

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.61-002.151-022:578.833.29]-074

Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Мавзютова Г.А., Валишин Д.А., Хасанова Г.М.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ СЕРОТИПОМ ПУУМАЛА

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 450008, Уфа, Россия

Проведён анализ как традиционных, так и новых методов лабораторной диагностики для оценки степени тяжести и поражения органов-мишеней при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС). Показано, что тромбоцитопения соответствует тяжести заболевания и коррелирует с выраженностью почечной недостаточности. Уровень С-реактивного белка отражает активность воспалительного процесса и коррелирует с характерными лабораторными критериями заболевания. Содержание альвеомуцина в сыворотке крови больных более 45,0 Ед/мл указывает на поражение лёгких. ГЛПС на территории Республики Башкортостан обусловлена серотипом Пуумала; зависимости формы заболевания от содержания противовирусных антител не выявлено.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; тромбоцитопения; С-реактивный белок; альвеомуцин; противовирусные антитела.

Для цитирования: Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Мавзютова Г.А., Валишин Д.А., Хасанова Г.М. Эффективность современных методов лабораторной диагностики в оценке различных форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом, обусловленной серотипом Пуумала. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (9): 524-529. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-9-524-529>

Mukhetdinova G.A., Fazlyeva R.M., Mavzyutova G.A., Valishin D.A., Khasanova G.M.

THE EFFICIENCY OF MODERN METHODS OF LABORATORY DIAGNOSIS IN THE EVALUATION OF VARIOUS FORMS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME CAUSED BY THE PUUMALA HANTAVIRUS (PUUV)

Bashkir State Medical University, 450008, Ufa, Russia

We've conducted the analysis of both traditional and new methods of laboratory diagnosis to estimate the severity and damage of target organs during Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS). It was shown that thrombocytopenia corresponds to the severity of the disease and correlates with the severity of renal failure. The level of C-reactive protein reflects the activity of the inflammatory process and correlates with the characteristic laboratory criteria of the disease. Blood serum levels of alveomucine in patients with HFRS more than 45.0 U/ml indicates lung damage. HFRS on the territory of the Bashkortostan Republic is caused by the serotype of Puumala hantavirus; dependence of the form of the disease on the content of antiviral antibodies is not revealed.

Key words: hemorrhagic Fever with Renal Syndrome; thrombocytopenia; C-reactive protein; alveomucine; antiviral antibodies.

For citation: Mukhetdinova G.A., Fazlyeva R.M., Mavzyutova G.A., Valishin D.A., Khasanova G.M. The efficiency of modern methods of laboratory diagnosis in the evaluation of various forms of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by the Puumala hantavirus (PUUV). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63(9): 524-529 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-9-524-529>

For correspondence: Mukhetdinova G.A. doctor of medical sciences, professor, Professor of the Department of faculty therapy; e-mail: gmukhetdinova@yandex.ru

Information about authors:

Mukhetdinova G.A., <https://orcid.org/0000-0002-6685-8603>

Fazlyeva R.M., <https://orcid.org/0000-0002-0126-5110>

Mavzyutova G.A., <https://orcid.org/0000-0003-2098-1435>

Valishin D.A., <https://orcid.org/0000-0002-1811-9320>

Khasanova G.M., <https://orcid.org/0000-0001-7255-5302>

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 25.05.2018
Accepted 13.06.2018

Для корреспонденции: Мухетдинова Гузель Ахметовна, д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии; e-mail: gmukhetdinova@yandex.ru

Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая вирусная природно-очаговая инфекция, характеризующаяся генерализованным во-

влечением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек по типу острого тубулоинтерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности [1]. Заражение человека происходит преимущественно воздушно-пылевым путем (до 80%) при вдыхании высохших испражнений инфицированных грызунов. Ключевым моментом в патогенезе считают особенности иммунного ответа макроорганизма на вирусемию и активацию эндотелиальных клеток, что приводит к резкому повышению сосудистой проницаемости, синдрому диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрому). Развитие реакций иммунного воспаления обуславливает центральные и микроциркуляторные гемодинамические нарушения, преимущественно выраженные в органах-мишенях (респираторный тракт, почки, мозг, печень) [2–4]. Полиморфизм и вариабельность симптоматики, отсутствие стандартизованных характеристик ведущих синдромов не позволяют с достоверной точностью установить первичный диагноз ГЛПС клинически. По степени тяжести заболевания выделяют несколько форм: лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую формы. В основу классификации по степени тяжести заболевания и критериев, её определяющих, заложены преимущественно клинические (гемодинамические, геморрагические, почечные) симптомы; единственным лабораторным критерием является показатель сывороточного креатинина [5]. Вместе с тем с развитием лабораторной диагностики актуальным является вопрос поиска лабораторных критериев для оценки тяжести состояния и поражения органов-мишеней при ГЛПС. Так, в ряде современных исследований показано, что гематурия [6] и гломерулярная протеинурия [7] являются предикторами острого повреждения почек, альвеолуцин – диагностическим маркёром поражения лёгких при ГЛПС [8, 9], а содержание HMGB1 [10] и TGF- β [11] коррелирует с тяжестью заболевания.

В литературе существует единое мнение о тромбоцитопении как патогномоничном гематологическом симптоме у больных ГЛПС, генез которого – потребление тромбоцитов в развивающемся ДВС-синдроме. При этом тяжесть тромбоцитопении, по данным ряда авторов, не коррелирует с нарушением функции почек, но зависит от выраженности воспаления [12, 13]. Имеется и обратное мнение о тесной взаимосвязи между тромбоцитопенией и функцией почек [14].

В России для специфической диагностики ГЛПС широко используется реакция непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ): для постановки диагноза учитывается 4-кратное и большее увеличение титра антител во второй пробе. Возможность применения иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления IgM-антител у больных ГЛПС была показана А. Lundkvist и соавт. (1991). Сравнительные исследования сывороток крови больных ГЛПС в ИФА с использованием различных рекомбинантных антигенов для выявления IgM-антител показали их высокую специфичность [2]. Примечательно, что на сегодняшний день нет убедительных данных о связи тяжести заболевания и титров противовирусных антител.

В этой связи целью нашего исследования явилось изучение лабораторных показателей и титров противовирусных антител для оценки тяжести состояния и поражения органов-мишеней при ГЛПС.

Материал и методы. Нами проведено проспективное динамическое клинико-функциональное обследова-

ние пациентов с диагнозом ГЛПС, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 5» г. Уфы. Условия включения в основную группу: возраст пациентов от 18 до 65 лет, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Условия исключения: наличие в анамнезе и по данным анализа медицинской документации ранее перенесённой ГЛПС, хронических заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, почек и мочевыводящих путей.

Под нашим наблюдением находилось 220 больных ГЛПС. Преобладали мужчины – 180 (81,8%) пациентов, женщин было 40 (18,2%), что ещё раз подчеркивает гендерные различия при ГЛПС. В группу 1 включено 52 пациента с лёгкой формой ГЛПС: 39 (75%) мужчин и 13 (25%) женщин в возрасте от 18 до 53 лет, средний возраст $31,27 \pm 10,2$ года. В группу 2 включено 112 пациентов со среднетяжёлой формой ГЛПС: 94 (83,9%) мужчины и 18 (16,1%) женщин в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст $35,02 \pm 14,38$ года. Эта группа в зависимости от наличия клинико-рентгенологических признаков поражения лёгких была разделена на 2 подгруппы: в подгруппу 2а включено 60 больных ГЛПС без патологии лёгких, в подгруппу 2б включено 52 пациента с ГЛПС, имевших при поступлении клинико-рентгенологические признаки острой патологии лёгких. В группу 3 вошли 56 пациентов с тяжёлой формой ГЛПС: 47 (83,9%) мужчин и 9 (16,1%) женщин в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст $36,86 \pm 14,36$ года. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, не имевших ГЛПС в анамнезе: 22 (73,3%) мужчины и 8 (26,7%) женщин в возрасте от 18 до 45 лет, средний возраст $31,96 \pm 10,8$ года.

Всем больным было проведено обследование, которое включало общеклинические методы, лабораторные методы – общий анализ крови на автоматическом анализаторе Cobas Micros, общий анализ мочи; биохимические исследования – определение в сыворотке крови общего белка, билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), электролитов (калий, натрий); УЗИ почек и органов брюшной полости.

Специфические IgM-антитела определяли методом ИФА. Для дифференциации антител по принадлежности к отдельным хантавирусам сыворотки обследуемых больных типировали с применением моновалентных культуральных антигенов вирусов Пуумала и Добrava. Данную часть исследования проводили в лаборатории геморрагических лихорадок ФГУП «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» в Центре Минздрава России по борьбе с ГЛПС, г. Москва. При сравнении средних геометрических титров (СГТ) специфических антител в сыворотке крови пользовались следующим приемом: логарифмировали числовые значения титров по основанию 2 и определяли средние арифметические (с соответствующей ошибкой средней) полученных логарифмов.

Определение альвеолуцина (АМ) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови проводилось методом ИФА с использованием реагентов фирмы «Хема-Медика» (Россия) в исследовательском центре «Лаборатория», г. Уфа.

Статистический анализ включал оценку нормальности распределения признака с использованием критерия Колмогорова – Смирнова, методы описательной стати-

Таблица 1

Содержание тромбоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$) у больных ГЛПС

Форма заболевания	Начальный период	Олигурический период	Полиурический период	Контроль
Лёгкая	$127,1 \pm 47,8$ $p_k < 0,0001$	$162,9 \pm 53,6$ $p_k < 0,0001$	$289,8 \pm 69,8$	$266,9 \pm 64,0$
Среднетяжёлая	$78,1 \pm 20,5$ $p_k < 0,0001$ $p_l < 0,0001$	$138,5 \pm 46,8$ $p_k < 0,0001$ $p_l = 0,039$	$309,0 \pm 89,9$ $p_k = 0,038$	$266,9 \pm 63,9$
Тяжёлая	$65,7 \pm 22,6$ $p_k < 0,0001$ $p_l < 0,0001$ $p_2 = 0,022$	$77,2 \pm 41,4$ $p_k < 0,0001$ $p_l < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	$270,3 \pm 95,4$	$266,9 \pm 63,9$

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: p_k – статистически значимый показатель достоверности в сравнении с контрольной группой, p_l – с группой пациентов с лёгкой формой ГЛПС, p_2 – с группой пациентов со среднетяжёлой формой ГЛПС.

стики, корреляционный анализ. При нормальном распределении признака результаты представлены в виде средней арифметической (M) и среднего квадратического (стандартного) отклонения (σ), использован параметрический t -критерий Стьюдента. При распределении признака, отличающегося от нормального, использовали медиану (Me), первый и третий квартили (Q_1 ; Q_3) и непараметрический критерий Манна – Уитни. Для анализа взаимосвязи двух признаков проводили корреляционный анализ по Спирмену. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, статистически высокосignификантными – при $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение. В связи с существующей точкой зрения, что в очагах ГЛПС циркулируют, как правило, два и более серотипов хантавирусов, преобладанием хантавирусов серотипов Пуумала и Добрава/Белград на европейской территории Российской Федерации, было проведено серологическое исследование образцов сывороток больных ГЛПС. Во всех образцах сывороток больных ГЛПС были выявлены специфические антитела только к серотипу Пуумала. В группах обследованных больных титр специфических IgM-антител находился в пределах от 1:64 до 1:128000, причём во всех группах отмечались как низкие титры 1:128 (группа 1), 1:256 (группа 2), 1:128 (группа 3), так и максимально высокие 1:128000 титры антител. При математической обработке полученных данных статистически значимых различий между группами с учётом тяжести заболевания не выявлено: титр противовирусных антител при лёгкой форме заболевания составил $12,94 \pm 1,05 \log_2$, при среднетяжёлой форме – $14,20 \pm 0,59 \log_2$, при тяжёлой форме – $12,70 \pm 1,17 \log_2$.

При лёгкой форме заболевания изменения гемограммы были незначительными. Показатели красной крови (эритроциты и гемоглобин) варьировали в пределах от $3,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ и 105 г/л до $5,12 \cdot 10^{12}/\text{л}$ и 167 г/л соответственно, но средние значения не различались ни с контрольной группой, ни по периодам. Уровень лейкоцитов также варьировал: от лейкопении ($< 4 \cdot 10^9/\text{л}$) у единичных (3/7,9%) больных в начальном периоде до умеренного лейкоцитоза ($9\text{--}12,5 \cdot 10^9/\text{л}$) у 15,4% больных в олигурическом периоде, статистически значимые различия в сравнении с контрольными значениями отмечены в олигурическом и полиурическом периодах. Более выраженные изменения наблюдались со стороны лейкоцитарной формулы. Характерным являлся палочкоядерный сдвиг влево, уровень которого в начальном периоде ($7,9 \pm$

3,54%) статистически значимо ($p = 0,003$) отличался от контрольного значения ($3,6 \pm 1,47\%$). Значимыми были и различия в уровне моноцитов периферической крови: отмечено их повышение у больных в олигурическом ($7,22 \pm 1,99\%$; $p = 0,001$) и полиурическом ($6,31 \pm 2,52\%$; $p = 0,012$) периодах. Уровень СОЭ при лёгкой форме заболевания в начальном ($14,05 \pm 9,86$ мм/ч) и олигурическом ($14,38 \pm 6,95$ мм/ч) периодах незначительно превышал контрольный показатель ($9,64 \pm 3,68$ мм/ч), но средняя арифметическая находилась в пределах референсных значений.

Динамика тромбоцитов по периодам заболевания с учётом формы ГЛПС отражена в табл. 1. Тромбоцитопения умеренной степени в первые дни пребывания в стационаре отмечена у больных с лёгкой формой ГЛПС, данный показатель высокосignификантно отличался не только от контрольного значения, но и от соответствующего показателя в олигурическом и полиурическом периодах. В олигурическом периоде уровень тромбоцитов несколько повысился, но был статистически значимо ниже и контрольного значения, и показателя полиурического периода. В полиурическом периоде уровень тромбоцитов даже несколько превысил контрольное значение, но различия незначимы. Корреляционный анализ не выявил зависимости между уровнем тромбоцитов и содержанием креатинина в сыворотке крови при лёгкой форме ГЛПС.

При лёгкой форме ГЛПС протеинурия в минимальных значениях (до 0,033 г/л) определялась у части больных (42,1%) уже в начальном периоде, в олигурическом периоде отмечена незначительная протеинурия у всех больных (от 0,033 до 0,99 г/л). В осадке мочи наблюдались микрогематурия (67,3%), единичные гиалиновые цилиндры. Восстановление функции почек при лёгкой форме происходит достаточно быстро. В полиурическом периоде при выписке из стационара ни у одного пациента протеинурия не определялась, но у 12 (23,1%) пациентов сохранялась гипостенурия. Нарушение функции почек в начальном периоде не столь характерно, как в последующем олигурическом периоде, что отражает статистически высокосignификантное повышение показателей креатинина ($150,7 \pm 14,9$; $p_k < 0,001$) и мочевины ($8,22 \pm 0,89$; $p_k < 0,001$), которые в полиурическом периоде возвращаются к нормальным значениям.

При среднетяжёлой форме показатели красной крови (эритроциты и гемоглобин) в начальном периоде статистически значимо превышали как контрольное значение, так и аналогичный показатель при лёгкой форме заболевания. В олигурическом периоде при среднетяжёлой форме заболевания возрастал лейкоцитоз ($8,25 \pm 2,34 \cdot 10^9/\text{л}$; $p_k < 0,001$), достигая в ряде случаев $16,8 \cdot 10^9/\text{л}$; наблюдался лейкоцитарный сдвиг влево – увеличение палочкоядерных лейкоцитов в начальном периоде в ряде случаев до 35% (среднее значение $13,37 \pm 0,92\%$), что статистически значимо в сравнении как с контрольным показателем ($p_k < 0,001$), так и с аналогичным показателем при лёгкой форме заболевания ($p_1 = 0,027$); отмечено появление плазматических клеток и единичных миелоцитов. Содержание моноцитов в начальном и олигурическом периодах также превышало контрольное значение.

При среднетяжёлой форме содержание тромбоцитов в начальном периоде составило $78,1 \pm 20,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p_k <$

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови у больных при среднетяжёлой форме ГЛПС ($M \pm \sigma$)

Показатель	Начальный период	Олигурический период	Полиурический период	Контроль
Креатинин, мкмоль/л	153,6 ± 27,3 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$	231,5 ± 84,1 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$	123,9 ± 18,6 $p_l < 0,001$	119,5 ± 19,4
Мочевина, ммоль/л	8,12 ± 2,17 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$	11,88 ± 3,31 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$	7,63 ± 1,73 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$	5,33 ± 1,17
АЛТ, Ед/л	46,12 ± 17,90 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$	67,01 ± 25,79 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$	39,80 ± 14,15 $p_k = 0,014$ $p_l < 0,001$	32,89 ± 10,92
АСТ, Ед/л	55,54 ± 23,69 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$	69,71 ± 24,65 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$	34,43 ± 8,72 $p_l < 0,001$	31,12 ± 11,57

0,001), у 83% было менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$. В динамике в олигурическом периоде отмечено некоторое его повышение, но ниже контрольного значения; в полиурическом периоде содержание тромбоцитов было даже несколько выше контрольного значения. Важно подчеркнуть прогностическое значение тромбоцитопении: корреляционный анализ связи между уровнем тромбоцитов и содержанием креатинина выявил статистически значимую обратную связь между содержанием тромбоцитов в начальном периоде и уровнем креатинина в олигурическом периоде ($r = -0,526$; $p = 0,029$).

Протеинурия у больных среднетяжёлой формой ГЛПС при поступлении определялась в минимальных значениях $Me = 0,033$ (0,00; 0,165); существенно возросла в олигурическом периоде $Me = 1,65$ (0,066; 6,60); у 8 (7,1%) пациентов в минимальных значениях сохранялась при выписке. В общем анализе мочи у пациентов со среднетяжёлой формой ГЛПС определялась микрогематурия (86,6%), гиалиновые и зернистые цилиндры, клетки Дунаевского.

Анализируя биохимические параметры крови, следует отметить закономерную динамику показателей, отражающих функцию почек (креатинин и мочевина), как по периодам заболевания, так и в сравнении с лёгкой формой ГЛПС. При выписке из стационара замедленная динамика нормализации креатинина наблюдалась

у 8 (7,1%) пациентов со среднетяжёлой формой ГЛПС. Обращает на себя внимание повышение трансаминаз АЛТ и АСТ в сыворотке крови, которое у пациентов с ГЛПС может быть обусловлено повреждением ткани печени (табл. 2).

При тяжёлой форме заболевания показатели красной крови (эритроциты и гемоглобин) претерпевают наибольшие изменения: в начальном периоде статистически значимо превышают как контрольное значение, так и аналогичный показатель при лёгкой форме заболевания. Это, вероятно, является следствием выраженной сосудистой проницаемости и сгущением крови. В олигурическом периоде в отличие от лёгкой и среднетяжёлой форм отмечено снижение этих показателей в сравнении с контрольным значением, обусловленное кровопотерей на фоне выраженного геморрагического синдрома.

В олигурическом периоде при тяжёлой форме заболевания наблюдается лейкоцитоз ($11,82 \pm 7,60 \cdot 10^9/\text{л}$; $p_k < 0,001$), достигающий в ряде случаев $41,8 \cdot 10^9/\text{л}$. Изменения в лейкоцитарной формуле, как и при среднетяжёлой форме, характеризовались увеличением палочкоядерных лейкоцитов в начальном периоде в ряде случаев до 35–42% (среднее значение $16,21 \pm 8,03\%$), что статистически значимо в сравнении как с контрольным показателем ($p_k < 0,001$), так и с аналогичным показателем при лёгкой форме заболевания ($p_l = 0,007$); наблюдалось появление плазматических клеток у 62,5%, миелоцитов – у 7,1% пациентов. Содержание моноцитов в начальном ($p = 0,037$) и олигурическом ($p = 0,027$) периодах также превышало контрольные значения.

При тяжёлой форме ГЛПС особую динамику изменений демонстрирует СОЭ: в начальном периоде данный показатель ($12,26 \pm 9,70$ мм/ч) ниже, чем при лёгкой ($14,05 \pm 9,86$ мм/ч) и среднетяжёлой ($15,16 \pm 8,37$ мм/ч) формах заболевания, и сопоставим со значением контрольной группы ($9,64 \pm 3,68$ мм/ч); в полиурическом периоде данный показатель превышает как контрольное значение ($p_k < 0,001$), так и показатель СОЭ у больных с лёгкой формой ($p_l < 0,001$).

Тромбоцитопения – патогномоничный симптом ГЛПС. При тяжёлой форме заболевания она выражена в наибольшей степени и сохраняется более длительно в олигурическом периоде: различия статистически значимы не только с контрольной группой, но и с группами больных ГЛПС лёгкой и среднетяжёлой формы. Тромбоцитопения, являясь характерным лабораторным симптомом ДВС-синдрома, тесно коррелирует с клиническими проявлениями и является одним из основных прогностических критериев у больных тяжёлой формой ГЛПС [14].

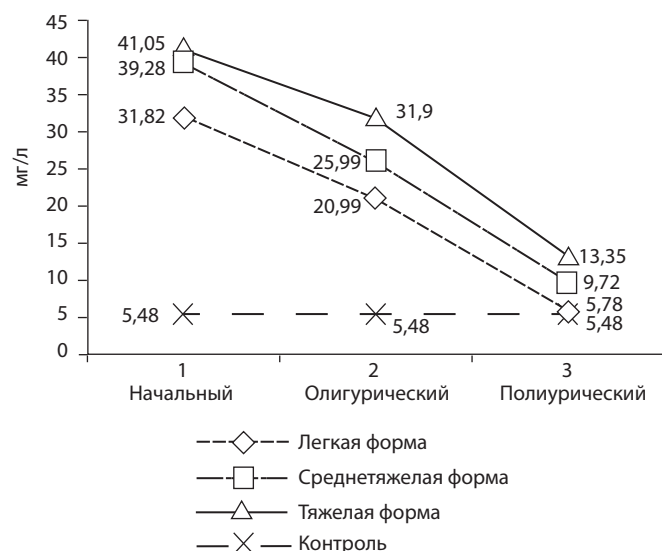
Биохимические показатели крови у пациентов с тяжёлой формой ГЛПС (табл. 3) свидетельствуют о выраженных нарушениях со стороны функции почек и печени, различия статистически высокозначимы не только с контрольной группой, но и с группами пациентов с лёгкой и среднетяжёлой формами заболевания.

При тяжёлой форме заболевания с наступлением олигурического периода отмечалось снижение диуреза до 80–250 мл/сут, повышение креатинина более 500 мкмоль/л у 16

Таблица 3

Показатели биохимического анализа крови у больных при тяжёлой форме ГЛПС ($M \pm \sigma$)

Показатель	Начальный период	Олигурический период	Полиурический период	Контроль
Креатинин, мкмоль/л	183,0 ± 44,9 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$ $p_2 < 0,001$	432,8 ± 157,9 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$ $p_2 < 0,001$	151,9 ± 28,1 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$ $p_2 < 0,001$	119,5 ± 19,4
Мочевина, ммоль/л	9,16 ± 1,99 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$	17,86 ± 5,84 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$ $p_2 < 0,001$	9,10 ± 2,32 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$ $p_2 < 0,001$	5,33 ± 1,17
АЛТ, Ед/л	52,81 ± 25,32 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$	80,58 ± 35,53 $p_k < 0,001$ $p_l = 0,001$	41,65 ± 15,18 $p_l < 0,001$	32,89 ± 10,92
АСТ, Ед/л	64,51 ± 27,29 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$	85,87 ± 38,73 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$	46,36 ± 18,29 $p_k < 0,001$ $p_l < 0,001$ $p_2 < 0,001$	31,12 ± 11,57



Динамика содержания СРБ (мг/л) в сыворотке больных ГЛПС.

(28,6%) пациентов, в анализах мочи – протеинурия до 9,9 г/л, макрогематурия (28,6%), микрогематурия (100%), гиалиновые и зернистые цилиндры (100%), клетки Дуняевского (25%). Острая почечная недостаточность диагностирована у 25 (44,6%) пациентов. В полиурическом периоде отмечалось увеличение диуреза, к концу полиурического периода нормализация показателей азотовыделительной функции почек наблюдалась не у всех больных, в анализах мочи у 9 (16,1%) пациентов сохранялась протеинурия, у 98,2% больных регистрировалась изогипостенурия.

Таким образом, динамика лабораторных показателей (тромбоцитопении, протеинурии, креатининемии) зависит от формы и периода заболевания. Тромбоцитопения – патогномоничный и ранний симптом ГЛПС, характеризующий тяжесть заболевания. Повышение уровня трансаминаз при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС свидетельствует о поражении печени, подчёркивая полиорганность заболевания. Учитывая разнонаправленные изменения СОЭ в зависимости от тяжести и периода заболевания, обусловленные влиянием, с одной стороны, воспалительных процессов, а с другой, – сгущением крови, данный показатель, по нашему мнению, нецелесообразно использовать для оценки степени активности воспалительного процесса при ГЛПС.

Особо следует остановиться на возможности определения СРБ количественным методом у больных ГЛПС. Динамика содержания СРБ в сыворотке больных ГЛПС в зависимости от периода и формы заболевания представлена на рисунке.

Как видно на рисунке, уже в начальном периоде ГЛПС наблюдаются высокие значения СРБ, различия статистически высокосignификантны относительно контрольного показателя при всех формах ($p_k < 0,001$). Уровень СРБ варьировал от 17 до 43 мг/л при лёгкой форме заболевания, среднее значение достоверно ниже ($p < 0,001$), чем при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания. Колебания СРБ при среднетяжелой форме составили 22–48 мг/л, а при тяжелой форме – 33–47

мг/л, различия средних значений изучаемого показателя между группами недостоверны. В олигурическом периоде наблюдается снижение данного показателя, но средние значения в 4–6 раз в зависимости от формы заболевания превышают контрольный показатель. Уровень СРБ заметно снижается к концу полиурического периода во всех группах, однако нормализуется и сопоставим с контрольным значением только при лёгкой форме заболевания. Ни у одного пациента из этой группы уровень СРБ не превышал референсного значения (10 мг/л). При среднетяжелой форме заболевания уровень СРБ в полиурическом периоде колебался от 6,8 до 17,3 мг/л, у 30% пациентов сохранялся на уровне более 10 мг/л, а среднее значения ($9,72 \pm 2,55$ мг/л) было выше контрольного ($p_k < 0,001$). При тяжелой форме заболевания содержание СРБ в сыворотке крови к концу полиурического периода колебалось от 7,6 до 20,6 мг/л, у 68% пациентов сохранялось на уровне более 10 мг/л, а среднее значение ($13,35 \pm 3,16$ мг/л) было достоверно выше не только контрольного показателя ($p_k < 0,001$), но и аналогичного показателя при легкой ($p_1 < 0,001$) и среднетяжелой ($p_2 < 0,001$) формах заболевания. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [13].

Поскольку СРБ отражает активность воспалительной реакции, был проведён анализ его взаимосвязи как с клиническими (температура), так и с лабораторными (СОЭ) показателями воспаления. Корреляционный анализ показал, что между содержанием СРБ и температурой тела в начальном периоде имеет место прямая зависимость средней силы при лёгкой ($r = 0,683$; $p < 0,001$), среднетяжелой ($r = 0,724$; $p < 0,001$) и тяжелой ($r = 0,550$; $p = 0,004$) формах заболевания; между содержанием СРБ и уровнем СОЭ статистически значимые взаимосвязи средней силы выявлены только у пациентов с тяжелой формой ГЛПС в полиурическом периоде ($r = 0,434$; $p = 0,038$).

Корреляционный анализ выявил обратную связь средней силы между концентрацией СРБ и уровнем тромбоцитов в начальном периоде при среднетяжелой ($r = -0,316$; $p = 0,049$) и тяжелой ($r = -0,554$; $p = 0,015$) формах ГЛПС, прямую связь между уровнем СРБ и креатинином в группах пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания в олигурическом периоде ($r = 0,657$; $p = 0,005$ и $r = 0,603$; $p = 0,008$ соответственно), между СРБ и протеинурией в полиурическом периоде ($r = 0,474$; $p = 0,031$ и $r = 0,447$; $p = 0,036$ соответственно).

Таким образом, уровень СРБ у больных ГЛПС объективно отражает активность воспалительного процесса и коррелирует с такими характерными лабораторными критериями ГЛПС, как тромбоцитопения, креатининемия.

Как установлено нами ранее [8, 9], содержание АМ в сыворотке крови больных ГЛПС имеет важное диагностическое значение. Дисперсионный анализ выявил наличие статистически значимой динамики содержания АМ в зависимости от тяжести и периода заболевания. Кроме того, данный показатель был существенно выше в группе больных ГЛПС с поражением лёгких. Были изучены корреляции между показателями АМ и насыщением артериальной крови кислородом (сатурация кислорода, SpO_2). Полученные нами результаты демонстрируют обратную зависимость средней силы при среднетяжелой ($r = -0,61$; $p = 0,001$) и тяжелой ($r = -0,55$; $p = 0,02$) формах заболевания и сильную

связь при поражении лёгких ($r = -0,85$; $p < 0,001$) уже в начальном периоде, что обосновывает, на наш взгляд, прогностическую значимость данного показателя в отношении развития дыхательной недостаточности у больных ГЛПС. При помощи статистических методов нами определен уровень АМ, равный 45,0 Ед/мл, указывающий на поражение лёгких у пациентов с ГЛПС. Чувствительность теста составила 68%. Полученные результаты указывают на возможность использования данного лабораторного теста в комплексной диагностике поражения лёгких при ГЛПС.

Заключение. Таким образом, проведённые нами исследования ещё раз подтвердили, что ГЛПС на территории Республики Башкортостан обусловлена серотипом Пуумала. Зависимости степени тяжести заболевания от содержания противовирусных антител не выявлено.

Уровень СРБ у больных ГЛПС отражает активность воспалительного процесса объективнее, чем СОЭ. Статистически значимые различия в концентрации данного показателя наблюдались при сравнении лёгкой и тяжёлой форм заболевания, в то время как при среднетяжёлой и тяжёлой формах концентрация СРБ была сопоставима. Однако, по-нашему мнению, использование данного показателя в комплексной оценке тяжести заболевания вполне обосновано. Немаловажным фактором является доступность метода количественного определения СРБ, что даёт возможность рекомендовать его для широкого использования при ГЛПС.

Чёткая зависимость уровня тромбоцитов от тяжести и периодов заболевания, развитие тромбоцитопении в начале заболевания определенно обусловлены непосредственным участием тромбоцитов в патогенетических механизмах, содержание тромбоцитов тесно взаимосвязано с основными клиническими проявлениями ГЛПС. В этой связи показатель тромбоцитов необходимо учитывать как при оценке степени тяжести и прогноза заболевания, так и в дифференциальной диагностике заболеваний, протекающих с поражением почек.

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории геморрагических лихорадок ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова» РАН и лично проф. Е.А. Ткаченко и Т.К. Дзагуровой за помощь при проведении серологических исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4, 6, 7, 10–14 см. REFERENCES)

1. Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. В кн.: Мухин Н.А., ред. Нефрология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 548–561.
2. Слонова Р.А., Ткаченко Е.А., Иванис В.А., Компанец Г.Г., Дзагурова Т.К. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Владивосток: ОАО «Примполиграфкомбинат»; 2006.
3. Павлов В.Н., Казихинов А.А., Сафиуллин Р.И., Фарганов А.Р., Чингизова Г.Н., Насибуллин И.М. и др. Абдоминальный синдром у больных с тяжелой формой геморрагической лихорадки и острой почечной недостаточностью. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015; 10 (3):106–8.
5. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых.

Клинические рекомендации. 2014. <http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/GLPS.pdf>

8. Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Мустафина В.Х. Диагностическое значение альвеомуцина у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 3: 37–9.
9. Фазлыева Р.М., Мухетдинова Г.А., Мавзютова Г.А., Кузовкина О.З. Диагностическая значимость определения альвеомуцина при заболеваниях с поражением легких. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 11:23–5.

REFERENCES

1. Sirothin B.Z., Fazlyeva R.M. Hemorrhagic fever with renal syndrome. In the book: Mukhin N.A., ed. *Nephrology: National Leadership [Nefrologiya: natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 548–561. (in Russian)
2. Slonova R.A., Tkachenko E.A., Ivanis V.A., Kompanets G.G., Dzagurova T.K. Hemorrhagic fever with renal syndrome [Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom]. Vladivostok: ОАО «Примполиграфкомбинат»; 2006. (in Russian)
3. Pavlov V.N., Kazikhinurov A.A., Safiullin R.I., Farganov A.R., Chingizova G.N., Nasibullin I.M. et al. Abdominal syndrome in patients with severe hemorrhagic fever and acute renal failure. *Meditinskij vestnik Bashkortostana*. 2015; 10 (3):106–8. (in Russian)
4. Jiang H., Du H., Wang L.M., Wang P.Z., Bai X.F. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Front Cell Infect. Microbiol*. 2016; 3: 6:1.
5. Hemorrhagic fever with kidney syndrome in adults. Clinical recommendations. 2014. <http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/GLPS.pdf>. (in Russian)
6. Outinen T.K., Mantula P., Laine O.K., Pörsti I., Vaheri A., Mäkelä S.M. et al. Haematuria is a marker for the severity of acute kidney injury but does not associate with thrombocytopenia in acute Puumala hantavirus infection. *Infect. Dis. (Lond)*. 2017; 49(11–12): 840–6.
7. Mantula P.S., Outinen T.K., Clement J.P.G., Huhtala H.S.A., Pörsti I.H., Vaheri A. et al. Glomerular Proteinuria Predicts the Severity of Acute Kidney Injury in Puumala Hantavirus-Induced Tubulointerstitial Nephritis. *Nephron*. 2017; 136(3): 193–201.
8. Mukhetdinova G.A., Fazlyeva R.M., Mustafina V.Kh. Diagnostic value of alveomucine in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 3: 37–9. (in Russian)
9. Fazlyeva R.M., Mukhetdinova G.A., Mavzyutova G.A., Kuzovkina O.Z. Diagnostic significance of the definition of alveomucine in diseases with lung lesions. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 11: 23–5. (in Russian)
10. Du H., Li J., Yu H., Lian J., Zhang Y., Zhang Y. et al. HMGB-1 as a novel predictor of disease severity and prognosis in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Mediators Inflamm*. 2015; 696248.
11. Sadeghi M., Lahdou I., Ettinger J., Navid M.H., Daniel V., Zeier M. et al. Association of low serum TGF- β level in hantavirus infected patients with severe disease. *BMC Immunol*. 2015; 14:16–9.
12. Laine O., Joutsu-Korhonen L., Lassila R., Huhtala H., Vaheri A., Mäkelä S. et al. Elevated thrombopoietin and platelet indices confirm active thrombopoiesis but fail to predict clinical severity of puumala hantavirus infection. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(52): e5689.
13. Outinen T.K., Laine O.K., Mäkelä S., Pörsti I., Huhtala H., Vaheri A. et al. Thrombocytopenia associates with the severity of inflammation and variables reflecting capillary leakage in Puumala Hantavirus infection, an analysis of 546 Finnish patients. *Infect Dis (Lond)*. 2016; 48(9): 682–7.
14. Skarphedinsson S., Thiesson H.C., Shakar S.A., Tepel M. Factors predicting kidney damage in Puumala virus infected patients in Southern Denmark. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis*. 2015; 34(10): 2017–21.

Поступила 25.05.18

Принята к печати 13.06.18