

Структура первичной инвалидности вследствие ЗНО  
среди городских и сельских жителей Республики Башкортостан в 2007–2012 гг.

Годы	Всего ВПИ ЗНО	Город		Село	
		абс.	%	абс.	%
2007	4 696	3065	65,3	1631	34,7
2008	4 799	3102	64,6	1697	35,4
2009	5 410	3600	66,5	1810	33,5
2010	5 360	3583	67,0	1777	33,0
2011	5 727	3828	67,0	1899	33,0
2012	5 661	3849	68,0	1812	32,0

### Выводы

В Республике Башкортостан отмечается увеличение уровня первичной инвалидности вследствие ЗНО, показатель которой за последние 3 года превышает показатель по РФ.

В структуре первичной инвалидности вследствие ЗНО растет доля инвалидов пенсионного возраста. В общей структуре первичной инвалидности отмечается увеличение доли инвалидов трудоспособного возраста.

В структуре первичной инвалидности вследствие ЗНО преобладают первая и вторая

группы инвалидности, отмечается тенденция к увеличению доли инвалидов первой группы.

Высокие показатели первичной инвалидности вследствие ЗНО, рост первичной инвалидности среди жителей городов, ее тяжесть обуславливают необходимость финансирования региональных программ по организации профилактических целевых осмотров взрослого населения с целью ранней диагностики онкологических заболеваний (в начальной стадии) и проведения необходимых мер медицинской реабилитации.

### Сведения об авторах статьи:

**Ахмерова Ирина Фанисовна** – врач-хирург экспертного состава № 1 ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Башкортостан» Минтруда России, аспирант ФГБУ ФБ МСЭ ФМБА России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Б. Гражданская, 24. Телефон: 8(347)282-93-47. E-mail: medikmedik@mail.ru.

**Гумерова Зиля Башировна** – руководитель экспертного состава № 1 ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Башкортостан» Минтруда России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Б. Гражданская, 24.

### ЛИТЕРАТУРА

1. О совершенствовании онкологической службы и улучшении онкологической помощи населению Российской Федерации / В.И. Чиссов [и др.] // Практическая медицина. – 2009. – № 4 (36). – С.97-101.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). – М., 2012. – 75 с.
3. Сведения о деятельности бюро ФКУ ГБ МСЭ по Республике Башкортостан и Главного бюро медико-социальной экспертизы (отчетная форма № 7-собес, 7-а) за 2007 – 2012 гг.
4. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения Республики Башкортостан в 2011 году. Медицинский информационно-аналитический центр. – URL: [http://miac-rb.ru/year\\_report2011.aspx](http://miac-rb.ru/year_report2011.aspx) (дата обращения: 18.06.2013).

УДК 616.9:616.61 - 002.151-07-08

© Е.К. Алехин, Ф.Х. Камилов, Д.Х. Хунафина, Д.А. Валишин, Л.Р. Шайхуллина, Р.Т. Мурзабаева, А.Т. Галиева, А.Н. Бурганова, Т.А. Хабелова, В.И. Старостина, Г.Р. Сыртланова, 2013

Е.К. Алехин, Ф.Х. Камилов, Д.Х. Хунафина, Д.А. Валишин,  
Л.Р. Шайхуллина, Р.Т. Мурзабаева, А.Т. Галиева, А.Н. Бурганова,  
Т.А. Хабелова, В.И. Старостина, Г.Р. Сыртланова

### ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, г. Уфа*

С помощью ретроспективного исследования историй болезни проведено исследование клиники геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) у 1500 пациентов. Определены особенности современного клинического течения ГЛПС: сокращение длительности олигоурии увеличение длительности лихорадки и болей в пояснице, сокращение частоты возникновения тяжелых и осложненных форм заболевания (инфекционно-токсического шока (ИТШ), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), острой почечной недостаточности (ОПН) с переводом на гемодиализ). Выявлены основные синдромы, позволяющие прогнозировать развитие тяжелых и осложненных форм ГЛПС. Представлены новые патогенетические механизмы развития ГЛПС. Даны характеристика основных препаратов для этиотропного лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, схемы их применения.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, современное клиническое течение, патогенез, этиотропная терапия ГЛПС, противовирусные препараты.

E.K. Alekhin, F.Kh. Kamilov, D.Kh. Khunafina, D.A. Valishin,  
L.R. Shaikhullina, R.T. Murzabaeva, A.T. Galieva, A.N. Burganova,  
T.A. Khabelova, V.I. Starostina, G.R. Sirtlanova

## HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

A retrospective study of medical histories of 1500 patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) has been conducted. The features of modern clinical course of HFRS have been determined: lengthening of fever duration, reduction of oliguria duration, increase of low back pain duration, reduction in the incidence of severe and complicated forms of the disease (ITSH, DIC, acute renal failure with transfer to hemodialysis). The basic syndromes that predict the development of severe and complicated forms of HFRS have been determined. Some new pathogenetic mechanisms of HFRS are presented. The characteristics of the main medicines for etiotropic treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome, schemes of their application are given in the article.

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome, advanced clinical course, pathogenesis, causal treatment of HFRS, antiviral medications.

Территория Республики Башкортостан является одним из наиболее активных очагов хантавирусной инфекции, характеризующихся высокой эпидемиологической активностью. Ежегодно регистрируются от 5 до 20 тысяч случаев геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), что является наиболее высоким показателем среди всех природно-очаговых заболеваний, регистрируемых на территории Российской Федерации. Абсолютное число заболевших ГЛПС в Приволжском федеральном округе в 2001-2012 гг. составляло в среднем 6082,3 случая в год, что на 7,6% превышает среднегодовое количество заболевших (5652,6 случая) в период 1980-2000 гг. Разница среднегодовых интенсивных показателей (соответственно 19,8 и 15,9 на 100 тыс. населения) составляет 24,5% [4]. В Республике Башкортостан на основании серологических и генетических данных, а также выделенных штаммов хантавируса от больных и мышей европейской рыжей полевки (*Meodis glareolus*), носительницы вируса Пуумала, доказана роль этих грызунов как преимущественного источника возбудителя ГЛПС [4,5,8].

Наиболее значительная вспышка в РБ была в 1997 году, когда заболеваемость достигла 224,5 на 100 тыс. населения. Анализ течения ГЛПС с момента официальной регистрации (1957 г.) определил довольно четкую цикличность с подъемом заболеваемости каждые 3-4 года. В 2012 году заболеваемость составила 35,24 на 100 тыс. населения. По Республике Башкортостан летальность составляет 0,2 – 0,4%.

Эпидемиологически высока активность очага ГЛПС, расположенного в пригороде г. Уфы и ближайших районах. Увеличение заболеваемости ГЛПС в различные годы тесно коррелирует с численностью и инфицированностью грызунов и прежде всего рыжей полевки как основного источника данной инфекции (см. рисунок). В связи с этим число больных ГЛПС напрямую зависит от качества и объема дератизационных мероприятий, про-

водимых в районах Республики Башкортостан с наибольшей заболеваемостью.

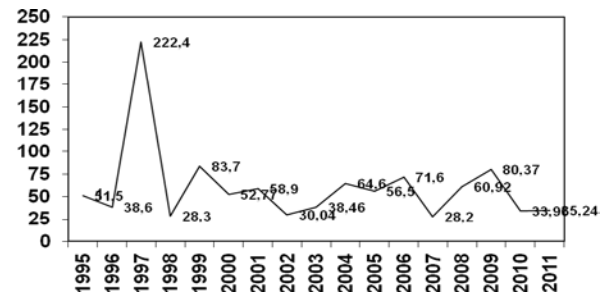


Рис. Уровень заболеваемости ГЛПС в Республике Башкортостан с 1995 – 2011 гг.

Существует четкая сезонная зависимость заболеваемости ГЛПС от минимальных цифр среднегодовой заболеваемости в марте-апреле с последующим ее повышением к маю и достижением максимума к октябрю – ноябрю. Заболевают чаще мужчины (70-90%) трудоспособного возраста, реже дети (3-5%), женщины и лица пожилого возраста (5-15%) вследствие меньшего контакта с природной средой, иммуногенетическими и гормональными особенностями [1,6].

Среди заболевших преобладают городские жители, что связано с более низким уровнем иммунной прослойки (6 – 10% по городам РБ, по некоторым районам – до 35%). Наиболее часто заражение больных вирусом ГЛПС Пуумала происходит во время посещения леса, чаще всего во время прогулок (22,9%), при выездах на рыбную ловлю (4,3%), охоту (3,0%). При работе в садах и на огородах, проживании на дачах заразились около трети всех заболевших. В то же время заражения больных вирусом ГЛПС Добrava происходит, главным образом, при уходе за домашними животными [7].

При изучении клинического течения ГЛПС по данным ретроспективного исследования историй болезни более 1500 больных со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ РБ «Инфекционная клиническая больница №4» г. Уфы за 2009 – 2012 гг., выделены ведущие синдромы и оценена частота возник-

новения осложненных форм. Среди проанализированных историй пациентов – 22% (330 человек) – это больные с легкой формой заболевания; 60% (900) – больные со среднетяжелым течением; 18% (270 человек) – больные с тяжелым течением ГЛПС.

Инкубационный период у исследуемых больных по данным анамнеза составил от 5 до 46 дней, в среднем 7-18 дней (у 81% больных). Продромальные явления были выявлены у 55 (3,7%) больных. Заболевание начиналось остро у 97,3% больных, как правило, с повышения температуры. Хотя температурная кривая больных ГЛПС довольно разнообразна, в наших наблюдениях у подавляющего большинства пациентов – 1125 (75%) свойственен быстрый подъем температуры до максимума 39-40°C с последующим сохранением высокого уровня с небольшими суточными колебаниями в течение 6-10 дней. Затем она падала до нормы или до субфебрильной. У 30% пациентов длительная субфебрильная лихорадка отмечалась в течение 15 – 20 дней. Часть пациентов – 40 (2,6%) была даже выписана с сохраняющимся субфебрилитетом. Наиболее часто длительная лихорадка наблюдалась у больных с тяжелой формой заболевания – 196 (43% лихорадящих больных). В 15-20% случаев отмечались две лихорадочные волны с длительностью до 10 и более дней. Лихорадке сопутствовали головные боли, слабость, озноб, боли в мышцах и суставах. Выраженность симптомов интоксикации была в прямой зависимости от степени тяжести заболевания. Так, у больных тяжелой формой заболевания в 100% случаев отмечались сильная головная боль разлитого характера, выраженная слабость с первого дня, сухость во рту, жажда и озноб. При тяжелом течении заболевания у большинства пациентов наблюдались тошнота – 162 (60% больных с тяжелой формой), рвота у 95 (35% с тяжелой формой). Все вышеперечисленные симптомы начального периода при легком и среднетяжелом течении заболевания проявлялись в меньшей степени, чем при тяжелой форме. Появление тошноты и рвоты наблюдалось более редко. При осмотре больных отмечались: яркая гиперемия лица, шеи, верхней части грудной клетки, инъекция сосудов склер (100%). У большинства 678 (45%) больных наблюдали энантему на слизистой оболочке мягкого неба. Петехиальная сыпь в начальный период заболевания встречалась у 6% пациентов. У части больных – 700 (46%) с первых дней болезни наблюдались катаральные явления (гиперемия зева, першение в горле, сухой кашель). Вышеописанные

симптомы начального периода болезни, данные эпидемиологического анамнеза (пребывание больного до заболевания в лесу, на рыбной ловле, охоте и др.), лабораторные данные на догоспитальном этапе дают возможность врачу довольно рано заподозрить ГЛПС. У 20-25% больных имели место признаки бронхита, у 10% наблюдалась пневмония преимущественно в конце лихорадочного периода и предположительно смешанной вирусно-бактериальной этиологии. У пациентов с тяжелым течением заболевания (10% больных с осложненными формами) наблюдалась неврологическая симптоматика, которая проявлялась в виде головных болей, явлений спутанности сознания, менингизма, ригидности затылочных мышц.

При проведении общепринятых классических лабораторных исследований в начальный период у больных ГЛПС выявлены изменения, не противоречащие данным литературы [1,7]. Олигоанурический период у наших больных длился с 5-6-го по 9-10-й дни болезни. В последние годы нами отмечалось сокращение длительности периода разгара и выраженности олигоурии, нередко отсутствовала четко выраженная цикличность, не всегда наблюдались проявления геморрагического синдрома. Следствием нарушения выделительной функции почек являлось быстрое прогрессирование тяжелой интоксикации и уремии, что проявлялось резким повышением креатинина до 500-900 мкмоль/л, мочевины 23-30 ммоль/л. Для среднетяжелой формы пиковые показатели уровня мочевины составили  $11,3 \pm 0,3$  ммоль/л; для тяжелой  $30 \pm 1,1$  ммоль/л; показатели уровня креатинина для среднетяжелой формы –  $194 \pm 4,6$  мкмоль/л; для тяжелой формы ГЛПС –  $776 \pm 25$  мкмоль/л. Массивная протеинурия наблюдалась у большинства больных (от 0,099 до 32 г/л). Для среднетяжелой формы заболевания максимально выраженная протеинурия составила  $1,3 \pm 0,1$  г/л; для тяжелой –  $6,0 \pm 0,4$  г/л. Характерна гепатомегалия, печень была увеличена и болезненна при пальпации у большинства больных с тяжелой формой заболевания. Особого внимания заслуживала неврологическая симптоматика, которая выражалась у больных с тяжелой формой в виде заторможенности, адинамии, энцефалической реакции, явления менингизма, ригидности затылочных мышц. Длительность основных симптомов ГЛПС представлена в табл. 1.

Сроки полиурического (ранней реконвалесценции) периода несколько отличались от данных литературы. Мы наблюдали его

наступление на 8-10-й дни болезни. В этом периоде у всех больных было установлено увеличение суточного диуреза до 3-6 л, наблюдалась никтурия. Длительность полиурии составила для легкой степени тяжести

3,4±0,2 дня; для среднетяжелой – 5,4±0,3; для тяжелой – 8,9±0,3 дня. Максимальная выраженность полиурии для среднетяжелой степени тяжести составила 6,5л/сутки, для тяжелой степени тяжести – 15 л/сутки.

Таблица 1

Длительность основных симптомов ГЛПС		
Длительность в днях и выраженность основных симптомов ГЛПС	Среднетяжелая форма заболевания; n=900	Тяжелая форма заболевания; n=270
Длительность лихорадки	10,2±0,2	14,8±0,3
Длительность олигоурии	2,5±0,3	5±0,2
Длительность головных болей	9,8±0,2	10,8±0,8
Длительность болей в животе	6,6±0,3	9,2±1,2
Тошнота	3,2±0,2	3,4±0,2
Рвота	1,8±0,1	3±0,2
Боль в пояснице	14,6±0,2	16,2±0,6
Максимальная протеинурия	1,3±0,1	5±0,4
Мочевина, ммоль/л	11,3±0,3	30±1,1
Креатинин, мкмоль/л	194±4,6	776±25
АЛАТ, Е/л	44,3±1,5	42±5,3
АСАТ, Е/л	55±1,5	57,6±5,4

Период поздней реконвалесценции (период восстановленного диуреза) наступал с 22-25-го дней болезни. К этому времени общее состояние больных заметно улучшалось, уменьшалась жажда и чувство сухости во рту, сокращался суточный диурез до 2 л и менее.

Таким образом, современная клиническая картина ГЛПС характеризуется удлинением лихорадки, сокращением длительности олигоурии, усилением интенсивности болей в пояснице, увеличением частоты поражения органов дыхательных путей. Реже наблюдали возникновение тяжелых и осложненных форм заболевания (инфекционно-токсического шока (ИТШ), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), острой почечной недостаточности (ОПН) с переводом на гемодиализ). Изменение клинической картины заболевания, помимо самих свойств возбудителя, возможно, также связано с изменением иммунного статуса популяции в результате ухудшения экологической обстановки в регионе, увеличения доли иммуносупрессированных лиц и числа пациентов с нейроэндокринными заболеваниями. Внедрение противовирусной терапии на догоспитальном этапе, ранняя госпитализация больных, интенсивная этиотропная и патогенетическая терапия с первых дней курации на поликлиническом и госпитальном этапах, по-видимому, являются одной из причин снижения количества осложненных форм ГЛПС.

Изучение патогенеза ГЛПС остается одним из ведущих научных направлений деятельности кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО Башгосмедуниверситета, что позволило создать научную школу «Внедрение новых методов диагностики и лечения ГЛПС. Геморрагическая лихорадка с почеч-

ным синдромом», возглавляемую профессорами Хунафиной Д.Х., Валишиным Д.А., Мурзабаевой Р.Т.

Сотрудниками нашей кафедры проведены исследования состояния различных патогенетических звеньев ГЛПС – кислотно-щелочного равновесия и электролитного обмена (Д.Х. Хунафина, 1980) под руководством проф. Ф.Х. Камилова – состояния гемостаза и иммунного статуса (Г.Х. Мирсаева, 1992; Г.Ф. Амирова, 1994; Д.А. Валишин, 1999; Г.Р. Абдулова, 1999; А.Н. Бурганова, 2000; А.Т. Галиева, 2004; Л.Р. Шайхуллина, 2004). Выявлены изменения в микрогемодинамическом русле (А.М. Шамсиева, 1993; Р.А. Батыршин, 2000), биохимические аспекты состояния процессов липопероксидации, оксидантно-антиоксидантной системы (А.А. Исламова, 1999; Г.Х. Мирсаева, 2000; Л.Р. Шайхуллина, 2004; А.Т. Галиева, 2004). Определены параметры функционирования эндокринной системы в работах О.В. Андриановой (1999), Д.А. Валишина (1999). Нами произведено комплексное изучение патогенеза ГЛПС, получены ранее неизвестные данные о характере иммунных нарушений, роли тромбоцитарного, прокоагулянтного и плазменного звеньев гемостаза. Разработана и внедрена в практику клиническая классификация ГЛПС.

Впервые выявлены значения изменений конечных метаболитов оксида азота в крови в зависимости от периода и тяжести течения ГЛПС, показано значительное повышение их содержания на высоте разгара заболевания, что является важным патогенетическим звеном развития основных клинических синдромов заболевания. Установлено наличие обратной корреляционной связи между уровнем

конечных стабильных метаболитов оксида азота в крови и показателями АД, агрегации тромбоцитов, фактором Виллебранда, что свидетельствует об участии оксида азота в генезе инфекционно-токсического шока, механизмах активации сосудо-тромбоцитарного звена гемостаза и эндотелиальной дисфункции сосудов при ГЛПС. Определено увеличение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ – 1 $\beta$ , 6, ФНО- $\alpha$ ), являющихся основными индукторами активации NO-синтазы у больных ГЛПС. Показаны роль клеток лимфоидного ряда, роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ГЛПС, снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор апоптоза (CD95+) в олигурический период при тяжелом течении ГЛПС, что позволяет прогнозировать возможность развития осложнений. Наличие прямой корреляции между NO и CD95+ при всех формах течения ГЛПС является косвенным свидетельством индуцирующей роли оксида азота в процессе запрограммированной клеточной гибели клеток. Таким образом, нами определена роль такого неспецифического фактора защиты организма, как оксид азота, являющийся необходимым элементом в элиминации вируса и поврежденных им клеток. При осложненном течении ГЛПС незначительное снижение оксида азота свидетельствует о развитии срыва компенсаторных возможностей неспецифической защиты организма. Таким образом, определение уровня конечных стабильных метаболитов оксида азота может быть рекомендовано с диагностической целью для оценки степени тяжести и эффективности терапии ГЛПС.

Для ранней и дифференциальной диагностики предложено хемилюминесцентное исследование (ХЛ) цельной крови. ХЛ цельной крови в присутствии люминола существенно повышается в олигурическом периоде, неизменная реакция свечения в разгар болезни имеет неблагоприятное прогностическое значение и встречается при осложненном течении ГЛПС. Одновременно во все периоды заболевания отмечается снижение индекса индукции (отношение индуцированной светосуммы к спонтанной), наиболее выраженной при осложненном течении ГЛПС.

Проведен анализ полиморфизмов генов. Генотип *TNF*\*A/\*A -308G>A полиморфизма гена фактора некроза опухоли  $\alpha$  (*TNFA*), аллели *NOS2A*\*11, *NOS2A*\*12, генотип *NOS2A*\*12/\*14 *STR*-полиморфизма гена индуцибельной синтазы оксида азота (*NOS2A*) ассоциированы с повышенной предрасполо-

женностью к ГЛПС жителей Республики Башкортостан. Генотипы *TNF*\*G/\*A, *IL1RN*\*I/\*II *VNTR* полиморфизма гена рецепторного антагониста IL1 (*IL1RN*), комбинации генотипов *I/II-C/T-C/C* и *I/II-C/T-C/T* (*IL1RN*\**VNTR* – *IL1B*\*-511C>T – *IL1B*\*3953C>T), аллели *NOS2A*\*15, *NOS2A*\*16 и генотип *NOS2A*\*13/\*14 ассоциированы со сниженной вероятностью развития заболевания. Генетическими маркерами повышенного риска тяжелого течения ГЛПС являются генотипы *TNF*\*A/\*A, *IL1B*\*C/\*T -511C>T полиморфизма гена интерлейкина 1 $\beta$  (*IL1B*), комбинация генотипов *C/T-I/I* (*IL1B*\*-511C>T - *IL1RN*\**VNTR*), аллели *NOS2A*\*11, *NOS2A*\*12, генотип *NOS2A*\*11/\*12. Генотип *IL1B*\*C/\*C (*IL1B*\*-511C>T) ассоциирован со сниженным риском развития тяжелых форм болезни. Генетическими маркерами повышенного риска развития инфекционно-токсического шока у больных ГЛПС являются: аллель *TNF*\*A, генотип *IL1B*\*C/\*T (*IL1B*\*-511C>T), комбинация генотипов *C/T-I/I* (*IL1B*\*-511C>T - *IL1RN*\**VNTR*); острой почечной недостаточности – аллель *NOS2A*\*11; ДВС-синдрома – сочетание генотипов *T/T-C/T* полиморфных локусов -511C>T, 3953C>T гена *IL1B*. Генотип *TNF*\*G/\*G ассоциирован со сниженным риском развития инфекционно-токсического шока. Генотипы *TNF*\*G/\*G, *IL1RN*\*II/\*II, *NOS2A*\*12/\*14, аллель *NOS2A*\*12 у больных ГЛПС ассоциированы с повышенной, а генотипы *TNF*\*G/\*A, *IL1RN*\*I/\*II, *NOS2A*\*13/\*14, аллель *NOS2A*\*16, сочетание генотипов *I/II-C/T-C/C* и *I/II-C/T-C/T* (*IL1RN*\**VNTR* - *IL1B*\*-511C>T - *IL1B*\*3953C>T) – со сниженной вероятностью развития среднетяжелых форм болезни.

У больных ГЛПС выявлены генетические маркеры, ассоциированные с тяжелым течением ГЛПС: генотипы *TNF*\*A/\*A гена *TNFA* (-308G>A), *IL1B*\*C/\*T гена *IL1B* (-511C>T), комбинация генотипов *C/T-I/I* (*IL1B*\*-511C>T – *IL1RN*\**VNTR*), аллели *NOS2A*\*11, *NOS2A*\*12 и генотип *NOS2A*\*11/\*12 *STR*-полиморфизма гена *NOS2A* [9].

У больных ГЛПС обнаружены генетические маркеры повышенного риска развития инфекционно-токсического шока: аллель *TNF*\*A, генотип *IL1B*\*C/\*T гена *IL1B* (-511C>T), комбинация генотипов *C/T-I/I* (*IL1B*\*-511C>T – *IL1RN*\**VNTR*); ДВС-синдрома – сочетание генотипов *T/T-C/T* полиморфных локусов -511C>T, 3953C>T гена *IL1B*; острой почечной недостаточности – аллель *NOS2A*\*11 (Т.А. Хабелова, 2007).

Впервые было проведено исследование состояния системы атриальных натрийуретических пептидов у больных ГЛПС: определена динамика концентрации атриального натрийуретического пептида 1-28 (АНП<sub>1-28</sub>) и N-терминального натрийуретического пропептида 1-98 (NT-проАНП<sub>1-98</sub>) в плазме крови в зависимости от степени тяжести и периода заболевания, проведен корреляционный анализ данных регуляторных показателей с клинико-лабораторными. Установлена динамика показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с ГЛПС без сопутствующих заболеваний почек, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. На основании анализа корреляционных связей концентрации альдостерона и активности плазматического ренина с клинико-лабораторными показателями дана характеристика влияния функционального состояния РААС на течение инфекционного процесса у больных ГЛПС.

У пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением ГЛПС в олигурическом, полиурическом и раннем реконвалесцентном периодах болезни наблюдаются снижение концентрации АНП<sub>1-28</sub> в плазме крови с минимумом в полиурическом периоде болезни и повышение концентрации NT-проАНП<sub>1-98</sub> в плазме крови с максимумом в полиурическом периоде заболевания. У больных ГЛПС в олигурическом периоде наблюдается значительное повышение активности ренина в плазме и концентрации альдостерона в сыворотке крови; в полиурическом периоде заболевания определяется снижение этих показателей. Активация ренин-ангиотензиновой системы в олигурическом периоде заболевания ухудшает функциональное состояние почек у пациентов. Сочетание недостаточности АНП<sub>1-28</sub> и активации РААС способствует избирательной задержке натрия в организме, нарушению почечной гемодинамики и уменьшению суточного количества мочи [5].

Нами выявлено повышение концентрации гомоцистеина у больных ГЛПС [3], цистатина, тромбомодулина, произведена комплексная оценка их влияния на патогенез.

Совместно с профессором Е.К. АLEXИным разработана схема лечения 1-фенил-2,3-диметил-4 йодпиразолон-5 («йодантипирин») (по 0,2 x 3 раза в день в первые 4 дня, по 0,1 x 3 раза в день в течение следующих 5 дней). Внедрена терапия противовирусными препаратами: рибавирин (инфузионно по 700-750 мг/сут в течение 3 дней), рибамидил (0,2 г x 4-5 раз в течение - 5 дней), анандин (по 2 мл в/м

1 раз в сутки в течение 5 дней), амиксин (0,250 мг 2 раза в сутки 1 день, далее 0,125 мг 2 дня) [3,6,9]. Апробированы иммунобиологические средства: донорский специфический иммуноглобулин против ГЛПС с высоким титром антител 1:1024 – 1:2048 (от 3,0 до 6,0 мл в течение 2-3 дней в/м, курсовая доза 12мл), лейкоцитарный интерферон в свечах (по 30 тыс. МЕ 3-4 раза в течение 5-7 дней), рекомбинантный ИФН-альфа-2В в свечах (Д.А. Валишин, Р.Т. Мурзабаева, 2003). В настоящее время продолжается определение клинической эффективности иммуномодулирующего препарата «Неовир» в лечении больных ГЛПС. Исследования по изучению терапевтической эффективности противовирусных препаратов выявили уменьшение интенсивности и длительности лихорадки, снижение числа летальных исходов и осложненных форм на фоне их применения. Однако этиотропная терапия на современном этапе, хотя и облегчает состояние больных, но не прерывает развития патогенетического процесса, что сохраняет актуальность современного и своевременного патогенетического лечения.

Все исследования, проводимые в Республике Башкортостан с 1989 года, проходят в рамках Республиканской целевой программы «Разработка препаратов для диагностики, лечения и профилактики ГЛПС на основе региональных штаммов и методов генной инженерии, а также оптимальной программы патогенетической терапии» совместно с коллективами кафедры БГМУ, Академией наук РБ, филиалом «Иммунопрепарат» ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ (г. Уфа), ЦНИЛ ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, ГЦСЭН (г. Уфа). Предложенные схемы лечения ГЛПС противовирусными препаратами, индукторами интерферона, внедрены в лечебную практику инфекционных больниц городов Нефтекамска, Стерлитамака и инфекционных отделений ГБ Благовещенска, Ишимбая, Салавата, Белебоя.

**Выводы.** Таким образом, ГЛПС в РБ в настоящий момент характеризуется высоким уровнем заболеваемости с формированием среднетяжелых и тяжелых форм и нередким развитием осложнений [2]. Правильной постановке диагноза в начальный период может помочь обнаружение следующих клинических симптомов: высокая лихорадка, головная боль, жажда, боли в пояснице, животе, снижение остроты зрения, наличие гиперемии лица, шеи, верхней части грудной клетки, инъекция сосудов склер, энантемы на слизистой оболочке мягкого неба. О тяжести заболевания

может свидетельствовать наличие в начальном периоде гипотензии, тахикардии, выраженных болей в животе, тошноты, рвоты, жидкого стула, субсклеральных кровоизлияний, снижения остроты зрения, выраженных болей в поясничной области. Если говорить о лабораторных показателях, заподозрить ГЛПС помогает наличие сочетания тромбоцитопении, увеличения СОЭ, протеинурии, цилиндрурии, лейкоцитурии, микрогематурии. Косвенными признаками развития тяжелой формы заболевания уже в начальный (лихорадочный) период ГЛПС может быть выраженный лейкоцитоз, тромбоцитопения, выраженная протеинурия, лейкоцитурия, макрогематурия, цилиндрурия. Изменения показателей мочевины, креатинина, а также ультразвуковое исследование почек информативны для постановки диагноза только в олигоурическом периоде. Использование для верификации диагноза экспресс-тестов для выявления IgM-антител к очищенному белку нуклеокапсида вируса Puumala (род Ханта-вирусов) позволило бы поставить правильный диагноз уже на уровне приемного покоя, обеспечить правильную тактику режима лечения больных, настоятельность по угрозе развития осложнений. Современная клиническая картина характери-

зовалась удлинением лихорадки, сокращением длительности олигоурии, увеличением длительности болей в пояснице. Реже наблюдали возникновение тяжелых и осложненных форм заболевания (ИТШ, ДВС, ОПН с переводом на гемодиализ).

Наиболее эффективным методом борьбы с ГЛПС является вакцинопрофилактика, что было продемонстрировано на протяжении последних 20 лет в Китае, Южной и Северной Корее. Однако вакцины против ГЛПС, производимые в этих странах на основе вирусов Хантаан и Сеул, не обладают защитным действием против вируса Пуумала – основного возбудителя ГЛПС у жителей европейской части России, на которую приходится около 98% всей заболеваемости, регистрируемой в России. В настоящий период более доступной является противовирусная терапия. Внедрение культуральной, бивалентной, инактивированной, сорбированной вакцины против ГЛПС «Комби-ГЛПС-Вак», прошедшей доклинические испытания в ГИСК им. Л.А. Тарасевича на соответствие требованиям, предъявляемым к медицинским иммунобиологическим препаратам (МИБП), вводимым людям, способствовало бы снижению заболеваемости ГЛПС.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Алехин Евгений Константинович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии №1 курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Камилов Феликс Хусанович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Хунафина Дина Халимовна** – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)250-18-88. E-mail: hunafina@mail.ru.

**Валишин Дамир Асхатович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)250-18-88. E-mail: damirval@mail.ru.

**Шайхуллина Лиана Робертовна** – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)250-18-88. E-mail: liashaih@mail.ru.

**Мурзабаева Расима Тимирьяровна** – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)250-18-88.

**Галиева Айгуль Тагировна** – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)250-18-88.

**Бурганова Алена Наиповна** – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)250-18-88.

**Хабелова Томара Александровна** – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)250-18-88.

**Старостина Валерия Игоревна** – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)250-18-88.

**Сыртланова Гульнара Руслановна** – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)250-18-88.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. URL:[http://www.02.rsopotrebнадзор.ru/rss\\_all/asset\\_publisher/Kq6J/.../id/267717](http://www.02.rsopotrebнадзор.ru/rss_all/asset_publisher/Kq6J/.../id/267717) (дата обращения: 17.06.2013)
2. Байгильдина, А.А. Вазомодулирующая функция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.А. Байгильдина // Казанский медицинский журнал. - 2012. - Т. 93. № 3. - С. 421-426.
3. Инфекционно-токсический шок в клинике геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А.Т. Галиева [и др.] / Медицинский вестник Башкортостана. - 2009. - Т. 4. № 3. - С. 14-17.
4. Онищенко, Г.Г. Распространение вирусных природно-очаговых инфекций в Российской Федерации и меры по их профилактике / Г.Г. Онищенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2000. - №4. - С. 4-8.
5. Старостина, В.И. Атриальные натрийуретические пептиды и ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис... канд. мед. наук. – Москва, 2009. – 25 с.
6. Ткаченко, Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России – проблема XXI века / Е.А. Ткаченко, Т.К. Дзагурова, П.А. Набатников // Вестник российской академии естественных наук. – 2012. - №1. – С. 48-54.
7. Хунафина, Д.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Современная эпидемиология / Д.Х. Хунафина, А.Т. Галиева, Л.Р. Шайхуллина // Медицинский альманах. 2009. - № 2. - С.154-156.

- 
8. Хунафина, Д.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: вопросы ранней клинической диагностики и догоспитальной терапии / Д.Х. Хунафина, А.Т. Галиева, Л.Р. Шайхуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – Т. 3. – № 6. С. 40–44.
  9. Хунафина, Д.Х. Связь полиморфизмов генов IL1B и IL1RN с предрасположенностью к геморрагической лихорадке с почечным синдромом и особенностями ее течения / Д.Х. Хунафина, Т.А. Хабелова, О.И. Кутуев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 1. – С. 49–53.
  10. Dzagurova, T.K. Molecular diagnostics of hemorrhagic fever with renal syndrome during a Dobrava virus outbreak in the European part of Russia / T.K. Dzagurova, B. Klempa, G.P. Slusareva // J Clin Microbiol. 2009. - V. 47. - № 12. - P. 4029–4036.
  11. Klempa, B. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by two distinct lineages of Dobrava hantavirus emerging in Russia / B. Klempa, E. Tkachenko, T. Dzagurova, Yu. Yunicheva // Emerging Infectious Diseases Journal. 2008. - V. 14, N4. - P. 617–625.