изменялась в отношении фракции выброса и УО, они были ниже контроля ( $p < 0,05$ ) у больных тяжелым течением ГЛПС в олигурическом периоде, что свидетельствует о нарушении сократительной и насосной функции миокарда левого желудочка.

Моделирование состояния гемодинамики приобретает особое значение для прогнозирования недостаточности кровообращения. Проведенные исследования с применением логико-информационной модели позволили нам высказать предположение о том, что если у больных с тяжелой формой ГЛПС показатели центральной гемодинамики ниже значений олигурического периода на 8% (соответствующих гипокинетическому типу кровообращения), заложенных в информационной базе данных, то у данной группы больных может формироваться скрытая недостаточность кровообращения.

Логико-информационная модель перспективна для оценки состояния центральной гемодинамики у больных ГЛПС. В разные периоды заболевания у пациентов с ГЛПС выявлены различные типы нарушения центральной гемодинамики. У 52% больных среднетяжелой и 33% тяжелой формой обнаружен гиперкинетический тип кровообращения, в основном в полиурическом периоде, обусловленный значительным венозным притоком. Вместе с тем адекватного компенсаторного повышения контрактильности левого желудочка не выявлено, что, по-видимому, свидетельствует о значительном напряжении адаптационных механизмов и об истощении функциональных резервов миокарда. Гипокинетический тип кровообращения у больных с тяжелым течением ГЛПС характеризовался сниженными показателями центральной

гемодинамики на фоне повышенного ОПС и удельного периферического сопротивления. Низкое значение систолического индекса обусловлено малым ударным выбросом вследствие нарушения сократительной функции миокарда левого желудочка.

Ценность модельного подхода для клиницистов состоит прежде всего в возможности анализа с помощью вычислительного эксперимента - выбрать оптимальную диагностическую тактику. Целесообразно внедрение в клиническую практику методов прогнозирования состояния больных, основанных на компьютерных моделях сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем неременным условием применения этой модели является максимально возможное соответствие определенной гемодинамики конкретному пациенту.

Оценка состояния вегетативной нервной системы - ее симпатического и парасимпатического отделов у больных ГЛПС - нами проведена с целью изучения нейровегетативных реакций сердечно-сосудистой системы, так как вегетативные расстройства предшествуют развитию гемодинамических нарушений. Как известно, симпатический отдел обеспечивает адаптацию организма к изменяющимся условиям существования, а парасимпатический - способствует восстановлению нарушенного равновесия. При оценке состояния вегетативной нервной системы у лиц контрольной группы ( $n=30$ ) исходный вегетативный тонус с признаками симпатикотонии установлен в 22% случаях, пара-симпатикотонии - в 26%, вегетативное равновесие отмечалось в 52% случаев. По количественным показателям состояние регуляторных механизмов сердечной деятельности у лиц контрольной группы квалифицировалось нами как ненапряженное (состояние нормы).

Комплексная оценка функционального состояния вегетативной нервной системы включала результаты исходного вегетативного тонуса и реактивности. Динамическое исследование вегетативной нервной системы позволило нам получить представление об исходном вегетативном тонусе и вегетативной реактивности, которые обуславливаются состоянием этого важнейшего отдела нервной системы (над- и подсегментарный).

Исследования вегетативного регулирования оценивали по данным кардиоинтервалографии, при этом рассчитывали ряд показателей, позволяющих дать количественную оценку вегетативного тонуса: моду ( $M_0$ , с), вариационный размах (ВР, с), амплитуду моды ( $AM_0$ , %). Кроме того, вычисляли производные показатели: индекс вегетативного равновесия, индекс напряжения регуляторных систем (ИН, у.е.). Индекс вариационного размаха отражает степень

вариабельности значений кардиоинтервалов и характеризует активность вагусной регуляции ритмов сердца.

Клинические проявления вегетативной дисфункции у больных ГЛПС отличались большим разнообразием. Жалобы в основном предъявлялись астеноневротического, церебрального и кардиального характера: боли в области сердца, учащенное сердцебиение, общая слабость, озноб, светобоязнь, заторможенность, бессонница либо сонливость. Цереброспастический синдром (головная боль, шум в ушах, головокружение) регистрировался у 78,2% больных. У 35,3% пациентов отмечены жалобы, характерные для системы пищеварения (боли в эпигастрии, тошнота, рвота), у 12% больных появились синдромы со стороны органов дыхания (сухой кашель, одышка, удушье). Боли в мышцах и суставах испытывали 3,3%. Чем более выражена была вегетативная симптоматика, тем тяжелее течение ГЛПС. Проведенный корреляционный анализ выявил связь между изменениями центральной гемодинамики и количеством вегетативных жалоб у больных тяжелой и среднетяжелой формой заболевания ( $r=0,35$ ), в то время как у больных легкой формой корреляционная связь была отрицательной ( $r=0,15$ ). Исходный вегетативный тонус у больных ГЛПС характеризуется преобладанием парасимпатического влияния (62%) перед симпатическим - (8,5%) и вегетативным равновесием - 5,3% случаев. В олигурическом периоде у больных среднетяжелым и тяжелым течением заболевания преобладает парасимпатический тонус вегетативной реактивности, на что указывают показатели центральной гемодинамики (минутный объем, УО, систолический индекс, ударный индекс, ОПС), которые характеризуются гипокинетическим типом. В полиурический период у больных среднетяжелым и тяжелым течением заболевания происходили изменения в функционировании вегетативной нервной системы: отмечалось реактивное напряжение симпатического отдела на фоне ослабления парасимпатического звена, возрастала частота выявления гиперсимпатической реактивности. При этом достоверно уменьшались  $M_0$  ( $p<0,01$ ) и вариационный размах ( $p<0,02$ ), увеличились амплитуда моды  $AM_0$  ( $p<0,01$ ) и индекс напряжения регуляторных систем ( $p<0,01$ ). Вместе с тем показатели центральной гемодинамики соответствовали гиперкинетическому типу кровообращения: достоверно увеличились минутный объем, УО, систолический индекс, ударный индекс ( $p<0,01$ ), уменьшилось ОПС ( $p<0,01$ ). Нами выявлена определенная зависимость гемодинамических параметров от состояния вегетативного тонуса. У

больных среднетяжелым и тяжелым течением имелась прямая корреляционная зависимость между величинами УО и индексом напряжения регуляторных систем ( $r=+0,58$ ) и обратная - с АМо ( $r=-0,32$ ). Полученные данные свидетельствуют о функциональной неполноценности вегетативной нервной системы у больных среднетяжелым и тяжелым течением болезни и наличии нарушений в компенсаторно-приспособительных механизмах вегетативной нервной системы в результате воздействия неблагоприятных факторов, которые в свою очередь могут привести к вегетативным расстройствам.

Комплексное изучение состояния центральной, внутрисердечной, легочной гемодинамики и их взаимозависимость с нейровегетативной регуляцией при ГЛПС дают возможность комплексной оценки синдрома гемодинамических нарушений, выявлению его особенностей, зависящих от тяжести и периода заболевания. Стандартный метод математико-статистического анализа с применением факторного анализа, представляющего «метод построения гипотез», дает возможность определять компенсаторные возможности системы кровообращения. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы показала, что клиническое выздоровление лиц с тяжелой формой ГЛПС не сопровождается нормализацией всех показателей центральной, внутрисердечной и легочной гемодинамики. Поэтому выявленные гемодинамические сдвиги у больных ГЛПС свидетельствуют о необходимости длительного диспансерного наблюдения за переболевшими в амбулаторных условиях.

## **ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ СЕРДЕЧНЫХ БИОМАРКЕРОВ**

Проведение различных манипуляций, транспортировка больного - нередкая причина неблагоприятных исходов при ГЛПС. Строгий постельный режим в начальном, олигурическом и полиурическом периодах заболевания ограничивает применение инструментальных методов диагностики, в связи с чем особую актуальность приобретают современные методы оценки поражения органов и систем с применением сывороточных биомаркеров.

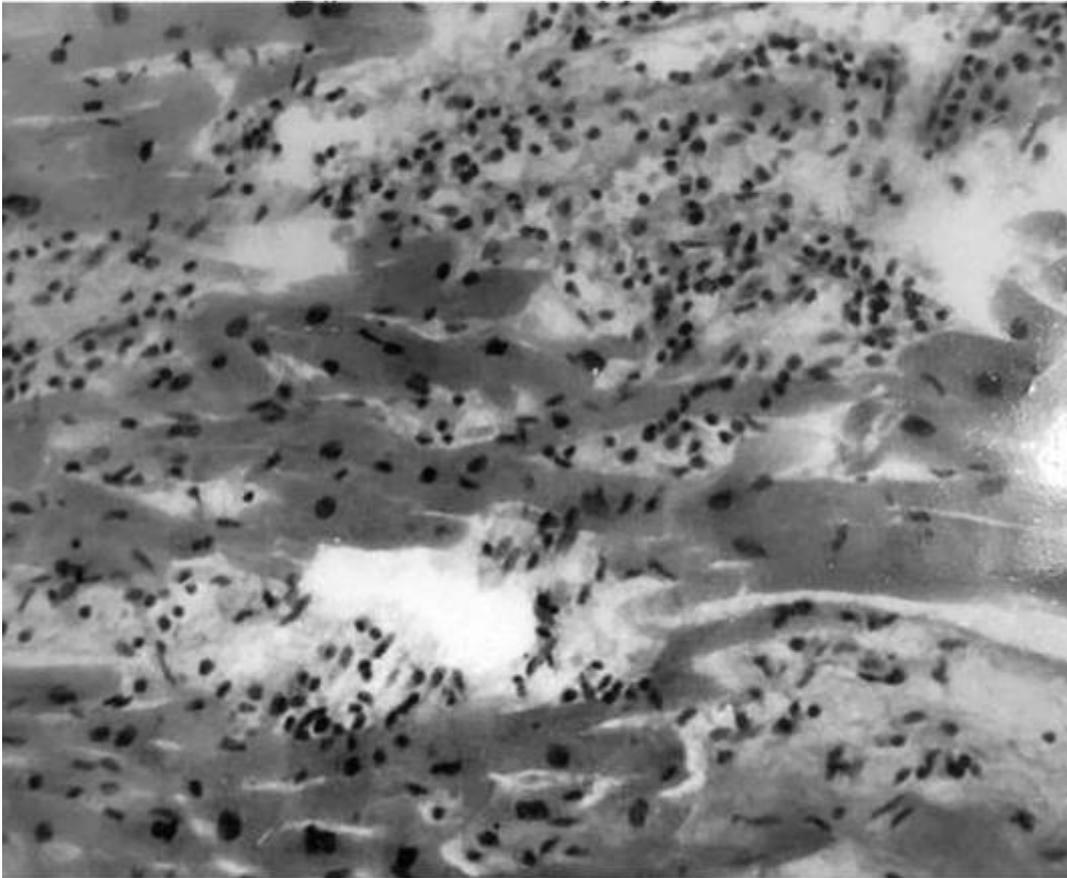
В современной лабораторной практике для оценки повреждения миокарда широко применяется определение тропонинов (Т и I). Повышение концентрации тропонинов в сыворотке крови наблюдается не только при острой коронарной патологии, но и при поражении сердечной мышцы другого генеза (миокардиты, травма). В отличие от тропонина Т, уровень тропонина I не повышается у больных почечной недостаточностью, при массивных повреждениях и заболеваниях

мышц. В иностранной литературе по изучению уровня тропонинов при ГЛПС, как указывалось выше, S. Makela и соавт. (2009) отмечают, что у пациентов с ГЛПС, даже при обнаружении ЭКГ-изменений и нарушении сократительной способности левого желудочка, плазменные уровни тропонина I во всех случаях были в норме. В отечественной литературе данный вопрос не представлен.

Нами (Мухетдинова Г.А. и др., 2013) был исследован уровень сывороточного тропонина I по периодам заболевания у 24 пациентов: 12 - со среднетяжелой и 12 - с тяжелой формами ГЛПС, имевших на ЭКГ в динамике депрессию сегмента *ST* и/или отрицательные зубцы *T*.

Показатели кардиоспецифического тропонина I в начальном периоде у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС были сопоставимы. В олигурическом периоде наблюдалось повышение уровня тропонина более чем в 2 раза в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) и с исходными значениями. Несмотря на столь существенное повышение, медианы в обеих группах расположены в пределах нормальных значений. Мы обратили внимание на единичные случаи максимальных значений тропонина I в обеих группах. У одного пациента со среднетяжелой (мужчина, 39 лет) и одного пациента с тяжелой (мужчина, 31 год) формами ГЛПС изучаемый показатель в олигурический период составил 0,2 и 0,35 нг/мл соответственно (по данным инструкции фирмы-производителя, повышение  $> 0,2$  нг/мл характерно для инфаркта миокарда). Данные изменения наблюдались на фоне регистрируемых на ЭКГ выраженных нарушений реполяризации в виде глубоких отрицательных зубцов *T* в двух и более грудных отведениях, повышении уровней трансами-наз, креатинина, при отсутствии типичного ангинозного болевого синдрома. Более того, у обоих пациентов в олигурический период сохранялась склонность к тахикардии, что нетипично для ГЛПС. В обеих клинических ситуациях проводилась дифференциальная диагностика между развитием: 1 - инфаркта миокарда без зубца Q; 2 - миокардита на фоне основного заболевания (вирусный, уремический). Отсутствие типичного ангинозного синдрома, зон нарушения локальной сократимости по данным эхокардиографии, положительная динамика ЭКГ на фоне общей динамики заболевания позволили считать, что изменения уровня тропонина I обусловлены развитием миокардита.

В полиурическом периоде изучаемый показатель в обеих группах сопоставим с контрольным значением.



*Рис. 6.2. Сердце. Экссудативный миокардит. Мелкоточечные кровоизлияния (из личного архива проф. Р.М. Фазлыевой)*

**Натрийуретические пептиды** в настоящее время широко используются в качестве биологических маркеров при диагностике сердечной недостаточности различного генеза. В последние годы особое внимание привлечено к изучению биологически неактивного N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, в том числе при различных вариантах легочной гипертензии.

В связи с тем что при ГЛПС происходят существенные изменения гемодинамики, электролитного баланса, у части пациентов наблюдается дисфункция кардиореспираторной системы, мы исследовали концентрацию N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у 88 пациентов с ГЛПС в зависимости от формы и периода заболевания, состояния гемодинамики, уровня натрия в сыворотке крови и функции почек.

В начальном периоде у группы пациентов легкой формой ГЛПС, несмотря на большой диапазон изменений концентрации NT-proBNP, медиана изучаемого показателя была сопоставима с контрольным значением. В олигурическом периоде в этой группе отмечено статистически значимое ( $p_k=0,004$ ) превышение контрольного

значения почти в 2 раза. В полиурическом периоде на фоне снижения максимального значения и верхнего квартиля концентрации NT-proBNP медиана показателя была сопоставима с олигурическим периодом и достоверно превышала контрольное значение. Более выраженные и статистически высокозначимые изменения концентрации NT-proBNP наблюдались при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС. Медианы в обеих группах уже в начальном периоде в 10 раз превышали контрольное значение и в 6 раз показатель в группе легкой формой заболевания. В олигурическом периоде регистрировался еще больший рост концентрации пропептида в обеих группах. В полиурическом периоде наблюдалось заметное снижение показателя в сравнении с олигурическим периодом, однако медианы концентрации NT-proBNP в обеих группах превышали не только контрольное значение, но и аналогичный показатель при легкой форме заболевания. Несмотря на то что различия по изучаемому пропептиду между группами среднетяжелой и тяжелой форм ГЛПС по периодам практически отсутствовали, нормализация показателя при тяжелой форме заболевания происходила медленнее. Полученные результаты, вероятно, объясняются тем, что основной путь выведения NT-proBNP - почки, функция которых существенно страдает при среднетяжелой и, особенно, тяжелой форме ГЛПС, а восстановление функции почек при тяжелой форме ГЛПС происходит на протяжении более длительного периода времени.

При исследовании корреляции между концентрацией NT-proBNP и систолическим АД выявлена отрицательная связь средней силы у больных среднетяжелой формой ГЛПС в начальном ( $\rho=-0,632$ ;  $p=0,001$ ) и олигурическом ( $\rho=-0,499$ ;  $p=0,005$ ) периодах, а также у больных тяжелой формой в начальном периоде ( $\rho=-0,459$ ;  $p=0,011$ ). Учитывая физиологическое предназначение натрийуретических пептидов в регуляции АД, можно высказать предположение о патогенетической роли повышенного уровня NT-proBNP в развитии гипотензии при ГЛПС. При проведении корреляций между NT-proBNP и сывороточным креатинином выявлены положительные корреляционные связи при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания в начальном ( $\rho=0,523$ ;  $p=0,003$  и  $\rho=0,568$ ;  $p=0,027$  соответственно) и олигурическом ( $\rho=0,637$ ;  $p=0,001$  и  $\rho=0,722$ ;  $p=0,002$  соответственно) периодах. Усиление связи в олигурическом периоде, особенно при тяжелом течении заболевания, безусловно, отражает зависимость показателя от функции почек. В полиурическом периоде при тяжелой форме ГЛПС имеет место прямая связь средней силы ( $\rho=0,521$ ;  $p=0,047$ ).

Обратные корреляции обнаружены при изучении зависимости между NT-проBNP и содержанием натрия в сыворотке крови. Сила связи в начальном периоде при среднетяжелой ( $\rho=-0,633$ ;  $p=0,015$ ) и особенно тяжелой ( $\rho=-0,746$ ;  $p=0,003$ ) формах заболевания наглядно демонстрирует, что снижение натрия в крови стимулирует секрецию пропептида. Наблюдаемое некоторое ослабление связи в олигурическом периоде при среднетяжелом ( $\rho=-0,582$ ;  $p=0,069$ ) и тяжелом ( $\rho=-0,540$ ;  $p=0,038$ ) течении вкупе с рассмотренной выше зависимостью от уровня креатинина свидетельствует, что в олигурическом периоде дальнейшее повышение концентрации NT-проBNP может быть обусловлено нарушением его экскреции. В полиурическом периоде статистически значимых корреляций не выявлено.

Обратные корреляции обнаружены при изучении зависимости между NT-проBNP и показателем диастолической функции миокарда (E/A) как в олигурическом ( $\rho=-0,489$ ;  $p=0,003$ ), так и в полиурическом ( $\rho=-0,429$ ;  $p=0,011$ ) периодах. В данном случае сила связи в олигурическом периоде слабее других указанных выше взаимосвязей, но статистически значимая корреляция между показателями в полиурическом периоде, на наш взгляд, представляет интерес как в диагностическом, так и прогностическом плане.

Выявленное нами значительное повышение NT-проBNP у пациентов с ГЛПС характеризует возможное патофизиологическое влияние данного пропептида на состояние гемодинамики в остром периоде заболевания. Более того, динамическое исследование данного показателя, учитывая его значение в доклинической диагностике сердечной недостаточности, вероятно, позволит контролировать течение периода реконвалесценции у переболевших ГЛПС.

Таким образом, суммируя полученные в настоящей главе результаты, можно сделать заключение, что патология сердца при ГЛПС обусловлена влиянием многих факторов (вирусного воздействия, электролитных нарушений, состояния гемодинамики, нарушения функции почек, поражения легких).

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Исламова Л.Ю., Орлова Д.И. и др. Диагностическое значение определения мозгового натрийуретического про-пептида у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Клин. лаб. диагностика. 2012. № 6. С. 25-27.

2. Евсеев А.Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Хабаровск:

Омега-Пресс, 2010. 293 с.

3. Ибрагимова Л.А. Особенности гемодинамики и реологии крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед.

наук. Уфа. 2003. 42 с.

4. Ибрагимова Л.А. Взаимосвязь клинико-гемодинамических показателей и агрегационных свойств эритроцитов у больных ГЛПС // Клиническая физиология кровообращения. 2006. № 1. С. 63-68.

5. Ибрагимова Л.А., Фазлыева Р.М. Сравнительная оценка показателей центральной гемодинамики и взаимосвязь гемодинамических изменений с вегетативной регуляцией у больных ГЛПС // Мед. вестн. Башкортостана. 2008. Т. 3, № 2. С. 50-56.

6. Исмагилова Р.М. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2001. 22 с.

7. Мухетдинова Г.А. Клинико-патогенетические особенности поражения легких и сердца у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 205 с.

8. Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Казихинуров А.А. Использование современных биомаркеров в оценке дисфункции кардиореспираторной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Современ. пробл. науки и образования. 2011. № 5. С. 10.

9. Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Фазлыев М.М. Кардиопульмональный синдром при хантавирусной инфекции (обзор литературы) // Воен.-мед.

журн. 2012. Т. 333, № 6. С. 47-51.

10. Пименов Л.Т., Дударев М.В., Эшмаков С.В. Клинико-функциональная характеристика состояния сердца при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Клиническая медицина. 2002. №10. С. 28-31.

11. Сиротин Б.З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Хабаровск, 2005. 194 с.

12. Puljiz I., Kuzman I., Markotic A. et al. Electrocardiographic changes in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome // Scand. J. Infect. Dis. 2005. Vol. 37, N 8.

P. 594-598.

13. Makela S., Kokkonen L., Ala-Houhala I. et al. More than half of the patients with acute Puumala hantavirus infection have abnormal cardiac findings // Scand. J. Infect. Dis. 2009. Vol. 41, N 1. P. 57-62.

14. Lachkar S., Abboud P., Gargala G. et al. Troponin dosage in a patient with asymptomatic myocarditis due to trichinellosis // Rev. Med. Interne. 2008. Vol. 29, N 3. P. 246-248.

15. Mauritz G.J., Rizopoulos D., Groepenhoff H. et al. Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension // Am. J. Cardiol. 2011. Vol. 108, N 11.

P. 1645-1650.

## **Глава 7. ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

*Г.А. Мухетдинова*

При изучении ГЛПС довольно долго существовала точка зрения, что «в клинической картине ГЛПС патология органов дыхания не занимает большого места, в отличие от поражения других органов и систем» (Сиротин Б.З., 1994). Если между морфологическими и клиническими проявлениями поражения почек имеется довольно отчетливый параллелизм, то при более значительных морфологических изменениях в бронхолегочной системе клинические проявления со стороны органов дыхания у погибших были не столь выражены, и на фоне поражения других органов и систем они менее заметны.

В ранних исследованиях ГЛПС нарушения со стороны легких клиницистами признавались вторичными, обусловленными наличием у больных ОПН, сопутствующей патологии сердца, неконтролируемым введением растворов или присоединением бактериальной инфекции (Сиротин Б.З., 1994; Фазлыева Р.М. и др., 1995; Рощупкин В.И., Суздальцев А.А., 1995).

В патогенезе ГЛПС ведущее значение имеют поражение эндотелия сосудов и повышение сосудистой проницаемости, что, безусловно, отражается на состоянии всех органов и систем. В первую очередь это касается патологии органов дыхания. Если при дальневосточном варианте ГЛПС респираторный синдром был описан исследователями (Иванис В.А., 2003; Слонова Р.А. и др., 2006; Убоженко И.В. и др., 2009), то описание поражения органов дыхания у больных ГЛПС на европейской территории носило единичный характер и трактовалось авторами по-разному (Сарксян Д.С. и др., 2007; Launay D. et al., 2003). Иными словами, вопросы о характере поражения легких, нозологической интерпретации выявленных изменений у больных так называемым *европейским* вариантом ГЛПС оставались нерешенными.

Обозначенные нами проблемы приобрели особый интерес в аспекте открытия другой клинической формы хантавирусной инфекции - хантавирусного пульмонального синдрома, регистрируемого с 1993 г. в странах Северной и Южной Америки. Его возбудителями признаны серотипы хантавируса Син-Номбре, Андес, Нью-Йорк. В отличие от ГЛПС, в клинической картине хантавирусного пульмонального синдрома ведущим является тяжелое поражение легких (интерстициальная пневмония), в 40-50% случаев заканчивающееся летальным исходом (Lee H.W., 2003; Khan A., 2003; Colby T.V. et al., 2008). Возможно, открытие в 1993 г. хантавирусного пульмонального синдрома способствовало появлению нового направления в изучении ГЛПС.

Интересные клинические наблюдения представлены M. Linderholm и соавт. (1997). У 13 пациентов с ГЛПС были обследованы функции легких и сердца. Отмечены возрастание оксида углерода и снижение сатурации кислорода у 4 пациентов, интерстициальная инфильтрация и плевральный выпот у 3 пациентов. Авторы полагают, что легочная дисфункция при ГЛПС объясняется альвеолярно-капиллярным повреждением, подобно изменениям легких при хантавирусном пульмональном синдроме.

D. Launay и соавт. (2003) сообщили о пациенте с острой дыхательной недостаточностью, билатеральными альвеолярными инфильтратами и ОПН с положительными серологическими тестами к вирусу *Puumala*, на основании чего предположили наличие легочно-почечного синдрома при ГЛПС.

Симптомы поражения респираторной системы наблюдаются при ГЛПС, вызываемой различными серотипами хантавирусов, с различной частотой. Сухой кашель, по данным В.А. Иваниса (2003), отмечен при среднетяжелых формах *Hantaan*- и *Seoul*-инфекции в

46,9 и 74,4% случаев соответственно. O. Varalahti (1996) приводит несколько иные данные частоты кашля при разных серотипах: 31% при *Hantaan*-, 14% при *Seoul*-, 6-32% при *Puumala*-инфекции.

M. Shutt и соавт. (2004) сообщили о пациентке с ГЛПС, обусловленной серотипом *Dobrava*, у которой на первом месте были проявления тяжелого респираторного дистресс-синдрома.

Д.С. Сарксян (2007) в результате клинического наблюдения за 240 больными ГЛПС отмечал, что поражение легких встречается у 30% больных.

J. Rasmuson и соавт. (2011) описали 3 пациентов с *Puumala*-инфекцией, поступивших в стационар с клинической картиной острого респираторного дистресс-синдрома, у 2 завершилось летальным исходом.

Случай тяжелого поражения легких, закончившийся фатально, описан при *Seoul*-инфекции (Roig I.L. et al., 2012).

Поражение легких при тяжелом течении ГЛПС отмечали и исследователи в Республике Башкортостан (Загидуллин И.М., 2001; Гермаш Е.И., Фаткулина Ф.Ф., 2001; Ожгихин С.Н., 2006). Согласно их данным, отек легких развился у 12,5% пациентов, выпот в плевральную полость - у 31% больных тяжелой формой ГЛПС, находившихся на гемодиализе. У 64% пациентов отмечены рентгенологические изменения в легких в виде полнокровия и усиления легочного рисунка, сливных очаговых теней преимущественно в средних и нижних долях, расцениваемые в качестве «застойных легких». У 2 больных развилась дыхательная недостаточность, потребовавшая применения искусственной вентиляции легких. Применение экстракорпорального диализного лечения таких больных не всегда приводило к быстрому купированию всех легочных изменений. Замедление нормализации нарушений в легких при комплексном лечении у больных тяжелой формой ГЛПС с применением гемодиализа свидетельствует о том, что это связано не только с избыточным использованием инфузионных растворов и препаратов крови, развитие расстройств дыхательной системы имеет и другие патогенетические механизмы. По мнению авторов, у подобных больных имеются начальные стадии респираторного дистресс-синдрома взрослых из-за первичного вирусного поражения микроциркуляторного русла в легочной ткани.

По результатам ретроспективной оценки 246 медицинских карт больных ГЛПС в Республике Башкортостан В.Х. Мустафиной (2010)

выявлено, что у 21% пациентов в начальном периоде имелись клиничко-рентгенологические признаки поражения легких, выраженность которых зависела от степени тяжести заболевания.

Под нашим наблюдением находились 220 больных ГЛПС. Преобладали мужчины - 180 (81,8%) пациентов, женщин было 40 (18,2%), что еще раз подчеркивает гендерные различия при ГЛПС. Диагноз ставился на основании клинической картины, характерной для ГЛПС, эпидемиологического анамнеза, данных лабораторных исследований и верифицировался методом НМФА в парных сыворотках (критерием диагностики было 4-кратное возрастание титра антител).

В зависимости от клинического течения заболевания были выделены 3 формы: легкая, среднетяжелая и тяжелая. Оценку степени тяжести ГЛПС проводили по совокупности клиничко-лабораторных данных, включавших выраженность гемодинамических нарушений, геморрагического и почечного синдромов, азотемии, наличия осложнений (инфекционно-токсический шок, кровоизлияния в жизненно важные органы, разрыв почки и др.) (Сиротин Б.З., 1994; Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камиллов Ф.Х., 1995; Валишин Д.А., Венгеров Ю.Я., 2009).

В соответствии с формой заболевания все пациенты были разделены на группы. В 1-ю группу включено 52 пациента с легкой формой ГЛПС, мужчин - 39 (75%), женщин - 13 (25%); в возрасте от 18 до 53 лет, средний возраст составил  $31,27 \pm 10,20$  года. Во 2-ю группу включено 112 пациентов со среднетяжелой формой ГЛПС, мужчин - 94 (83,9%), женщин - 18 (16,1%); в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст составил  $35,02 \pm 14,38$  года. В 3-ю группу включено 56 пациентов с тяжелой формой ГЛПС, мужчин - 47 (83,9%), женщин - 9 (16,1%) в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст составил  $36,86 \pm 14,36$  года.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц без упоминания о ГЛПС в анамнезе, мужчин - 22 (73,3%), женщин - 8 (26,7%), в возрасте от 18 до 45 лет, средний возраст составил  $31,96 \pm 10,8$  года.

Анализ клинической картины в обследованных группах выявил, что у довольно большого числа пациентов, особенно при среднетяжелой форме заболевания (52 человека), уже при поступлении отмечались клиничко-рентгенологические признаки поражения легких. В связи с тем что поражение легких не относится к типичным проявлениям ГЛПС, для изучения клинических особенностей течения заболевания у этих пациентов 2-ю группу разделили на 2 подгруппы. В подгруппу 2а

включено 60 больных среднетяжелой формой ГЛПС без рентгенологических признаков патологии легких при поступлении: мужчин 49 (81,7%), женщин - 11 (18,3%); в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст составил  $35,47 \pm 14,92$  года. В подгруппу 26 включено 52 пациента со среднетяжелой формой ГЛПС, имевших при поступлении рентгенологические признаки острой патологии легких: мужчин - 45 (86,5%), женщин - 7 (13,5%); в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст составил  $34,50 \pm 13,87$  года.

Статистический анализ показал, что группы и подгруппы пациентов сопоставимы между собой по гендерным и возрастным характеристикам ( $p > 0,05$ ).

Больные поступали в различные сроки от начала заболевания, но большинство - в начальном периоде: 5 (2,3%) человек поступили на 2-е сутки от начала заболевания; 178 (80,9%) человек - на 3-4-е сутки.

В олигурическом периоде заболевания поступило 37 (16,8%) человек, в том числе 14 пациентов с легкой формой ГЛПС на 6-10-е сутки; 12 пациентов со среднетяжелой формой и 11 пациентов с тяжелой формой ГЛПС - на 5-7-е сутки.

При сравнении двух подгрупп больных среднетяжелой формой ГЛПС с учетом вовлечения легких в патологический процесс по основным клиническим синдромам нами выявлено следующее (табл. 7.1): выраженность основных клинических синдромов (лихорадка, почечный, геморрагический) и лабораторных показателей (тромбоцитопения, протеинурия, креатининемия) при ГЛПС зависит от степени тяжести и периода заболевания и не зависит от поражения легких. Боль (тяжесть) в поясничной области является почти постоянным симпто-

**Таблица 7.1. Частота основных симптомов в группе больных среднетяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом**

Симптомы	ГЛПС без поражения легких, 2а (n=60)		ГЛПС с поражением легких, 2б (n=52)		$\chi^2$	p
	абс.*	%	абс.	%		
Лихорадка	60	100	52	100	-	-
Головная боль	58	96,7	48	92,3	0,361	0,548
Боли в пояснице	58	96,7	41	78,8	6,973	0,008
Боли в животе	29	48,3	11	21,2	7,818	0,005

Тошнота	32	53,3	11	21,2	10,87	0,000
Рвота	25	41,7	9	17,3	6,709	0,010
Нарушение зрения	20	33,3	18	34,6	0,003	0,954
Инъекция сосудов склер	34	56,7	36	69,2	1,378	0,240
Кровоизлияния:						
• в склеры;	7	11,7 15,0	6 8	11,5 15,4	0,075 0,043	0,784 0,836
• в местах инъекций	9					
Кровотечения:						
• носовое;	5	8,3	5	9,6	0,009	0,924
• желудочно-кишечное						
Макрогематурия	11	18,3	9	17,3	0,011	0,916
Микрогематурия	52	86,7	45	86,5	0,067	0,796

\* Здесь и далее: абс. - абсолютное число пациентов.

мом при среднетяжелой форме ГЛПС, но у больных с поражением легких (2б подгруппа) отмечалась на 17,9% меньше, чем у больных 2а подгруппы. Также при сравнении двух подгрупп следует отметить, что у больных среднетяжелой формой ГЛПС с поражением легких в 2 раза реже встречались такие симптомы, как боли в животе, тошнота, рвота. Различия в частоте проявлений абдоминального синдрома между двумя подгруппами оказались статистически высокозначимы ( $p < 0,01$ ), что, вероятно, обусловлено преобладанием аэрогенного или алиментарного пути заражения в соответствующих подгруппах. Логично предположить, что воздушно-пылевой путь заражения, который является основным при ГЛПС (Слонова Р.А. и др., 2006; Магазов Р.Ш., 2006), во многом определяет поражение легких при данном заболевании.

Следует отметить, что в общем и биохимическом анализе крови по периодам статистически значимых отличий между подгруппами больных среднетяжелой формой ГЛПС не выявлено, за исключением содержания сывороточного натрия, концентрация которого у больных с поражением легких была ниже.

Основные клинические симптомы поражения легких у больных ГЛПС характеризовались сухим кашлем и одышкой. Частота их развития

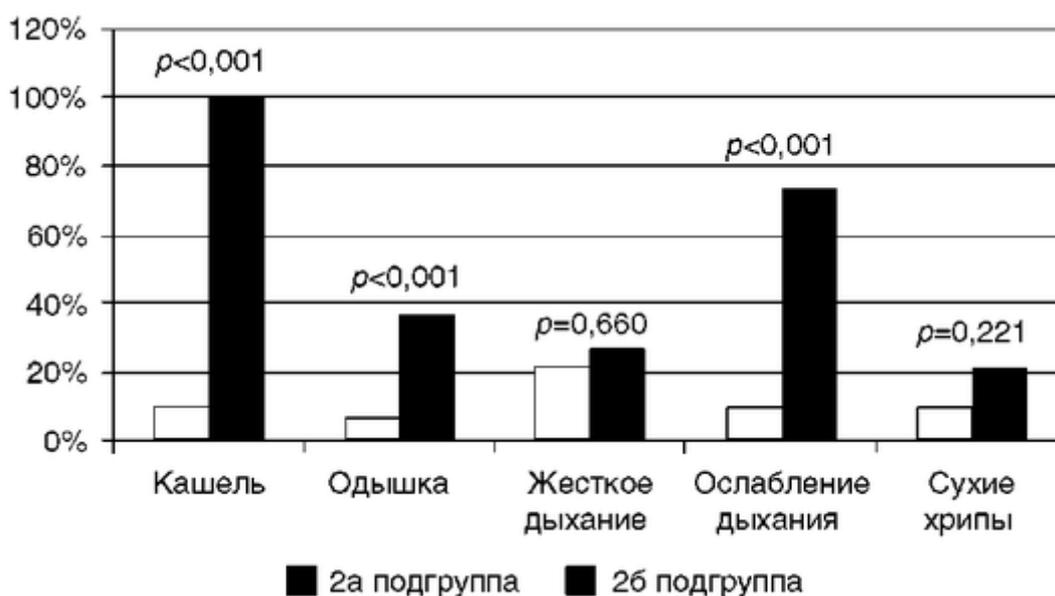
зависела от формы заболевания: у пациентов со среднетяжелой формой преобладал кашель ( $\chi^2=4,10$ ;  $p=0,043$ ), а при тяжелой форме заболевания чаще наблюдалась одышка ( $\chi^2=4,72$ ;  $p=0,030$ ). У 2 пациентов с тяжелой формой ГЛПС на фоне ДВС-синдрома наблюдалось кровохарканье.

При аускультации легких у пациентов со среднетяжелой формой ГЛПС чаще констатированы жесткое дыхание (24,1%) и сухие хрипы (15,2%), а при тяжелой форме ГЛПС - ослабление везикулярного дыхания (48,2%) и крепитация (41,1%). У 3 (5,4%) пациентов с тяжелой формой ГЛПС наблюдалась клиническая картина отека легких на фоне относительно стабильных показателей гемодинамики.

Частота основных клинических симптомов поражения легких у больных ГЛПС с учетом формы заболевания и различия в подгруппах отражены на рис. 7.1.

Кашель, преимущественно непродуктивный, наблюдался в единичных случаях при легкой форме ГЛПС, был редким и непродолжительным.

При среднетяжелой форме ГЛПС кашель констатирован более чем у половины больных (51,8%). Высокий показатель, вероятно, объясняется задачей исследования и формированием описанной выше подгруппы. В подгруппе 2а данный симптом отмечен у 6 (10%) пациентов против 100% в подгруппе 2б. У большинства пациентов подгруппы 2б кашель был малопродуктивный.



**Рис. 7.1.** Частота основных клинических симптомов в подгруппах

Одышка (чувство нехватки воздуха) в начальном периоде отмечалась у больных из подгруппы 2б и 3-й группы практически в равной степени (36,5 и 37,5% соответственно), однако при среднетяжелой форме у 10 пациентов была связана с небольшой физической нагрузкой, в то время как при тяжелой форме ГЛПС больные ощущали нехватку воздуха в покое. У 5 (8,9%) пациентов с тяжелой формой ГЛПС наблюдалась клиническая картина отека легких на фоне относительно стабильных показателей гемодинамики, у 24 (42,8%) - острая дыхательная недостаточность была проявлением полиорганной недостаточности на фоне инфекционно-токсического шока. В олигурическом периоде ощущение нехватки воздуха отмечали 42,8% больных тяжелой формой ГЛПС и 26,9% больных среднетяжелой формой из подгруппы 2б. К концу полиурического периода у большинства больных указанные выше жалобы отсутствовали, но 3 (5,8%) пациента из подгруппы 2б и 7 (12,5%) пациентов с тяжелой формой ГЛПС ощущали одышку при ходьбе по коридору.

При аускультации легких у больных среднетяжелой формой ГЛПС жесткое дыхание определялось в 21,7% случаев в подгруппе 2а и в 26,9% случаев - подгруппе 2б ( $\chi^2=0,182$ ;  $p=0,669$ ); ослабление везикулярного дыхания в 10 и 73,1% случаев соответственно ( $\chi^2=40,89$ ;  $p<0,001$ ); сухие хрипы - в 10 и 21,2% случаев соответственно ( $\chi^2=1,49$ ;  $p=0,221$ ); крепитация - в 78,8% случаев в подгруппе 2б ( $p<0,001$ ). Указанные выше симптомы у больных среднетяжелой формой ГЛПС с поражением легких наблюдались в доолигурическом периоде; в олигурическом периоде крепитация в нижних отделах легких сохранялась у 61,5% пациентов. При тяжелой форме ГЛПС при поступлении в стационар в 39,3% случаев наблюдалось ослабление везикулярного дыхания, у 19,6% - жесткое дыхание; у 37,5% пациентов - крепитация, у 8,9% - сухие хрипы; в период олигурии крепитация определялась у 48,2% пациентов, единичные сухие хрипы - у 7,1% пациентов. В период полиурии данные симптомы регрессировали, и к концу полиурического периода ослабление везикулярного дыхания в нижних отделах легких сохранялось у 1 пациента из подгруппы 2б и у 4 (7,1%) пациентов из 3-й группы. Побочные дыхательные шумы не определялись.

Таким образом, данные клинического обследования свидетельствуют о поражении органов дыхания при ГЛПС преимущественно у больных среднетяжелой и тяжелой формами заболевания; патология респираторной системы регистрируется уже в начальном (доолигурическом) периоде, усугубляется у пациентов с тяжелой формой ГЛПС при развитии осложнений, а в ряде случаев выступает ведущим синдромом,отягощающим течение заболевания.

Пульсоксиметрия - неинвазивный и в то же время достаточно точный метод оценки насыщения крови кислородом (Чучалин А.Г., 2007).

При оценке насыщения артериальной крови кислородом методом пульсоксиметрии ( $SpO_2$ ) и частоты дыхания у больных ГЛПС в зависимости от формы и периода заболевания полученные нами результаты демонстрировали развитие артериальной гипоксемии в начальном и олигурическом периодах при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания. Следует подчеркнуть, что сатурация кислорода в подгруппе больных среднетяжелой формой без клинических признаков поражения легких была ниже контрольного значения ( $p=0,002$ ), то есть данный метод может применяться у пациентов с ГЛПС для ранней диагностики дыхательной недостаточности. Безусловно, частота дыхания и  $SpO_2$  - взаимозависимые показатели, на что указывают выявленные обратные корреляции средней силы. Вместе с тем насыщение крови кислородом в определенной степени зависит от состояния гемодинамики. Проведенный нами корреляционный анализ между уровнем систолического АД и сатурацией кислорода выявил прямую связь средней силы ( $r=0,651$ ;  $p=0,001$ ) между указанными параметрами в начальном периоде тяжелой формы ГЛПС, когда АД характеризовались выраженной гипотензией и неустойчивостью.

Таким образом, пульсоксиметрия является информативным методом оценки насыщения артериальной крови кислородом у пациентов с ГЛПС, тесно коррелируя с частотой дыхания при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС. Для объективной оценки дыхательной недостаточности показатель сатурации кислорода должен быть определен на фоне относительно стабильной гемодинамики.

## **РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

В.И. Алексеева (1995) провела рентгенологическое обследование легких у 47 больных в различные периоды ГЛПС. Самые ранние изменения состояли в усилении легочного рисунка за счет увеличения как калибра сосудов, так и их количества. Наибольшие изменения выявляли в период полиурии. Они характеризовались интерстициальным отеком, а в тяжелых случаях появлением жидкости в плевральных полостях. У большинства больных в период реконвалесценции отмеченные изменения исчезали. По мнению автора, выявленные изменения были связаны с гемодинамическими и водно-электролитными сдвигами.

Рентгенологические изменения в легких в виде полнокровия, пери-бронхиальной инфильтрации, снижения пневматизации, интерстициальный отек, сходные с ХЛС, отмечают при ГЛПС ряд зарубежных исследователей (Paakkala A., Mustonen J., 2007; Fakhrai N. et al., 2011).

Нами проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки у пациентов с ГЛПС при поступлении и в динамике (по показаниям). Повторное исследование (рентгеноконтроль) проводилось через 10-12 дней. По результатам обследования при поступлении «ОГК без патологии» констатировано у 70% пациентов легкой, у 37% среднетяжелой и 32% тяжелой формами заболевания. У 124 (56,4%) пациентов рентгенологически выявлялись 3 основных синдрома: усиление легочного рисунка; инфильтрация легочной ткани; скопление жидкости в плевральной полости.

Усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента преимущественно в прикорневой зоне и базальных отделах с обеих сторон отмечено у 15 (28,8%) пациентов с легкой формой ГЛПС (группа 1) и у 19 (31,7%) пациентов из подгруппы 2а. Эти изменения наблюдались у части больных даже при отсутствии клинических проявлений.

В подгруппе 2б у больных среднетяжелой формой ГЛПС наряду с клиническими признаками поражения легких на фоне усиления сосудистого рисунка отмечалась инфильтрация легочной ткани, в том числе у 51,9% - односторонняя, у 48,1% - двусторонняя инфильтрация легочной ткани, у 5 (9,6%) пациентов - выпот в плевральную полость (односторонний). При повторном рентгенологическом исследовании у 47 (90,4%) пациентов наблюдались отсутствие очаговых и инфильтративных теней, полное разрешение «пневмонии», но у 5 (9,6%) пациентов при нормальной аускультативной картине сохранялся «избыточный легочный рисунок», что стало показанием к контрольному обследованию в динамике через 8-10 дней. В одном случае потребовалось проведение компьютерной томографии, где и на 22-й день от начала заболевания при нормальных клинико-лабораторных показателях отмечено усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента.

При тяжелой форме ГЛПС наряду с указанными выше синдромами у 26,8% пациентов констатирован выпот в плевральную полость. Аналогичные данные приводят И.М. Загидуллин (2001) и С.Н. Ожгихин (2006). При тяжелой форме ГЛПС наряду с длительно сохраняющейся клинической картиной наблюдается затяжная динамика рентгенологических изменений.

Мы считаем, что выявленная нами зависимость выраженности и длительности рентгенологических изменений в легких от степени тяжести заболевания является отражением степени нарушений сосудистой проницаемости у больных ГЛПС. Об этом свидетельствуют полученные нами данные о содержании сывороточного натрия: гипонатриемия развивается при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС уже в начальном периоде и сохраняется при тяжелой форме ГЛПС в полиурическом периоде; гипонатриемия у пациентов со среднетяжелой формой ГЛПС с поражением легких выражена в большей степени, чем у пациентов той же группы, но без поражения легких. Перемещение ионов натрия из сосудистого русла в интерстициальное пространство вместе с нарушением транспорта ионов через клеточную мембрану в результате снижения активности  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -транспортных аденозинтрифосфатаз (Ибрагимова Л.А., 2003) ведет к гидратации клеток и тканей, к нарушению функции органов.

## **ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ**

Изучению функции внешнего дыхания у больных ГЛПС посвящены единичные работы, и они весьма противоречивы. М.В. Дударев (2005), исследуя параметры вентиляционной функции легких у больных ГЛПС, отмечает, что у большей части обследованных (26%) изменения носили рестриктивный характер, у 15% - обструктивный тип, у 3% - смешанный тип. Однако у подавляющего числа обследованных пациентов уже к моменту выписки из стационара отмечается нормализация основных параметров, характеризующих вентиляционную способность легких. Иное мнение в литературе представлено М.А. Исаковой (2006), изучавшей функциональное состояние респираторной системы у реконвалесцентов ГЛПС в позднем периоде. По ее данным, даже через 3-5 и 6-10 лет у реконвалесцентов отмечаются умеренные изменения по рестриктивному типу.

Д.С. Сарксян и соавт. (2006), применяя функциональные дыхательные тесты у больных ГЛПС, у которых отсутствовали клинические признаки патологии легких, отмечают, что при среднетяжелом течении заболевания признаки функциональной недостаточности наблюдались у 54% обследованных больных и соответствовали умеренному снижению функции внешнего дыхания (ФВД) по обструктивному типу с преобладанием нарушения проходимости мелких бронхов. При тяжелом течении ГЛПС изменения показателей были выявлены у 88% больных, характер нарушения дыхания у большинства оценивался как обструктивно-рестриктивный тип

вентиляционной недостаточности. В то же время, исследования, проведенные М. Linderholm и соавт. (1997) у больных ГЛПС, показали, что легочные объемы и ПСВ достоверно не отличались.

В нашем исследовании для оценки функционального состояния легких была проведена спирометрия у 56 пациентов с легкой и средне-тяжелой формами ГЛПС, в том числе у 16 пациентов из 1-й группы, у 20 больных из подгруппы 2а и 20 больных из подгруппы 2б.

Исследование проводилось при поступлении в стационар и в полиурическом периоде, при нормальных показателях креатинина в крови. Для сравнения использованы показатели спирометрии у 12 человек из контрольной группы. У 80,4% обследованных в начальном периоде были зарегистрированы легкие и умеренные нарушения ФВД. В раннем реконвалесцентном периоде (перед выпиской из стационара) у единичных больных среднетяжелой формой ГЛПС сохранялись легкие нарушения ФВД по рестриктивному и смешанному типу.

В начальном периоде у 14,4% обследованных изменения носили рестриктивный характер. Обструктивный тип регистрировался у 33,9%, смешанный тип нарушения вентиляционной функции легких выявлен у 32,1% обследованных. В полиурическом периоде перед выпиской из стационара у единичных больных среднетяжелой формой ГЛПС сохранялись легкие нарушения ФВД по рестриктивному и смешанному типу.

В подгруппе больных среднетяжелой формой ГЛПС с поражением легких (подгруппа 2б) нарушения ФВД регистрировались чаще, чем в подгруппе 2а ( $\chi^2=2,771$ ;  $p=0,096$ ), преобладали нарушения ФВД по рестриктивному (у 20% пациентов) и смешанному типу (у 50% пациентов). В подгруппе 2а у 40% пациентов имелись незначительные нарушения ФВД по смешанному типу, у 20% - по обструктивному, у 10% - по рестриктивному типу, у 30% пациентов были нормальные показатели.

Проведенный статистический анализ количественных показателей спирометрии позволил получить следующие результаты: показатель жизненной емкости легких у пациентов со среднетяжелой формой ГЛПС статистически значимо отличался от аналогичного показателя контрольной группы и группы пациентов с легкой формой ГЛПС, при этом подгруппы между собой по данному параметру не различались. Показатель форсированной жизненной емкости легких статистически значимо отличался у всех групп пациентов от контрольной группы, существенного различия между группами не констатировано. Показатели, характеризующие экспираторные потоки (объем форсированного выдоха за первую секунду, пиковая объемная

скорость, средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% от форсированной жизненной емкости легких), были умеренно снижены во всех группах обследованных. Вместе с тем индекс Тиффно (объем форсированного выдоха за первую секунду/жизненная емкость легких) в группах пациентов с ГЛПС не отличался от контрольного значения, а в подгруппе 2б (среднетяжелая форма ГЛПС с поражением легких) был приближен к контрольному значению в наибольшей степени, что, вероятно, свидетельствует о преобладании легочной рестрикции. Максимальная вентиляция легких определяется во время форсированного дыхания и является важной функциональной характеристикой легких. Данный показатель у больных среднетяжелой формой ГЛПС был существенно ниже (различия статистически высокозначимы), чем в контрольной группе и у пациентов с легкой формой ГЛПС. Между тем не выявлено различий между подгруппами в зависимости от поражения легких.

Таким образом, у большей части больных легкой и среднетяжелой формами ГЛПС имеются легкие и умеренные нарушения функции внешнего дыхания, но они неоднотипны. У больных с поражением легких в сравнении с другими группами чаще наблюдаются нарушения ФВД по рестриктивному типу.

Необходимо подчеркнуть, что на корректную интерпретацию результатов спирометрии, особенно при форсированном дыхании, свое влияние оказывает правильное выполнение процедуры, которое зависит от прилагаемого усилия и желания пациента (Чучалин А.Г., 2007).

На основании изложенных выше литературных данных и собственных результатов мы считаем, что проведение спирометрии у пациентов с ГЛПС нецелесообразно ввиду определенных ограничений к проведению процедуры при тяжелом состоянии пациентов и неспецифическим характером изменений.

## **ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

По наблюдениям А.В. Фигурнова и соавт. (2008), при патогистологическом исследовании у всех умерших в легких отмечались полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека, участки ателектаза и эмфиземы, спазм мелких бронхов, кровоизлияния, в альвеолах - экссудат.

При гистологическом исследовании аутопсийного материала (почек, гипофиза, легких) умерших в разные сроки от ГЛПС М.А. Исаковой и

соавт. (2009) продемонстрированы выраженные диффузные одностипные поражения микроциркуляторного русла, происходящие в виде трех взаимосвязанных стадий: интерстициальное воспаление, интерстициальный отек и интерстициальный фиброз.

А.Н. Евсеев (2010), приводя результаты исследования легких 90 больных, погибших от ГЛПС, отмечает, что при наступлении смерти от ГЛПС до 10 сут от начала болезни легкие увеличены в размерах, циано-тичны, в плевральных полостях жидкость серозного типа. При гистологическом исследовании наблюдается полиморфизм морфологических изменений: участки очаговой серозно-геморрагической бронхопневмонии, признаки респираторного дистресс-синдрома у взрослых, отека легких, тотального ателектаза. При электронной микроскопии выявляется повреждение альвеолоцитов 1-го и 2-го типа. У погибших в более поздние сроки - признаки геморрагического трахеобронхита, субплеврально множественные очаговые кровоизлияния; микроскопически - интраальвеолярный отек, формирование гиалиновых мембран, иногда продуктивные тромбоваскулиты с некрозами легочной паренхимы. В ряде случаев в эндотелии альвеолярных капилляров легких выявлялась крупногранулярная специфическая люминесценция хантавируса.

Нами проведен анализ 19 летальных случаев ГЛПС по г. Уфе за 2004-2010 гг. Среди умерших от ГЛПС мужчин - 12 (63,2%), женщин - 7 (36,8%); в возрасте от 18 до 76 лет, средний возраст -  $41,5 \pm 18,6$  года. По срокам госпитализации: 14 (73,7%) человек поступили на 3-5-е сутки; 5 (26,3%) - на 6-7-е сутки от начала заболевания. Летальные исходы наступали в различные сроки. 3 (15,8%) больных, поступивших в начальном периоде заболевания, умерли в реанимационных отделениях от инфекционно-токсического шока на 5-6-й день болезни. У 8 (42,1%)

человек летальный исход развился на 7-10-й день болезни. Основной причиной смерти был ДВС-синдром с кровоизлиянием в жизненно важные органы: гипофиз и надпочечники (6 человек), профузное желудочно-кишечное кровотечение (2 человека). Неблагоприятному исходу во многом способствовало сочетание ДВС-синдрома с другими жизнеугрожающими осложнениями - ОПН и инфекционно-токсический шок. Причиной смерти у 2 больных признана полиорганная недостаточность с преобладанием острой дыхательной недостаточности (развитие ОРДС). У 4 (21%) больных летальный исход наступил на 10-й день болезни на фоне сочетания ОПН и ДВС-синдрома, при этом у одного больного присоединился перитонит, что

привело к хирургическому вмешательству по жизненным показаниям. Всем больным ОПН в соответствии с показаниями проводился гемодиализ, однако ДВС-синдром с кровоизлияниями в жизненно важные органы привел к летальному исходу. У 2 больных летальный исход на 14-й и 16-й дни болезни был обусловлен сочетанием ОПН, ДВС-синдрома и ОРДС. Одна пациентка, 71 год, с подтвержденным серологическими методами диагнозом ГЛПС, экзистировала в полиурическом периоде по причине присоединения бактериальной плевропневмонии, развития переднего медиастинита. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что при тяжелых формах заболевания в большинстве случаев летальный исход обусловлен сочетанием ДВС-синдрома (68,4%), инфекционно-токсического шока (преобладает в начальном периоде заболевания - 15,8%), ОПН (5,3%) и ОРДС (10,5%).

Среди общего числа умерших за указанный период у 2 наблюдаемых нами пациентов с ГЛПС в олигурическом периоде наступил летальный исход от развившегося ДВС-синдрома. В одном случае (женщина, 57 лет) патологоанатомический диагноз «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом». Осложнения: инфекционно-токсический шок. ДВС-синдром - множественные мелкоточечные кровоизлияния в пристеночной брюшине и плевре, субвисцеральные, субэпикардальные, субэндокардиальные, в миокард, слизистую оболочку желудка, тонкую и толстую кишку, слизистую оболочку лоханок, чашечек, мочеточника, мочевого пузыря, в головной мозг и гипофиз; двусторонний гидроторакс (по 300 мл), асцит (300 мл), альвеолярный отек легких, дистрофические изменения паренхиматозных органов.

В другом случае (мужчина, 20 лет) патологоанатомический диагноз «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом». Осложнения: ДВС-синдром - кровоизлияния субплевральные, в купол диафрагмы, клетчатку переднего средостения, листки перикарда, субэпикардальные, субэндокардиальные, в миокард, брызжейку толстой и тонкой

кишки, сальник, капсулу почек и паранефральную клетчатку; острые эрозии желудка, острые язвы луковицы двенадцатиперстной кишки, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение, субкортикальное кровоизлияние, кровоизлияние в гипофиз, отек и набухание вещества головного мозга, почечная недостаточность, сердечная недостаточность, двусторонний гидроторакс (справа 700 мл, слева 200 мл) асцит (500 мл), альвеолярный отек легких.

Патоморфологическая характеристика почек и органов центральной нервной системы (в первую очередь гипофиз) детально описана в

литературе (Сиротин Б.З., 1994; Новикова Л.Б., 2001), в связи с чем в нашем исследовании большее внимание обращено на патоморфологию органов дыхания при ГЛПС.

Макроскопически слизистая оболочка трахеобронхиального дерева - серо-красная с точечными, в 26,3% случаях - с множественными кровоизлияниями, в просвете - слизь в небольшом количестве. Легкие - тестообразной консистенции, темно-красные с участками кровоизлияний. В плевральных полостях в 5 (26,3%) случаях отмечено от 200 до 500 мл прозрачной желтоватой жидкости, в 2 (10,5%) случаях - геморрагической жидкости. Гистологически в легких у всех умерших от ГЛПС во всех случаях отмечаются парез, стаз и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, в 11 случаях (57,9%) - интерстициальный и альвеолярный отек, в 6 (31,6%) - дистелектазы паренхимы легких, в 10 (52,6%) - лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок, в 6 (31,6%) - гиалиновые мембраны в просвете альвеол, в 2 (10,5%) - серозно-десквамативная пневмония; субплевральные кровоизлияния - в 7 случаях (36,8%); в бронхах - дистрофия и десквамация бронхиального эпителия.

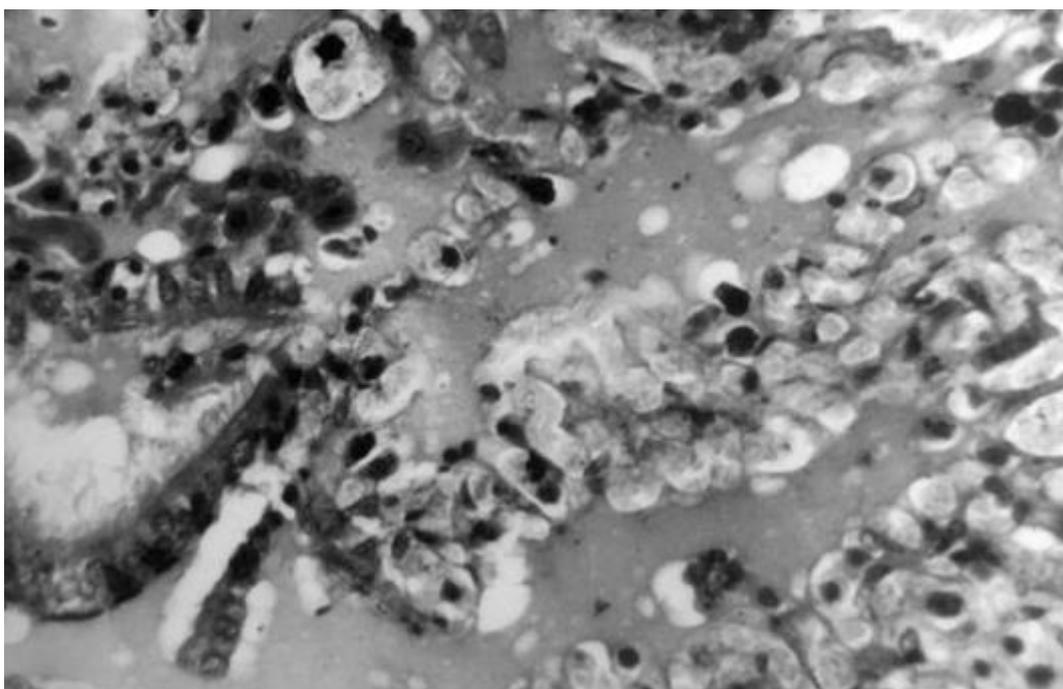
Выявленные морфологические изменения в легких у умерших от ГЛПС, такие как интерстициальный и альвеолярный отек, дистелектазы, «гиалиновые мембраны» характерны для ОРДС. Вместе с тем острое повреждение легких, которое рассматривается как начальный этап ОРДС, характеризуется расстройствами микроциркуляции и интерстициальным отеком в сочетании с вентиляционно-перфузионными нарушениями (Чучалин А.Г., 2009).

Мы разделяем мнение W. Kang и соавт. (2010), что острое повреждение легких/ОРДС при ГЛПС является вторичным вследствие непрямого повреждения легких в результате поражения эндотелия сосудов, системной воспалительной реакции организма, ДВС-синдрома.

В заключение, основываясь на собственных результатах и литературных данных, мы предлагаем следующий вариант патогенеза поражения легких при ГЛПС: внедрение вируса приводит к поражению эндотелия

сосудов микроциркуляторного русла, в первую очередь почек и легких как органов с наиболее развитой сосудистой системой. Повреждение эндотелия сосудов легких ведет к нарушению альвеолярно-капиллярной мембраны, повышению проницаемости сосудов с выходом внутрисосудистой жидкости сначала в интерстиций, а затем и в просвет

альвеол, что способствует развитию гипоксемической (паренхиматозной) дыхательной недостаточности. Клиническими признаками являются острое начало, одышка, крепитация, рентгенологические признаки диффузной альвеолярной инфильтрации. Степень поражения легких и, соответственно, дыхательной недостаточности зависит от тяжести заболевания. При тяжелой форме заболевания наряду с указанными выше механизмами развитие ОРДС обусловлено нарушением гемодинамики и ДВС-синдромом и является проявлением полиорганной недостаточности, нередко приводящей к летальному исходу.



**Рис. 7.2.** Легкие. Стаз в капиллярах (из личного архива проф. Р.М. Фазлыевой)

Еще раз подчеркнем, что выявленные изменения респираторной системы у больных ГЛПС обусловлены не этиологическими факторами (появлением нового серотипа), а характерными для данного заболевания эпидемиологическими (в 80% случаев - воздушно-пылевой путь заражения) и патогенетическими (повышение сосудистой проницаемости, ДВС-синдром) механизмами. Легкие, как и почки, являются органами-мишенями при ГЛПС (Слонова Р.А. и др., 2006). Поражение легких у больных ГЛПС, на наш взгляд, не следует рассматривать в качестве сопутствующей патологии или атипичной формы болезни в отрыве от общих клинико-лабораторных нарушений, присущих этому заболеванию. Наоборот, исходя из изложенного выше поражение легких является характерным и типичным,

эпидемиологически и патогенетически обусловленным синдромом при ГЛПС.

В этой связи весьма прогрессивно мнение J. Rasmuson и соавт. (2011) о том, что пора пересмотреть парадигмы о хантавирусной инфекции, так как развитие хантавирусного пульмонального синдрома возможно и при европейском варианте ГЛПС - Пуумала-инфекции.

По литературным данным, поражение легких у больных ГЛПС наблюдается при всех серотипах, однако с различной частотой. Более того, обращает на себя внимание и тот факт, что нет единой терминологии для обозначения патологии легких при ГЛПС различными исследователями. Патогенетически единые клинико-рентгенологические изменения трактуются как «респираторный синдром» (Иванис В.А., 2003), «легочно-ренальный синдром» (Launay D. et al., 2003), «отек легких начального периода, нефрогенный отек легких» (Сарксян Д.С., 2007), «хантавирусный пульмональный синдром при Пуумала-инфекции» (Rasmuson J. et al., 2010).

В связи с этим, основываясь на результатах собственных исследований и литературных данных, нами было предложено обозначить поражение легких при европейском варианте ГЛПС, обусловленной вирусом Пуумала, аналогично дальневосточному варианту болезни, как респираторный синдром.

Следует отметить, что изменения в легких при ГЛПС, вероятно, носят характер, сходный с нарушениями органов дыхания при других вирусных инфекционных заболеваниях, таких как коронаровирусная инфекция (тяжелый острый респираторный синдром), «птичий» грипп (вирус гриппа птиц А/Н5N1), при которых тяжелое поражение нижних дыхательных путей сопровождается развитием респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности (поражением мозга, почек, печени) на фоне тромбоцитопении.

В качестве возможных осложнений при тяжелой форме ГЛПС, наряду с такими, как инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, гипофизарно-надпочечниковая недостаточность, необходимо учитывать ОРДС.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Мавзютова Г.А., Кузовкина О.З. Диагностическая значимость определения сывороточного альвеомуцина при

заболеваниях с поражением легких // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 11.

С. 23-24.

2. Евсеев А.Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Хабаровск:

Омега-Пресс, 2010. 293 с.

3. Загидуллин И.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение тяжелой формы болезни, осложненной острой почечной недостаточностью): автореф. дис. ... д-ра мед.

наук. Уфа, 2001. 48 с.

4. Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Мустафина В.Х. и др. Клинико-морфологические параллели поражения легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Клиническая медицина. 2012. Т. 90, № 5. С. 17-20.

5. Мустафина В.Х. Особенности клинического течения, оптимизация диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемичном регионе: дис. . канд. мед. наук. Уфа, 2010. 125 с.

6. Мухетдинова Г.А. Клинико-патогенетические особенности поражения легких и сердца у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 205 с.

7. Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.Ф., Хунафина Д.Х., Мустафина В.Х., Дзагурова Т.К. Поражение легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Уфа: Гилем, 2013. 132 с.

8. Сарксян Д.С., Малинин О.В., Малеев В.В. Поражение легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Инфекционные болезни. 2007. № 1.

С. 36-41.

9. Сиротин Б.З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Хабаровск, 2005. 194 с.

10. Linderholm M., Sandstrom T., Rinnstrom O. et al. Impaired pulmonary function in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome // Clinical Infectious Diseases. 1997. Vol. 25, N 5. P. 1084-1089.

11. Fazlyeva R.M., Mukhetdinova G.A. Pathology of the lungs in hemorrhagic fever with renal syndrome // Казан. мед. журн. 2011. Т. 92, № 2. С. 237-240.
12. Kang W., Jia Z., Bai X. et al. Mechanical ventilation treatment in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) / VIII International Conference on HFRS, HPS & Hantaviruses (20-22 May 2010, Athens, Greece). Athens, 2010. P. 58.
13. Launay D., Thomas Ch., Fleury D. et al. Pulmonary-renal syndrome due to hemorrhagic fever with renal syndrome: an unusual manifestation of Puumala virus infection in France // Clin. Nephrol. 2003. Vol. 59, N 4. P. 297-300.
14. Fakhrai N., Mueller-Mang C., El-Rabadi K., Böhmig G.A. et al. Puumala virus infection: radiologic findings // J. Thorac. Imaging. 2011. Vol. 26, N 2. P. 51-53.
15. Rasmuson J., Andersson C., Norrman E. et al. Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011. Vol. 30, N 5. P. 685-690.

## **Глава 8. ГОРМОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

*О.Л. Андриянова*

При ГЛПС в значительной степени поражаются эндокринные органы.

И.В. Давыдовский (1959) считал основными признаками болезни геморрагический энцефалит с преимущественным поражением гипоталамуса, некроз передней доли гипофиза и некротический нефроз с поражением медуллярного слоя почек. В.И. Захарченко (1975) наблюдал на секции у умерших от ГЛПС дистрофические изменения в ядрах гипоталамуса в виде набухания их клеток, кариоцитоллиза, вакуолизации и дегрануляции цитоплазмы. Т.А. Башкиревым (1980) выявлены в гипоталамической области у умерших от ГЛПС неравномерное кровенаполнение, стазы, мелкие кровоизлияния и в нескольких случаях очажки некроза, захватывающие отдельные группы нейросекреторных клеток. По мнению автора, обнаруженные изменения соответствуют

проявлениям фазы истощения в рамках общего адаптационного синдрома.

Наиболее своеобразные изменения наблюдаются в гипофизе (Сиротин Б.З., 1994; Фазлыева Р.М. и др., 1995; Новикова Л.Б., 2000). Характерными патоморфологическими изменениями в гипофизе, как и в других внутренних органах, являются расширения мелких кровеносных сосудов, особенно капилляров и венул, выраженный отек вследствие повышения проницаемости, а также кровоизлияния, нередко весьма значительные. Согласно данным различных авторов, кровоизлияния обнаруживаются у 50-100% погибших от этого заболевания. В дальнейшем наступает «клеточное опустошение» гипофиза, в котором находят больше клеток стромы, чем функционально активных клеточных элементов (Захарченко В.И., 1978). В 1/3 случаев отмечаются очаговый или субтотальный некроз передней доли гипофиза, развивающийся на 8-10-й день болезни (Сиротин Б.З. и др., 1994). В гипофизе обнаружено выраженное угнетение активности окислительно-восстановительных ферментов. По мнению А.И. Зеленского (1979), это свидетельствует о том, что при ГЛПС в гипоталамо-гипофизарной области имеет место выраженное снижение уровня клеточного дыхания вплоть до полной его репрессии с формированием очагов некроза. Серьезные патоморфологические изменения выявлены Л.Б. Новиковой (2000) при электронной микроскопии: в гипофизе в центральной части клеток - кариолизис, расположение гетерохроматина в виде узкого слоя на периферии кариоплазмы, наличие виропласта в ядрах клеток и значительное расширение перинуклеарного пространства, иногда плазмоциты с развитым эндоплазматическим ретикулумом в строме гипофиза. Таким образом, патоморфологические изменения гипофиза свидетельствуют о «поломке» гипофизарной регуляции на высоте функционального напряжения организма.

В других эндокринных органах также наблюдались явления функционального напряжения и истощения на фоне общих изменений, характерных для ГЛПС: в надпочечниках - полнокровие, расширение кровеносных сосудов, стазы в них, кровоизлияния, отек интерстициальной ткани. Также отмечалась делипидизация пучковой зоны, где преобладали прозрачные клетки с лизисом и рексисом ядер, то есть имели место явления далеко зашедшей стрессорной трансформации (Башкирев Т.А., 1980).

В щитовидной железе преобладают явления отека межучной ткани, иногда могут наблюдаться кровоизлияния в межучную ткань или фолликулы, нарушение структуры фолликулов, а также

дистрофические и атрофические изменения. В препаратах щитовидной железы также отмечено повышение функциональной активности в виде десквамации фолликулярного эпителия, резорбции коллоида, много-рядности эпителиальной выстилки (Башкирев Т.А., 1980).

Ю.А. Клебановым и Б.З. Сиротиним (1987) выделены клинические синдромы гипопитуитарной и надпочечниковой комы, являющиеся осложнениями тяжелого течения болезни, приведшие к летальному исходу.

Остановимся отдельно на вопросах кортикостероидной терапии при ГЛПС. Применение глюкокортикоидов оказывает противовоспалительное и антиаллергическое действие, противошоковый и антитоксический эффекты (Рощупкин В.И. и др., 1995; Фазлыева Р.М. и др., 1995). Глюкокортикоиды снижают активность гиалуронидазы, уменьшают проницаемость сосудистой стенки. Обычные дозы глюкокортикоидов оказывают антипиретический и дезинтоксикационный эффекты, уменьшают тошноту и рвоту, способствуют улучшению диуреза.

Мнения авторов, изучавших отдаленный период ГЛПС, различны. На основании клинических, биохимических и инструментальных исследований выделяют следующие исходы заболевания: выздоровление, астеноневротический, пояснично-болевой синдромы (Фазлыева Р.М. и др., 1995). Ю.А. Клебанов и В.Ф. Быстровский (1996) отмечали в отдаленном периоде ГЛПС различные расстройства: длительную астенизацию, снижение памяти и трудоспособности. Л.Б. Новикова (2000) диагностировала у реконвалесцентов ГЛПС энцефалопатический синдром с выраженным неврологическим дефицитом, который, возможно связан с непосредственным поражением ткани головного мозга. Резидуальные проявления при ГЛПС в виде поражения нервно-эндокринной системы у 22-23% реконвалесцентов ГЛПС отмечены Д.А. Валишиным (1996). Наблюдались изменения гормонального статуса в виде гиперкортизолемии в динамике ГЛПС, увеличение в разгар болезни секреции лютеинизирующего гормона и пролактина и снижение секреции фолликулостимулирующего гормона с восстановлением их значений в стадии реконвалесценции. Одновременно отмечались повышенные уровни прогестерона и тестостерона, разнонаправленные тенденции эстрадиола и нарушение гормональной регуляции в системе гипофиз-гонады у женщин в зависимости от периода и тяжести ГЛПС (Кутдусова А.М., 2012).

Патоморфологические изменения в эндокринных органах при ГЛПС бесспорны, однако данные литературы свидетельствуют об отсутствии единой концепции о роли гормональной регуляции в патогенезе этого серьезного заболевания. Большинство исследователей не уделяли пристального внимания значению гормональных сдвигов, приводящих к целому ряду клинических проявлений поражения эндокринной системы.

Имеется сходство в механизме поражения аденогипофиза при синдроме Шихана и ГЛПС. Синдром Шихана - пангипопитуитаризм, явившийся результатом кровоизлияний в гипертрофированный в конце беременности аденогипофиз и последующего некроза. У людей, умерших от гипофизарной недостаточности, обнаруживают от 1-2 до 10-12% сохранившейся гипофизарной ткани. Обнаружение грубых деструктивных изменений в передней доле гипофиза и надпочечниках при фатальном течении болезни и наличии в клинической картине коллапса было подчеркнуто всеми авторами, исследовавшими патоморфологию ГЛПС (подробно описано выше). О заинтересованности гипоталамо-гипофизарной системы в патогенезе ГЛПС писала Е.В. Лещинская (1965), изучившая спонтанную экскрецию с мочой

17-оксикетостероидов у 20 больных. Автор сообщила, что в разгар болезни снижается экскреция 17-оксикетостероидов, а в полиурический период - повышается. Ю.А. Клебанов (1987) при исследовании функции коры надпочечников выявил снижение экскреции 17-кортикостероидов, урнопепсина, отрицательную и парадоксальную пробу Торна, отмечаемую более всего при тяжелом течении ГЛПС с выраженным геморрагическим синдромом, коллапсом и нарушениями со стороны центральной нервной системы. И.М. Давидович (1996) у больных тяжелой и среднетяжелой формами ГЛПС выявил снижение антидиуретической активности плазмы, свидетельствующее о гипофункции гипоталамо-гипофизарной системы. Г.Ф. Амирова и соавт. (1989) сообщили о повышении концентрации кортизола в олигоанурический период с тенденцией к снижению в полиурическом периоде. Б.Ш. Янбаев (1997) отметил увеличение уровня кортизола в лихорадочный период с тенденцией к снижению в последующие периоды и увеличение уровня тестостерона в олигоанурическом и полиурическом периодах.

А.Б. Пирогов и соавт. (1977) установили у большинства больных ГЛПС снижение тироксинсвязывающей способности белков сыворотки крови, уровня общего тироксина и коэффициента эффективного тироксина в лихорадочном и, особенно в безлихорадочном периодах. Уровень общего тироксина в ранний реконвалесцентный период

снижался, а в поздний реконвалесцентный период не отличался от нормального. Содержание свободного тироксина при этом было нормальным. Г.К. Кустарников и В.В. Трусов (1988) обследовали 120 больных ГЛПС (из них 116 мужчин) в возрасте от 18 до 45 лет (моложе 30 лет - 85%) и выяснили, что в период геморрагических проявлений и острой почечной недостаточности повышается ТТГ, снижаются тироксин и трийодтиронин. Полного восстановления функционального состояния системы гипофиз-щитовидная железа не происходило у 7-10% больных. В.Ф. Быстровский (1996) установил повышение содержания в крови адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола и снижение тиреоидных гормонов при нормальной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ). Н.Д. Ющук и соавт. (1996) определили снижение тиреоидной функции щитовидной железы у больных ГЛПС в разгар заболевания.

Т.Н. Lim и соавт. (1986) отметили при компьютерной томографии прогрессирующее снижение высоты гипофиза у 7 из 11 больных, у 5 больных с признаками атрофии гипофиза обнаружили снижение функционального резерва соматотропного гормона, фолликулостимулирующего гормона, кортизола. I.S. Lee и соавт. (1989) выявили с помощью питуитарного теста признаки пангипопитуитаризма у 8 из 25 больных тяжелой формой ГЛПС в конце олигоанурического и полиурического периодах. С помощью компьютерной томографии и ядерно-магнитного резонанса были установлены и различные отклонения в гипофизе, в том числе признаки атрофии, сохранявшиеся и через 1-3 мес после заболевания. У всех этих больных в клинической картине заболевания отмечались шок, значительные геморрагические проявления и преходящие нарушения сознания. I. Hronek и соавт. (1993) отметили у больных острой почечной недостаточностью уменьшение концентраций общего и свободного трийодтиронина, свободного и общего тироксина в раннюю фазу. J.E. Park и H.J. Pyo (1996) применили заместительную терапию глюкокортикоидами и тиреоидными гормонами у мужчины, 23 лет, с ГЛПС, осложненной острой почечной недостаточностью и передним гипопитуитаризмом. Олигоанурический период с суточным диурезом менее 50 мл/сут продолжался 10 дней и прекратился сразу после назначения этих препаратов.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

Под нашим наблюдением находилось 125 больных ГЛПС в возрасте от 15 до 73 лет, в среднем -  $37 \pm 13$  лет. Среди обследованных

преобладали мужчины - 94 (75,2%) больных. В группу наблюдения включены пациенты, не имеющие в анамнезе хронические заболевания, способные повлиять на исходный уровень гормонов и реактивность организма. Распределение больных по степеням тяжести, по классификации Б.З. Сиротина (1994), было следующим: легкая форма - 22 пациента (17,6%), среднетяжелая форма - 71 пациент (56,8%), тяжелая форма - 32 пациента (25,6%).

Сроки пребывания больных в стационаре колебались от 10 дней (легкая форма) до 33 (тяжелая форма). Летальных исходов у наблюдаемых пациентов не отмечалось.

### **ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ЛЕГКОЙ ФОРМОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Нами обследовано 22 пациента с легкой формой заболевания. Клиническая характеристика этой группы пациентов свидетельствует о незначительной выраженности нарушений функции почек, кратковременности лихорадки и интоксикации, слабовыраженной олигурии и, как правило, отсутствии нарушений в системе гемостаза.

В доолигоанурическом периоде концентрация АКТГ повышалась в 1,48 раза и у мужчин, и у женщин. Вместе с тем увеличение содержания кортизола различается по количественным характеристикам: у мужчин - в 2,97 раза, а у женщин - лишь в 1,55 раза. Уровни ТТГ, трийодтиронина (Т<sub>3</sub>), тироксина (Т<sub>4</sub>), тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) и половых гормонов достоверно не отличались от контроля.

В олигоанурическом периоде происходит увеличение концентрации АКТГ у мужчин в 1,38 раза, у женщин - также в 1,38 раза. Сохранились различия в увеличении кортизола: у мужчин - в 2,97 раза, а у женщин - лишь в 1,44 раза. Уровни ТТГ также повышены: у мужчин - в 1,49 раза, у женщин - в 1,47 раза. Отмечено незначительное снижение Т<sub>3</sub>: у мужчин - на 12%, у женщин - на 8%. Уровни Т<sub>4</sub>, ТСГ и у мужчин, и у женщин достоверно не отличались от контрольных значений. Содержание в крови половых гормонов также не изменялось.

В полиурический период отмечена тенденция к нормализации уровней АКТГ и ТТГ. Содержание кортизола остается повышенным лишь у мужчин - в 2,34 раза. Концентрация Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ТСГ и половых гормонов находилось в пределах нормы. В период восстановленного диуреза был несколько повышен уровень кортизола у мужчин (в 1,28 раза), концентрации остальных гормонов и у мужчин, и у женщин не отличались от показателей у здоровых лиц.

Таким образом, при легкой форме ГЛПС повышалась активность ГГНС в доолигоанурическом и олигоанурическом периодах за счет увеличения содержания АКТГ и кортизола. Концентрация ТТГ в доолигоанурическом периоде сохранялась на физиологическом уровне и увеличивалась в более тяжелом периоде. Снижение  $T_3$  в олигоанурическом периоде было незначительным. В последующих периодах прослежена тенденция к нормализации уровней гормонов.

## **ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Группа со среднетяжелым течением заболевания, как было указано выше, является наиболее представительной в количественном отношении и показательной по качественным характеристикам. Это в полной мере относится и к гормональным показателям.

В доолигоанурическом периоде значительно активизируется секреция АКТГ (и у мужчин, и у женщин содержание увеличивается в 4 раза)

и кортизола (у мужчин в 4,5 раза, у женщин - в 4,2). Происходит заметное снижение  $T_3$  - на 28%. Концентрации ТТГ,  $T_4$ , ТСГ, тестостерона и эстрадиола достоверно не отличались от нормальных. В олигоанурическом периоде также значительно увеличен уровень АКТГ (у мужчин - в 3,93 раза, у женщин - в 3,87 раза) и несколько меньше - ТТГ (и у мужчин, и у женщин - в 2,53 раза). При исследовании кортизола мы обратили внимание на резкое возрастание концентрации кортизола - в 4,37 раза у мужчин и в 3,27 раза у женщин. Выявлено снижение в плазме крови содержания тиреоидных гормонов - и  $T_3$ , и  $T_4$ . Установили у мужчин снижение  $T_3$  на 33% и у женщин - на 22%. Уровень  $T_4$  снижался у пациентов на 25% (одинаково и у мужчин, и у женщин). Содержание ТСГ снижалось в 1,6 раза. Заметны изменения в содержании тестостерона: у мужчин увеличение в 2,8 раза, у женщин - в 2,2 раза. Уровень эстрадиола у женщин оставался нормальным.

В полиурический период с уменьшением остроты заболевания происходит снижение концентрации гипофизарных гормонов по сравнению с предыдущим периодом, показатели выравниваются у мужчин и у женщин, но все же остаются выше, чем в контрольной группе. Уровень АКТГ выше в 2,5 раза, а ТТГ - в 1,95 раза. Концентрация кортизола у больных все еще была увеличена, но тоже меньше, чем в олигоанурическом периоде: у мужчин - в 3,46 раза, у женщин - в 2,23 раза. При сохранившейся общей тенденции к снижению  $T_3$  показатели незначительно улучшились. Уровень  $T_4$  - ниже контроля примерно на 30%. Уровень ТСГ был меньше, чем в

контроле в 1,8 раза. Появилась тенденция к нормализации уровня тестостерона. Содержание эстрадиола у женщин не отличалось от контроля.

В период восстановленного диуреза секреция АКТГ изменила направление: содержание АКТГ у мужчин составляло 82% от концентрации в контрольной группе, а у женщин - 78%. В отношении кортизола прослежена та же тенденция, что и в предыдущем периоде. Содержание ТТГ было нормальным. У большинства больных восстановилась концентрация тиреоидных гормонов, ТСГ. Лишь у небольшой части пациентов (3 мужчин - 5,3%) оставался низким уровень Т<sub>3</sub>. Содержание тестостерона было изменено лишь у небольшой части больных: снижено у 3 мужчин (5,3%). Содержание эстрадиола у женщин было в пределах нормы.

Резюмируя изложенное выше, отметим, что в доолигоанурическом периоде направленность реакций эндокринной системы в группе больных со среднетяжелым течением ГЛПС аналогична таковой у пациентов с легким течением заболевания. В олигоанурическом периоде сдвиги в эндокринном статусе более яркие и разнообразные, чем при легкой форме болезни. Гормональные изменения при среднетяжелом течении носят циклический характер и больше выражены у мужчин.

## **ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Под нашим наблюдением находилось 32 пациента с тяжелым течением ГЛПС. Наряду с выраженными клиническими синдромами у пациентов отмечались значительные отклонения уровней гормонов.

Содержание АКТГ было повышено у мужчин и у женщин одинаково - в 4,9 раза, а ТТГ - в 2,8 раза. Показательна дискоординация кортизола - повышение уровня у большинства пациентов в 4,8 раза [у 7 мужчин (69,3%) и у 4 женщин (66,7%)], а у остальных - повышение в 6 раз (одинаково у пациентов обоего пола). Обнаружено снижение содержания Т<sub>3</sub> на 37%, одинаково у пациентов обоего пола. Отмечалось небольшое снижение уровня Т<sub>4</sub>. Концентрации ТТГ, ТСГ, тестостерона не отличались от контрольных данных. У женщин обнаружено снижение содержания эстрадиола.

В олигоанурическом периоде у больных еще более заметна разница с контролем. Содержание гипофизарных гормонов повышено у мужчин и у женщин примерно одинаково: АКТГ - в 4,45 раза, а ТТГ - в 2,8 раза.

Показательна дискоординация кортизола: повышение уровня у большинства пациентов: у 7 мужчин (69,3%) - в 4,7 раза, а у 4 женщин (66,7%) намного меньше - в 1,47 раза, у остальных - снижение на 29%, одинаково у пациентов обоего пола. Наблюдалось снижение и Т<sub>3</sub>, и Т<sub>4</sub>. Уровень ТСГ был ниже контроля в 2,2 раза. Изменения в содержании тестостерона с прослеженной тенденцией к неоднородности были существеннее, чем в группе больных со среднетяжелым течением ГЛПС. Уровень эстрадиола был заметно ниже контроля.

В полиурическом периоде уменьшались концентрации гормонов по сравнению с предыдущим периодом, показатели выравнивались у мужчин и у женщин, но все же оставались выше, чем в контрольной группе: уровень АКТГ выше в 2,73 раза, а ТТГ - в 2,1 раза. Концентрация кортизола у большинства больных все еще была увеличена, но тоже меньше, чем в олигоанурическом периоде: у мужчин - в 4,26 раза, у женщин - в 1,74 раза. У остальных пациентов с пониженным уровнем кортизола - без особой динамики. Сохранялись тенденции к снижению тиреоидных гормонов. Уровень ТСГ снизился еще больше - в 2,2 раза. У большинства пациентов с повышенным уровнем тестостерона появилась тенденция к улучшению показателей, а у мужчин с пониженной концентрацией - без динамики. Содержание эстрадиола у женщин снизилось еще больше.

В период восстановленного диуреза секреция АКТГ изменила направление: содержание АКТГ составляло у мужчин и у женщин 55% от концентрации в контрольной группе. В отношении кортизола прослежена та же тенденция, что и в предыдущем периоде, но показатели несколько улучшились, особенно у женщин ( $280 \pm 26$  нмоль/л). Содержание ТТГ было нормальным. У большинства больных восстановились концентрации Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ТСГ. Содержание тестостерона было у мужчин снижено, а у женщин - увеличено. У женщин наблюдалась тенденция к повышению эстрадиола, но уровень его был далек от физиологического.

Анализ влияния тяжести течения ГЛПС на концентрацию в крови гипофизарных гормонов показал, что при тяжелом течении заболевания уровни АКТГ, ТТГ и кортизола были заметно выше, чем при легком течении.

Как видно из рис. 8.1 (см. цв. вклейку), по мере усиления тяжести заболевания последовательно нарушается тиреоидный статус. Сначала это касается уровня Т<sub>3</sub>, при снижении которого закономерно увеличивается секреция ТТГ при легкой форме (система обратной связи).

В дальнейшем происходит снижение уровня  $T_4$  (рис. 8.2, см. цв. вклейку). Наконец при тяжелом течении происходит усугубление лабораторных признаков гипотиреоза.

Таким образом, анализ влияния тяжести течения ГЛПС на концентрацию в крови гипофизарных гормонов показал, что при тяжелом течении заболевания уровни АКТГ, ТТГ и кортизола были заметно выше, чем при легком течении. У больных ГЛПС нарушается физиологическая обратная отрицательная зависимость между кортизолом и АКТГ.

Сопоставление содержания в крови АКТГ и уровней мочевины, креатинина показало наличие положительной зависимости в доолигоанурический и олигоанурический периоды ( $r=0,98$ ), сопоставление с уровнем протеинурии - положительная зависимость ( $r=0,75$ ), с уровнем суточного диуреза - отрицательная корреляция ( $r=-0,75$ ), с уровнем артериального давления - положительная зависимость ( $r=0,65$ ). По мере усиления тяжести заболевания последовательно нарушается тиреоидный статус.

Повышение концентрации АКТГ в крови имеет определенное компенсаторное значение, оно направлено на стабилизацию гемо-

динамики. Наблюдаемый в нашем исследовании параллелизм между уровнями АКТГ и АД возможно, тоже в некоторой степени подтверждает это. АКТГ и кортизол стимулируют синтез альдостерона. Влияние кортизола на гемодинамику в физиологических условиях невелико и обусловлено присущим ему слабым минералокортикоидным действием, умеренно выраженным положительным инотропным эффектом и, наконец, способностью повышать чувствительность сосудистой стенки к действию различных вазопрессоров. А при действии вируса и последующих изменениях эти эффекты, видимо, усиливаются. Снижение перфузионного давления и гипонатриемия стимулируют активность гормональной системы, при этом нарастает сосудистый тонус.

Таким образом, поражение эндокринных желез при ГЛПС несомненно и зависит от степени тяжести заболевания.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Андрианова О.Л. Гормональные нарушения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 1998. 113 с.

2. Быстровский В.Ф. Функциональное состояние эндокринной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (вопросы патогенеза, клиники и лечения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996.

34 с.

3. Валишин Д.А. Гормонально-иммунологический статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 220 с.

4. Гребенкина Л.И. Функциональное состояние гипофизарно-надпочечниково-вой и гипофизарно-тиреоидной систем в оценке исходов инфекционного мононуклеоза у детей: дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2004. 116 с.

5. Новикова Л.Б. Церебральные нарушения при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 2000. 41 с.

6. Кутдусова А.М. Гормональный статус у женщин фертильного возраста при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Мед. вестн. Башкортостана. 2012. Т. 7, № 4. С. 43-45.

7. Ющук Н.Д., Валишин Д.А., Егоров Б.Б., Хунафина Д.Х. Функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх. 1996. Т. 68, № 2. С. 63-64.

8. Хасбиев С.А. Клинико-лабораторная эффективность применения низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: дис. . канд. мед. наук. Уфа, 2005. 117 с.

9. Park I.E., Pyo H.J. Delayed onset of diuresis in patient with acute renal failure due to hemorrhagic fever with renal syndrome who also developed anterior hypopituitarism // Clin. Nephrol. 1996. Vol. 46, N 2. P. 141-145.

10. Lim T.H., Chang K.H., Han M.Ch. et al. Pituitary atrophy in Korean (Epidemic) hemorrhagic fever: CT correlation with pituitary function and visual fields // AJNR. 1986. Vol. 7, N 4. P. 633-637.

11. Hronec I., Hronkova B., Davenport A., Mackenzie J.C. Thyroid hormone levels in acute renal failure // Ren. Fail. 1993. Vol. 15, N 1. P. 47-49.

## **Глава 9. ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ (УРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

*В.Н. Павлов, А.А. Казихинуров, В.З. Галимзянов, А.А. Измайлов, Р.А. Казихинуров*

Среди осложнений тяжелой формы ГЛПС, сопровождающихся ОПН, особый интерес представляют спонтанные разрывы почек (СРП), спонтанные забрюшинные гематомы (СЗГ), возникающие при спонтанных забрюшинных кровоизлияниях (СЗК).

С 2000 по 2009 г. в 58 из 83 субъектов Российской Федерации было зарегистрировано 74 890 наблюдений ГЛПС: в среднем 5,2 наблюдения на 100 тыс. населения (Хунафина Д.Х. и др., 2009).

В большинстве случаев СРП и СЗГ наблюдаются в регионах с тяжелым осложненным течением ГЛПС: на Дальнем Востоке, в Хабаровском крае, Удмуртии, Татарстане, Башкортостане (Валишин Д.А., Венгеров Ю.Я., 2009; Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М., 2009).

Один из самых активных очагов ГЛПС находится на территории Республики Башкортостан. Доля заболевших в Республике Башкортостан составляет 40-60% от пациентов в Российской Федерации, кроме того, заболевание протекает более тяжело, и частота осложнений значительно выше.

Многочисленные исследования, проведенные в Республике Башкортостан, свидетельствуют о том, что тяжелое течение ГЛПС нередко осложняется ОПН, ДВС с кровоизлияниями во внутренние органы и другими состояниями, угрожающими жизни, что создало им общепризнанную репутацию наиболее грозных и опасных (Фазлыева Р.М. и др., 1995; Янбаев Б.Ш., 1997; Загидуллин И.М., 2002; Мирсаева Г.Х., 2007; Кравец А.Д., 2007).

Среди осложнений ГЛПС особое значение придается СЗГ, возникающим при забрюшинных кровотечениях и разрывах почек. Спонтанные забрюшинные кровотечения - наиболее частое и грозное урологическое осложнение ГЛПС (Сиротин Б.З., 2005; Miettinen M.H., 2009; Du H., 2014).

Частота образования спонтанных разрывов почек и спонтанных забрюшинных гематом при тяжелой форме геморрагической лихорадки с почечным синдромом доходит до 18,5% (Войно-Ясенецкий М.А., 1990; Кравец А.Д., 2007).

Повышенный интерес к проблеме СРП и СЗК у больных тяжелой формой ГЛПС обусловлен не только характерной тяжестью течения этих осложнений и лечебно-тактическими трудностями, но и высокой частотой возникновения их в эндемичных по заболеванию регионах: Башкирии, Приамурье, Татарстане, Мордовии и Хабаровском крае (Загидуллин И.М., 2002; Сиротин Б.З., 2005; Мирсаева Г.Х., 2007; Фазлыева Р.М., 2008).

Одно из первых наблюдений удачного лечения СРП при ГЛПС описано в 1972 г. В.А. Андронниковым. У больного с подозрением на повреждение почки при люмботомии и ревизии органа выявлены разрыв паренхимы почки и осумкованная гематома величиной с детскую головку. Рана почки ушита с применением мышечных лоскутов.

В 1975 г. В.А. Фигурнов опубликовал работу по вопросам гемотрансфузионной терапии при ГЛПС, осложненной массивными внутренними кровотечениями. В публикации сообщалось об успешном консервативном лечении больного СЗГ, пальпируемой в правой половине живота и распространяющейся до малого таза в виде валикообразного утолщения в сочетании с массивным кровоизлиянием в ягодичную область и промежность и геморрагическим шоком.

В последующие годы в литературе периодически появляются сообщения, посвященные хирургическим осложнениям ГЛПС. Однако число публикаций невелико, а приводимые в них случаи немногочисленны.

В последние десятилетия взгляды на СЗП и СЗК претерпели коренные изменения и перестали быть предметом секционных находок. В медицинских изданиях появились сообщения об удачном консервативном (Фигурнов В.А., 1987) и отдельных случаях оперативного лечения (Войно-Ясенецкий М.А., 1990) хирургических осложнений ГЛПС. Было положено начало периоду их активной коррекции. В то же время опыт ведения больных с хирургическими осложнениями ГЛПС в настоящее время весьма невелик. Сравнительно небольшое количество наблюдений больных с хирургическими осложнениями ГЛПС (Петричко М.И., 1980; Мухаметзянов Ш.А., 1985;

Ковальский Г.С., 1990; Валиахметов Р.З., 1992; Валиахметов Р.З., 1990; Фазлыева Р.М., 1995) свидетельствует об отсутствии единых позиций в решении большинства тактических вопросов. В табл. 9.1

представлен опыт лечения хирургических осложнений ГЛПС по данным разных авторов.

**Таблица 9.1. Опыт лечения хирургических осложнений геморрагической лихорадки с почечным синдромом**

Авторы	Число наблюдений	Лечение		Летальность	
		консервативное	оперативное	консервативная	оперативная
В.А. Андронников (1972)	1	-	1	-	-
М.А. Войно-Ясенецкий, М.И. Петричко (1977)	8	4	4	2	-
М.И. Петричко (1980)	15	7	8	2	2
В.А. Фигурнов и соавт. (1984)	4	4	-	-	-
Ф.З. Шакиров и соавт. (1986)	1	-	1	-	-
Ш.А. Мухаметзянов и соавт. (1986)	7	5	2	1	-
Х.Ш. Абдурашитова и соавт. (1988)	1	-	1	-	-
Р.З. Валиахметов, Р.М. Фазлыева	29	11	18	-	2

и соавт. (1990)					
Г.С. Ковальский и соавт. (1990)	32	-	-	1	-
А.Д. Кравец, Г.В. Коржавин (1998)	62	26	36	2	3
В.Н. Павлов, А.А. Казихину в (2011)	77	32	45	3	3

До настоящего времени нет единого мнения и в отношении хирургической тактики. Зачастую причинами необоснованно длительной выжидательной тактики и, как следствие, несвоевременного оперативного лечения служат малоизученность клинических проявлений этих осложнений и несовершенство диагностических подходов. Разноречивы мнения в отношении показаний к оперативному лечению и объему оперативного пособия. Нет единого мнения в вопросах техники интраоперационного гемостаза, особенностях послеоперационного ведения больных.

По данным Войно-Ясенецкого и соавт. (1977), частота СРП и СЗГ при ГЛПС достигает до 18,5%. Столь высокие цифры, очевидно, объясняются единичными наблюдениями в основном тяжелых форм ГЛПС.

В практике инфекционистов и терапевтов подобные осложнения ГЛПС встречаются нечасто. Так, среди наблюдавшихся Р.М. Фазлыевой и соавт. 576 больных ГЛПС забрюшинные гематомы выявлены лишь в 4 случаях.

## **ДИАГНОСТИКА СПОНТАННОГО ЗАБРЮШИННОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ**

Наиболее постоянный и обязательный симптом СЗК - резкое нарастание или внезапное возникновение боли, соответствующей проекции почки подреберно-поясничной области. Возникшая внезапно

или усилившаяся острая боль носит постоянный характер. Выраженность ее во многом зависит от массивности и интенсивности кровотечения. Для случаев массивных и интенсивных кровоизлияний характерно резкое усиление боли, сопровождающееся шоком. Для сравнительно небольших медленно нарастающих по объему гематом, напротив, характерна слабая выраженность болевого синдрома, без нарастания его интенсивности. При двустороннем процессе боли носят разлитой характер, захватывая, как правило, всю область живота.

Одним из признаков возникновения СРП и СЗК является пальпаторная болезненность живота в зоне проекции пораженной почки.

Менее постоянные признаки геморрагических осложнений - напряжение передней брюшной стенки и положительный симптом Щеткина-Блюмберга. Выраженность и локализация напряжения передней брюшной стенки, степень ограничения ее дыхательной экскурсии находятся в прямой зависимости от распространенности и массивности забрюшинной гематомы.

Следствием возникновения забрюшинной гематомы является вздутие живота с угнетением перистальтики кишечника. Данный симптом возникает через несколько часов от момента возникновения кровоизлияния. К более поздним симптомам СЗК относятся пальпируемая припухлость в проекции поврежденной почки, выбухание в подреберье и поясничной области. Пальпируемое образование отличается напряженностью и эластичностью консистенции. Последнее более четко начинает прощупываться на 2-3-е сутки после возникновения.

Возникновение СРП и СЗК нередко воспринимается как результат прогрессирования ОПН и нарушений гемостаза (Фазлыева Р.М., Валиахметов Р.З., 1992).

Диагностика геморрагических осложнений тяжелой формы ГЛПС основывалась на клинико-лабораторных критериях: пальпаторно определяемой гематомой и явлениями в различной степени выраженности анемии и коагулопатии потребления. Степень прогрессирования анемии и выраженность симптомов острой кровопотери зависят от характера повреждения почки, интенсивности забрюшинного кровоизлияния, вида транспортировки и характера проводимого до осложнения лечения. Массивность кровопотери служит причиной развития геморрагического шока в 35,9% случаев (Кравец А.Д., 2000).

Помимо изменений красной крови в 25% случаев отмечается нарастание лейкоцитоза и скорости оседания эритроцитов.

Традиционные урологические методы обследования: обзорная урография и экскреторная урография, ретроградная пиелография, не нашли своего применения ввиду их инвазивности, малой информативности, высокого риска инфицирования мочевыводящих путей, выраженного угнетения функции почек, исключая возможность использования контрастных методов обследования.

Практика использования ультразвуковых методов обследования в диагностике СРП и СЗК при ГЛПС свидетельствует о высокой степени их информативности, позволяющей:

- дифференцировать разрыв почки как причину забрюшинного кровоизлияния;
- установить локализацию и объем гематомы;
- разграничить состоявшееся или продолжающееся кровотечение, степень и интенсивность экстравазации;
- оценить динамику реверсии гематомы.

Эхографические характеристики СЗК определялись их локализацией, объемом и распространенностью, а также интенсивностью нарастания. Свежие СЗК в большинстве случаев визуализировались в виде связанных с почкой объемных образований (Кравец А.Д., Калимуллин Н.Н., Коржавин Г.В., 1999).

Эхографические признаки СРП: дефект контура почки с нарушением целостности фиброзной капсулы и неоднородность поверхностных слоев коркового вещества в зоне предполагаемого СРП, увеличение длины, ширины и толщины почки, показателя отношения длины к ширине и объема поврежденной почки, превышающие эти значения контралатерального органа (Нартайлаков М.А., Коржавин Г.В., 1999).



*Рис. 9.1. Спонтанный разрыв левой почки, левосторонняя околопочечная гематома*

Основными эхографическими признаками изолированной забрюшинной гематомы, образующейся вследствие кровотечения из поврежденных сосудов жировой клетчатки, являются отсутствие дефекта контура почки и эхографическая однородность прилежащей к фиброзной капсуле паренхимы почки. Гематома на эхограмме как бы отслаивает контуры почки от прилежащей клетчатки.

Компьютерную томографию использовали при необходимости уточнения характера повреждения почки, определения объема гематомы, путей ее распространения в забрюшинном пространстве, факта прорыва ее в брюшную полость (рис. 9.1).

### **ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СПОНТАННОГО РАЗРЫВА ПОЧКИ И СПОНТАННОГО ЗАБРЮШИННОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

1. Достижение эффективного гемостаза и предупреждение возобновления кровотечения.

2. Коррекция гиповолемии и нарушений центральной и периферической гемодинамики.
3. Лечение и профилактика дальнейшего прогрессирования ДВС-синдрома.
4. Нормализация состояния водно-электролитного баланса, кислотно-основного, коллоидно-осмотического равновесий по необходимости с аппаратным замещением почечных функций.
5. Антиоксидантная защита и устранение нарушений кислород-транспортной функции крови.
6. Стимуляция репаративных способностей организма больного и снижение интенсивности катаболизма.

Обязательными условиями успешного ведения больных служили строгое соблюдение постельного режима в течение 3-4 нед, медикаментозное выключение болевого фактора, создание адекватных путей для раздельного проведения экстракорпоральной детоксикации и инфузионно-трансфузионной терапии.

Важным моментом консервативного и оперативного лечения хирургических осложнений ГЛПС является коррекция эндотоксикоза и ОПН.

Состояние больных с высокой азотемией, не сопровождающееся выраженной клинической картиной уремии, стабилизировалось и улучшалось в ходе проводимой интенсивной терапии ОПН без использования экстракорпоральной детоксикации.

При выраженной уремической симптоматике, особенно с общемозговыми явлениями, а также резистентная к медикаментозной коррекции гиперкалиемия всегда предполагала использование экстракорпоральной детоксикации.

Консервативная терапия СЗГ успешна при низкой интенсивности экстравазации и отсутствии гемодинамических и гемокоагуляционных последствий осложнений.

Раннее и интенсивное использование гемодиализа с ультрафильтрацией способствуют уменьшению интерстициального отека, что снижает вероятность СРП и СЗК, значительно облегчает тяжесть течения заболевания.

Более активная и адекватная диализная терапия больным с геморрагическими осложнениями ГЛПС и ОПН, проводимая в клинике с 1978 г., позволила снизить летальность в 2,7 раза (с 15,5 до 5,7%) (Гермаш Е.И., 1997).

Эффективность консервативной терапии оценивали с учетом следующих факторов:

- сравнительно низкой интенсивностью забрюшинной экстравазации в течение продолжительного периода времени;
- отсутствием гемодинамических нарушений;
- положительной динамикой гемостазиологических сдвигов без тенденции к развитию коагулопатии потребления.

### **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СПОНТАННОГО РАЗРЫВА ПОЧКИ И СПОНТАННОГО ЗАБРЮШИННОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

Разрывы почек при ГЛПС можно отнести к разряду поверхностных, так как они локализуются исключительно в пределах коркового слоя. Разрывы имеют радиальную направленность от центра к периферии. Длина их колеблется от 2 до 9 см, глубина разрыва паренхимы - 1,0-1,5 см с диастазом краев раны до 1,5 см. Вследствие высокого интрапа-ренхиматозного давления почка на большом протяжении декапсулируется гематомой.

Показаниями к оперативному лечению, по нашему мнению, служат:

- профузное продолжающееся кровотечение с объемом гематомы >500 мл;
- неэффективность проводимых в течение 2-4 сут интенсивных консервативных гемостатических мероприятий и сохранение признаков продолжающегося кровотечения;
- интенсивность продолжающегося кровотечения >100 мл/ч;
- признаки инфицирования гематомы независимо от ее объема.

При отсутствии возможной объективной оценке объема и интенсивности забрюшинной экстравазации показанием к операции считаем клиническую и гемодинамическую картину кровотечения с прогрессирующим падением показателей красной крови - гемоглобина ниже 80 г/л, числа эритроцитов ниже  $2,55 \times 10^{12}$ .

Высокий операционный риск, обусловленный уремической интоксикацией, дисбалансом водно-электролитного обмена, ДВС-синдромом, гормональными нарушениями, снижением защитных сил организма, является фактором, позволяющим экстренно оперировать больных по жизненным показаниям (Лопаткин Н.А., Румянцев В.Б., 1997; Коржавин Г.В., Кравец А.Д., 2007).

Основными принципами хирургического лечения являются:

- своевременность выполнения операции;
- ее органосохраняющий характер;
- максимально бережные, щадящие манипуляции с почечной паренхимой;
- достижение стабильного гемостаза. *Этапы операции:*
- люмботомия;
- эвакуация гематомы;
- осуществление гемостаза;
- ушивание послеоперационной раны с дренированием забрюшинного пространства.

Главным принципом хирургического лечения СРП является органосохраняющий характер операции. Применявшаяся ранее декапсуляция признается нецелесообразной, так как приводит к образованию повторных разрывов и кровотечений (Валиахметов Р.З., 1991).

Методом выбора гемостаза при спонтанном разрыве почки является ушивание дефектов с применением мышечных лоскутов и жировой клетчатки, аллотрансплантатов, обладающих гемостатическими и адгезивными свойствами (Кравец А.Д., 2000; Казихинов А.А., 2011).

Одним из главных условий достижения полноценной ревизии поврежденной почки и остановки кровотечения считается адекватный операционный доступ.

Нами использовался расширенный межреберный (в одиннадцатом межреберье) доступ, позволяющий проводить полноценную эксплорацию.

Источниками кровотечения, как правило, являются СРП с различной степенью интенсивности кровотечения либо поврежденные сосуды паранефральной или забрюшинной клетчатки.

Ушивание дефектов паренхимы почки - это основной способ достижения гемостаза. Однако наложение обычных П-образных швов на отечную, декапсулированную почечную паренхиму часто приводит к их несостоятельности и возобновлению кровотечения, развитию ранних и поздних осложнений в послеоперационном периоде. Наложение глубоких швов на паренхиму почки во избежание прорезывания последних вызывает ухудшение органной гемодинамики и ишемию почечной паренхимы, приводит к прогрессированию нарушений почечных функций.

Е.А. Устименко при изучении последствий ушивания паренхимы почки П-образными швами выявил значительную атрофию паренхимы органа в зоне ее ушивания.

Другой негативный момент подобного ушивания раны почки - невозможность сопоставления ее краев с целью ликвидации диастаза ввиду выраженного отека и напряжения паренхимы почки.

Отдаленные последствия консервативного и оперативного лечения спонтанных разрывов почек и забрюшинных кровотечений при геморрагической лихорадке с почечным синдромом освещены в работах Д.Р. Сахаутдинова (2013) и В.Г. Коржавина (2013).

Все это предопределило использование нами бесшовных способов гемостаза при СРП у больных ГЛПС.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

За последние 20 лет (1996-2016), по материалам урологического отделения и отделения гемодиализа Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, пролечено 1286 больных тяжелой формой ГЛПС в возрасте 14-68 лет. У 87 пациентов (6,8%) выявлены СРП и СЗК. Из них 78 мужчин, 9 женщин в возрасте от 17 до 64 лет.

СРП выявлен у 48, СЗК у 39 пациентов. Оперативному лечению подверглись 45 пациентов, из них 31 - по поводу СРП, 14 - по поводу СЗГ. Консервативное лечение геморрагических осложнений ГЛПС проведено 42 больным, из них 17 - по поводу СРП, 25 - по поводу СЗК. СРП и СЗК, являясь следствием тяжелой формы ГЛПС, возникали в основном в олигоанурическом (71,3%) и в начале полиурического

(28,7%) периодов при наличии ОПН и ДВС-синдрома (100%) (табл. 9.2).

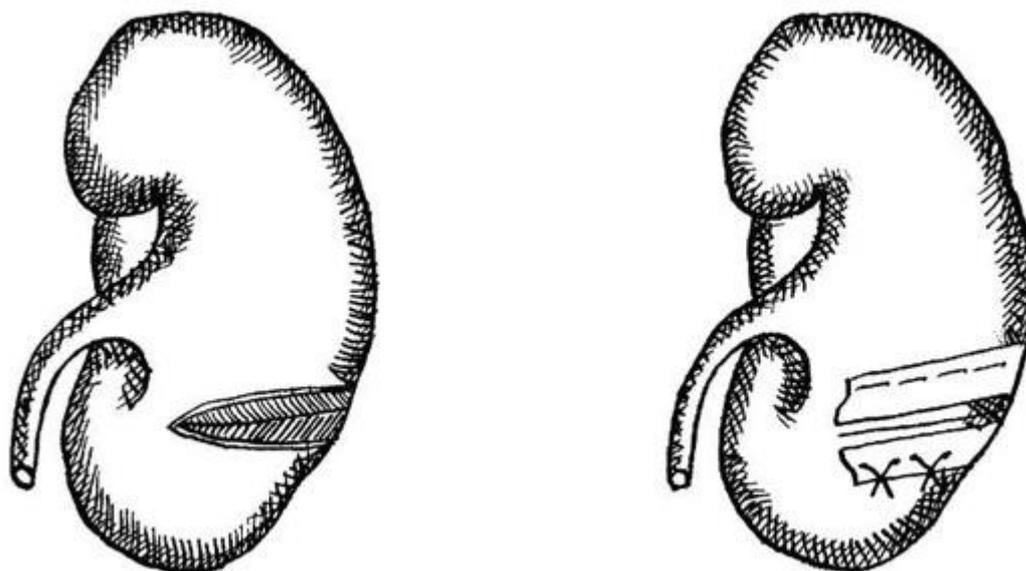
**Таблица 9.2. Распределение больных по виду оказанной помощи**

Спонтанный разрыв почки		Спонтанное забрюшинное кровотечение	
оперативное лечение	консервативное лечение	оперативное лечение	консервативное лечение
31	17	14	25

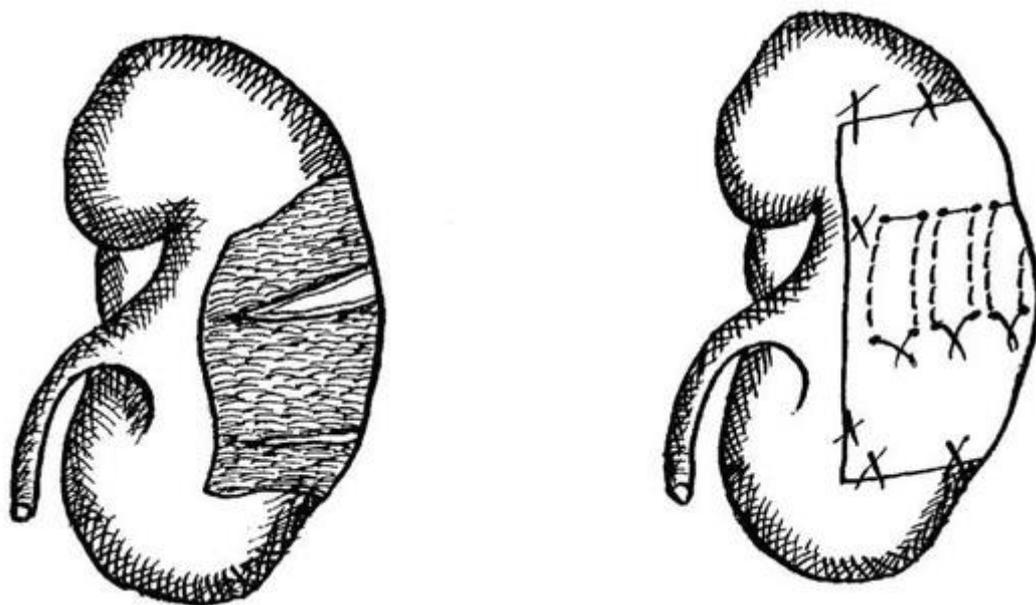
СРП и формирование изолированных забрюшинных гематом происходили с 5-го по 18-й день болезни, причем 70% осложнений приходились на 7-12-е сутки болезни, 30% - на 5-6-й и 13-16-й дни заболевания.

Учитывая недостатки и осложнения, возникающие при ушивании СРП, в качестве материала для гемостаза мы использовали пластинчатый

аллогенный соединительнотканый трансплантат, обладающий выраженными адгезивными и гемостатическими свойствами. Поверхностные раны с разрывом коркового слоя укрывали пластинами препарата. При этом фиксацию их лигатурами к паренхиме почки не проводили, что позволяло избежать зоны ишемии почечной паренхимы. Гемостатический и адгезивный эффект достигался за счет структуры аллотрансплантата и ее насыщения криопреципитатом (Государственный реестровый номер 80174312), содержащим основные компоненты свертывающей системы крови. В ряде случаев гемостаз осуществлялся ушиванием раны на прокладках из аллотрансплантата (рис. 9.2, рис. 9.3).



**Рис. 9.2.** Схема ушивания раны почки на прокладках из аллотрансплантата



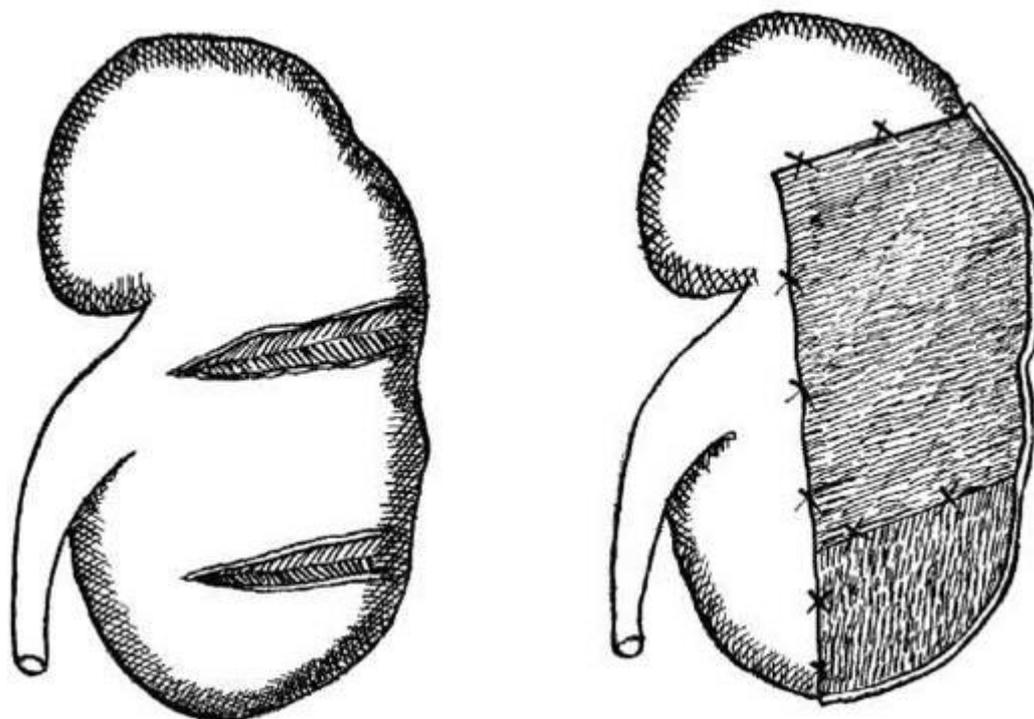
**Рис. 9.3.** Схема ушивания разрыва декапсулированной почки на прокладках из аллотрансплантата

Трансплантаты прошли обязательные в России токсикологическую экспертизу и процедуры экспериментальных и клинических испытаний при Комитете по новой медтехнике Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол испытаний № 5610, 5611 от 01.12.2005 ЦЛ ФГУ «ВНИИИМТ») и были сертифицированы Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Регистрационное удостоверение № ФС 01033584/315906; Сертификат соответствия № РОСС RU.ИМ02.В13996; Технические условия ТУ 42-2-537-2002).

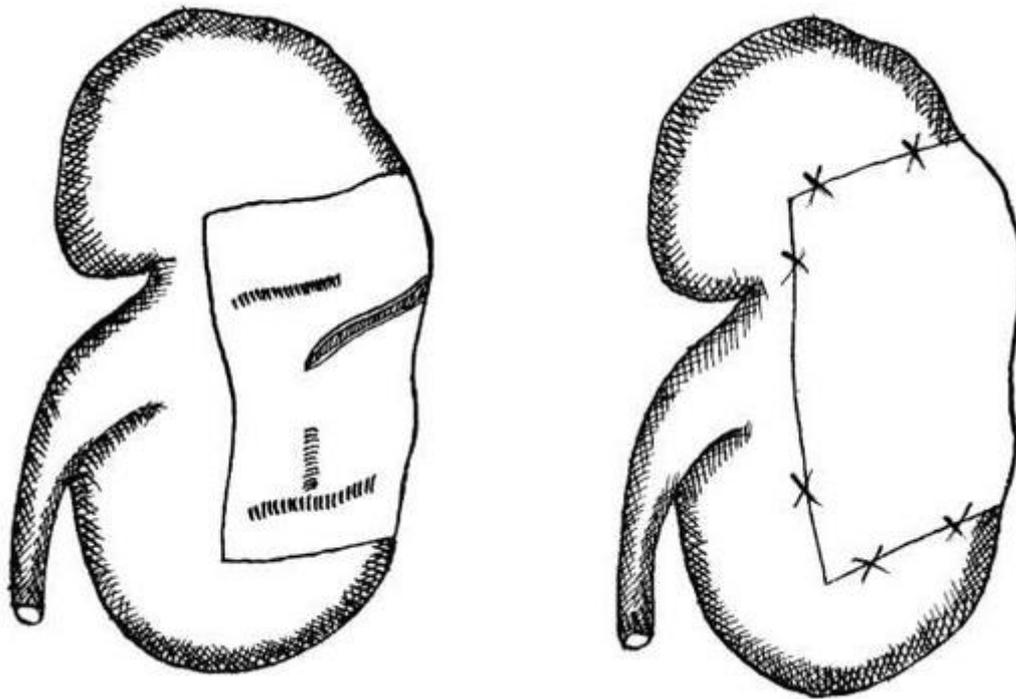
Приводим клиническое наблюдение.

*Больной М.*, 27 лет, история болезни № 101247, поступил в отделение гемодиализа 15.03.1999 с диагнозом «ГЛПС, ОПН, анурия». После проведения двух сеансов гемодиализа, на 5-е сутки пребывания больного в стационаре его состояние резко ухудшилось, развилась клиническая картина спонтанного разрыва левой почки, внутреннего продолжающегося кровотечения. В экстренном порядке проведена операция люмботомии, эвакуация гематомы в объеме 1200 мл. Почка увеличена в размерах - 160×100×80 мм, отечная. В среднем и нижнем сегментах имеются радиальные разрывы паренхимы длиной 6-7 см, глубиной 0,5-1 см. Почка на всем протяжении декапсулирована, почечная капсула сохранилась только в области верхнего сегмента.

Ввиду значительного дефекта капсулы почки для укрытия поврежденных участков паренхимы и стягивания краев раны использовали две пластины аллотрансплантата размером 5×10 см, наложив их в виде гамака и фиксируя края к участкам сохранившейся капсулы почки в верхнем сегменте (рис. 9.4-9.6, см. цв. вклейку, рис. 9.7, рис. 9.8).



*Рис. 9.7. Гемостаз с применением пластин аллотрансплантата при множественном разрыве почки*



*Рис. 9.8. Схема гемостаза пластинами аллотрансплантата при поверхностных разрывах паренхимы почки*

Достигнут надежный гемостаз, операция завершена дренированием брюшинного пространства двумя трубчатыми дренажами. Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Рецидива кровотечения не наблюдалось.

При выявлении значительных дефектов капсулы почки увеличивали площадь аллотрансплантата до размеров, позволяющих полностью укрыть декапсулированную паренхиму почки.

В ряде случаев мы выполняли гемостаз ушиванием раны декапсулированной почки на прокладках из аллотрансплантата (см. рис. 9.2, 9.3).

В послеоперационном периоде важнейшее значение имеют комплексное интенсивное лечение ОПН, систематический контроль степени рецидивирования гематом, оценка адекватности дренирования брюшинного пространства, предупреждение или коррекция системных и раневых осложнений.

## **ВЫВОДЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Консервативная коррекция СРП и СЗГ бывает успешной при сравнительно низкой интенсивности кровотечения, отсутствии гемодинамических нарушений и благоприятном течении синдрома

ДВС. При низкой эффективности консервативного пути достижения гемостаза или его неэффективности показано экстренное оперативное лечение, направленное на остановку кровотечения. Наряду со своевременностью выполнения вмешательства и достижения стабильного гемостаза особенностью операции являются ее органосохраняющий характер и малотравматичность, что обеспечивается использованием бесшовных способов гемостаза. С этой целью мы используем пластины соединительнотканного аллотрансплантата, обладающего выраженными адгезивными и гемостатическими свойствами.

В послеоперационном периоде особое значение приобретают проведение непрерывной интенсивной терапии с целью коррекции изменений гомеостаза и профилактика системных послеоперационных осложнений, контроль возможности рецидивирования кровотечения и адекватности дренирования брюшинного пространства, предупреждение или своевременная коррекция раневых осложнений.

Использование ультразвукографии на всех этапах ведения больных тяжелой формой ГЛПС может способствовать ранней диагностике почечных и брюшинных кровотечений.

Визуализация СЗГ не только позволяет адекватно оценить соответствие клинических проявлений кровопотере, ее объему, но и во многих случаях избежать необоснованных оперативных вмешательств.

Прогностическая значимость комплексного лечения СЗК при тяжелой форме ГЛПС определяет целесообразность ранней госпитализации больных в специализированный нефрологический центр.

На всех этапах лечения ГЛПС тяжелой формы рекомендуется систематический эхографический контроль с целью выявления латентно возникающих СЗГ. При недостаточной информативности ультразвукового исследования рекомендуется проводить компьютерную томографию.

При наличии экстренных показаний к гемодиализу у больных с состоявшимся кровотечением допустимо проведение его сеансов в режиме регионарной гепаринизации под гемостатической защитой.

Для объективной оценки эволюции гематомы при консервативном лечении и послеоперационных рецидивных гематомах целесообразна динамическая эхография.

Реконвалесценты ГЛПС, осложненной СРП и СЗГ, подлежат диспансерному наблюдению с целью предупреждения и своевременного выявления поздних осложнений заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Павлов В.Н., Казихинов А.А., Сафиуллин Р.И. и др. Абдоминальный синдром у больных с тяжелой формой геморрагической лихорадки и острой почечной недостаточностью // Мед. вестн. Башкортостана. 2015. Т. 10, № 3. С. 106-108.
2. Гермаш Е.И. Клиническое течение и патогенетическая терапия больных с тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа. 1998. 24 с.
3. Казихинов А.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения аллогенного трансплантата для гемостаза при операциях на почке: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 24 с.
4. Коржавин Г.В., Загидуллин И.М., Кравец А.Д. Многолетний опыт лечения урологических осложнений у больных ГЛПС // Здравоохран. Башкортостана. 2003. № 5. С. 108-109.
5. Кравец А.Д. Хирургическая тактика при спонтанных гематомах и разрывах почки у больных ГЛПС: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2000. 24 с.
6. Павлов В.Н., Казихинов А.А., Сафиуллин Р.И. Хирургические осложнения у больных с тяжелой формой геморрагической лихорадкой и ОПН // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2007. № 1-2. С. 763.
7. Павлов В.Н., Казихинов А.А., Галимзянов В.З. Клиническое применение аллогенного трансплантата капсулы почки для гемостаза при операциях на почке // Здравоохран. Башкортостана. 2001. № 5. С. 113-115.
8. Петричко М.И. Острая почечная недостаточность и спонтанные разрывы почек у больных ГЛПС: дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1980. 159 с.
9. Сафиуллин Р.И., Павлов В.Н., Казихинов А.А. и др. Реабилитация больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом,

оперированных по поводу разрывов почки с применением аллотрансплантатов // Вестн. восстановительной мед. 2007. № 2. С. 66-68.

10. Казихинуров А.А., Павлов В.Н., Казихинуров Р.А. и др. Санаторно-курортное лечение больных перенесших ГЛПС, осложненную спонтанным разрывом почки и брюшинным кровоизлиянием // Мед. вестн. Башкортостана. 2011.

Т. 6, № 2. С. 97-101.

11. Сафиуллин Р.И. Аллогенные соединительнотканые трансплантаты в оперативном лечении урологических заболеваний: дис. . д-ра мед. наук. Саратов, 2007. 215 с.

12. Сахаутдинов Д.Р. Урологические осложнения и их коррекция у больных с тяжелой и осложненными формами геморрагической лихорадки с почечным синдромом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 126 с.

13. Валиахметов Р.З., Гафаров И.А., Мехмес В.С., Галимзянов В.З. Спонтанный разрыв почек при ГЛПС // Урол. и нефрол. 1990. № 6. С. 50-53.

14. Фигурнов В.А., Марунич Н.А., Гаврилов А.В. Отдаленные исходы ГЛПС // Дальневосточный журн. инфекц. патологии. 2009. № 15. С. 129-132.

15. Павлов В.Н., Казихинуров А.А., Сафиуллин Р.И., Измайлов А.А. Экспериментальное обоснование резекции почки с аллопластикой раневого дефекта // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2007. № 1. С. 765-766.

16. Avasthi G., Sandhu I.S., Mohindra K. Acute renal failure in medical and surgical intensive units - a one year prospective study // Ren. Fail. 2003. Vol. 25. P. 105-113.

17. Du H., Wang P., Li J. et al. Clinical characteristics and outcomes in critical patients with hemorrhagic fever with renal syndrome // BMC Infect. Dis. 2014. Vol. 14. P. 191.

18. Miettinen M.H., Makela S.M., Ala-Houhala I.O. et al. Tubular proteinuria and glomerular filtration 6 years after puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis // Nephron Clin. Pract. 2009. Vol. 112, N 2. P. 115-120.

## Глава 10. НАРУШЕНИЯ УРОДИНАМИКИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

*А.А. Казихинуров, А.А. Измайлов, Р.И. Сафиуллин, Г.В. Коржавин, Р.А. Казихинуров*

При наблюдении за пациентами мужского пола, находящимися на лечении по поводу ГЛПС с ОПН в периоде полиурии, нами выявлены жалобы на нарушение функции мочеиспускания, которые не укладываются в классическую картину полиурии. В доступных литературных источниках мы не нашли объяснений этому феномену, что побудило нас изучить состояние нижних мочевыводящих путей у мужчин, больных ГЛПС с ОПН в период полиурии и реконвалесценции.

Нами оценен характер мочеиспускания у мужчин, больных ГЛПС с ОПН, в период полиурии и реконвалесценции. Изучена уродинамика нижних мочевыводящих путей, особенности микроциркуляторных изменений в стенке мочевого пузыря и уретры.

Проведенные исследования позволили разработать методы коррекции уродинамических и микроциркуляторных изменений в полиурической стадии ГЛПС и в период реконвалесценции.

В нашем исследовании проведен анализ результатов обследования и лечения 190 мужчин с ГЛПС тяжелой и средней степени тяжести за 2007-2012 гг., получавших консервативное лечение в РКБ им. Г.Г. Куватова. 29 (15,3%) пациентов поступили в стационар с оли-гурией, 161 (84,7%) - с анурией. Возраст больных варьировал от 18 до 62 лет. В группу наблюдения включены пациенты, не имевшие в анамнезе заболеваний нижних мочевыводящих путей.

Как видно из табл. 10.1, большую часть заболевших составляли мужчины молодого возраста 144 (75,8%).

Согласно классификации Б.З. Сиротина, определяющей степень тяжести и период болезни, в исследование были включены больные средней и тяжелой формой ГЛПС.

**Таблица 10.1** Распределение больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом по возрасту

Пациенты	Возраст, годы				
	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60

Средней степени, абс.	11	29	32	17	7
Тяжелой степени, абс.	13	25	34	15	7
%	12,7	28,4	34,7	16,8	7,4

Распределение больных по степени тяжести следующее: тяжелая форма у 62 (32,6%) пациентов, среднетяжелая у 128 (67,4%). Основные симптомы и синдромы, выявленные у пациентов, участвующих в исследовании, характерные для ГЛПС, представлены в табл. 10.2.

**Таблица 10.2. Основные клинические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в зависимости от степени тяжести заболевания**

Симптомы и синдромы	Формы болезни				Всего	
	среднетяжелая		тяжелая		абс. (n=190)	%
	абс. (n=128)	%	абс. (n=62)	%		
Общетоксический синдром	128	100	62	100	190	100
Боли в пояснице	111	86,7	62	100	173	91
Абдоминальный синдром	63	49,2	36	58	99	52,1
Тошнота	59	46,1	34	54,8	93	48,9
Рвота	45	35,2	29	46,8	74	38,9
Жидкий стул	38	29,7	18	29	56	29,5
Олигурия	128	100	62	100	190	100,0
Нарушение зрения	46	35,9	27	43,5	73	38,4
Гипотензия	39	30,5	22	35,5	61	32,1
Гипертензия	15	11,7	19	30,6	34	17,9
Гиперазотемия	86	67,2	62	100	148	77,9
Полиурия	128	100	62	100	190	100,0
Гипоизостенурия	102	79,7	62	100	164	86,3

Основные клинические проявления общетоксического и воспалительного синдромов при ГЛПС в зависимости от тяжести течения болезни представлены в табл. 10.3.

**Таблица 10.3. Основные клинические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в зависимости от степени тяжести**

Симптомы	Форма	Всего
----------	-------	-------

	среднетяжелая		тяжелая			
	абс. (n=128)	%	абс. (n=62)	%	абс. (n=190)	%
Лихорадка	128	100	62	100	190	100,0
Головная боль	119	93	62	100	181	95,3
Слабость	112	87,5	62	100	174	91,6
Ломота в теле	48	37,5	57	91,9	105	55,3
Энантема на мягком нёбе	123	96	62	100	185	97,4
Гиперемия лица, шеи, в/з груди	86	67,2	62	100	148	77,9
Инъекция сосудов склер	117	91,4	62	100	179	94,2

Полиурический период был представлен у всех наблюдаемых нами пациентов. Сроки начала развития полиурии колебались с 5-7-го по 10-13-е дни болезни в зависимости от тяжести ГЛПС, времени поступления в стационар и особенности терапии. Колебания суточного диуреза были значительными - от 2 до 6 л. В этот период уменьшались признаки интоксикации. Гипоизостенурия сохранялась у большинства больных - 164 (86,3%). Этот признак оставался единственным достоверным критерием продолжающегося в почках патологического процесса. Его окончанием был момент восстановления удельного веса мочи до 1010 в однократной утренней порции, что свидетельствовало о практическом выздоровлении.

Сроки пребывания больных в стационаре варьировали от 25-26 (среднетяжелая форма) до 30 дней (тяжелая форма).

В полиурическом периоде диурез в группе больных со среднетяжелым течением достигал 4 л. Полиурия сопровождалась слабостью, утомляемостью, жаждой. Отмечалось значительное снижение удельного веса мочи до 1005 и менее у 102 (79,7%) пациентов.

Лабораторные данные при среднетяжелой форме представлены достаточно ярко: в картине крови умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево отмечался у 119 (93%) больных, выражена тромбоцитопения у 123 (96%) пациентов.

Полиурический период при тяжелой форме ГЛПС наступал на 10-11-й день болезни. Степень полиурии была высокой. Суточный диурез составил 5-6 л. Отмечалось резкое снижение относительной плотности мочи до 1001-1003 ед. (86,3%). Постепенно купировались признаки гиперазотемии.

В лабораторных показателях крови и мочи отмечались ярко выраженные сдвиги: выраженный лейкоцитоз у 40 (64,5%) или лейкопения у 22 (35,4%) с палочкоядерным сдвигом, ускоренная скорость оседания эритроцитов до 20 мм/ч (32,2%). Наблюдались значительные колебания протеинурии от 0,099 до 33?, гематурия различной степени выраженности, цилиндрурия.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В ПЕРИОД ПОЛИУРИИ**

Больные предъявляли также жалобы на нарушение мочеиспускания: отсроченное начало и дискомфорт при мочеиспускании, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, слабый напор мочи, учащенный диурез до 15-20 раз в сутки с самого начала периода полиурии.

Алгоритм обследования больных с синдромом нижних мочевыводящих путей предполагает последовательное проведение диагностических процедур - от простых к более сложным.

Первым этапом инструментального обследования больных с обструктивным синдромом нижних мочевыводящих путей является урофлоуметрия. Для больных с симптомами опорожнения характерными признаками при урофлоуметрии считаются снижение максимальной скорости потока мочи и увеличение времени мочеиспускания. Большое диагностическое значение при наличии синдрома нижних мочевыводящих путей имеет ультразвуковое исследование мочевого пузыря и простаты с определением объема остаточной мочи. При симптомах опорожнения и отсутствии убедительных данных за инфравезикальную обструкцию необходимо исследовать сократительную способность детрузора. Для этой цели используют цистометрию - метод измерения детрузорного давления в ответ на наполнение мочевого пузыря жидкостью и исследование давление/поток (мы определяли детрузорное давление при максимальной скорости потока мочи). При снижении сократительной активности детрузора отмечается увеличение цистометрической емкости мочевого пузыря, а мочеиспускание осуществляется при низких цифрах детрузорного давления.

С учетом участия в патогенезе заболевания микрососудистого русла нами проведено исследование микроциркуляции мочевого пузыря и простатического отдела уретры с помощью аппарата ЛАКК-01 при проведении процедуры цистоскопии.

Для анализа жалоб на нарушение мочеиспускания пациентам было предложено ответить на вопросы по шкале Международной системы суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты (I-PSS), качества жизни (QoL) (табл. 10.4).

**Таблица 10.4. Показатели шкалы I-PSS и QoL у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в исследуемых группах до лечения**

Группа больных	I-PSS	QoL
ГЛПС средней степени тяжести ( $n=128$ )	$20,4 \pm 2,6$	$4,4 \pm 0,7$
ГЛПС тяжелой формы ( $n=62$ )	$21,1 \pm 2,2$	$4,4 \pm 0,8$
Всего	$20,9 \pm 2,5$	$4,4 \pm 0,7$

При обследовании больных ГЛПС средней и тяжелой формой отмечалось повышение показателей I-PSS, QoL до  $20,9 \pm 2,5$  и  $4,4 \pm 0,7$  балла соответственно. Результаты были расценены как неудовлетворительные, требующие медикаментозной коррекции.

Для объективной оценки уродинамики был использован неинвазивный метод - комплексное уродинамическое исследование. У всех пациентов исследуемых групп были выявлены расстройства мочеиспускания по обструктивному типу. Показатели комплексного уродинамического исследования больных представлены в табл. 10.5.

По данным комплексного уродинамического исследования, выполненного пациентам до начала медикаментозной коррекции синдрома нижних мочевыводящих путей, емкость мочевого пузыря при цисто-метрии составила  $291 \pm 43,0$  мл. Наибольший объем мочевого пузыря составил  $506 \pm 39,3$  мл, максимальная объемная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ) -  $8,9 \pm 3,5$  мл/с, средняя скорость потока мочи -  $7,0 \pm 2,7$  мл/с, объем остаточной мочи -  $90,8 \pm 2,3$  мл.

**Полученные данные свидетельствуют о нарушении мочеиспускания по обструктивному типу на фоне неполного опорожнения мочевого пузыря.**

**Таблица 10.5. Показатели комплексного уродинамического исследования больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в исследуемых группах до лечения**

Показатели комплексного уродинамического исследования	ГЛПС средней степени тяжести, $n=128$	ГЛПС тяжелой формы, $n=62$	Всего $n=190$
<b>Фаза наполнения (цистометрия)</b>			

Цистометрическая емкость, мл	294,7±38,0	286,0±26,0	291±43,0
V <sub>max</sub> мочевого пузыря, мл	504,0±22,1	510,0±89,5	506±39,3
<b>Фаза эвакуации (pressure-flow)</b>			
Q <sub>max</sub> , мл/с	8,9±3,5	8,7±3,4	8,8±3,5
Средняя скорость потока мочи, мл/с	7,1±2,6	6,7±2,9	7,0±2,7
Время мочеиспускания, с	41,4±14,6	42,7±9,0	41,6±12,3
Внутрипузырное давление, см вод.ст.	43,0±4,2	41,2±4,3	42,2±4,2
Детрузорное давление, см вод.ст.	23,3±3,1	23,2±4,8	23,3±3,6

Снижение детрузорного давления, зафиксированное нами до 23,3±3,6 см вод.ст., может быть обусловлено нарушением кровообращения в микроциркуляторном русле, вызвавшим нарушение сократительной способности мышечной ткани. В табл. 10.6. представлены показатели микроциркуляции мочевого пузыря и уретры при физиологической норме, необходимые для контроля результатов лечения.

**Таблица 10.6. Показатели микроциркуляции мочевого пузыря и уретры при физиологической норме**

Область исследования	Показатель микроциркуляции
Задняя стенка мочевого пузыря	21,8±0,7
Левая стенка мочевого пузыря	20,1±0,6
Правая стенка мочевого пузыря	20,9±0,7
Верхушка мочевого пузыря	19,2±0,9
Треугольник Лъето	25,7±2,5
Шейка мочевого пузыря	28,3±1,2
Уретра в зоне сфинктера	24,7±2,3

В полиурическом периоде ГЛПС наблюдается существенное снижение микроциркуляции стенки мочевого пузыря и уретры, что в дальнейшем было подтверждено результатами доплеровской флоуметрии (табл. 10.7).

**Таблица 10.7. Показатели микроциркуляции мочевого пузыря и уретры у больных с синдромом нижних мочевых путей при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в исследуемых группах до лечения**

Область мочевого пузыря	Показатели микроциркуляции
Задняя стенка	5,06±0,7

Левая стенка	5,37±0,6
Правая стенка	5,48±0,7
Верхушка	7,37±0,9
Треугольник Лъето	4,44±1,1
Шеечная область	3,89±0,7
Уретра в зоне сфинктера	4,09±0,6

Анализ данных исследования микроциркуляции стенки мочевого пузыря и уретры в исследуемых группах больных ГЛПС показал снижение показателей микроциркуляции, сопровождавшееся уменьшением амплитуды и частоты флаксмоций.

***При лазерной доплеровской флоуметрии в исследуемых зонах получены результаты, показывающие достоверное снижение кровотока в микроциркуляторном русле.***

Всем пациентам проведено трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы. Средние размеры предстательной железы в обеих группах совпадали. Объем предстательной железы составил 24,8±17,2 см<sup>3</sup>, остаточной мочи - 87,5±31,6 мл.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ С ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ**

Под наблюдением находилось 190 пациентов с ГЛПС с инфравезикальной обструкцией, которым в качестве основного лечения больных с синдромом нижних мочевыводящих путей (1-я группа - основная) назначали [тамсулозин](#) в дозе 400 мг/сут, с учетом нарушений микроциркуляции мочевого пузыря в комплекс лечения включен препарат

[пентоксифиллин](#), улучшающий микроциркуляцию. Доза последнего была увеличена в пределах разрешенных значений ([пентоксифиллин](#) внутривенно в дозе 250 мг/сут в течение 2 нед, затем осуществлялся перевод на таблетированную форму в дозе 600 мг/сут).

Консервативное лечение пациенты получали на протяжении 3 мес. В контрольной группе пациенты получали стандартное лечение основного заболевания, в том числе [пентоксифиллин](#) в общепринятой дозе 150 мг/сут в течение 2 нед, с дальнейшим переводом на таблетированную форму (600 мг/сут).

Лечение и наблюдение начинали с появлением жалоб, то есть с началом периода полиурии. Начало полиурии приходилось у

пациентов на 5-7-е сутки болезни, причем у пациентов с тяжелой формой ГЛПС этот период начинался значительно позднее - на 10-11-е сутки. Таким образом, рандомизация была проведена по началу периода полиурии.

Проведенное нами обследование пациентов включало изучение уродинамики и микроциркуляции в динамике через 2 нед, 1, 3 и 6 мес после начала лечения и ежегодно до 3 лет. Дальнейшее наблюдение сочли нецелесообразным и прекратили, так как исследуемые показатели стабилизировались.

Результаты лечения больных в основной группе были расценены как хорошие - через 1 год начала лечения у 54 (56,8%) больных остались только эпизодические жалобы (балл IPSS <7). Клинические проявления заболевания, связанные с ирритативными симптомами, сохранились у 37 (39%) пациентов (балл IPSS 7-10). Отсутствие клинического эффекта отмечено у 4 (4,2%) пациентов. Контрольные исследования уродинамики выявили увеличение максимальной скорости потока мочи в сроки наблюдения до 1 года с  $7,8 \pm 1,7$  до  $14,1 \pm 2,1$  мл/с, в дальнейшем результаты стабилизировались (табл. 10.8).

При контрольном исследовании качества жизни больных основной группы через 3 года после начала лечения выявлено снижение показателя IPSS с  $18,2 \pm 2,4$  до  $7,2 \pm 1,5$  балла и показателя QoL с  $4,4 \pm 1,0$  до  $2,0 \pm 0,3$  балла, то есть наблюдаются положительные клинические эффекты.

Для оценки результатов проводимого лечения нами в динамике исследованы показатели микроциркуляции мочевого пузыря и уретры в различных точках. Микроциркуляцию измеряли до лечения, через 2 нед, 1, 2, 3, 6 мес, 1, 2, 3 года. Данные получали в виде ЛДФ-грамм, которые подвергли анализу.

При контрольном исследовании микроциркуляции у больных основной группы через 2 нед отмечалось улучшение показателей микроциркуляции во всех исследуемых точках от 19,2 до 43,9% от нормальных показателей в соответствующей зоне мочевого пузыря.

**Таблица 10.8. Основные диагностические показатели мочеиспускания больных основной группы в различные сроки лечения**

Сроки лечения	IPSS	QoL	Qmax
До лечения	$18,2 \pm 2,4$	$4,4 \pm 1,0$	$7,8 \pm 1,7$

2 нед	16,2±2,0	4,1±1,2	8,2±2,0
1 мес	12,7±1,8	4,0±0,6	9,2±2,2
2 мес	11,8±2,3	3,8±1,2	10,4±2,4
3 мес	10,2±1,9	3,2±1,4	10,7±2,0
6 мес	10,7±2,2	3,0±0,4	11,2±2,3
1 год	8,1±2,0*	2,0±0,6	14,1±2,1*
2 года	7,6±2,0	2,2±0,4	14,2±0,9
3 года	7,2±1,5	2,0±0,3	14,3±0,8

**Примечание:** достоверность с контролем, \*  $p < 0,01$ .

При исследовании микроциркуляции у больных основной группы через 1, 3, 6 мес после начала лечения также отмечалось улучшение микроциркуляторных показателей во всех исследуемых точках, но динамика улучшения несколько снизилась.

Анализ микроциркуляции у больных основной группы через 3 года после начала лечения доказал, что ее показатели улучшились в разных точках измерения от 74,4 до 87% от нормального уровня.

Анализируя полученные результаты, мы выявили значительный рост показателя микроциркуляции в течение 2 нед после начала лечения во всех точках измерения в среднем на 22,3% от ее исходного уровня. В течение первого месяца лечения этот показатель также вырос в среднем на 35,2% от уровня 2-недельного измерения и на 47,7% от результатов измерений, проведенных до лечения. К 3-му месяцу лечения динамика улучшения микроциркуляции замедлилась и составила 13% месячного уровня и 56,2% от результатов измерений, проведенных до лечения. При этом амплитудно-частотный спектр соответствовал застойной форме нарушения микроциркуляции.

Восстановление микроциркуляции проходило во всех исследуемых зонах мочевого пузыря. Причем в зоне треугольника Лъето и шейки оно шло заметно медленнее, чем в области стенки мочевого пузыря.

Максимально положительный результат мы получили при исследовании пациентов через 6 мес после начала лечения. В дальнейшем результаты стабилизировались на значениях, не превышающих в среднем 67,9% от нормальных показателей, что, по-видимому, связано со стойкими органическими изменениями в микроциркуляторном русле.

Учитывая различия в результатах лечения основной и контрольной групп, можно сделать следующие выводы:

- применение методов, направленных на восстановление микроциркуляции в стенке мочевого пузыря, обосновано;
- увеличение дозы пентоксифиллина в начальном периоде поли-урии относительно стандартной применяемой при лечении ГЛПС дозы способствует раннему и более полному восстановлению кровоснабжения микрососудистого русла стенки мочевого пузыря и уретры.

Назначение  $\alpha_1$ -адреноблокаторов ([тамсулозин](#)) у больных ГЛПС в качестве терапии инфравезикальной обструкции способствует более раннему восстановлению мочеиспускания у больных с синдромом нижних мочевыводящих путей при ГЛПС и является эффективным методом лечения. Его применение в течение 3 мес уменьшает количество и степень выраженности жалоб пациентов по сравнению с контрольной группой, не увеличивая количество осложнений.

Таким образом, применение комбинированной терапии синдрома нижних мочевых путей при ГЛПС с применением препарата, улучшающего микроциркуляцию и  $\alpha_1$ -адреноблокатора, позволяет значительно улучшить результаты лечения и способствует более ранней нормализации мочеиспускания пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н., Горбачев А.Г. Уродинамические исследования в диагностике инфравезикальной обструкции у мужчин // Урол. и нефрол. 1998. № 6. С. 27-29.
2. Аляев Ю.Г., Винаров А.З. Простатселективные альфа-адреноблокаторы // Урология. 2000. № 2. С. 5-8.
3. Бенедиктов И.И., Сысоев Д.А., Цаур Г.А. Основные методы исследования системы микроциркуляции // Акуш. и гин. 1999. № 1. С. 8-11.
4. Борисов В.В. Уродинамика при инфравезикальной обструкции у мужчин // Урология. 1999. № 3. С. 32-39.
5. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский Е.А. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.: Терра, 2001. 94 с.

6. Жарский С.Л., Сиротин Б.З. Диагностика и классификация последствий геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Хантавирусы и хан-

тавирусные инфекции / под ред. Р.А. Слоновой, В.А. Иванис. Владивосток,

2003. С. 254-275.

7. Казихинуров А.А. Расстройства и методы коррекции микроциркуляции при заболеваниях нижних мочевыводящих путей: дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2011. 180 с.

8. Козлов В.И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии: пособие для врачей. М., 2001. 21 с.

9. Коржавин В.Г. Коррекция уродинамических нарушений у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в период полиурии и реконвалесценции: дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2013. 127 с.

10. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005. 256 с.

11. Сафиуллин Р.И., Павлов В.Н., Казихинуров А.А. и др. Реабилитация больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, оперированных по поводу разрывов почки с применением аллотрансплантатов // Вестн. восстановительной мед. 2007. № 2. С. 66-68.

12. Синдром нижних мочевых путей у больных ГЛПС в период полиурии и реконвалесценции / В.Н. Павлов, Р.И. Сафиуллин, В.Г. Коржавин и др. // Мед. вестн. Башкортостана. 2012. Т. 7, № 5. С. 51-56.

13. Сиротин Б.З., Жарский С.Л., Ткаченко Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (последствия, их диагностика и классификация, диспансеризация переболевших). Хабаровск, 2002. 127 с.

14. Kodner C.M., Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis // Am. Fam. Physician. 2003. Vol. 67. P. 2527-2534.

15. Mehta R.Z. Outcomes research in acute renal failure // Semin. Nephrol. 2003.

Vol. 23. P. 283-294.

16. Nickel J.C. The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis // Curr. Opin. Urol. 2006. Vol. 16, N 1. P. 5-10.

## **Глава 11. ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

*Р.М. Фазлыева, Г.А. Мухетдинова, Г.Х. Мирсаева*

Выраженные изменения внутренних органов и систем, развивающиеся при ГЛПС, обуславливают длительное течение восстановительных процессов - до нескольких месяцев, а иногда и лет. Поэтому после выписки из стационара перенесшие ГЛПС больные нуждаются в диспансерном наблюдении для своевременного выявления и лечения последствий болезни.

В начале эры изучения ГЛПС считалось, что перенесенное заболевание не оставляет после себя никаких нарушений. Это мнение довольно прочно утвердилось как среди ученых, врачей, так и среди населения. Однако проведенные в дальнейшем исследования свидетельствовали о наличии у перенесших ГЛПС остаточных (резидуальных) явлений со стороны органов и систем, которые сохранялись длительно и снижали качество жизни пациентов.

Обращая внимание на необходимость проведения долгосрочных исследований, эксперты Всемирной организации здравоохранения по проблеме ГЛПС отметили, что «подобные наблюдения могли бы установить, предрасполагает ли ГЛПС к хроническому поражению почек» (1983). Все это вызывает большой интерес к выяснению отдаленных последствий заболевания.

Резидуальные проявления у перенесших ГЛПС проявляются в виде постинфекционной астении (20-22%), почечных проявлений (25-26%), поражений нейроэндокринной системы (22-23%), постинфекционной миокардиодистрофии (6-7%).

При ультрасонографии почек у перенесших среднетяжелую и тяжелую формы ГЛПС в структуре почек выявлены отчетливые изменения в сравнении со здоровыми пациентами. У 33,9% обследованных в пирамидах обнаружены участки усиления эхосигнала, особенно в центре пирамид, которые обусловлены фиброзными изменениями вследствие перенесенного некроза пирамид.

У 23% реконвалесцентов даже спустя 6 мес после выписки сохраняются снижение концентрационной способности почек, что

проявляется жаждой, полиурией, никтурией, снижением клиренса креатинина в крови. Согласно рекомендациям K/DOQI [(Kidney Disease Outcome Quality Initiative), Соединенные Штаты Америки (2002)], у части пациентов формируется хроническая болезнь почек (ХПБ), при этом к имеющим ХПБ относятся:

- все пациенты со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение  $>3$  мес, независимо от наличия повреждения почки;
- все пациенты с повреждением почки в анамнезе, независимо от СКФ.

Под повреждением в данном случае подразумевают структурные или функциональные отклонения со стороны почек. Первоначально они могут выявляться при нормальной СКФ, но со временем могут привести к ее снижению. Маркеры повреждения почки включают отклонения от нормы показателей, характеризующих ее функцию: в результатах биохимического анализа крови - концентрация креатинина, калия сыворотки; анализа мочи - эритроцитурия, лейкоцитурия, микроальбуминурия, протеинурия; данные визуализирующих исследований - изменения со стороны чашечно-лоханочной системы, кисты почек, камни и др., выявляемые при ультразвуковом исследовании, внутривенной урографии, компьютерной томографии и др. Все лица с повреждением почки независимо от уровня СКФ рассматриваются как имеющие ХПБ.

Понятие «последствия ГЛПС» было предложено дальневосточными учеными (Б.З. Сиротин, С.Л. Жарский), которые подразумевали под этим формирование хронической патологии в органах и системах у пациентов, перенесших ГЛПС, таких как сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, синдром гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения); почечные (хронический пиелонефрит, тубулярная дисфункция, интерстициальный очаговый фиброз, резидуальный дисциркуляторный почечный синдром); гепатолиенальные (синдром преходящей портальной гипертензии); неврологические (синдром поствирусной астении, резидуальной энцефалопатии). Позднее М.В. Дударев (2005) подтвердил наличие последствий у пациентов, перенесших ГЛПС, расширив перечень нейроэндокринным синдромом.

Наиболее изученной патологией среди последствий ГЛПС является патология почек. Многими исследователями было установлено медленное восстановление функции почек после перенесенного заболевания. Длительное время сохраняются нарушение концентрационной функции почек, альбуминурия, снижение СКФ, при

проведении инструментальных методов исследования выявляются признаки нарушения внутриклубочковой гемодинамики. А.М. Шутов не исключает возможность формирования хронической почечной недостаточности у пациентов, перенесших ГЛПС, а Л.Т. Пименов и соавт. обнаружили более высокую распространенность хронической почечной недостаточности в регионах Удмуртии, где заболеваемость ГЛПС была максимальной.

Согласно Б.З. Сиротину, ГЛПС ни у кого не проходит без каких-либо последующих изменений в гломерулярном и, особенно, канальце-вом аппарате почек. В обеих этих важнейших морфофункциональных структурах нефрона, по крайней мере у части перенесших заболевание, остаются определенные морфологические изменения.

Е.Н. Евсеев провел биопсию почек в сроки от 6 мес до 5 лет и более после ГЛПС и установил, что морфологические изменения и количественные параметры изменений канальцев и стромы у реконвалесцент-ов укладываются в хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Зарубежные исследователи М. Miettinen и соавт. (2006) в те же сроки описывают развитие различных вариантов гломерулонефрита.

В этом аспекте в наших ранних исследованиях было показано, что у больных, перенесших ГЛПС в тяжелой форме, спустя год после заболевания полного восстановления почечного кровотока не происходит; нормализация скоростных показателей в сосудах почек происходит только через 3 года (Самирханова Г.А., 2000). При изучении функции канальцев установлено, что наиболее уязвимой у перенесших ГЛПС оказалась концентрационная способность почек (Саитгареев А.А., 2000).

С появлением концепции ХПБ стало возможно объединить почечные синдромы, наблюдаемые у пациентов, перенесших ГЛПС, в одну группу.

Согласно национальным клиническим рекомендациям, под ХПБ следует понимать наличие любых маркеров, связанных с повреждением почек и персистирующих в течение более 3 мес вне зависимости от нозологического диагноза, наличие маркеров необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации, снижение СКФ  $<60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, сохраняющееся в течение 3 мес и более, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

М.В. Дударев (2005) считает, что у больных, перенесших ГЛПС, в 13% случаев можно констатировать формирование «хронической болезни почек», клинически - хронического тубулоинтерстициально-го нефрита. Результаты последних исследований в этой области, представленные Л.В. Кузнецовой (2012), свидетельствуют, что через год после выписки из стационара у больных, перенесших нетяжелое острое повреждение почек, частота ХПБ составляет 14,7%, у больных, перенесших тяжелое острое повреждение почек, которым потребовалось применение гемодиализа, - 18,8%.

По данным Е.А. Давлетовой (2013), у 26-30% лиц, перенесших ГЛПС, через 4-9 лет выявляется нарушение функции почек, доля лиц со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> возрастает с увеличением периода реконвалесценции.

По данным проспективного исследования Г.Д. Борис (2016), функциональное состояние почек у перенесших ГЛПС характеризуется нормализацией СКФ (по креатину) через 6 мес после заболевания при достаточно длительно сохраняющейся альбуминурии. Включение пациентов, перенесших ГЛПС, спустя 6 и 12 мес, в группу умеренного и высокого риска обусловлено преимущественно альбуминурией категории А2 и А3, а не уровнем СКФ, что позволяет считать альбуминурию основным диагностическим маркером формирования ХПБ у больных, перенесших ГЛПС.

Особая опасность хронической болезни почек заключается в том, что она может длительное время не вызывать никаких жалоб, которые побудили бы больного обратиться к врачу и своевременно начать лечение, в то время как риск сердечно-сосудистых осложнений резко возрастает по сравнению с общепопуляционным уровнем уже на стадии умеренного снижения функции почек. В результате указанных выше факторов больные хронической болезнью почек не доживают до диализа, погибая на более ранних стадиях.

Почки, поражаемые при ГЛПС, являются одновременно и органом-мишенью, и модулятором прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений, в частности артериальной гипертензии (АГ).

АГ является следующим по частоте встречаемости последствием ГЛПС после ХПБ среди данной категории пациентов. Об этом свидетельствуют результаты исследователей, изучавших последствия этого заболевания (С.Л. Жарский, А.М. Шутов, Л.Т. Пименов и др.). АГ, которая развилась после ГЛПС, описана исследователями у 8,5-25,4% пациентов.

По данным Л.Т. Пименова и соавт., период поздней реконвалесценции ГЛПС характеризуется стойким гипертензивным синдромом,

который формируется на фоне недостаточного ночного снижения АД и сочетается с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации. По мнению М.В. Дударева (2005), выраженность и стойкость повышения артериального давления (АД) ассоциированы с тяжестью перенесенной ГЛПС.

Появление АГ после ГЛПС описывают и зарубежные авторы. По данным М.Н. Miettinen, через 5 лет после перенесенной ГЛПС частота АГ в группе реконвалесцентов выше, чем в контрольной серонегативной группе, но через 10 лет после заболевания различия между группами нивелируются (2006). Автор делает вывод, что эпидемическая нефропатия предрасполагает к развитию АГ.

Дальневосточные исследователи, опираясь на результаты собственных работ, считают наиболее вероятной нефрогенную природу АГ у данного контингента больных. Она может быть связана с развитием латентного хронического пиелонефрита или с формированием очагового интерстициального нефросклероза (Б.З. Сиротин, С.Л. Жарский). В свою очередь подобного рода изменения могут привести к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Так, В.Ф. Быстровский (1996) отмечал активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов, перенесших ГЛПС. Т.К. Тен установила повышение уровня альдостерона в течение года после перенесенной ГЛПС. Таким образом, вклад почек в формирование АГ у пациентов, перенесших ГЛПС, очевиден.

В исследованиях, проведенных Г.А. Самирхановой (2000), было показано, что у 18,6% выявлена стойкая АГ, возникшая после перенесенного заболевания, при этом характерна избыточная амплитуда суточных колебаний АД.

По данным Е.А. Давлетовой (2013), у 36,5% пациентов, перенесших ГЛПС, определяется АГ, развившаяся после острого периода болезни; при этом доля лиц с АГ увеличивается по мере удлинения времени, прошедшего после заболевания. По мнению автора, в формировании АГ у перенесших ГЛПС большое значение имеет дисфункция эндотелия.

По результатам исследования Г.Д. Борис (2016) установлено, что в формировании АГ у перенесших ГЛПС участвуют факторы, влияющие на общий сердечно-сосудистый риск в популяции, такие как избыточная масса тела, возраст, гипергликемия,

гиперхолестеринемия. Среди них наибольшее значение (в возрасте до 50 лет) имеет избыточная масса тела. Вместе с тем у перенесших ГЛПС отмечена тесная сопряженность параметров функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы, что обуславливает умеренный и высокий комбинированный риск сердечно-сосудистых событий и прогноза ХПБ у 21,4 и 4,8% соответственно через год после заболевания. В связи с этим ранняя верификация диагноза ХПБ и своевременная нефропротективная терапия позволяют уменьшить темпы прогрессирования не только патологии почек, но и сердечно-сосудистый риск у больных, перенесших ГЛПС.

Наиболее дискуссионным вопросом остается патология углеводного обмена у пациентов, перенесших ГЛПС. Имеющиеся на настоящее время данные позволяют с уверенностью сказать, что у пациентов, перенесших ГЛПС, отмечаются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия (Быстровский В.Ф., 1996; Дударев М.В., 2005). Вместе с тем М.Н. Miettinen (2006) и R.W. Mathes (2005) наблюдали у пациентов, перенесших ГЛПС, развитие сахарного диабета 2-го типа в сроки от 5-10 лет. А.М. Шутов высказывает мнение о возможности развития инсулинзависимого сахарного диабета после перенесенной ГЛПС, основанное на выявленной им корреляции между распространенностью инсулинзависимого сахарного диабета и среднегодовой заболеваемостью ГЛПС, а также величиной серопозитивной прослойки населения к вирусу Хантаан.

И.В. Артамоновой (2016) в проспективном исследовании на протяжении 3-летнего наблюдения за пациентами, перенесшими ГЛПС, наряду с оценкой функционального состояния почек и уровня АД изучалось состояние углеводного обмена. Показано, что у части пациентов углеводный обмен характеризуется гиперинсулинемией, инсулино-резистентностью и преобладанием гликемии натощак на протяжении 6 мес, что в ряде случаев потребовало медикаментозной коррекции. Определение гликированного гемоглобина совместно с проведением перорального глюкозотолерантного теста позволило выявить патологию углеводного обмена у 24% пациентов, имеющих незначительные колебания гликемии после перенесенной ГЛПС, у 2 пациентов из 108 после перенесенной ГЛПС был выставлен диагноз «сахарный диабет 2-го типа».

Среди патологии внутренних органов у пациентов, перенесших ГЛПС, определенное значение имеет формирование изменений в печени. Б.А. Ибрагимов (2014) в проведенном научном исследовании показал, что у переболевших ГЛПС длительное время (до 3-5 лет) сохраняются нарушения белково-синтетической, экскреторной функций печени,

активность индикаторов цитолитического синдрома, а также стойкая атерогенная дислипидемия.

Результирующим вектором представленных выше научных данных стали разработанные с нашим участием практические рекомендации. После выписки из стационара все реконвалесценты ГЛПС должны быть сразу же направлены в поликлинику по месту жительства для диспансерного наблюдения. При наличии жалоб на состояние здоровья первое диспансерное обследование должно быть проведено незамедлительно. При удовлетворительном самочувствии переболевших пациентов оно проводится в сроки от 1 до 3 мес после болезни. В последующем контрольные осмотры должны проводиться 1 раз в квартал в течение первого года и 2 раза в течение второго года после выписки. При отсутствии жалоб и изменений со стороны внутренних органов, по истечении этого срока пациенты, перенесшие ГЛПС, снимаются с учета. При наличии жалоб, клинических симптомов и лабораторных изменений, свидетельствующих о патологии внутренних органов, в первую очередь мочевыделительной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, наблюдение необходимо продолжить.

Для диагностики последствий ГЛПС в ряде случаев требуются применение целенаправленных диагностических лабораторных и инструментальных методов, консультации специалистов. Кроме того, в процессе наблюдения за этой категорией пациентов могут возникать различные экспертные вопросы, касающиеся профессиональной деятельности, службы в армии, определении группы инвалидности и т.п. Поэтому целесообразно разделить объем лечебно-диагностической помощи на 2 ступени.

- *Первая ступень* осуществляется на уровне поликлиники врачом кабинета инфекционных заболеваний или участковым врачом-терапевтом совместно с нефрологом и, при необходимости, подключением других узких специалистов амбулаторной сети.
- *Вторая ступень* используется при выявлении той или иной патологии, требующей проведения более детального клинического, лабораторного и инструментального обследования, а также при необходимости решения экспертных вопросов. На второй ступени к диагностическому и лечебному процессу привлекаются врачи и диагностические службы специализированных отделений стационаров.

Таким образом, в настоящее время проблема ГЛПС выходит за рамки инфекционной дисциплины. Динамическое наблюдение за

пациентами, перенесшими ГЛПС, своевременная диагностика осложнений ложатся в первую очередь на плечи участковых терапевтов и врачей общей практики. В диспансеризации нуждаются прежде всего пациенты, перенесшие среднетяжелую и тяжелую формы болезни и тем более подвергшиеся гемодиализу. Именно в этих группах наблюдается медленное восстановление функций почек, а формирование хронической почечной патологии после ГЛПС происходит как бы исподволь. Самое пристальное внимание должно уделяться пациентам, у которых после перенесенной ГЛПС наблюдаются недомогание, астенизация, боли в поясничной области, периодически немотивированное повышение температуры тела, учащенное мочеиспускание, низкий удельный вес мочи, повышение артериального давления, нарушения углеводного обмена. Длительность диспансерного наблюдения должна быть не менее 3 лет, так как именно к этому сроку удается определить группы реконвалесцентов с полностью восстановленной функцией почек, а также выделить пациентов с уже сформировавшейся стойкой нефропатией, нуждающихся в лечении.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

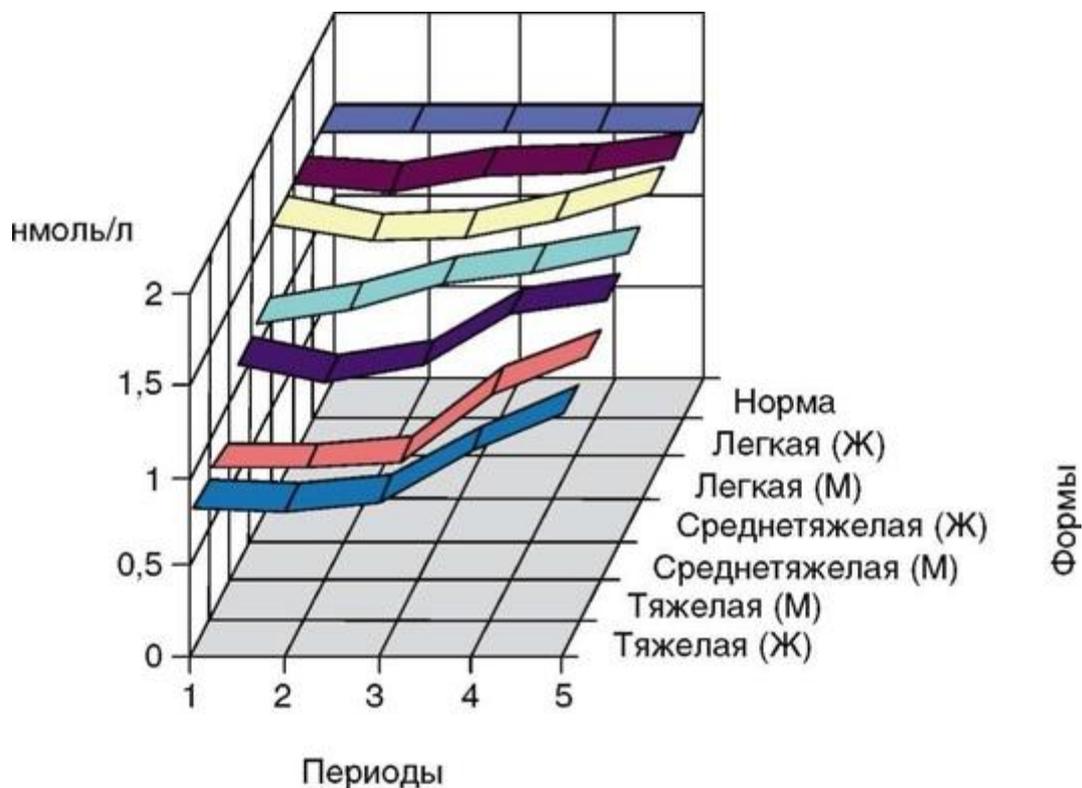
1. Агзамова Р.Ф. Течение и исходы острого повреждения почек у детей с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: дис. . канд. мед. наук. М., 2014. 123 с.
2. Артамонова И.В. Роль маркеров воспаления и повреждения эндотелия в формировании последствий геморрагической лихорадки с почечным синдромом: дис. .. канд. мед. наук. Челябинск, 2016. 150 с.
3. Борис Г.Д. Взаимосвязь функционального состояния почек и артериальной гипертензии у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2016. 123 с.
4. Артамонова И.В., Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Борис Г.Д. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: всегда ли происходит выздоровление? // Практик. мед. 2014. № 7. С. 108-110.
5. Гумерова О.Н. Состояние системы гемостаза у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2000. 23 с.

6. Давлетова Е.А. Клинико-биохимическая характеристика функций эндотелия и почек у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2013. 114 с.
7. Артамонова И.В., Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Борис Г.Д. и др. Диспансерное наблюдение больных в условиях кабинета реабилитации реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Вестн. Башкирского гос. мед. ун-та. 2013. № 4. С. 9-13.
8. Дударев М.В. Клинико-функциональная характеристика последствий геморрагической лихорадки с почечным синдромом и их лечебная коррекция на амбулаторном этапе реабилитации: дис. . д-ра мед. наук. Уфа, 2005. 308 с.
9. Жарский С.Л. Последствия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (вопросы диагностики и диспансеризации): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск, 2001. 44 с.
10. Жарский С.Л., Сиротин Б.З. Диагностика и классификация последствий геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Хантавирусы и хан-тавирусные инфекции / под ред. Р.А. Слоновой, В.А. Иванис. Владивосток, 2003. С. 254-275.
11. Ибрагимов Б.А. Клинико-биохимическая характеристика функционального состояния печени у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: дис. ... канд. мед. наук. Ижевск, 2014. 125 с.
12. Артамонова И.В., Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Борис Г.Д. Исследование маркеров патологии почек и углеводного обмена у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Уральский мед. журн. 2013. № 7. С. 149-151.
13. Кузнецова Л.В. Хроническая болезнь почек у перенесших острое повреждение почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск, 2012. 22 с.
14. Пименов Л.Т., Дударев М.В., Васильева М.Ю. Возможность формирования хронической болезни почек в исходе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Клин. нефрология. 2009. № 2. С. 63-65.
15. Пименов Л.Т., Дударев М.В. Последствия геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Ижевск, 2005. 164 с.

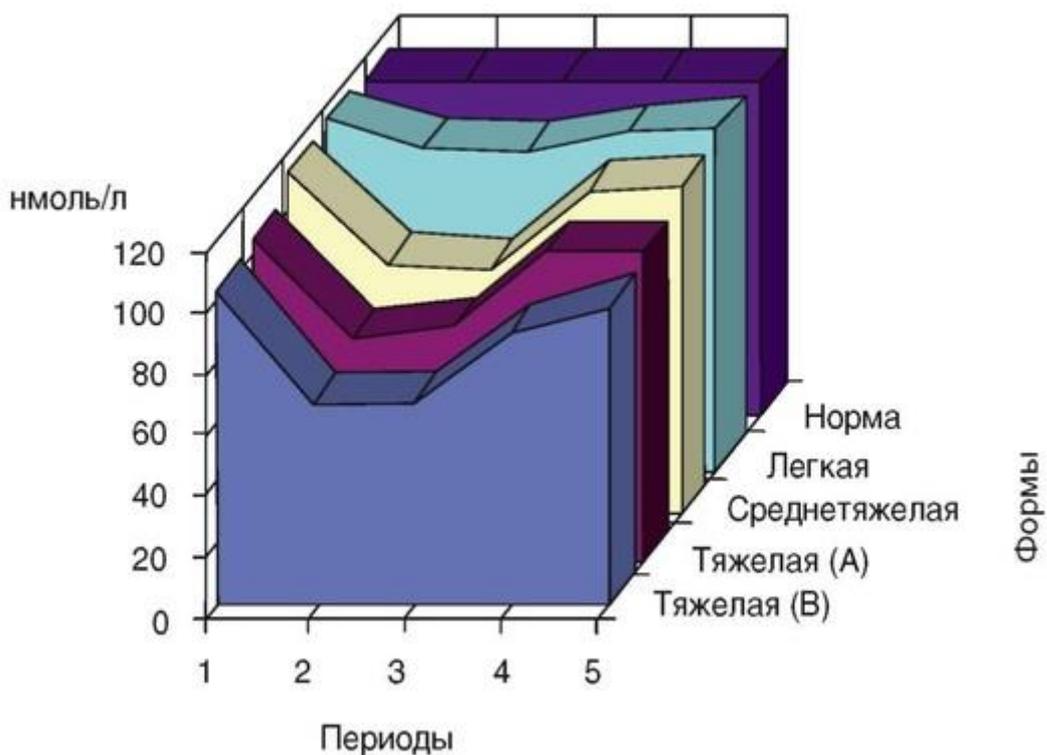
16. Сайтгареев А.А. Состояние канальцевых функций почек у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2000. 21 с.
17. Самирханова Г.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2000. 21 с.
18. Казихинуров А.А., Павлов В.Н., Казихинуров Р.А. и др. Санаторно-курортное лечение больных перенесших ГЛПС, осложненную спонтанным разрывом почки и забрюшинным кровоизлиянием // Мед. вестн. Башкортостана. 2011. Т. 6, № 2. С. 97-101.
19. Павлов В.Н., Сафиуллин Р.И., Коржавин В.Г. и др. Синдром нижних мочевых путей у больных ГЛПС в период полиурии и реконвалесценции // Мед. вестн. Башкортостана. 2012. Т. 7, № 5. С. 51-56.
20. Сиротин Б.З., Жарский С.Л., Ткаченко Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (последствия, их диагностика и классификация, диспансеризация переболевших). Хабаровск, 2002. 127 с.
21. Фазлыева Р.М., Авзалетдинова А.Р., Макеева Г.К. Возможность развития хронической болезни почек у реконвалесцентов ГЛПС // Нефрология. 2009. Т. 13, № 3. С. 101-104.
22. Фигурнов В.А., Марунич Н.А., Гаврилов А.В. Отдаленные исходы ГЛПС // Дальневосточный журн. инфекц. патологии. 2009. № 15. С. 129-132.
23. Шутов А.М., Кузнецова Л.В., Потрашкова К.И. и др. Хроническая почечная недостаточность у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6, № 3. С. 262-266.
24. Elisaf M., Korakis H., Siamonopoulos K. Chronic renal dysfunction in hemorrhagic fever with renal syndrome patients // Ren. Fail. 2001. Vol. 15, N 5. P. 623-627.
25. Miettinen M.H., Makela S.M., Ala-Houhala I.O. et al. Ten-year prognosis of Puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis // Kidney Int. 2006. Vol.

26. Miettinen M.H., Makela S.M., Ala-Houhala I.O. et al. Tubular proteinuria and glomerular filtration 6 years after puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis // Nephron Clin. Pract. 2009. Vol. 112, N 2. P. 115-120.

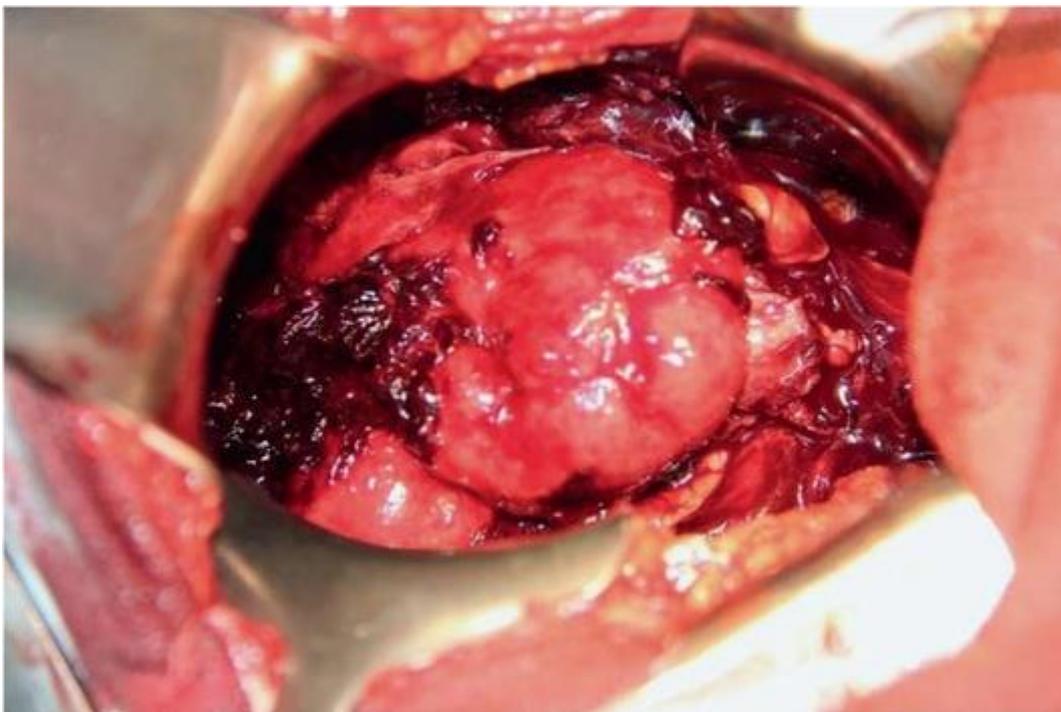
### Дополнительные иллюстрации



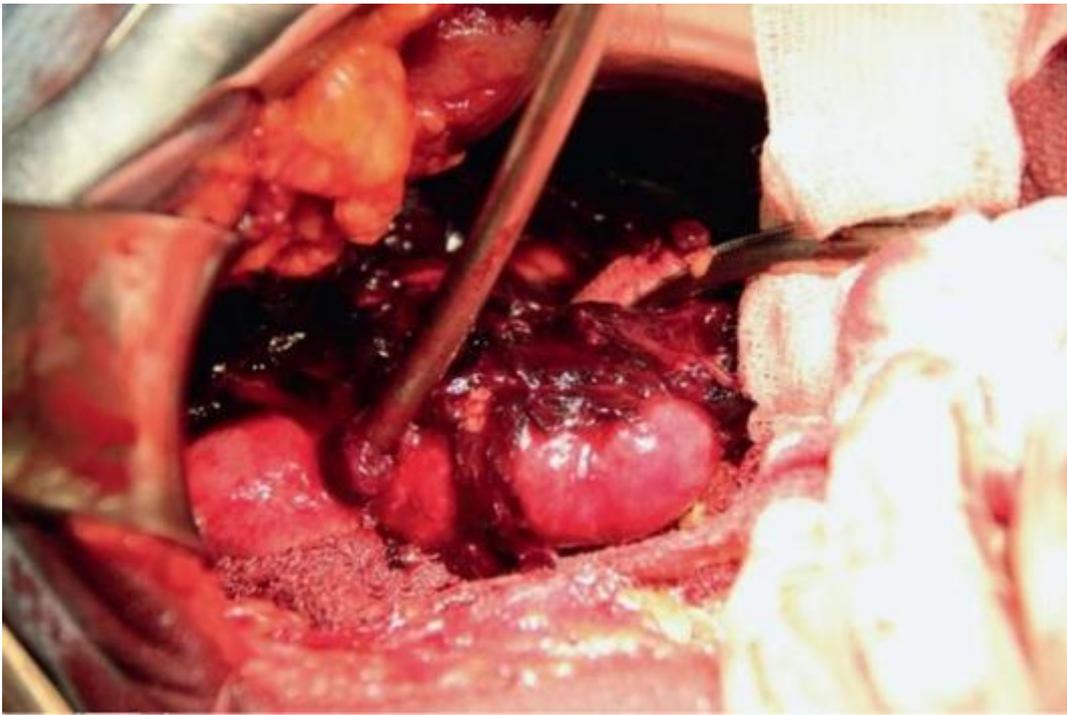
**Рис. 8.1.** Динамика трийодтиронина у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом



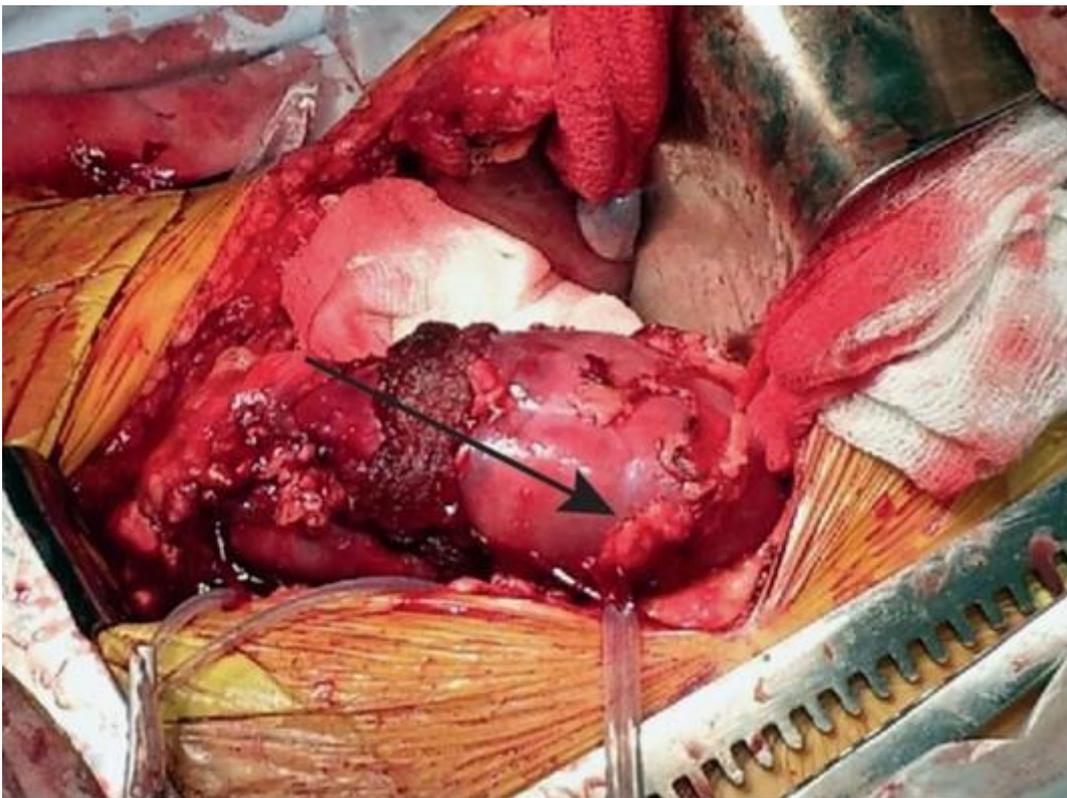
**Рис. 8.2.** Динамика тироксина у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом



**Рис. 9.4.** Пациент М., 27 лет (история болезни № 101247). Разрыв левой почки, забрюшинная гематома



**Рис. 9.5.** Пациент М., 27 лет (история болезни № 101247). Эвакуация абдоминальной гематомы



**Рис. 9.6.** Пациент М., 27 лет. Спонтанный разрыв левой почки, абдоминальная гематома. Стрелкой указан разрыв почки