

На правах рукописи

Латыпова Гульнара Руслановна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГОМОЦИСТЕИНА
ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ
СИНДРОМОМ**

14.01.09 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Хунафина Дина Халимовна

Официальные оппоненты:

Попова Лариса Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией

Малинин Олег Витальевич – кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии

Ведущая организация: Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2020 года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.07 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, http://bashgmu.ru/science_and_innovation/dissertatsionnyy-sovet/dissertatsii/latypova-gulnara-ruslanovna/

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Хасанова Гузель Миргасимовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острый вирусный природно-очаговый зооноз, который проявляется в виде капилляротоксикоза, геморрагий, нарушения гемодинамики и характерной почечной дисфункции по типу тубулоинтерстициальной нефропатии с формированием острой почечной недостаточности (ОПН) (Сиротин Б.З., 1994). ГЛПС занимает первое место по распространенности в Российской Федерации (РФ) среди природно-очаговых болезней, наиболее значительный очаг инфекции располагается в регионе Республики Башкортостан (РБ), где регистрируется 30–60% всех случаев ГЛПС на федеральном уровне (Онищенко Г.Г. и соавт., 2013).

Большая доля тяжелых форм ГЛПС и частота таких специфических осложнений, как инфекционно-токсический шок (ИТШ), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), ОПН, приводят к продолжительной нетрудоспособности и летальным исходам, прежде всего, пациентов трудоспособного возраста, что определяет данное заболевание актуальной проблемой здравоохранения. Учитывая, что некоторые звенья патогенеза заболевания остаются недостаточно изученными, весьма важно установление роли различных биомаркеров для оценки степени повреждения сосудистого эндотелия и острого почечного повреждения (ОПП) (Ефимов В.С. и соавт., 2013; Пизова Н.В. и соавт., 2017).

Степень разработанности темы исследования

Существует ряд исследовательских работ, посвященных изучению отдельных маркеров эндотелиальной дисфункции (тромбомодулин, эндотелин-1, оксид азота) и ОПП (цистатин С, липокалин) при ГЛПС (Дмитриев А.С., 2011; Давлетова Е.А., 2013; Борис Г.Д., 2016; Мингазова Э.М., 2017). Одним из биохимических маркеров повреждения сосудистого эндотелия и почек является гомоцистеин (ГЦ) – серосодержащее небелковое соединение, которое образуется в организме человека при катаболизме метионина (Шевченко О.П. и соавт., 2002; Ильичева А.С. и соавт., 2016; Friedman A.N. et al., 2001; Al-Bayyari N. et al., 2018). Приемлемое содержание ГЦ в крови (5–15 мкмоль/л) поддерживается двумя основными метаболическими путями: транссульфированием с образованием цистеина и реметилированием – переход ГЦ в метионин с участием фермента метионинсинтазы (Баранова Е.И. и соавт., 2004; Ефимов В.С. и соавт., 2013; Нечаева Г.И. и соавт., 2017). Почки играют весомую роль в обменных процессах ГЦ. Более чем 99,5% ГЦ

реаборбируется и претерпевает изменения в клетках канальцев, преимущественно через транссульфирование с превращением в цистатионин. По всей видимости, протекает и реметилирование, что доказывается обнаружением ферментов этого пути (Каржанова Л.К. и соавт., 2016; Конюх Е.А., 2017; Veringa S.J. et al., 2012). Имеются многочисленные данные о патогенетической роли ГЦ в возникновении дисфункции эндотелия: выработка активных форм кислорода в процессе окисления сульфгидрильных групп, усиление перекисного окисления липидов, усиление выработки провоспалительных медиаторов эндотелиоцитами, увеличение скорости распада NO и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, активация плазменных факторов XII и V свертывания крови, блокирование протеина С, понижение экспрессии тромбомодулина (Женило В.М. и соавт., 2015; Кубатиев А.А. и соавт. 2016; Andras A. et al., 2013; Song W. et al., 2017; Hou H.T. et al., 2018).

По данным литературы, уровень ГЦ изменяется при целом ряде заболеваний: хронические болезни почек (Рогова И.В. и соавт., 2013; Пчелин И.Ю. и соавт., 2016; Machado D.J. et al., 2000; Veringa S.J. et al., 2012; Kalil R.S. et al., 2017; Yeh E.L. et al., 2018), заболевания сердечно-сосудистой системы (Малиновская Л.Б. и соавт., 2016; Щербак С.Г. и соавт., 2016; Белая О.Л. и соавт., 2017; Бондар К.Ю. и соавт., 2017; Cioni G. et al., 2016; Yeh J.K. et al., 2017), нервные болезни (Hainsworth A.H. et al., 2016; Sun J. et al., 2017; Lu S.S. et al., 2018; Roostaei T. et al., 2018; Hooshmand B. et al., 2019), акушерская патология (Макаренко М.В., 2014; Maruta E. et al., 2017; Serapinas D. et al., 2017), злокачественные новообразования (Шевченко О.П. и соавт., 2002), эндокринные заболевания (Денисова А.Г. и соавт., 2016; Ходжакулиев Б.Г. и соавт., 2019; Borowska M. et al., 2017; Cicone F. et al., 2018) и др. Только в одной работе (Артамонова И.В., 2016) проводилось изучение содержания ГЦ в крови у реконвалесцентов ГЛПС в периоде позднего выздоровления. Однако данных по изучению ГЦ при ГЛПС в динамике заболевания в доступной литературе не было обнаружено.

В процессе метаболизма ГЦ немаловажное участие принимают витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота, выполняющие функции коферментов, недостаток которых может вызывать гипергомоцистеинемию (Акопян Г.Р. и соавт., 2014; Жлоба А.А., 2015; Мойсеенок А.Г., 2016; Matteucci M.C. et al., 2013; Ambrosino P. et al., 2015; Achour O. et al., 2016). В связи с этим является целесообразным определение динамики концентрации ГЦ в крови при ГЛПС в качестве одного из факторов эндотелиальной и почечной дисфункции, предиктора тяжелых форм и серьезных осложнений заболевания и возможности медикаментозной коррекции гипергомоцистеинемии с целью усовершенствования терапии при данной патологии.

Цель исследования – оценить клинико-патогенетическое значение гомоцистеина в развитии эндотелиальной и почечной дисфункции при ГЛПС и определить возможности медикаментозной коррекции его уровня с учетом степени тяжести заболевания.

Задачи исследования

1. Изучить сывороточную концентрацию гомоцистеина при ГЛПС различной степени тяжести в динамике заболевания.
2. Определить сывороточные значения тромбомодулина и цистатина С при ГЛПС.
3. Провести корреляционный анализ между показателями гомоцистеина, тромбомодулина, цистатина С, креатинина и основными параметрами гемостаза при ГЛПС для определения роли гомоцистеина в качестве патогенетического агента повреждения сосудистого эндотелия и почек.
4. Установить терапевтическую эффективность лекарственного препарата «Ангиовит» у больных ГЛПС различной степени тяжести, включая его влияние на уровни биомаркеров эндотелиальной и почечной дисфункции.

Научная новизна работы

Показано, что у больных ГЛПС наблюдается гипергомоцистеинемия: уровень гомоцистеина повышается уже в лихорадочный период, достигает максимума в период олигоурии, и постепенно снижается в полиурическом и реконвалесцентном периодах болезни, оставаясь выше значений контрольной группы ($p < 0,0001$).

Выявлены прямые сильные корреляционные связи между уровнями гомоцистеина, креатинина, цистатина С и тромбомодулина при ГЛПС, что свидетельствует о патогенетическом значении гомоцистеина как маркера эндотелиальной и почечной дисфункции.

На фоне применения лекарственного препарата «Ангиовит» отмечалось статистически значимое снижение уровня гомоцистеина, тромбомодулина и цистатина С в сыворотке крови, что способствовало уменьшению продолжительности олигоурического периода болезни.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено значение определения уровня гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС в качестве раннего маркера дисфункции эндотелия и острого почечного повреждения.

Выявление у больных ГЛПС значительного повышения уровня гомоцистеина в крови в начальные сроки болезни позволяет рекомендовать определение данного показателя для оценки степени тяжести и прогнозирования осложнений.

Доказана возможность использования витаминного лекарственного препарата «Ангиовит» в комплексной патогенетической терапии ГЛПС с целью коррекции гипергомоцистеинемии.

Методология и методы исследования

Работа выполнена с учетом принципов доказательной медицины. Методологической базой диссертационной работы стало определение объема выборки, разработка дизайна открытого контролируемого типа клинического исследования с учетом применения современной статистической обработки результатов. На все виды исследования и лечения получено информированное согласие больных ГЛПС.

Положения, выносимые на защиту

1. Определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови в динамике ГЛПС позволяет констатировать у больных дисфункцию эндотелия на ранних стадиях заболевания, что имеет прогностическое значение и может оказывать влияние на выбор дальнейшей тактики ведения пациентов.

2. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови, определяемый при различной степени тяжести и периоды болезни, может прогнозировать у больных ГЛПС степень острого почечного повреждения в ранние сроки заболевания.

3. Определение корреляции между уровнями гомоцистеина, тромбомодулина и цистатина С в крови указывает на патогенетическое значение гомоцистеина как единого маркера повреждения эндотелия и ОПП.

4. Применение препарата «Ангиовит» в комплексной патогенетической терапии ГЛПС способствует снижению уровня гомоцистеина в крови у пациентов, снижает продолжительность олигоурии, обеспечивая более быстрое выздоровление.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности данных исследования определяется наличием необходимого числа наблюдений в выборке, правильным формированием основных и контрольной групп, соответствующими методами и адекватной обработкой полученных результатов методами математической статистики. Все участники исследования давали добровольное

информированное согласие на участие в клиническом испытании, пробы пациентов получали анонимно (остатки биологического материала после проведения клинко-лабораторных исследований). Изложенные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и следуют на основе оценки полученных результатов.

Наиболее важные результаты исследования по работе представлены в виде выступлений на научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Уфа, 2010), Республиканской научно-практической конференции, посвящённой 100-летию муниципального учреждения инфекционной клинической больницы № 4 г. Уфы (Уфа, 2010), IV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням в конкурсе молодых ученых (Москва, 2012), V Региональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии на Дальнем Востоке Российской Федерации» (Хабаровск, 2012), III Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Астрахань, 2012), межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни: проблемы в клинической медицине, достижения и перспективы» (Уфа, 2013), на III, V, VI, VII Всероссийских Ежегодных Конгрессах по инфекционным болезням (Москва, 2011, 2013, 2014, 2015), международной научно-практической конференции «Диагностика и лечение глазных проявлений инфекционных и системных заболеваний (Уфа, 2018), международной научно-практической конференции «Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии» (Уфа, 2018).

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследования опубликованы в печатных работах, доложены на научных и научно-практических конференциях, внедрены в практику работы иммунологического отдела лаборатории ГБУЗ РБ ИКБ № 4 г. Уфы, используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Диссертантом проведены сбор и изучение отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации, набор первичного материала и выборка больных по теме исследования, мониторинг пациентов, статистический анализ результатов, написание текста диссертации и научных статей по теме работы. Определение клинко-лабораторных

показателей проведено совместно с сотрудниками КДЛ ГБУЗ РБ ИКБ № 4 и ГКБ № 21, г. Уфа.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.09 – инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 1, 2 и 3 паспорта специальности инфекционные болезни.

Публикации

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 16 печатных работах, в том числе 4 научные работы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 152 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, 4 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 248 наименований (110 отечественных и 138 зарубежных источников). Диссертация иллюстрирована 2 таблицами и 48 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Группа наблюдения состояла из 93 пациентов с ГЛПС мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет без сопутствующей патологии. Женщины не были включены в исследование из-за влияния гормонального фона на уровень гомоцистеина. Учитывая данные литературы (Байгильдина А.А., 2014), при тяжелом течении заболевания мы выделили тяжелую форму ГЛПС и тяжелую форму ГЛПС с осложнениями (осложненную форму).

Исследуемые пациенты по степени тяжести ГЛПС были распределены следующим образом: 47 человек (51%) со среднетяжелой, 31 (33%) – с тяжелой и 15 (16%) – с тяжелой с осложнениями (осложненная) формами заболевания. Среди осложнений наблюдались ИТШ 1, 2 степени, ДВС-синдром и ОПН, по поводу которых больные были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Пациентов с легкой формой ГЛПС в исследование не включили в связи отсутствием статистически значимых различий в исследованных показателях в сравнении с данными здоровых лиц из группы контроля.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст 18–50 лет, мужской пол, длительность болезни менее 5 дней, наличие подписанного добровольного согласия пациента на участие в исследовании, некурящие, отсутствие сопутствующих заболеваний почек, сердечно-сосудистой системы, эндокринной и онкологической патологий, наличие подтвержденного в реакции непрямой иммунофлюоресценции диагноза ГЛПС (при нарастании титра специфических антител в парных сыворотках в 4 и более раз), среднетяжелые, тяжелые и тяжелые с осложнениями формы болезни.

Критерии исключения пациентов из исследования: возраст меньше 18 лет и старше 50 лет, женский пол, длительность заболевания более 5 дней, отсутствие подписанного добровольного согласия пациента на участие в исследовании, курящие, имеющие заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, эндокринной и онкологической патологии, отсутствие серологического подтверждения диагноза ГЛПС, легкие формы болезни.

Контрольная группа состояла из 20 здоровых доноров, которые соответствовали исследуемым группам пациентов ГЛПС по полу и возрасту.

Оценка тяжести состояния больных ГЛПС осуществлялась в соответствии с классификацией Б.З. Сиротина (1994). Учитывали комплекс клинико-лабораторных показателей, состоящий из длительности и тяжести лихорадки, проявлений общетоксической симптоматики, почечного синдрома (уровень и длительность олигоурии и / или анурии, азотемии), геморрагического синдрома, степени гемодинамических нарушений и осложнений (ИТШ, ДВС-синдром, ОПН). При установлении периода болезни использовалась классификация Б.З. Сиротина, согласно которой выделяют 4 периода: начальный или лихорадочный (1–4 дни болезни), олигоурический (5–9 дни болезни), полиурический (с 9 по 15–22 дни болезни) и реконвалесценции (после 22 дня болезни). Необходимо подчеркнуть, что длительность периодов ГЛПС условна и может варьироваться в зависимости от тяжести заболевания. Лабораторные и инструментальные исследования включали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови для определения уровня мочевины, креатинина, аминотрансфераз, исследование мочи по Нечипоренко, Зимницкому, гемостазиограмму (время свертывания крови, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, фибриноген), ультразвуковое исследование почек, электрокардиографию. В случае надобности пациентам проводили рентгенографию грудной клетки, анализ крови на электролиты (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) и другие исследования. Ежедневно измеряли артериальное давление, частоту пульса и температуру тела, а также количество жидкости, получаемой в день, и суточный диурез.

Помимо названных исследований, иммуноферментным методом проводилось определение уровней гомоцистеина, тромбомодулина, цистатина С в сыворотке крови в контрольной и исследуемой группах. Для определения уровня ГЦ в сыворотке крови применяли коммерческие тест-системы Axis Homocysteine EIA, производимые компанией Axis-Shield Diagnostics Limited. При определении концентрации тромбомодулина в сыворотке крови использовали коммерческие тест-системы DIACLONE CD141 ELISA производства фирмы BCM Diagnostics. С целью определения сывороточного цистатина С нами применялись коммерческие тест-системы Human Cystatin C ELISA, производимые компанией BioVendor.

Для исследования динамики изучаемых показателей забор крови производился в лихорадочном, олигоурическом, полиурическом и реконвалесцентном периодах ГЛПС в условиях применения стандартной инфузионной терапии (10% раствор глюкозы, 0,9% раствор натрия хлорида, солевые растворы). Образцы крови из локтевой вены брали натощак, после 12-часового перерыва в приеме пищи. Для отделения сыворотки от клеточных элементов кровь подвергали центрифугированию, после чего сыворотку немедленно замораживали. Образцы хранили не более 3 месяцев при температуре -20°C .

Для оценки эффективности коррекции гипергомоцистеинемии с включением лекарственного препарата «Ангиовит» больные были разделены на 2 группы. Первая группа – 53 пациента (26 – со среднетяжелой, 19 – с тяжелой, 8 – с тяжелой с осложнениями формами заболевания) со стандартной терапией, состоящей из дезинтоксикационных препаратов, средств для коррекции водно-солевого баланса, ангиопротекторов, различных симптоматических лекарственных средств (антипиретики, анальгетики, антиэметики). Вторая группа – 40 пациентов (21 – со среднетяжелой, 12 – с тяжелой, 7 – с тяжелой с осложнениями формами заболевания) с комбинированной терапией (стандартное лечение в сочетании с лекарственным препаратом «Ангиовит»). У больных ГЛПС использовали пероральный прием препарата «Ангиовит» в ранние сроки болезни по 1 таблетке 2 раза в день в течение 14 дней. В состав одной таблетки препарата «Ангиовит» входит 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг пиридоксина гидрохлорида и 6 мкг цианокобаламина.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с использованием программного комплекса Statistica 6.0 (Гареев Е.М., 2009). Дисперсионный анализ по Р. Фишеру был выбран как ведущий метод статистической обработки данных (Реброва О.Ю., 2002). Двухфакторная модель была использована, т.к. контролируемые факторами были тяжесть и период заболевания. Определены числовые характеристики переменных – средние арифметические (M) и стандартные отклонения (SD). В

сформированных независимых выборках определялась достоверность различия средних арифметических значений по t- критерию Стьюдента и F-критерию Фишера. При отсутствии нормальности распределения признаков использовались непараметрические методы статистики, различия оценивались по ранговому критерию Манна-Уитни (U).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторная характеристика больных ГЛПС

У всех обследуемых больных заболевание протекало циклично. Пациенты (47 человек) с умеренными проявлениями общей интоксикации, геморрагического синдрома, гемодинамических нарушений вошли в группу со среднетяжелой формой ГЛПС. Средняя длительность периода олигоурии составила 4 дня, снижение суточного количества мочи было до 500 мл, увеличение показателей мочевины (до $15,74 \pm 4,89$ ммоль/л) и креатинина (до $238,0 \pm 37,8$ мкмоль/л). Уровень протеинурии в этой группе больных доходил до 3,0 г/л.

Группу с тяжелой формой ГЛПС (31 пациент) составили больные с выраженными общетоксическими явлениями (сильная головная боль, выраженные боли в пояснице и животе, многократная рвота, ухудшение зрения, тенденция к гипотонии). В 100% случаев наблюдалась сильная диффузная головная боль у пациентов с тяжелой формой ГЛПС. Неврологическая симптоматика проявлялась заторможенностью и адинамией у 30 пациентов (32%), явлениями менингизма у 15 больных (16%). У 30 больных (32%) выявлены одышка и чувство нехватки воздуха. У 37 больных (40%) отмечалось учащенное сердцебиение и небольшие боли в области сердца. Геморрагический синдром был более выражен у больных с тяжелой формой заболевания, чем при среднетяжелой форме. У всех пациентов наблюдались выраженная инъекция сосудов склер, геморрагические высыпания на коже и слизистых оболочках, подкожные гематомы, у 20 больных – кровоизлияния в склеры. Средняя длительность периода олигоурии составила 6 дней, снижение суточного количества мочи было меньше 500 мл, увеличение показателей мочевины (до $25,83 \pm 1,34$ ммоль/л) и креатинина (до $589,5 \pm 121,2$ мкмоль/л). Протеинурия достигала до 8,0 г/л. Основные клинические синдромы тяжелой формы ГЛПС у данного контингента больных имели компенсированный характер, были купированы на фоне комплексной терапии в профильном отделении и не требовали перевода в ОРИТ.

В отдельную группу выделены больные с тяжелой формой с осложнениями (15 пациентов). У 4 пациентов ГЛПС развился ИТШ 1, 2 степени: отмечалось возбуждение больных, двигательное беспокойство, бледность кожных покровов, лихорадка, одышка и тахикардия. Артериальное давление (А/Д) было в пределах нормы. При развитии шока 2

степени наблюдались заторможенность больных, адинамия, цианоз губ и ногтевого ложе, выраженная одышка и тахикардия, снижение температуры тела, олигоанурия и падение А/Д до 85/60-60/30 мм рт. ст. ОПН наблюдалась у 6 пациентов ГЛПС. Постоянными симптомами у этих больных была рвота, выраженный болевой синдром в поясничной области и животе, резкая головная боль, жажда, сухость во рту, бессонница и адинамия. Средняя длительность периода олигоурии составила 7 дней, суточное количества мочи было меньше 300 мл. Также выявлялось увеличение показателей мочевины (до $28,46 \pm 3,4$ ммоль/л) и креатинина (до $787,2 \pm 102,1$ мкмоль/л). Белок в моче определялся до 18,5 г/л. У 5 пациентов развились клинические проявления ДВС-синдрома. Наблюдались геморрагические высыпания на коже и слизистых, кровоизлияния в склеры, носовые кровотечения. У 2 пациентов в рвотных массах отмечалась примесь крови, у 3 пациентов появление крови в жидком стуле в виде мелены и прожилок. Данная группа пациентов получала лечение в ОРИТ, летальных случаев не было.

Проводилось изучение параметров гемостаза (количество тромбоцитов, значения фибриногена и АЧТВ) у исследуемых групп больных ГЛПС. Среднее количество тромбоцитов ($249,7 \pm 45,3 \times 10^9$ /л в группе контроля) уже в лихорадочном периоде значительно снижалось у пациентов со среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формами болезни, составив $175 \pm 16,4 \times 10^9$ /л, $108 \pm 10,2 \times 10^9$ /л и $80 \pm 10,1 \times 10^9$ /л соответственно. В периоде олигоурии количество тромбоцитов в крови снизилось до минимальных значений, равняясь при среднетяжелой форме болезни $110 \pm 10,1 \times 10^9$ /л, при тяжелой – $70 \pm 3,6 \times 10^9$ /л и при тяжелой осложненной форме $50 \pm 17,0 \times 10^9$ /л. У пациентов ГЛПС в периоде полиурии количество тромбоцитов постепенно возрастало до $196 \pm 18,2 \times 10^9$ /л при среднетяжелой форме, $171,6 \pm 10,4 \times 10^9$ /л при тяжелой и $159 \pm 3,2 \times 10^9$ /л при тяжелой форме с осложнениями. В периоде реконвалесценции содержание тромбоцитов в крови достигло вариаций нормы при среднетяжелой ($289 \pm 27,9 \times 10^9$ /л), тяжелой ($332,9 \pm 23,9 \times 10^9$ /л) и при тяжелой с осложнениями формах болезни ($238,2 \pm 22,0 \times 10^9$ /л).

В лихорадочный период ГЛПС средний уровень фибриногена ($3,15 \pm 0,39$ г/л в группе контроля) повысился и составил, соответственно $5,83 \pm 0,24$ г/л, $6,61 \pm 0,24$ г/л и $6,38 \pm 0,32$ г/л при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах заболевания, соответствуя фазе гиперкоагуляции ДВС-синдрома. В олигоурическом периоде уровень фибриногена в крови при среднетяжелой форме болезни остался повышенным ($6,27 \pm 0,23$ г/л), а при тяжелой и тяжелой осложненной формах резко снизился до $2,0 \pm 0,17$ г/л и $1,78 \pm 0,18$ г/л соответственно, на фоне преобладания фазы гипокоагуляции ДВС-синдрома. В периоде полиурии значение фибриногена при среднетяжелой форме ГЛПС превышало показатели

нормы ($5,21 \pm 0,21$ г/л), в двух группах с тяжелым течением болезни оставалось низким, составляя $2,81 \pm 0,18$ г/л и $2,89 \pm 0,20$ г/л, свидетельствуя о сохранении гипокоагуляции. В периоде выздоровления уровень фибриногена приблизился к норме во всех исследуемых группах, равняясь $4,6 \pm 0,13$ г/л; $4,41 \pm 0,20$ г/л и $4,73 \pm 0,11$ г/л соответственно. Средние значения АЧТВ в начальном периоде при среднетяжелой, тяжелой и осложненной формах ГЛПС оставались в пределах нормы ($30,7 \pm 2,13$ сек. в группе контроля) и составили, соответственно $25,3 \pm 0,4$ сек., $27,8 \pm 0,4$ сек. и $26,7 \pm 0,7$ сек. В олигоурический период значения АЧТВ возросли до $42,2 \pm 1,9$ сек. при среднетяжелой форме, до $56,3 \pm 2,5$ сек. при тяжелой и до $60,4 \pm 2,7$ сек. при тяжелой форме с осложнениями. В полиурический период ГЛПС значения АЧТВ превышали показателя группы контроля при среднетяжелой, тяжелой и осложненной формах болезни, составляя $37,5 \pm 0,4$ сек., $47,1 \pm 0,7$ сек. и $51,2 \pm 0,9$ сек. соответственно. В периоде реконвалесценции значения АЧТВ во всех трех исследуемых группах были выше уровня контрольной группы ($36,9 \pm 0,3$ сек., $41,7 \pm 0,9$ сек. и $41,9 \pm 0,9$ сек. соответственно).

Таким образом, выявленные изменения в параметрах гемостаза у пациентов со среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах ГЛПС зависели от степени тяжести и периода заболевания и отражали фазы ДВС-синдрома.

Маркеры повреждения сосудистого эндотелия и острого повреждения почек при ГЛПС

С целью изучения патогенетического значения гомоцистеина нами впервые проводилось определение содержания данного маркера в сыворотке крови больных ГЛПС в зависимости от степени тяжести (среднетяжелая, тяжелая и тяжелая с осложнениями) и периода (лихорадочный, олигоурический, полиурический и реконвалесцентный) заболевания.

Было установлено, что уровень ГЦ статистически значимо повышается в зависимости от степени тяжести заболевания ($\eta^2=68\%$, $p << 0,0001$): чем она тяжелее, тем выше концентрация ГЦ в крови больных ГЛПС (рисунок 1). Концентрация ГЦ значительно изменяется и в зависимости от периода болезни ($\eta^2=14\%$, $p << 0,0001$).

Нами выявлено, что при среднетяжелой форме болезни в лихорадочный период ($p < 0,001$ и менее) уровень ГЦ в крови был выше в 2,2 раза ($19,2 \pm 0,8$ мкмоль/л), при тяжелой – в 3 раза выше ($26,0 \pm 2,3$ мкмоль/л), при тяжелой форме с осложнениями – в 4 раза выше ($35,3 \pm 4,0$ мкмоль/л) по сравнению с группой контроля ($8,8 \pm 1,44$ мкмоль/л). Известно, что патогенетической основой лихорадочного периода ГЛПС являются вирусемия, вазопатия, нарушение микроциркуляции и тканевая деструкция. Таким образом, можно предположить,

что гипергомоцистеинемия, которая наблюдается в начальном периоде заболевания, является одним из пусковых моментов в повреждении сосудистого эндотелия.

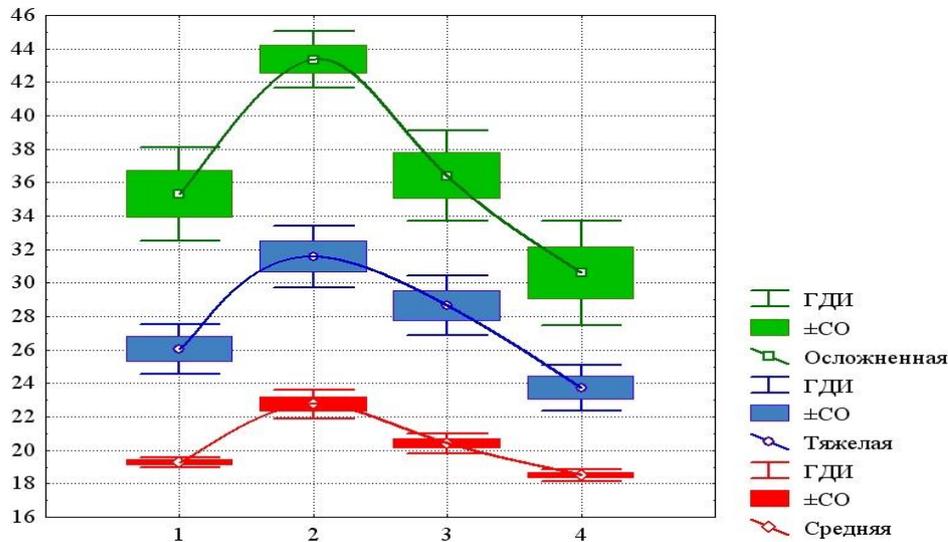


Рисунок 1 – Средний уровень гомоцистеина при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды на фоне стандартной терапии.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание гомоцистеина в зависимости от формы тяжести заболевания. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, \pm СО – стандартные ошибки средних.

В олигоурический период концентрация ГЦ у больных ГЛПС достигает максимальных значений, что, в свою очередь, указывает на наибольшую деструкцию сосудистого эндотелия в данный период. Нами установлено, что при среднетяжелой форме ГЛПС в олигоурический период ($p < 0,001$ и менее) концентрация ГЦ была выше в 2,6 раза ($22,7 \pm 2,3$ мкмоль/л), при тяжелой – в 3,6 раза выше ($31,6 \pm 4,1$ мкмоль/л) и при тяжелой форме с осложнениями – в 5 раз выше ($45,3 \pm 2,4$ мкмоль/л) по сравнению с его показателем в группе контроля. Необходимо отметить, что в полиурический и реконвалесцентный периодах болезни уровень ГЦ несколько снижается, однако многократно превышает значения в контрольной группе. При наступлении полиурического периода уровень ГЦ при среднетяжелой форме был выше в 2,3 раза ($20,4 \pm 1,6$ мкмоль/л), при тяжелой форме в 3,2 раза выше ($28,6 \pm 4,0$ мкмоль/л) и при тяжелой форме с осложнениями в 4,1 раза ($36,4 \pm 3,9$ мкмоль/л) по сравнению с группой контроля. В периоде реконвалесценции при среднетяжелой форме концентрация ГЦ выше в 2,1 раза ($18,5 \pm 0,9$ мкмоль/л) при тяжелой – в 3,1 раза выше ($27,7 \pm 3,0$ мкмоль/л) и при тяжелой форме с осложнениями в 3,5 раза выше ($30,6 \pm 4,5$ мкмоль/л) в сравнении с контрольной группой. Выявленная динамика концентрации ГЦ в крови у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС

свидетельствует о том, что функция эндотелия в эти периоды еще полностью не восстановлена, но уже начинаются некоторые репаративные процессы в органах и системах.

Следовательно, полученные данные подтверждают общепринятые сведения о патогенезе ГЛПС, о дисфункции эндотелия и ОПП во все периоды болезни, в наибольшей степени, выраженной в олигоурический период.

Из данных литературы следует, что повышение концентрации ГЦ в крови всего на 2–3 ммоль/л от верхней границы нормы приводит к дисфункции эндотелия и тем самым к увеличению соотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров, что влечет за собой снижение почечного кровотока и ишемию клубочков (Баранова Е.И., 2004; Дзгоева Ф.У., 2013). С целью более углубленного изучения патогенетического значения гипергомоцистеинемии при ГЛПС в дальнейшем проводилось определение в крови уже исследованных факторов, повреждающих сосудистую стенку и почки, уровень которых коррелирует со степенью эндотелиальной дисфункции и ОПП.

Как следует из данных литературы, повышение уровня растворимого тромбомодулина (рТМ) в крови соответствует увеличению активности эндотелия и является ключевым звеном в регуляции процессов гемостаза. Ранее А.С. Дмитриевым (Дмитриев А.С. и соавт., 2010; Дмитриев А.С., 2011) подтверждено патогенетическое значение тромбомодулина как маркера эндотелиальной дисфункции при ГЛПС.

Учитывая вышесказанное, мы определяли содержание рТМ в крови больных ГЛПС различной степени тяжести в динамике болезни. Нами было выявлено достоверное повышение содержания данного маркера в крови в зависимости от тяжести течения ($\eta^2=55\%$, $F=288$, $p<<0,0001$) и периода заболевания ($\eta^2=35\%$, $F=122$, $p<<0,0001$). Уровень рТМ достоверно ($p<<0,0001$) увеличивался в лихорадочный (при среднетяжелой степени тяжести в 4,5 раза, тяжелой – в 9,1 раза и тяжелой с осложнениями – в 11,7 раза), олигоурический (при среднетяжелой степени тяжести в 8,6 раза, тяжелой – в 11,4 раза и тяжелой с осложнениями – в 15,3 раза), полиурический (при среднетяжелой степени тяжести в 6,4 раза, тяжелой – в 10 раз и тяжелой с осложнениями – в 13,2 раза), и реконвалесцентный периоды ГЛПС (при среднетяжелой степени тяжести в 3,8 раза, тяжелой – в 5,7 раза и тяжелой с осложнениями – в 8,5 раза) по сравнению с группой контроля. Полученные нами данные по определению содержания рТМ в крови в динамике сравнимы с результатами определения гомоцистеина в крови и свидетельствуют о том, что серьезное поражение эндотелия при ГЛПС происходит уже в начальном периоде, достигает максимума в олигоурическом периоде, когда наиболее выражены все клинические проявления заболевания и ДВС-синдром. В периоде полиурии и ранней реконвалесценции наблюдается постепенное

снижение уровня рТМ, однако не достигает значений нормы, что отражает развитие репаративных процессов в эндотелии, еще отсутствие полного восстановления его функций.

Ряд исследователей полагают, что молекула цистатина С не подвергается секреции и канальцевой реабсорбции, что позволяет считать его маркером скорости клубочковой фильтрации (СКФ), более того, при достижении определенной степени снижения СКФ уровень цистатина С имеет более высокую вероятность возрастания, чем уровень сывороточного креатинина и может стать предиктором развития ОПН, предсказывать её на 1-2 дня ранее, чем креатинин в крови (Дмитриев А.С. и соавт., 2010; Дмитриев А.С., 2011). В исследованиях А.С. Дмитриева, Э.М. Мингазовой, Г.Д. Борис было выявлено повышение сывороточного цистатина С у больных ГЛПС (Дмитриев А.С., 2011; Борис Г.Д., 2016; Мингазова Э.М., 2017).

При исследовании уровня цистатина С в крови больных ГЛПС было установлено, что данный показатель претерпевал изменения в динамике болезни ($\eta^2=45\%$, $F=132$, $p<<0,0001$) и возрастал в зависимости от клинической формы ГЛПС ($\eta^2=60\%$, $F=298$, $p<<0,0001$). Концентрация цистатина С статистически значимо ($p<<0,0001$) возрастала в лихорадочный (при среднетяжелой степени тяжести в 2,3 раза, тяжелой – в 4 раза и тяжелой с осложнениями – в 6,1 раза), олигоурический (при среднетяжелой степени тяжести в 4,4 раза, тяжелой – в 12,1 раза и тяжелой с осложнениями – в 14,7 раза), полиурический (при среднетяжелой степени тяжести в 3,4 раза, тяжелой – в 6,9 раза и тяжелой с осложнениями – в 8,6 раза) и реконвалесцентный периоды ГЛПС (при среднетяжелой степени тяжести в 3,2 раза, тяжелой – в 3,8 раза и тяжелой с осложнениями – в 5 раз) в сравнении с контрольной группой. Полученные нами данные по определению содержания цистатина С в крови в динамике болезни практически сопоставимы с изменениями по периодам болезни содержания рТМ и свидетельствуют о серьезном поражении почек.

Полученные нами результаты об изменениях уровней биомаркеров (тромбомодулин, цистатин С) в зависимости от периода и степени тяжести заболевания в целом согласуются с данными литературы (Дмитриев А.С., 2011; Борис Г.Д., 2016; Мингазова Э.М., 2017).

С целью определения роли ГЦ в качестве патогенетического фактора повреждения сосудистого эндотелия и почек нами проводился корреляционный анализ взаимосвязей между показателями гомоцистеина, тромбомодулина, цистатина С, креатинина и основными параметрами гемостаза при ГЛПС. У больных ГЛПС различной степени тяжести выявлены прямые сильные корреляции ($p<0,0001$) между концентрацией гомоцистеина и тромбомодулина (при среднетяжелой форме $r=0,63\div 0,92$; при тяжелой форме $r=0,88\div 0,94$ и тяжелой с осложнениями форме $r=0,90\div 0,96$), между уровнем гомоцистеина и цистатина С

(при среднетяжелой форме $r=0,68\div 0,91$; при тяжелой форме $r=0,86\div 0,93$ и тяжелой с осложнениями форме $r=0,91\div 0,94$), между содержанием гомоцистеина и креатинина (при среднетяжелой форме $r=0,75\div 0,92$; при тяжелой форме $r=0,72\div 0,94$ и тяжелой с осложнениями форме $r=0,82\div 0,84$).

Зарубежными исследователями были выявлены аналогичные прямые корреляции между уровнем гомоцистеина и цистатина С в крови при диабетической нефропатии [Wang T. et al., 2013], у пациентов с ХПН, нуждающихся в гемодиализе (Sztanek F. et al., 2012), при болезни Паркинсона (Chen W.W. et al., 2015).

Выявленные нами взаимосвязи гомоцистеина с тромбомодулином, цистатином С, креатинином – маркерами эндотелиальной и почечной дисфункции у больных со среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС позволяют установить патогенетическое значение гипергомоцистеинемии как единого механизма повреждения эндотелия и почек.

Взаимосвязи между уровнем ГЦ и основными показателями гемостаза (тромбоциты, АЧТВ, фибриноген) отсутствовали, ($r=0,2\div 0,44$) что, по-видимому, можно объяснить кратковременной гиперагрегацией и выраженной тромбоцитопенией. По данным литературы (Шевченко О.П. и соавт., 2002; Костюченко Г.И. и соавт., 2003; Конюх Е.А., 2017; Kalil R.S. et al., 2017; Yeh J.K. et al., 2017), корреляции между концентрацией ГЦ и показателями свертывающей системы были выявлены у пациентов с хроническими заболеваниями (сердечно-сосудистой патологией, ХПН, онкопатологией, заболеваниями соединительной ткани, сахарным диабетом), что способствовало развитию тромбозов.

Оценка клинико-лабораторной эффективности лекарственного препарата «Ангиовит» в комплексной патогенетической терапии ГЛПС

Нарушение превращения ГЦ в метионин и цистеин приводит к повышению его уровня в плазме крови и выделению с мочой. В процессе метаболизма ГЦ важную роль играют производные витаминов В₆, В₁₂ и фолиевая кислота, выполняющие коферментные функции (Potter K., 2008; Spence J.D. et al., 2018). Эффективность приема фолиевой кислоты для снижения содержания ГЦ в крови впервые показал L. Brattstrom в 1988 г., доказав, что высокие дозы фолатов (фолиевой кислоты) способны устранять гипергомоцистеинемиию. В настоящее время принято считать оптимальным для коррекции гипергомоцистеинемии назначение комплекса из фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂ (Костюченко Г.И. и соавт., 2003; Menon S. et al., 2016; Tayebi A. et al., 2016; Van Dijk S.C. et al., 2016; Tian H. et al., 2017; Spence J.D. et al., 2018).

Нами проводилась гомоцистеинкорректирующая терапия с использованием лекарственного препарата «Ангиовит». Препарат назначали перорально в первые 4 дня болезни по 1 таблетке 2 раза в день в течение 14 дней в исследуемой группе. В группе сравнения применялась стандартная терапия. Нами оценивалось влияние препарата «Ангиовит» на клиническое течение ГЛПС. Проведенный анализ показал достоверное укорочение продолжительности олигоурического периода болезни при всех формах тяжести заболевания. Так при среднетяжелой форме заболевания длительность олигоурического периода в группе с использованием общепринятой базисной терапии составила от 3-х до 5-ти дней (медиана 4 дня), а на фоне применения препарата «Ангиовит» – от 2-х до 4-х дней (медиана 3 дня). Длительность течения олигоурического периода на фоне применения данного лекарственного средства статистически уменьшается: $Z=5,0$, $p<<0,0001$. При тяжелой форме заболевания длительность олигоурического периода в группе с использованием общепринятой базисной терапии составила $5\div 7$ дней (медиана 6 дней), а на фоне применения препарата «Ангиовит» $4\div 5$ дней (медиана 4,5 дня). Эта разница также оказалась статистически значимой: $Z=4,2$, $p<0,0001$. При тяжелой форме с осложнениями длительность олигоурического периода в группе с использованием общепринятой базисной терапии составила от 6-ти до 8-ми дней (медиана 7 дней), а на фоне применения лекарственного средства «Ангиовит» $5\div 6$ дней (медиана 5 дней). Наблюдаемый сдвиг в сторону меньшей продолжительности олигоурического периода на фоне применения витаминного комплекса также статистически значим: $Z=2,9$, $p<0,004$.

Также было установлено, что на фоне применения лекарственного препарата «Ангиовит» отмечалось статистически значимое ($p<0,0001$) снижение содержания ГЦ по сравнению с группой, получающей стандартную терапию (рисунок 2). В лихорадочный период у больных с включением препарата «Ангиовит» средний уровень ГЦ составил $19,1\pm 1,0$ мкмоль/л, $25,0\pm 1,8$ мкмоль/л и $36,7\pm 2,3$ мкмоль/л при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах тяжести ГЛПС соответственно и были сопоставимы с показателями группы сравнения ($p<<0,0001$). В олигоурический период болезни на фоне применения препарата «Ангиовит» средний уровень ГЦ достоверно снижался и составил при среднетяжелой форме ГЛПС $16,8\pm 0,8$ против $22,7\pm 2,3$ мкмоль/л ($p<0,02$); при тяжелой – $20,2\pm 0,5$ против $31,6\pm 4,1$ мкмоль/л ($p<0,02$) и при тяжелой форме с осложнениями – $23,0\pm 0,7$ против $45,3\pm 2,4$ мкмоль/л ($p<0,0001$). Средний уровень ГЦ такими же темпами снижался в полиурический период и в стадии выздоровления (при среднетяжелой $10,1\pm 1,1$ мкмоль/л, при тяжелой $10,1\pm 0,8$ мкмоль/л и при тяжелой осложненной $10,2\pm 0,5$ мкмоль/л формах ГЛПС) составлял $10,1\pm 0,9$ мкмоль/л, что достоверно меньше, чем в группе больных,

получающей стандартную терапию ($p < 0,002$). Границы варьирования содержания ГЦ на фоне применения препарата «Ангиовит» и в контрольной группе практически совпадают ($7,5 \div 11,4$ мкмоль/л и $6,0 \div 10,6$ мкмоль/л). Тогда как в группе, получающей стандартную терапию сохранялся высокий уровень ГЦ вплоть до выписки из стационара, превышая значения данного показателя у больных, получающих препарат «Ангиовит», в 1,8 раза при среднетяжелой форме, в 2,7 раза при тяжелой и в 3 раза при тяжелой форме ГЛПС с осложнениями.

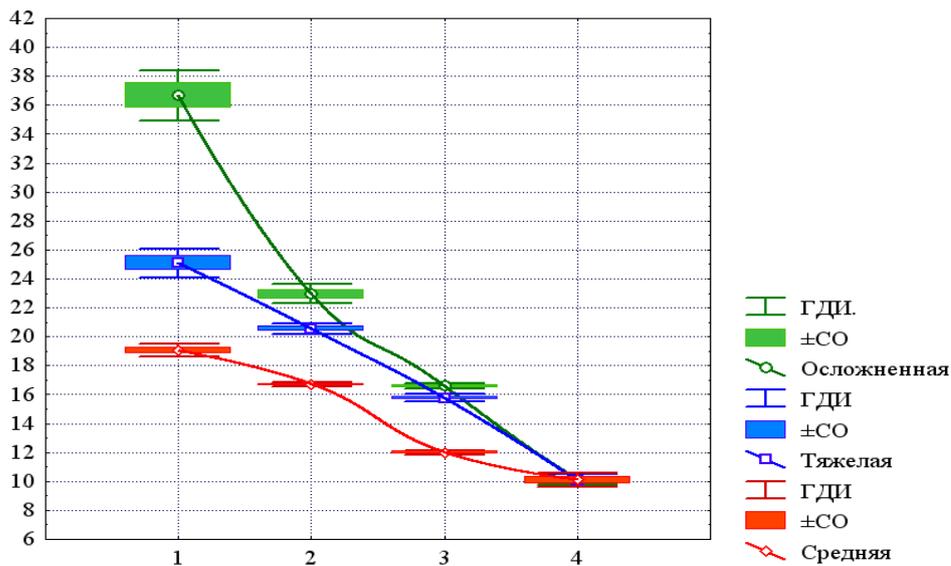


Рисунок 2 – Средний уровень гомоцистеина при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды на фоне лечения препаратом «Ангиовит».

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание гомоцистеина в зависимости от формы тяжести заболевания. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, \pm СО – стандартные ошибки средних.

При назначении препарата «Ангиовит» также наблюдалось статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение концентрации тромбомодулина и цистатина С в крови у больных ГЛПС различной степени тяжести по сравнению с группой пациентов, получающей стандартную терапию.

Вне зависимости от происхождения гипергомоцистеинемии механизм ее возникновения состоит, в первую очередь, в понижении активности реакции реметилирования, которая восстанавливает гомоцистеин до метионина, обеспечивая последнему новый цикл передачи метильной группы на многочисленные реакции метаболизма. Нормальные количества метионина поддерживаются в основном за счет реакций реметилирования гомоцистеина в клетках, что обеспечивается 5-

метилтетрагидроfolатом при участии витамина В₁₂ (Шайкова Д.А., 2008). При функциональной недостаточности этого вещества или понижении количества витамина В₁₂ гомоцистеин накапливается, но еще не элиминируется за пределы клетки, а при участии витамина В₆ необратимо трансформируется через промежуточный продукт цистатион в цистеин. Если обе реакции не протекают в клетке, то гомоцистеин элиминируется в межклеточные пространства и попадает в кровоток (Шевченко О.П. и соавт., 2002; Al-Bayouqi N. et al., 2018). В связи с низкой фильтруемостью гомоцистеина, даже при отсутствии почечной дисфункции концентрация его в крови будет нарастать, а у пациентов с ГЛПС значительно в большей степени в связи с нарушением его элиминации.

Повышение уровня гомоцистеина в крови у больных ГЛПС можно рассматривать как один из важных компонентов патогенеза данного заболевания, в первую очередь это касается механизма поражения сосудов микроциркуляторного русла и ОПП, что лежит в основе органопатологии при ГЛПС.

Обобщение полученных результатов позволяет считать, что обнаружение в крови больных ГЛПС высоких концентраций гомоцистеина является значимым в патогенезе данного заболевания. Учитывая то, что уровень гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС статистически значимо меняется в зависимости от степени тяжести заболевания, данный показатель может использоваться для определения степени тяжести ГЛПС, коррекции лечения и прогноза заболевания.

Нами показано значение гомоцистеина в качестве маркера эндотелиальной дисфункции и острого почечного повреждения. Коррекция гипергомоцистеинемии с применением витаминного комплекса «Ангиовит» у пациентов ГЛПС способствует подавлению одного из основных факторов, повреждающих сосудистую стенку, в последующем более полному восстановлению микроциркуляции и купированию почечного синдрома.

ВЫВОДЫ

1. При ГЛПС различной степени тяжести в динамике болезни выявлено увеличение сывороточной концентрации гомоцистеина ($p < 0,0001$). В начальный период заболевания имеется заметный рост уровня гомоцистеина, в разгар болезни наблюдается его максимальное содержание и медленное снижение в периодах полиурии и выздоровления, превышая значения контроля.

2. Изменение концентраций тромбомодулина, цистатина С в сыворотке крови у больных ГЛПС в динамике болезни сопоставимо с колебаниями уровня гомоцистеина.

3. У больных ГЛПС различной степени тяжести выявляются сопоставимые сильные прямые корреляции между уровнем гомоцистеина и тромбомодулина, между содержанием гомоцистеина и цистатина С, а также между концентрацией гомоцистеина и креатинина ($r > 0,7$; $p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о патогенетической роли гомоцистеина как маркера эндотелиальной и почечной дисфункции. Между основными показателями гемостаза и уровнем гомоцистеина корреляции не прослеживаются.

4. На фоне применения лекарственного препарата «Ангиовит» наблюдается статистически значимое снижение уровня гомоцистеина, тромбомодулина и цистатина С в крови у больных ГЛПС различной степени тяжести и укорочение продолжительности олигоурического периода болезни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс обследования пациентов с ГЛПС рекомендуется включать определение уровня гомоцистеина для установления тяжести течения болезни и мониторинга патогенетической терапии. Рекомендуется производить забор крови утром, натощак, с первого по четвертый дни болезни.

2. Рекомендуется с целью коррекции гипергомоцистеинемии у больных включение в комплексную патогенетическую терапию ГЛПС отечественного лекарственного средства «Ангиовит» до пятого дня болезни по 1 таблетке (5 мг фолиевой кислоты, 4 мг пиридоксина гидрохлорида и 6 мкг цианокобаламина) 2 раза в день в течение 14 дней.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Для уточнения механизмов нарушения гемостаза при гипергомоцистеинемии у больных ГЛПС уместно выполнение расширенной гемостазиограммы с включением отдельных плазменных и тромбоцитарных факторов, функциональной активности тромбоцитов, что позволит локализовать нарушение и обосновать таргетную коррекцию гемостаза.

2. Кроме препарата «Ангиовит» целесообразно изучение влияния других средств патогенетической коррекции гипергомоцистеинемии в качестве потенциальных лечебных препаратов при ГЛПС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сыртланова (Латыпова), Г.Р. Патогенетическое значение гипергомоцистеинемии у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.Р. Сыртланова

- (Латыпова), Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камилов // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 84–86.
2. **Сыртланова (Латыпова), Г.Р.** Патогенетическая роль гомоцистеина при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.Р. Сыртланова (Латыпова) // **Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы**. – 2012. – № 5. – С. 16–18.
 3. **Сыртланова (Латыпова), Г.Р.** Коррекция гипергомоцистеинемии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.Р. Сыртланова (Латыпова) // **Дальневосточный журнал инфекционной патологии**. – 2012. – № 20 (20). – С. 74–77.
 4. **Сыртланова (Латыпова), Г.Р.** Патогенетическая роль гомоцистеина при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.Р. Сыртланова (Латыпова) // **Эпидемиология и инфекционные болезни**. – 2012. – № 5. – С. 16.
 5. **Сыртланова (Латыпова), Г.Р.** Некоторые клинико-лабораторные показатели при геморрагической лихорадке с почечным синдромом на фоне коррекции гипергомоцистеинемии / Г.Р. Сыртланова (Латыпова) // **Журнал инфектологии**. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 67–69.
 6. Повышение гомоцистеина в сыворотке крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / **Г.Р. Сыртланова (Латыпова)**, Д.Х. Хунафина, Д.А. Валишин [и др.] // **Наука и образование в жизни современного общества: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции: в 18 ч.** – Тамбов, 2013. – Ч. 6. – С. 142–144.
 7. Гипергомоцистеинемия и ее коррекция при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Д.Х. Хунафина, Д.А. Валишин, **Г.Р. Сыртланова (Латыпова)** [и др.] // **Инфекционные болезни**. – 2013. – Т. 11, S1: Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – С. 436.
 8. Гипергомоцистеинемия и ее коррекция у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камилов, **Г.Р. Сыртланова (Латыпова)** [и др.] // **Вестник Башкирского государственного медицинского университета**. – 2013. – № 4. – С. 101–105.
 9. **Сыртланова (Латыпова), Г.Р.** Гипергомоцистеинемия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.Р. Сыртланова (Латыпова), Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камилов // **Врач**. – 2014. – № 8. – С. 37–39.
 10. Применение витаминного комплекса у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / **Г.Р. Сыртланова (Латыпова)**, Д.Х. Хунафина, Д.А. Валишин [и др.] // **Инфекционные болезни**. – 2015. – Т. 13, S1: Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – С. 327–328.
 11. Гипергомоцистеинемия у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камилов, **Г.Р. Сыртланова (Латыпова)** [и др.] // **Актуальные вопросы экологии человека: сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 3-х т. / отв. Ред. Г.М. Хасанова**. – Уфа, 2015. – С. 212–215.
 12. Определение содержания гомоцистеина в сыворотке крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Д.Х. Хунафина, Д.А. Валишин, **Г.Р. Сыртланова (Латыпова)** [и др.] // **Инфекционные болезни**. – 2015. – Т. 13, S1: Материалы VII

Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – С. 358–359.

13. **Латыпова, Г.Р.** Определение гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.Р. Латыпова, Д.Х. Хунафина, Д.А. Валишин [и др.] // Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14, № S1: Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – С. 158.
14. **Латыпова, Г.Р.** Определение гомоцистеина в сыворотке крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.Р. Латыпова, Д.Х. Хунафина, Д.А. Валишин [и др.] // Сборник научных статей участников Международной научно-практической конференции «Диагностика и лечение глазных проявлений инфекционных и системных заболеваний». – Уфа, 2018. – С. 66–71.
15. **Латыпова, Г.Р.** Гипергомоцистеинемия и способы ее коррекции у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.Р. Латыпова, Д.Х. Хунафина, Д.А. Валишин [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 1. – С. 175–180.
16. **Латыпова, Г.Р.** Гомоцистеин как маркер острого повреждения почек и эндотелия у больных с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.Р. Латыпова, Д.Х. Хунафина, Д.А. Валишин [и др.] // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2019. – Т. 14, № 6 (84). – С. 18–21.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ГЦ – гомоцистеин

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ИТШ – инфекционно-токсический шок

ОПН – острая почечная недостаточность

ОПП – острое почечное повреждение

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

рТМ – растворимый тромбомодулин