

Э.М. Мингазова, Л.Р. Шайхуллина, Д.А. Валишин, Д.Х. Хунафина
**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ
ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Современная этиотропная терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) используется с учетом основных представлений о патогенезе заболевания. В статье освещены принципы и подходы к лечению ГЛПС с учетом механизмов развития заболевания, показаны основные направления в совершенствовании данной терапии в настоящее время. Описываются различные препараты, используемые для иммунокоррекции, и механизмы их действия.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, патогенез, противовирусная терапия, иммунокоррекция, иммуномодуляторы, этиотропная терапия.

E.M. Mingazova, L.R. Shaikhullina, D.A. Valishin, D.Kh. Khunafina
**HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME.
MODERN ASPECTS OF CAUSAL TREATMENT**

Modern causal treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is used taking into account the basic concepts of the pathogenesis of the disease. The article deals with the basic principles and approaches to the treatment of HFRS, considering the mechanisms of the disease, shows the main directions of improving the therapy. It also describes various drugs used for immunomodulation, mechanisms of their action.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, pathogenesis, antiviral therapy, immunotherapy, immunomodulators, causal treatment.

Республика Башкортостан занимает первое место по заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) не только в Российской Федерации, но и в Европе. Современное течение ГЛПС наряду с легкими и атипичными формами заболевания нередко характеризуется развитием инфекционно-токсического шока (ИТШ), острой почечной недостаточности (ОПН), ДВС-синдромом с подкапсульными разрывами почек, кровоизлияниями в гипофиз, надпочечники, брюшную полость, иногда приводящими к летальному исходу (по Республике Башкортостан – 0,2-0,5%) [13].

Вирус, вызывающий ГЛПС, относится к роду Хантаан семейства Буньявирусов. В 1979 году в Швеции и Финляндии классифицировано заболевание – эпидемическая нефропатия, связанное с возбудителем – вирусом Пуумала (PUU). В 1993 году вирус, позже названный Син Номбер (SNM), был идентифицирован как возбудитель заболевания с высокой летальностью в Северной Америке. И само заболевание было названо хантавирусным пульмонарным синдромом. С 1996 года это заболевание звучит как хантавирусный кардиопульмонарный синдром [20].

По литературным данным вирион хантавируса имеет поперечный размер 70-350 нм и круглую форму с полиморфизмом до тубулярной структуры. Вирион включает в себя сегментированный геном (инкапсулированный в нуклеопротеин РНК), а также РНК-зависимую РНК полимеразу, окруженную липидной оболочкой с гликопротеинами G_n и G_s [30]. Нега-

тивный РНК-геном хантавирусов разделен на S-, M-, L-сегменты, что характерно для всех вирусов семейства Буньявириде. Эти сегменты РНК кодируют N протеин, гликопротеины поверхностной оболочки и РНК-зависимую РНК полимеразу. S сегмент кодирует N протеин, необходимый для репликации, и в некоторых хантавирусах неструктурные протеины (NSs). N протеин образует оболочку вокруг вирусных РНК, формирующих три независимых рибонуклеопротеинов, окруженных внешней оболочкой вируса. Концентрация свободного N протеина, соответственно, инициация его репликации, является одним из основных факторов, определяющих переключение от синтеза мРНК к репликации вируса [21,29]. NSs протеин, как сообщается, может ингибировать действие бета-интерферона (IFN-β) и мешать регуляции эффектов NF-κB [28,30]. L-сегмент обычно ассоциируется с РНК-полимеразой и обеспечивает транскрипцию и репликацию вируса в инфицированной клетке. M-сегмент кодирует гликопротеины поверхностной оболочки G_n и G_s. Оба гликопротеина охватывают вирусную мембрану таким образом, что их C-концевые фрагменты (цитоплазматические хвосты) находятся во внутривиральном пространстве, в то время как другие части белков находятся в контакте с внешней средой (эктодомены).

Хантавирусы преимущественно реплицируются в эндотелии. По-видимому, обладают тропностью к определенным рецепторам, преимущественно экспрессированным на тех или иных эндотелиальных клетках, обуславливая различия в клинических прояв-

ниях заболевания у различных вариантов вируса. Гликозилирование G_n и G_s играет важную роль в проникновении вируса в клетку. Несколько предполагаемых рецепторов были описаны для хантавирусов и включают в себя: фактор (DAF) / CD55, компоненты рецепторов gC1qR, недостаточно изученный белок с молекулярной массой 70 кДа и β1- и β3-интегрины [1,14,26,27].

Интегрины, клеточные поверхностные протеины, играющие наибольшую роль в клеточной адгезии, активно участвуют также в реализации многих механизмов, в том числе гемостаза. Первые результаты, подтверждающие, что эти белки являются рецепторами хантавирусов, были получены в исследованиях, в которых репликация ГЛПС-вызывающих хантавирусов была ингибирована антителами к интегину α_vβ₃ или к его лиганду – витронектину [26,27]. Считается, что патогенные хантавирусы способны регулировать проницаемость сосудов, которые отвечают за развитие интерстициального отека и шока у хантавирусинфицированных пациентов путем изменения активности состояния интегринов. Использование интегринов β₃ как хантавирусных рецепторов в клеточных культурах было признано в результате последующих исследований [26, 27]. В естественных условиях исследования взаимодействия между интегринными и хантавирусами ограничены. В лабораторных условиях при изучении инфицированных мышей выявлено влияние блокады рецепторов интегринов β₃ на вирусную нагрузку и выживаемость последующего поколения [26]. В настоящий момент одними из перспективных направлений изучения лечения ГЛПС могут быть выявление и последующее применение препаратов, снижающих взаимодействие между патогенными хантавирусами и интегринными α_vβ₃.

Роль корецептора в проникновении в клетку может выполнять фактор (DAF) / CD55 [23]. Он действует совместно с интегрином α_vβ₃, облегчая проникновение вызывающих ГЛПС хантавирусов в культивируемые клетки, но может также выступать в качестве единственного рецептора в отсутствие интегрина α_vβ₃ [24]. Также было постулировано участие другого клеточного белка системы комплемента C1qR/p32 (называемый также p33 или МГВЦВ – 1) в качестве корецептора в культуре Vero E6 клеток [15], но его непосредственная роль в репликации вируса не до конца изучена. Этот белок связывается с белком комплемента C1q. gC1qR/p32. Он экспрессирован во многих типах клеток, включая

эндотелиальные клетки и тромбоциты. Имеется предположение, что комплекс gC1qR/p32 с SS1-интегрин участвует в C1q-опосредованной адгезии эндотелиальных клеток и распространении процессов [1].

После связывания с рецептором клеточной поверхности происходит слияние, которое может быть осуществлено непосредственно с плазматической мембраной или, что наблюдается более часто, с внутренними мембранами клетки после эндоцитоза. Белком слияния у хантавирусов считается G_s-протеин оболочки. Слияние, как предполагают, происходит при его взаимодействии при pH 6,2 [23]. Пути эндоцитоза можно грубо разделить на клатринзависимый, кавеосомальный и макропиноцитозный пути. Хантавирусы используют клатринзависимый путь [1,20].

В настоящее время с учетом всех известных на данный момент механизмов синтеза хантавирусов одним из наиболее давно используемых препаратов является рибавирин (1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-carboxamide). Этот препарат вызывает снижение синтеза вирусных частиц путем образования рибавиринтрифосфата, который используется РНК-полимеразой в качестве нуклеотида. Также считается, что он ингибирует инозин монофосфат дегидрогеназу (IMPDH), что приводит к снижению внутриклеточного гуанозинтрифосфата (ГТФ), сопровождающемуся снижением вирусной нагрузки. Впервые противовирусный эффект рибавирина при хантавирусных инфекциях был выявлен в 1986 году при исследовании в Vero E6-клетках [27].

Проведены исследования эффективности рибавирина на базе ГБУЗ РБ «ИКБ № 4» г. Уфы. Использовали отечественный аналог рибавирина рибамидил (в таблетках) по 0,2 г 4-5 раз в сутки в течение 5 дней, что снижало длительность лихорадки, интоксикации, проявления ДВС-синдрома, улучшало показатели мочевины и креатинина. Рибавирин также инфузионно применялся в дозах по 700-750 мг/сут в течение 3 дней в первые 4-5 дней от начала заболевания [4,13].

В Китае было проведено проспективное, рандомизированное, двойное слепое, параллельное, плацебо-контролируемое клиническое испытание рибавирина у 242 пациентов с серологически подтвержденным диагнозом ГЛПС. Препарат вводили внутривенно (доза 33 мг/кг, далее 16 мг / кг каждые 6 часов в течение четырех дней, далее 8 мг/кг каждые 8 часов в течение трех дней). При лечении у пациентов наблюдали значительно меньший риск развития олигоурии, кровотечения, наблюдалось

снижение в семь раз риска смертности пролеченных больных. Однако существуют ограничения при использовании данного препарата в клинике, так как он применяется в первые дни заболевания (с учетом механизма действия), а также выраженность побочных эффектов, в частности гемолитической анемии, что ограничивает применение рибавирина, в том числе и при тяжелом течении [27].

Помимо рибавирина в настоящий момент проводятся поиски других препаратов, способных влиять на ту или иную фазу репликации вируса. Одним из перспективных препаратов для лечения хантавирусных инфекций является фавипиравир (Т-705, 6-фтор-3-гидрокси-2-пиразинкарбоксамид), который является новым производным пиразинкарбоксамидов, обладающим ингибирующей противовирусной активностью в отношении ряда РНК-содержащих вирусов, в том числе членов семейства *Bunyaviridae* [16,19]. Механизм действия Т-705 отличается от рибавирина тем, что он, по видимому, способен специфично ингибировать вирусную РНК-полимеразу, практически не влияя на пул нуклеиновых кислот [16], т.е. не ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу (IMPDH). Фавипиравир обладает широкой противовирусной активностью и уже прошел II и III фазы клинических испытаний как препарат для лечения гриппа и II фазу клинических испытаний как препарат для лечения инфекций, вызываемых хантавирусами (ГЛПС, хантавирусный кардиопульмонарный синдром) [19].

Таким образом, данные о роли полимеразного комплекса для репродукции вирусов ГЛПС и эффективности ее ингибиторов свидетельствуют о перспективности подобных соединений в качестве средств химиотерапии при данной инфекции.

Тропность хантавирусов к эндотелию обуславливает развитие каскада патологических реакций, обуславливающих специфичность клинической картины заболевания и при декомпенсации развитие тех или иных осложнений. Так как одной из основных мишеней для действия хантавирусов является эндотелий сосудистой стенки, повреждение приводит к нарушению всех его функций: регуляции тонуса сосудов, ингибции адгезии и агрегации тромбоцитов, антикоагулянтного статуса интимы сосудов. Выраженность нарушения функции эндотелия при ГЛПС отражена в многочисленных исследованиях. Нарушается синтез вазоактивных веществ: вазоконстрикторов (ангитензинпревращающего фермента, активных форм кислорода, простагландина H_2) [10] и вазодилаторов (оксида азота II, ангиотензина I,

простаглицлина и др.) [1,10,12]. Изменяется экспрессия молекул адгезии: суперсемейства иммуноглобулинов, семейства селектинов, семейства кадгеринов, семейства интегринов [1,12]. Изменяется продукция антикоагулянтов, прокоагулянтов, факторов системы фибринолиза, соединений, тормозящих агрегацию тромбоцитов [2,5], выработка регуляторов клеточной пролиферации: стимуляторов (фактора некроза опухоли – α (ФНО- α), оксида азота, ИЛ-1 α и β , -6, супероксидного радикала и др.) и ингибиторов (ИЛ-1 α и β , трансформирующего фактора роста, оксида азота и др.). Изменяется выработка медиаторов воспаления: стимуляторов (ИЛ-1 α и β , -6, -8, ФНО- α , лейкотриенов, супероксидного радикала и др.) и ингибиторов NO [1,4,7,9]. Помимо изменения функциональной активности эндотелия нарушается и его структурная целостность, что сопровождается увеличением в периферической крови циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) [1]. В результате массивной гибели клеток как путем апоптоза, так и путем некроза активируется репарация эндотелиальных клеток, что сопровождается экспрессией СЭФР или его рецепторов при инфекции, вызванной вирусом Hantaan [4,13], и снижением при ГЛПС, вызванной вирусом Puumala [2].

Большую роль в осуществлении патогенеза формирования тяжелых и осложненных форм заболевания играет неконтролируемая воспалительная реакция, обусловленная влиянием цитокинов, так называемый цитокиновый шторм. Гиперпродукция цитокинов при ГЛПС обеспечивается дисрегуляцией эндотелиальных и иммунных клеток, что влечет за собой еще большую неконтролируемую реакцию иммунных клеток с выработкой цитокинов и более значительное повреждение тканей и органов. Изучению цитокинового статуса у больных ГЛПС посвящен ряд исследований, в которых отражена динамика уровней про- и противовоспалительных цитокинов [4,6,7,9]. В настоящий момент существуют и активно используются препараты, воздействующие на гиперпродукцию цитокинов, в том числе и при эндотелиальной дисфункции. Уже давно используются препараты глюкокортикостероидов в лечении тяжелых и осложненных форм ГЛПС. Учитывая их воздействие на цитокиновое звено, данная терапия получила новое патогенетическое обоснование при ГЛПС [11]. Кроме этого, доказан положительный клинический эффект использования антиоксидантов, препаратов, улучшающие микроциркуляцию и др.

В экспериментальных моделях на мышах выявлен положительный эффект использования растворов гомеопатических антител к

фактору некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкину-6 при эндотелиальной дисфункции. Использование смеси растворов антител и интерлейкина-6 в гомеопатических разведениях С12, С30, С200 снижает адгезивность эндотелия, в результате чего уменьшается адгезия клеток воспаления на его поверхности, что препятствует возникновению воспалительного процесса стенки сосуда и тромбоза. Кроме того, заявленный способ направлен на расширение арсенала средств, обеспечивающих коррекцию эндотелиальной дисфункции [4]. Возможность использования в терапии ГЛПС новых методов, в частности регуляции патогенетических механизмов заболевания с помощью моноклональных антител, имеет большие перспективы.

Включение ронколейкина – рекомбинантного ИЛ-2 – в комплекс патогенетической терапии ГЛПС является обоснованным и эффективным методом коррекции иммунной недостаточности у больных ГЛПС [8]. Одним из направлений противовирусной терапии является использование противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, в частности α 1-интерферона (ИФН). Система интерферона значительно опережает ответ иммунной системы в отличие от антител, способных нейтрализовать лишь гомологичный вирус. Интерфероны активно подавляют продукцию большинства известных вирусов, формируют защитный барьер, активируют систему естественной цитотоксичности. Сотрудниками нашей кафедры проводилось изучение лечебной эффективности отечественного препарата рекомбинантного ИФН-альфа 2в в свечах – виферона [4, 9]. Результаты исследования показали, что включение виферона в комплексную терапию больных среднетяжелой и тяжелой форм ГЛПС до 5-го дня болезни стимулировало α - и γ -интерферонез, клеточные факторы иммунитета, фагоцитоз, что сопровождалось уменьшением длительности и выраженности основных клинических симптомов болезни, редким присоединением бактериальных и вирусных суперинфекций, более полным выздоровлением, указывающим на повышение иммунобиологической резистентности организма в ответ на применение данного препарата [4,13].

В целях поиска альтернативных путей коррекции иммунного интерферонового статуса было проведено изучение терапевтической эффективности препарата-иммуномодулятора – йодантипирина (1-фенил-2,3-диметил-4-йодпиразолон-5), который является активным индуктором альфа- и бета-интерферонов, существенно повышает активность

фибробластов и индуцирует их антивирусную резистентность, задерживает проникновение вируса в клетку за счет стабилизирующего действия на биологические мембраны, значительно стимулирует продукцию антител. Препарат апробирован в клинической инфекционной больнице №4 г. Уфы, где разработана схема его применения при ГЛПС. Назначается по 0,2 г 3 раза в день в течение первых 4-х дней, затем 0,1 г 3 раза в день в течение следующих 5 дней. Курсовая доза составляет 4,5 г (45 таблеток). Исследование клинической эффективности применения препарата при ГЛПС свидетельствовало о положительном влиянии на течение болезни, сокращении продолжительности интоксикационного и болевого синдромов, ускоренном восстановлении параметров клеточного иммунитета, повышении способности лейкоцитов продуцировать альфа-интерферон [3,13].

Расширение арсенала используемых при ГЛПС иммуномодуляторов продолжается и в настоящее время. Выявлен положительный клинический эффект применения амиксина [8], циклоферона, анандина [3] и др. Однако за пределами стран бывшего СССР индукторы интерферонов (в том числе в странах Западной Европы и Северной Америки), используемые в качестве лекарственных средств, не зарегистрированы, а их клиническая эффективность не доказана ни в одном из крупных международных исследований.

Альтернативой лечения ГЛПС противовирусными средствами может быть лечение иммуноглобулинами. Действие иммуноглобулинов, определяемое активностью молекул Ig G [8], характеризуется способностью к нейтрализации инфекционного агента и иммуномодулированию реактивности организма. В работах Д.Х. Хунафиной, Г.Х. Мирсаевой, Г.Ф. Амировой (1992-1995 гг.) доказана эффективность применения донорского специфического иммуноглобулина против ГЛПС с высоким титром антител 1:1024-1:2048, изготовленного ГУП «Иммунопрепарат». Раннее назначение препарата способствует более легкому течению заболевания, уменьшению симптомов интоксикации, продолжительности олигоанурического периода, выраженности геморрагического синдрома, положительно влияет на динамику иммунологических показателей: снижает уровень ЦИК, содержание Ig G и A, противопочечных аутоантител, комплементарную активность. Иммуноглобулин назначается внутримышечно ежедневно от 3 до 6 мл в течение 2-3-х дней – на курс 12 мл. [13]. Подобные исследования проведены также в Хабаровском НИИ эпиде-

миологии и микробиологии. Источником получения разрабатываемых препаратов при ГЛПС служила плазма доноров и переболевших. Также выявлены положительный клинический эффект у пациентов с ГЛПС, отсутствие депрессивного эффекта на активный иммуногенез. Назначение препаратов способствовало подавлению иммунопатологических реакций, более раннему иммунологическому выздоровлению.

Патологический каскад, запущенный вирусом ГЛПС, не прерывается при использовании ни одной из имеющихся групп препаратов. Отмечается снижение частоты формирования тяжелых и осложненных форм заболевания,

однако купировать клинические проявления в одном из периодов заболевания не удается, что открывает перспективы для дальнейшего поиска новых лекарственных средств.

Исходя из вышесказанного следует отметить, что основными направлениями в лечении ГЛПС на современном этапе по-прежнему являются: 1) противовирусная терапия, которая в настоящий момент не достаточно эффективная, требует назначения в первые дни заболевания, имеет противопоказания; 2) иммунозаместительная (интерфероны, интерлейкин-2) и иммуномодулирующая терапия; 3) патогенетическая терапия.

Сведения об авторах статьи:

Мингазова Эльвира Минзагитовна – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ГБОУ ВПО ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)250-18-88. E-mail: kafedrainfb@gmail.com.
Шайхуллина Лиана Робертовна – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ГБОУ ВПО ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)250-18-88. E-mail: liashaih@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: kafedrainfb@gmail.com.
Хунафина Дина Халимовна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450006, г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. Тел.: 8(347)250-18-88. E-mail: kafedrainfb@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Белоус, А.С. Способ коррекции эндотелиальной дисфункции раствором гомеопатических разведений антител к интерлейкину-6 / А.С. Белоус, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская [и др.] // Патент на изобретение №2477530. – 10.03.2013.
3. Бурганова, А.Н. Сравнительная оценка некоторых видов этиотропной терапии ГЛПС: автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Уфа, 2001. – 22 с.
4. Валишин, Д.А. Гормонально-иммунологический статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дисс.... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 31 с.
5. Верхотурова, В.И. Клинико-иммунологическая характеристика гемокоагуляционных нарушений и их значение в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Владивосток, 2013. – 23 с.
6. Галиева, А.Т. Патогенетическое значение оксида азота при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Уфа, 2004. – 25 с.
7. Камилов, Ф.Х. Оксид азота в механизмах развития геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Ф.Х. Камилов, Д.Х. Хунафина, А.Т. Галиева, В.Ф. Шайхмиева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 55-57.
8. Морозов, В.Г. Применение индуктора эндогенного интерферона амиксина для лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.Г. Морозов // Русский медицинский журнал. 2001. – № 15. – С. 656-657.
9. Патогенетические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Р.Т. Мурзабаева, Д.А. Валишин, В.И. Рабинович [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 2. – С. 31.
10. Старостина, В.И. Роль атриального натрийуретического пептида 1-28 и ренин-ангиотензин альдостероновой системы в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.И. Старостина, В.В. Сперанский, Д.А. Валишин // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2009. – №14. – С.87-91.
11. Файзуллина, Л.А. Клиническое и цитокиновое обоснование применения метилпреднизолона в комплексной терапии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Уфа, 2009. – 23 с.
12. Хабелова, Т.А. Клинико-патогенетическое значение полиморфизма генов цитокинов и индуцибельной синтазы оксида азота у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Республике Башкортостан: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2007. – 22 с.
13. Совершенствование этиотропной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Д.Х. Хунафина [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2008. – №12. – С. 223-224.
14. Structural studies of hantaan virus / A.J. Battisti [et al.] // J. Virol. – 2010. – 85. – P. 835-841.
15. A hantavirus causing hemorrhagic fever with renal syndrome requires gC1qR/p32 for efficient cell binding and infection / Y. Choi [et al.] // Virology. – 2008. – 381. – P. 178-183.
16. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad spectrum inhibitors of RNA viral infections / Y. Furuta [et al.] // Antiviral research. – 2009. – 82:95. – P. 102.
17. Gavrilovskaya IN Hantaviruses direct endothelial cell permeability by sensitizing cells to the vascular permeability factor VEGF, while angiotensin II and sphingosine 1-phosphate inhibit hantavirus-directed permeability / IN Gavrilovskaya // J Virol. – 2008; 82. – P. 5797-5806.
18. Givers R. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase / R. Givers, T.J. Rabelinc // Am. J.Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. 193-206.
19. Gowen, B. B. In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections / Gowen, B. B., M. H. Wong, K. H. Jung at al. // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2008. – 51. – P. 3168-3176.
20. Small molecule inhibitors of hantavirus infection / P.R. Hall [et al.] // Bioorg Med Chem Lett. – 2010. – 20. – P. 7085-7091.
21. Jin M. Hantaan virus enters cells by clathrin-dependent receptor-mediated endocytosis / Jin M., at al. // Virology. – 2002. – 294. – P.60.
22. Jonsson, C. B. Replication of Hantaviruses / C. B. Jonsson & C. S. Schmaljohn // Curr Top Microbiol Immunol. – 2001. – 256. – P. 15-32.
23. Krautkramer E. Hantavirus causing hemorrhagic fever with renal syndrome enters from the apical surface and requires decay-accelerating factor (DAF/CD55) / Krautkramer E. & Zeier M. // J Virol. – 2008. – 82. – P. 4257-4264.
24. Li. Y. Elevated vascular endothelial growth factor levels induce hyperpermeability of endothelial cells in hantavirus infection / Y. Li., W. Wang, L. Pan // J. Int. Med. Res. – 2012. – Vol. 40, №5. – P. 1812-1821.
25. Ma. Y. Sustained high level of serum VEGF at convalescent stage contributes to the renal recovery after HTNV infection in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome / Y. Ma, B. Liu & B. Yuang // Clin. Dev. Immunol. – 2012. – P. 812386.

26. Maes P, et al. Tumor necrosis factor-alpha genetic predisposing factors can influence clinical severity in nephropathia epidemica / P. Maes et al. // *Viral Immunol.* – 2006; 19. – P. 558-564.
27. Medina R. A. Ribavirin, human convalescent plasma and anti-beta3 integrin antibody inhibit infection by sin nombre virus in the deer mouse model / Medina R. A., Mirowsky-Garcia K., Hutt J., Hjelle B. // *J Gen Virol.* – 2007. – 88. – P. 493-505.
28. Plyusnin, A. Genetics of hantaviruses: implications to taxonomy / A. Plyusnin // *Arch/ Virol.* – 2002. – 147. – P. 665-682.
29. In vivo characterization of the integrin beta3 as a receptor for hantaan virus cellular entry / J.W. Song [et al.] // *Exp. Mol. Med.* – 2005. – 37. – P. 121-127.
30. Strandin T. Hantavirus infection: insights into entry, assembly and pathogenesis/ T. Strandin // *Academic dissertation.* – Helsinki, 2011. – 98 p.

УДК 618.14.002-072

© И.В. Сахаутдинова, Г.Т. Мустафина, Р.Н. Хабибуллина, Е.И. Яркина, 2015

И.В. Сахаутдинова¹, Г.Т. Мустафина², Р.Н. Хабибуллина¹, Е.И. Яркина²
**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ
 И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА ЯИЧНИКОВ**

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 21», г. Уфа

Одним из наиболее часто встречающихся форм генитального эндометриоза является эндометриозное поражение яичников. На современном этапе нет единого мнения по ведению женщин с эндометриозом яичников. Существуют три основных направления в лечении: хирургическое, гормональное, комбинированное. При хирургическом лечении пациенток репродуктивного возраста самым важным является сохранение фертильности. При этом необходимо соблюдать все принципы микрохирургической операции с использованием щадящих воздействий современных хирургических энергий на ткань яичника (энуклеация только пораженных участков) для максимального сохранения овариального резерва. Медикаментозное (гормональное) лечение при небольших размерах эндометриозных кист позволяет сохранить овариальный и фолликулярный резервы и, как следствие, фертильность женщины. Поэтому ранняя диагностика эндометриоза играет большую роль в его лечении. В последнее время на российском рынке зарегистрирован новый препарат для лечения эндометриоза, содержащий 2 мг диногеста. Многочисленными клиническими исследованиями показано, что данный препарат по сравнению с плацебо успешно купирует боль, связанную с эндометриозом (диногест подавляет экспрессию фактора роста нервов, который является ключевым медиатором генерации боли, связанной с эндометриозом), включая дисменорею, предменструальную боль, диспареунию и диффузную тазовую боль.

Ключевые слова: кистозный овариальный эндометриоз, лечение эндометриом, диагностика эндометриом.

I.V. Sakhautdinova, G.T. Mustafina, R.N. Khabibullina, E.I. Yarkina
CURRENT METHODS OF ENDOMETRIOMA DIAGNOSIS AND TREATMENT

Cystic ovarian endometriosis is a widely spread genital form of endometriosis. However, there is still no universal opinion about managing women with ovarian endometriosis. There are 3 main treatment trends: surgical, hormonal and combined. Surgical treatment of patients of reproductive age implies preservation of fertility. It is necessary to observe all the principles of microsurgery using attenuated impact of up-to-date surgical energies on ovarian tissue (only damaged areas are enucleated) in order to save ovarian reserve. Medical (hormonal) treatment in case of small endometriomas (up to 3 cm) preserves ovarian and follicular reserve and, subsequently, fertility. That is why early diagnostics of endometriomas plays a great role in their treatment. Recently there has been developed a new medication for endometrioma treatment. It contains 2 mg of dienogest. This medicine cuts short pain connected with endometriosis (suppressing the expression of nerve growth factor being the key mediator for pain generation), including dysmenorrhea, premenstrual pain, dyspareunia and diffuse pelvic pain in comparison with placebo.

Key words: cystic ovarian endometriosis, endometrioma treatment, endometrioma diagnostics.

Эндометриоз продолжает оставаться загадкой века, решить которую пытаются ведущие ученые всего мира. В последнее время отслеживается четкая тенденция к омоложению данного заболевания. Международной ассоциацией эндометриоза был выявлен достаточно ранний средний возраст первичной манифестации эндометриоза – 15,9 года [16].

Эндометриоз называют «упущенным» заболеванием, поскольку в среднем от момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза проходит 7–8 лет [4]. Среди фертильных женщин эндометриоз диагностируется у 6-7%, у пациенток с бесплодием частота может достигать, по данным различных авторов, от 20 до 48% [3].

Современной женщине в обществе отведена активная социально-экономическая роль, в связи с этим реализация репродуктивных планов откладывается на более поздние сроки, когда происходит снижение овариального резерва и отягощается акушерско-гинекологический анамнез. Масштабный демографический кризис в России, прогнозируемое катастрофическое снижение рождаемости заставляет дорожить каждой беременностью и прилагать усилия для достижения благоприятного исхода [9].

Одним из наиболее часто встречающихся форм генитального эндометриоза является эндометриозное поражение яичников [10]. Многими исследователями отмечается увеличение частоты локализации эндометриозных поражений именно в яичниках, показано вли-