

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ЛАТЫПОВА ГУЛЬНАРА РУСЛАНОВНА

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

14.01.09 - Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Хунафина Д. Х.

Уфа – 2020

Оглавление	
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Современное представление об основных патогенетических механизмах при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС).....	12
1.2 Роль гомоцистеина в норме и патологии человека.....	20
1.2.1 Роль гомоцистеина в норме.....	20
1.2.2 Роль гомоцистеина при различной патологии.....	22
1.2.3 Гипергомоцистеинемия при патологии почек.....	25
1.3 Пути коррекции гипергомоцистеинемии.....	29
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Общая характеристика больных ГЛПС, включенных в исследование.....	32
2.2 Методы исследования.....	35
2.2.1 Определение содержания гомоцистеина в крови.....	35
2.2.2 Определение уровня тромбомодулина в крови.....	35
2.2.3 Определение концентрации цистатина С в крови.....	36
2.2.4 Методы статистической обработки данных.....	36
Глава 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ.....	38
3.1 Клиническая характеристика пациентов ГЛПС в зависимости от степени тяжести и динамики заболевания.....	38
3.2 Анализ уровня креатинина в крови у больных ГЛПС	43
3.3 Анализ основных параметров гемостаза у больных ГЛПС.....	46
3.4 Содержание гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС.....	51
3.5 Показатели растворимого тромбомодулина в сыворотке крови больных ГЛПС	56
3.6 Уровень цистатина С в сыворотке крови больных ГЛПС.....	57
3.7 Анализ взаимосвязей гомоцистеина в крови как раннего маркера повреждения сосудистого эндотелия и острого повреждения почек при ГЛПС.....	59

3.7.1 Корреляционные связи между уровнем гомоцистеина и креатинина, между содержанием гомоцистеина и основных показателей гемостаза.....	59
3.7.2 Корреляции между концентрацией гомоцистеина и тромбомодулина...	65
3.7.3 Взаимосвязи между уровнем гомоцистеина и цистатина С.....	69
Глава 4 ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «АНГИОВИТ» В КОМПЛЕКСНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГЛПС.....	74
4.1 Влияние препарата «Ангиовит» на клиническое течение болезни.....	74
4.2 Корректирующее действие препарата «Ангиовит» на уровень маркеров повреждения эндотелия сосудов и почек при ГЛПС в динамике болезни при различной степени тяжести.....	75
4.2.1 Влияние препарата «Ангиовит» на содержание гомоцистеина.....	75
4.2.2 Влияние препарата «Ангиовит» на концентрацию тромбомодулина...	79
4.2.3 Влияние препарата «Ангиовит» на уровень цистатина С.....	80
4.3 Корректирующее действие препарата «Ангиовит» на содержание креатинина при ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания.....	82
4.4 Корректирующее действие препарата «Ангиовит» на основные показатели гемостаза при ГЛПС в динамике болезни в зависимости от степени тяжести.....	83
4.5 Сравнительная динамика содержания маркеров эндотелиальной и почечной дисфункции, креатинина и основных параметров гемостаза у больных ГЛПС при двух вариантах лечения в зависимости от степени тяжести и периода болезни...	88
4.5.1 Динамика изменений уровня гомоцистеина.....	89
4.5.2 Динамика изменений содержания тромбомодулина.....	92
4.5.3 Динамика изменений концентрации цистатина С.....	95
4.5.4 Динамика изменений уровня креатинина.....	98
4.5.5 Динамика изменений значений основных параметров гемостаза.....	101
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	111
ВЫВОДЫ.....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ...	122

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

ВВЕДЕНИЕ

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) [84]. 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 30–60% всех случаев заражения ГЛПС [22, 45, 69, 70].

Большая доля тяжелых форм ГЛПС, высокая частота тяжелых осложнений, таких, 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 делает данное заболевание актуальной проблемой здравоохранения. Учитывая, что патогенез заболевания остается недостаточно изученным, весьма важно установление роли различных биомаркеров для оценки степени повреждения сосудистого эндотелия и острого почечного повреждения (ОПП) [26, 77, 119, 128, 183, 213]. В связи с этим является целесообразным определение динамики концентрации гомоцистеина (ГЦ) в крови при ГЛПС как универсального маркера эндотелиальной и почечной дисфункции, предиктора тяжелых форм и серьезных осложнений заболевания и возможности медикаментозной коррекции гипергомоцистеинемии с целью усовершенствования терапии при данной патологии.

Степень разработанности темы исследования

Существует ряд исследовательских работ, посвященных изучению отдельных маркеров эндотелиальной дисфункции, некоторых современных показателей ОПП при ГЛПС [4, 6, 11, 18, 31, 34, 37, 62]. Одним из биохимических маркеров повреждения сосудистого эндотелия и почек является ГЦ – серосодержащее небелковое соединение, которое образуется в организме человека при катаболизме метионина [42, 108, 240, 246]. Приемлемое содержание ГЦ в крови (5–15 мкмоль/л) поддерживается двумя основными метаболическими путями: транссульфированием с образованием цистеина и реметилизацией – переход ГЦ в метионин с участием фермента метионинсинтазы [9, 26, 89]. В процессе метаболизма ГЦ немаловажное влияние оказывают витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота, которые выполняют функции коферментов. Недостаток этих веществ может вызывать гипергомоцистеинемию [2, 64, 72, 133, 140, 235].

Почки играют весомую роль в обменных процессах ГЦ. Более чем 99,5 % ГЦ реабсорбируется и претерпевает изменения в клетках канальцев, преимущественно через транссульфирование с превращением в цистатионин. По всей видимости, протекает и реметилизация, что доказывается обнаружением ферментов этого пути [33, 48, 54, 149]. Имеются многочисленные данные о патогенетической роли ГЦ в возникновении дисфункции эндотелия: выработка активных форм кислорода в процессе окисления сульфгидрильных групп, усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), 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 [17, 56, 115, 148, 157].

По данным литературы, уровень ГЦ изменяется при целом ряде заболеваний: хронические болезни почек [28, 52, 149, 182, 188, 224], заболевания сердечно-сосудистой системы [24, 25, 27, 30, 61, 67, 92, 187, 189], нервные болезни [116, 117, 120, 122, 161, 170, 173, 174, 216], акушерская патология [59, 60,

123, 126, 239], злокачественные новообразования [108], эндокринные заболевания [29, 103, 168, 169, 181, 217] и др. Однако, данных по изучению ГЦ при ГЛПС в динамике заболевания в доступной литературе не было обнаружено.

Следовательно, повышенный уровень ГЦ в крови больных ГЛПС, вероятно, может быть одной из причин возникновения эндотелиальной патологии, расстройств гемостаза и ОПН. Выяснение данного вопроса позволит повысить эффективность комплексного лечения больных ГЛПС с применением препаратов, регулирующих уровень ГЦ в периферической крови.

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 как 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

Методологической базой диссертационной работы стало систематическое использование методов научного познания. Диссертация представлена в дизайне открытого контролируемого типа клинического исследования с учетом применения современной статистической обработки результатов.

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 и степень 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 обработки полученных результатов методами математической статистики. Все

участники исследования давали добровольное информированное согласие в клиническом испытании, пробы пациентов получали анонимно (остатки биологического материала после проведения клинико-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 Всероссийском Ежегодном Конгрессе 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).

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

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 клинико-лабораторных показателей проведено совместно с сотрудниками КДЛ ГБУЗ РБ ИКБ № 4 и ГКБ № 21 г. Уфы.

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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное представление об основных патогенетических механизмах при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС)

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – острая хантавирусная природно-очаговая инфекция, имеющая широкое распространение на разных территориях РФ и мира [22]. Большая частота встречаемости, высокая степень заболеваемости, существенная доля тяжелых форм течения болезни, сопровождающихся продолжительным временем нетрудоспособности, отсутствие специфических методов терапии и профилактики создают высокую социальную и медицинскую значимость проблемы ГЛПС в РФ [3, 21, 36, 51].

Природный очаг ГЛПС в регионе РБ является наиболее значительным в РФ. Первые случаи ГЛПС в РБ были зафиксированы в 1957 году. Для данного заболевания характерен волнообразный рост эпидемиологической заболеваемости. Первая значительная вспышка ГЛПС в РБ наблюдалась в 1964 году, в тот момент заболело 1005 человек, из них 684 – в г. Уфе. Наиболее крупная вспышка заболевания в нашей республике была отмечена в 1997, тогда перенесли болезнь 9403 человек (заболеваемость 224,5 на 100 тыс. населения), из которых 5762 заболевших пришлось на г. Уфу. За последние 10 лет наиболее высокие подъемы заболеваемости были в 2009 г. (80,37 на 100 тыс. населения) и в 2014 г. (81,53 на 100 тыс. населения) [22, 99, 101]. За 2018 год в РБ (Рисунок 1) было зарегистрировано 1105 случаев ГЛПС (27,1 на 100 тыс. населения). Эффективной этиотропной терапии ГЛПС сегодня нет, поэтому главное значение придают нивелированию основных клинических синдромов болезни. В результате расширенное изучение механизмов патогенеза ГЛПС приобретает большое значение.

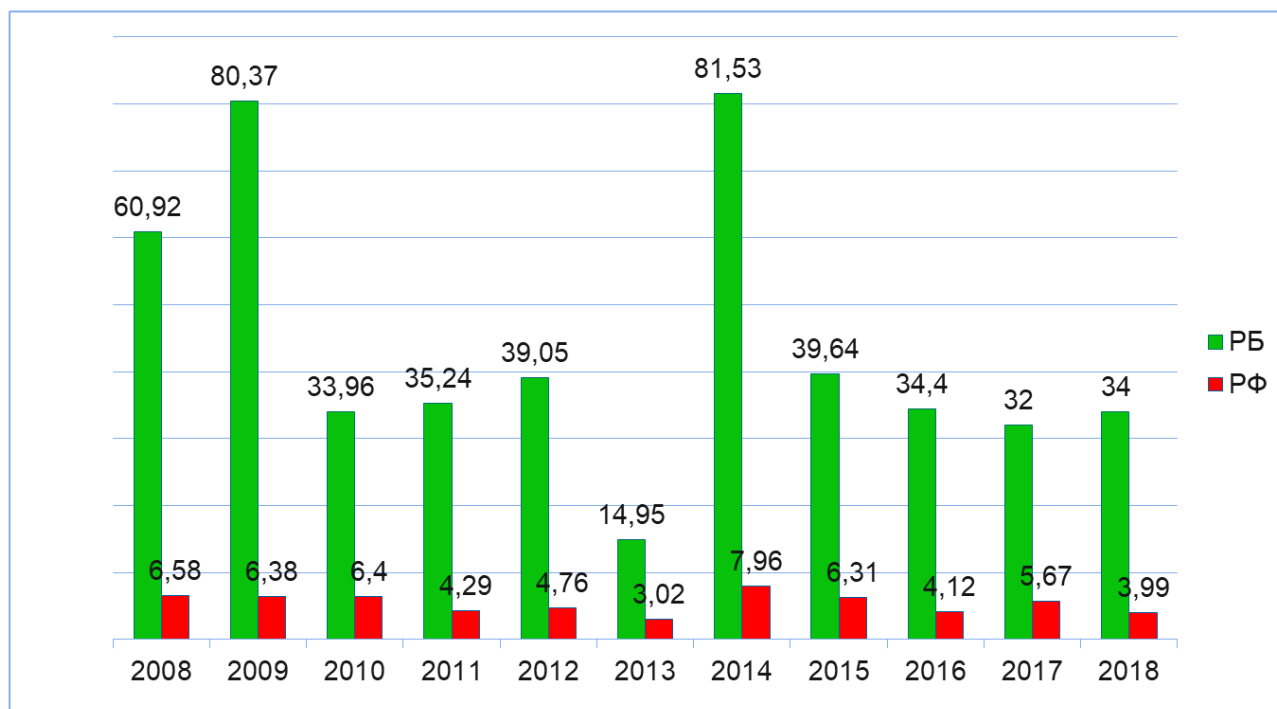


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости ГЛПС в РФ и РБ за 2008–2018 гг. (показатель заболеваемости на 100 тыс. населения).

Впервые вирус ГЛПС был выделен в 1976 г. в Южной Корее, назван «Хантаан» по названию реки, около которой была выловлена полевая мышь [85, 247]. По своим таксонометрическим признакам вирус «Хантаан», как и другие серотипы, принадлежит к семейству Bunyaviridae, в котором выделяется отдельный род «Хантавирус».

Ныне известно больше 30 генетически разнообразных серотипов хантавирусов. К таковым принадлежат не только вирусы, которые способны вызывать инфекционный процесс у человека, но и вирусы с невыявленной эпидемиологической значимостью. Хантавирусы можно разделить на вирусы Старого (Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava/Belgrade, Saaremaa, Tula, Khabarovsk, Topografov, Thailand, Tottapalayam, Amur, Vladivostok) и Нового Света (Prospect Hill, Sin Nombre, New-York, Black Creek Canal, Bayou, Andes, Laguna Negra, Bloodland Lake, Isla Vista, Juquitiba, Araraquara, Castelo dos Sonhos, Choclo, El Moro Canyon) [3, 83, 136, 165, 191, 199]. На территории РФ выявлена циркуляция

4 серотипов патогенных для человека: Хантаан, Пуумала, Сеул, Добрава/Белград [13, 22, 86, 99].

Возбудитель ГЛПС имеет сферическую форму с размером 90-120 нм. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК, состоит из большого (L), среднего (M) и малого (S) сегментов. Структура вируса состоит из 4 полипептидов: нуклеокапсида (N), поверхностных гликопротеинов G1 и G2 и РНК полимеразы [13, 234].

Повреждение внутренней поверхности сосудов при ГЛПС – это один из первых и основных патогенетических механизмов развития болезни [75, 81, 104, 205]. На сегодняшний день клиническая симптоматика ГЛПС нередко протекает в тяжелой форме заболевания с развитием серьезных осложнений (ИТШ, ОПН, подкапсульный разрыв почек, кровоизлияния в гипофиз, надпочечники, брюшную полость), которые приводят в ряде случаев к смертельному исходу [47, 87, 91, 200]. Патогенетической сущностью этих осложнений является геморрагический васкулит с развитием ДВС-синдрома, нарушение гемодинамики на уровне микроциркуляции в жизненно-важных органах и системах, включая сосуды почек [21, 35, 99, 233, 241].

Геморрагический синдром является одним из ведущих и определяющих симптомокомплексов в развитии ГЛПС [8, 12, 41, 76, 78]. В многочисленных исследованиях обнаружено, что у большинства больных ГЛПС уже в лихорадочном периоде регистрируется гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома, характеризующаяся активацией факторов сосудисто-тромбоцитарного звена: повышением агрегационной активности тромбоцитов, увеличением антигепаринового фактора тромбоцитов, уровня 5'-нуклеотидазы. В олигоурическом периоде преимущественно наблюдается гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома, сопровождающаяся тромбоцитопенией, угнетением агрегации тромбоцитов на фоне тромбопластинемии.

Известно, что дисфункция эндотелия это нарушение равновесия между факторами релаксации и констрикторными факторами, анти- и прокоагулянтными медиаторами. Снижение атромбогенных свойств сосудистой стенки может

привести к усиленной адгезии тромбоцитов на эндотелии стенки сосудов, активации системы гемостаза и тромбозу [10, 74, 110]. Основное значение тромбоцитов в системе гемостаза определяется не только активацией процесса свертывания крови, но и их способностью к синтезу ключевых факторов прокоагулянтного звена гемостаза. Причем все виды функциональной активности тромбоцитов оказывают действие друг на друга [156].

При ГЛПС наблюдаются выраженные изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза. На всем протяжении заболевания регистрируется стойкая тромбоцитопения, а наибольший уровень падения количества тромбоцитов отмечается в разгар проявлений почечного и геморрагического синдромов [75, 99].

В настоящее время известно, что при ГЛПС системное поражение сосудов микроциркуляторного русла является иммунокомплексной патологией. Иницирующим фактором служит непосредственное действие хантавируса, обладающего вазотропизмом, на эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, что с самого начала ведет к развитию деструктивного васкулита. Факторами, усугубляющими повреждение мелких сосудов, являются продукты гиперактивации иммунной системы и гематогенных элементов – специфические иммунные комплексы, цитокины и хемокины [14, 23, 32, 50, 65, 79, 100].

Работами А.Т. Галиевой [18, 19] обнаружена взаимосвязь между содержанием провоспалительных цитокинов и концентрацией нитритов и нитратов в крови. Значения сывороточных провоспалительных цитокинов, таких как, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов 1, 2, 6 при ГЛПС увеличивались в олигоурический период [76]. В период полиурии отмечено нарастание противовоспалительного интерлейкина-4 в 1,73 раза по сравнению с олигоурическим периодом. При ГЛПС был увеличен уровень конечных стабильных метаболитов оксида азота [18, 76].

Доказано, что возбудитель хантавирусной инфекции не вызывает сильного цитопатогенного эффекта на зараженные клетки. Таким образом, можно предположить значимое влияние иммунопатологических процессов в поражении

органов и систем при ГЛПС, при этом ключевая роль в патогенезе заболевания отводится клеточным факторам иммунной системы, прежде всего, натуральным киллерам и цитотоксическим лимфоцитам [44, 121, 141, 166, 197].

У больных ГЛПС в зависимости от степени тяжести и периода болезни выявлены изменения иммунного статуса, установлена прогностическая значимость CD-лимфоцитов [76]. Значения CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+, CD 95+ клеток в крови увеличиваются при легкой форме ГЛПС. Уровень CD22+ клеток в периоде олигоурии уменьшается и приходит в норму в периоде выздоровления, и определяется как показатель благоприятного развития болезни. Значения CD16+, CD72+, CD95+ клеток в крови возрастают, а показатели CD3+, CD4+ клеток падают в олигоурический период при среднетяжелой степени тяжести ГЛПС, эти значения CD-лимфоцитов практически нормализуются к периоду выздоровления. Уменьшение CD22+ и отсутствие CD8+ лимфоцитов – благоприятный исход заболевания при среднетяжелой форме ГЛПС. Показатели CD3+, CD4+, CD8+, CD72+, CD95+ лимфоцитов в крови уменьшаются в периоде олигоурии при тяжелой форме ГЛПС. Снижение количества CD22+ и CD16+ лимфоцитов - благоприятное развитие этой формы ГЛПС, а риск угрозы возникновения осложнений - повышение уровня CD22+ и CD16+ клеток в крови [14, 66, 76].

Естественной иммунологической реакцией при ГЛПС является образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), необходимых для нейтрализации и элиминации вируса. Для суждения о роли ЦИК в патогенезе инфекции имеют значение длительность и напряженность виремии, способность активизации системы комплимента и взаимодействия с Fc-фрагментом, расположенным на мембране иммунокомпетентных клеток [186].

Роль ЦИК в формировании патологии при ГЛПС посвящены многочисленные работы [23, 44, 45, 46, 100]. Наряду с хантавирусом, ЦИК считают основным прямым повреждающим фактором, а при отложении их на клеточных мембранах – инициатором гемодинамических нарушений [50].

Нейроэндокринная система играет существенную роль в патогенетических механизмах ГЛПС. Полнокровие, отек стромы, кровоизлияния, дегрануляция и некроз наблюдаются в надпочечниках и передней доли гипофиза при патологоанатомической диагностике [15, 76].

В работах Д.А. Валишина [14] было выявлено, что при всех формах ГЛПС в лихорадочный и олигоурический периоды болезни наблюдалось повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, характеризовавшееся увеличением секреции адренокортикотропного гормона и кортизола. В период реконвалесценции при легкой и среднетяжелой формах ГЛПС происходила нормализация уровня гормонов в плазме крови, а при тяжелой форме содержание кортизола оставалось увеличенным, что свидетельствовало о незавершенности патологического процесса.

Также было обнаружено, что у больных со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания в олигоурическом и полиурическом периодах развивалась функциональная недостаточность щитовидной железы со снижением секреции трийодтиронина и тетрайодтиронина с высоким уровнем тиреотропного гормона в плазме крови.

При среднетяжелой и тяжелой степени тяжести ГЛПС отмечался повышенный уровень тестостерона в плазме крови у мужчин и женщин в периоде олигоурии с последующим снижением этого гормона до нормальных значений при среднетяжелой форме заболевания в полиурический период. При тяжелом течении болезни содержание тестостерона у мужчин было снижено и сохранялось в ряде случаев и через 6 месяцев после перенесенного заболевания.

В настоящее время установлено, что в патогенезе большого количества патологических состояний немаловажную роль имеет усиление активности ПОЛ. Гипероксидативные процессы наблюдаются при стрессе и кислородном голодании, заболеваниях кровеносной и бронхолегочной систем, системных заболеваниях соединительной ткани, почечной дисфункции, болезнях органов пищеварения. Гидроперекиси, которые образуются в реакции окислительной дегградации липидов, являются высокотоксичными соединениями, приводящие к

нарушению структурной целостности и функции клетки. Деструкция липидного состава цитолеммы, выхождение значительного количества жирных кислот усиливают образование эйкозаноидов, которые способствуют сладж-синдрому, выход фактора активации тромбоцитов, создавая дальнейшие расстройства в системе микроциркуляции.

Общеизвестно, что инфекционный процесс при хантавирусной инфекции характеризуется возникновением окислительного стресса и истощением антиоксидантного статуса организма, объективные признаки, которых остаются к раннему периоду реконвалесценции, что аргументирует использование медикаментозных препаратов с антиоксидантным механизмом действия [46]. Оксидантный стресс уменьшает дилатационную функцию эндотелия, нарушает реологические свойства крови, приводящие к капилляростазу и тромбозу, отмечается активация экспрессии клеточных молекул адгезии, упорядочивающих взаимосвязь между эндотелиоцитами и лейкоцитами, усиливает ПОЛ [53, 57, 164]. Подтверждением того, что указанные повреждающие действия напрямую связаны с окислительным стрессом, является полученный положительный результат от антиоксидантной терапии.

В работах Л.Р. Шайхуллиной, Г.Х. Мирсаевой [63, 107] показано, что при ГЛПС отмечается усиление реакций ПОЛ, проявляющиеся повышением уровня продуктов пероксидации липидов в крови (диеновые конъюгаты, сопряженные триены и кетодиены, малоновый диальдегид и азометиновые соединения) [107]. Выраженность изменений прооксидантной системы обусловлено степенью тяжести и периодом болезни. При ГЛПС происходит расстройство антиоксидантной системы защиты в виде увеличения каталитической и общей антиокислительной активности сыворотки крови, а также снижением активности супероксиддисмутазы эритроцитов. Показатель активности каталазы в эритроцитах повышается в период олигоурии у больных со среднетяжелым течением и уменьшается при тяжелой форме заболевания. Наблюдается нарастание активности фермента в последующие периоды ГЛПС.

Хасановой Г.М. [101, 102] изучался микроэлементный спектр при ГЛПС и определена динамика содержания витаминов в сыворотке крови с учетом периода и степени тяжести болезни. В 100% случаев было выявлено уменьшение концентрации витаминов В₁, В₆, С, Е, А и предшественников витамина А, которые в большей степени выявлялись при тяжелой форме ГЛПС. Содержание данных веществ оставалось сниженным в периоде полиурии почти в 50% случаев.

В последнее время много исследований посвящено изучению различных маркеров эндотелиальной и почечной дисфункций. В работе А.Д. Дмитриева [33, 34] изучена динамика концентрации растворимого тромбомодулина (рТМ) и цистатина С (Cys C) в сыворотке крови у больных ГЛПС. Автором отмечено, что при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания содержание рТМ возрастает уже в лихорадочный период, достигает наибольших значений в разгар болезни, снижается в раннем реконвалесцентном периоде, хотя сохраняется существенно выше контрольных показателей. Также установлено, что при среднетяжелой форме болезни имеется увеличение уровня Cys C в олигоурическом периоде и уменьшение его концентрации в периоде полиурии. При тяжелом течении ГЛПС наблюдается подъем уровня Cys C уже вначале болезни, в олигоурический период достижение пиковых значений и при наступлении раннего реконвалесцентного периода ГЛПС отмечается уменьшение концентрации Cys C, не доходящая до значений группы контроля. Сопоставимые результаты по изучению Cys C выявлены в работах Э.М. Мингазовой [62] и Г.Д. Борис [11]. Также Э.М. Мингазовой изучен уровень ренального липокалина (NGAL) в моче в динамике ГЛПС. Автором показано, что уровень NGAL в моче больных среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС достигает максимальных значений уже в лихорадочный период и дает возможность устанавливать ОПП в ранние периоды болезни.

В работе И.В. Артамоновой [4] было определено содержание ГЦ у пациентов, перенесших ГЛПС. Доказано, что концентрация ГЦ в сыворотке крови больных остается высокой до полугода после перенесенной ГЛПС и имеет отрицательную направленность корреляционной связи со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

1.2 Роль гомоцистеина в норме и патологии человека

1.2.1 Роль гомоцистеина в норме

Вирус ГЛПС обладает вазотропным действием, при этом в большей степени происходит повреждение сосудистой стенки микроциркуляторного русла. Эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватная (увеличенная или уменьшенная) выработка в эндотелии разнообразных биологически активных веществ. Одним из способов оценки, при которых проявляются нарушения функции эндотелия, является определение в крови данных веществ или исследование в крови факторов повреждения, уровень которых коррелирует со степенью эндотелиальной дисфункции [53]. Одним из таких медиаторов повреждения эндотелия, является ГЦ, который был открыт в 1932 году L.W. Butch и V. Du Vigneaud, продукт метаболизма метионина [212, 248]. При приеме белковых продуктов метионин принимает участие в процессе трансметилирования, где происходит синтез полинуклеотидов, адреналина, креатинина и других биологически активных веществ с помощью СН₃-группы [58]. S-аденозилметионин - главный донор метильной группы, который превращается в S-аденозилгомоцистеин и гидролитически расщепляется на аденозин и ГЦ [105, 163, 211].

ГЦ - аминокислота, способствующая повреждению клеток и его небольшая концентрация в них поддерживается благодаря двум процессам: реметилирование до метионина и транссульфирование до цистатионина (Рисунок 2), а также в дальнейшем до цистеина.

Нарушение превращения ГЦ в метионин и цистеин ведет к увеличению его концентрации в плазме крови и выделению с мочой. В процессе метаболизма ГЦ важную роль играют производные витаминов В₆, В₁₂ и фолиевая кислота, выполняющие коферментные функции [218, 231].

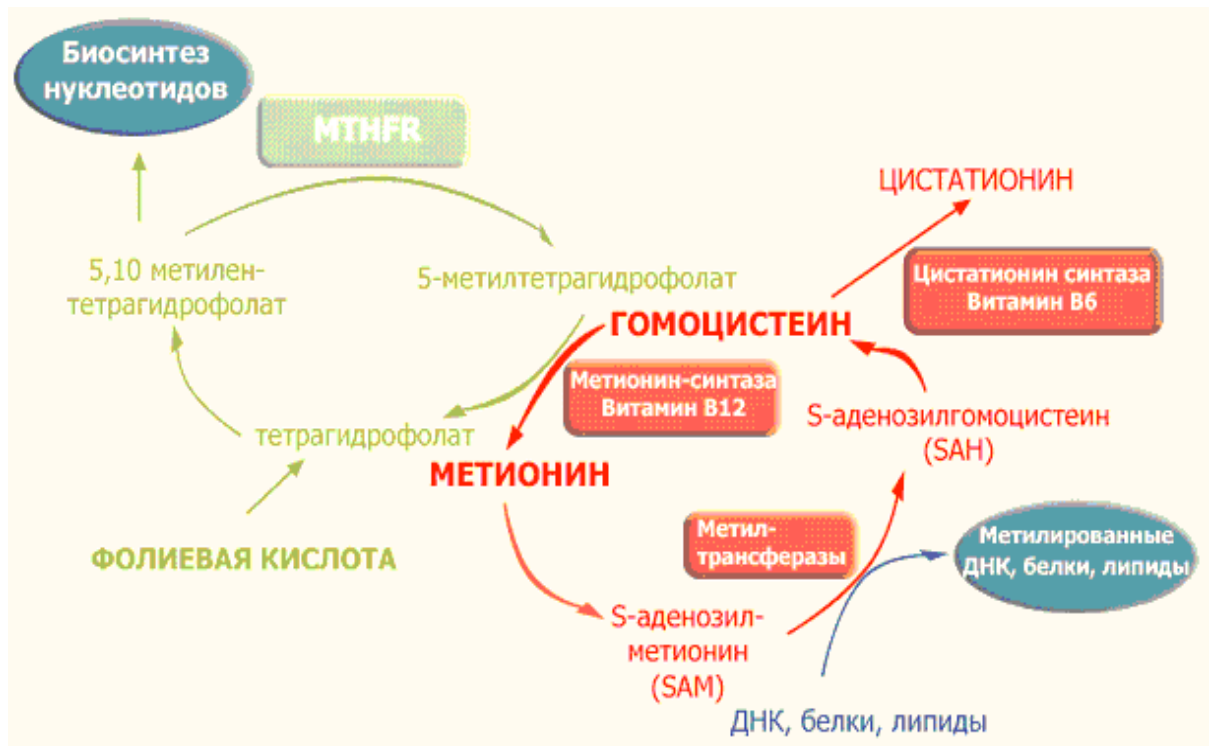


Рисунок 2 – Пути метаболизма гомоцистеина.

Реметилирование ГЦ до метионина происходит двумя путями [26]. В первом случае, 5-метильтетрагидрофолат (5-МТГФ), активная форма фолиевой кислоты - донор метильной группы, катализируется ферментом метионин-синтетазой, коферментом производным витамина В₁₂. Во втором случае, бетаин - донор СН₃-группы, катализируется бетаин-гомоцистеин-метил-трансферазой. Во всех тканях организма идут реакции реметилирования по фолат-зависимому пути, в почках и печени – реметилирование по бетаин-зависимому пути.

При переходе ГЦ и серина в цистатионин путем транссульфирования катализатором является цистатионин-β-синтетаза. При участии цистатионазы происходит расщепление цистатионина на цистеин и α-кетобутират при помощи кофермента пиридоксальфосфата [58]. Далее происходит окисление избытка цистеина до таурина и неорганических сульфатов, либо выведение почками [108, 246].

Обмен ГЦ через транссульфирование и метилирование позволяет клеткам поддерживать низкую концентрацию этого потенциально опасного для организма соединения. При нарушении метаболизма уровень плазменного ГЦ резко

повышается и при этом эндотелий сосудистой стенки подвергается повреждающему действию ГЦ. Таким образом, метаболизм ГЦ направлен на то, чтобы сохранить его уровень низким в клетках, а избыток – удалить в плазму, оградив клетки от его токсического действия.

ГЦ был привнесен научный интерес в 1962 году, тогда было обнаружено значительное содержание гомоцистина (димера этой аминокислоты) в моче детей с олигофренией. Ученые выяснили, что гомоцистинурия развивалась вследствие дефицита цистатионин-β-синтетазы, отвечающая за диссимиляцию ГЦ [210]. По мере возникновения новейших методов, обладающих высокой чувствительностью появилась возможность определять содержание ГЦ в крови в норме и при разнообразной патологии. Гипергомоцистеинемия впервые была выявлена при хронической болезни почек [134, 209, 211, 228, 229].

Значения от 5 до 15 мкмоль/л – норма ГЦ в плазме крови у здорового человека. У мужчин уровень ГЦ выше, чем у женщин и с возрастом он повышается на 3–5 мкмоль/л. Превышение концентрации ГЦ больше 15 мкмоль/л говорит о гипергомоцистеинемии. Различают несколько форм гипергомоцистеинемии: легкая (от 15 до 30 мкмоль/л), умеренная (от 30 до 100 мкмоль/л) и тяжелая (больше 100 мкмоль/л) [108].

В норме 3–9,5 мкмоль/л в сутки ГЦ экскретируется с мочой (всего 0,3% отфильтрованного ГЦ). Реабсорбция и метаболизм оставшейся фракции ГЦ в почечных канальцах, по большей части, идет через транссульфирование до цистатионина [198, 240].

1.2.2 Роль гомоцистеина при различной патологии

Увеличению содержания ГЦ в крови преопределяют многие причины. Генетические нарушения ферментов, принимающие участие в обмене ГЦ, приводят к гипергомоцистеинемии. Процесс образования ГЦ в цистеин нарушается вследствие мутации гена цистатионин-β-синтетазы, являющийся

наиболее распространенным генетическим дефектом или дефицитом фермента [58, 210].

К увеличению концентрации ГЦ в плазме крови также ведет мутация гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), которая обуславливает дефект витамина В₁₂-зависимого реметилирования ГЦ в метионин [195, 208]. Гомозиготная С677Т мутация гена МТГФР встречается у 4–14% населения. У лиц с Т/Т-генотипом содержание ГЦ в крови, в большинстве случаев, на 25% больше, чем у больных с С/С-генотипом [111, 225].

Высокие значения ГЦ в крови обуславливают наличие пагубных привычек: кофеиновая, никотиновая и алкогольная зависимости [9, 202]. Метотрексат, метформин, карбамазепин могут вызывать гипергомоцистеинемию [108].

Высокие значения ГЦ в крови определяются прежде всего дефицитом коферментов катаболизма ГЦ – фолиевой кислоты, а также витаминов В₆ и В₁₂. Наибольшее значение имеет путь реметилирования ГЦ, в котором участвует метионсинтетаза (кофермент – производное витамина В₁₂), а донором метильной группировки выступает активный метаболит фолиевой кислоты – метилентетрагидрофолат [124, 160, 243].

Гипергомоцистеинемия наблюдается при многих заболеваниях. ГЦ – важный фактор риска атеросклероза и сердечно-сосудистых [39, 40, 71, 88, 97, 135, 201, 219, 242], эндокринных [29, 169, 145, 181, 190], почечных [5, 16, 118, 142, 182, 203, 213, 230, 244] и онкологических [108] патологий, аутоиммунных заболеваний [9, 26, 108], болезней крови [123] и нервной системы [112, 116, 137, 155, 161, 174, 177, 204, 215, 223], генетической патологии [108] и заболеваний желудочно-кишечного тракта [9, 26].

В физиологических условиях около 80% общего ГЦ плазмы связывается с альбумином, в свободной форме 20% представлен в свободной фракции, которая включает в себя ГЦ, гомоцистин (окисленный димер ГЦ) и цистеин-гомоцистин, свободно фильтрующийся через базальную мембрану клубочков со скоростью примерно 550 мкмоль/сут [26].

Основная мишень ГЦ – эндотелиоциты сосудов [98, 109, 125, 167, 180, 204, 206, 220]. В результате окислительного стресса ГЦ оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов в виде высвобождения супероксида и пероксида водорода [143, 172, 179, 184, 204]. Окисленные липопротеины низкой плотности в результате гипергомоцистеинемии являются одним из существенных факторов в формировании атеросклероза [10, 139, 183, 187, 232, 238].

Эндотелий – это ткань, которая выполняет не только барьерную функцию, но и является паракринным органом, продуцирующая большое количество биологически активных веществ и оказывает существенную роль в регуляции коронарного кровотока [9]. Данным веществом является оксид азота, вызывающий сосудорасширяющий эффект, препятствует пролиферации гладкомышечных клеток и сладж-феномену [1]. Оксид азота в норме вступает в реакцию с ГЦ и обезвреживает его, образуя S-нитрогомоцистеин, который также оказывает сосудорасширяющее и антиагрегантное действие [178, 194].

Синтез оксида азота нарушается при повышенных значениях ГЦ в крови [129, 157, 171]. При гипергомоцистеинемии наблюдается снижение эндотелиальной синтазы оксида азота вследствие выхода радикалов кислорода и ПОЛ [139].

В работах Баркагана З.С., Костюченко Г.И. [55], а также зарубежными учеными [176] было выявлено, что гипергомоцистеинемия способствует повышению синтеза эндотелина-1 – одного из наиболее мощных вазоконстрикторов эндогенного происхождения. Кроме того, эндотелин-1 является митогенным фактором для гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов, кардиомиоцитов. Эндотелины (эндотелин-1 и две его изоформы: эндотелин-2 и эндотелин-3) оказывают свое действие через специфические рецепторы (ЕТА-рецепторы и ЕТВ-рецепторы). ЕТА-рецепторы локализованы в гладкой мускулатуре сосудов и обладают высокой афинностью к эндотелину-1 и эндотелину-2, опосредуя их вазоконстрикторный эффект. ЕТВ-рецепторы имеются и в эндотелиоцитах и в гладкой мускулатуре сосудистой стенки [9].

Вследствие оксидантного стресса и дисфункции эндотелия, вызванного ГЦ, нарушается соотношение между тромбоксаном А2 и простациклином. Тромбоксан А2 индуцирует агрегацию тромбоцитов, что вызывает тромбообразование и проявляет сильное вазоконстрикторное влияние. Простациклин, в противоположность тромбоксану, имеет дилатационное действие и ведет к дезагрегации тромбоцитов, способствуя фибринолизу. Важно, что при гипергомоцистеинемии увеличивается соотношение тромбоксана к простациклину, это, в свою очередь, приводит к усилению тромбогенеза [134].

В физиологических условиях эндотелиоциты обладают антиадгезивными и антитромботическими способностями. При гипергомоцистеинемии происходит инициация эндотелийзависимого компонента гемостаза и активация агрегационной способности тромбоцитов из-за повреждения сосудистого эндотелия [54, 58, 60, 98].

При высоких значениях ГЦ в крови угнетается плазминовая система, активность антитромбина III и протеина С [26, 58, 88, 96, 103, 127, 150, 202]. Наряду с этим, он может приводить к изменению нормальной антитромботической функции эндотелиоцитов, это обуславливает усиление активности факторов свертывающей системы крови – V, X и XII [146, 147, 162, 207, 221, 222]. По данным литературы, обнаружена положительная корреляция между уровнем ГЦ и некоторыми маркерами коагуляции – фибриногеном, фактором Виллебранда и D-димером [9, 29, 213, 214, 215].

Следовательно, высокие показатели гомоцистеина в крови оказывает нежелательное воздействие на регуляцию тонуса сосуда, липидного обмена и свертывающей системы [9, 125, 130, 138, 143, 153, 158, 185, 196].

1.2.3 Гипергомоцистеинемия при патологии почек

Высокие уровни гомоцистеина в крови оказывают неблагоприятное воздействие на почечную паренхиму (Рисунок 3) [16] в виде нарушения тока крови в сосудах и повреждающего действия на эндотелий [9, 16, 118, 203].

Обнаружено, что эндотелий участвует в воспалительных реакциях и развитии нефросклероза [38, 68, 192, 227]. На контроль тонуса приносящих и выносящих сосудов клубочков оказывают простаглицлин, оксид азота, тромбоксан А₂. Эндотелиальная дисфункция возникает при выходе ГЦ в крови за границы нормы на 2–3 ммоль/л [5, 134].

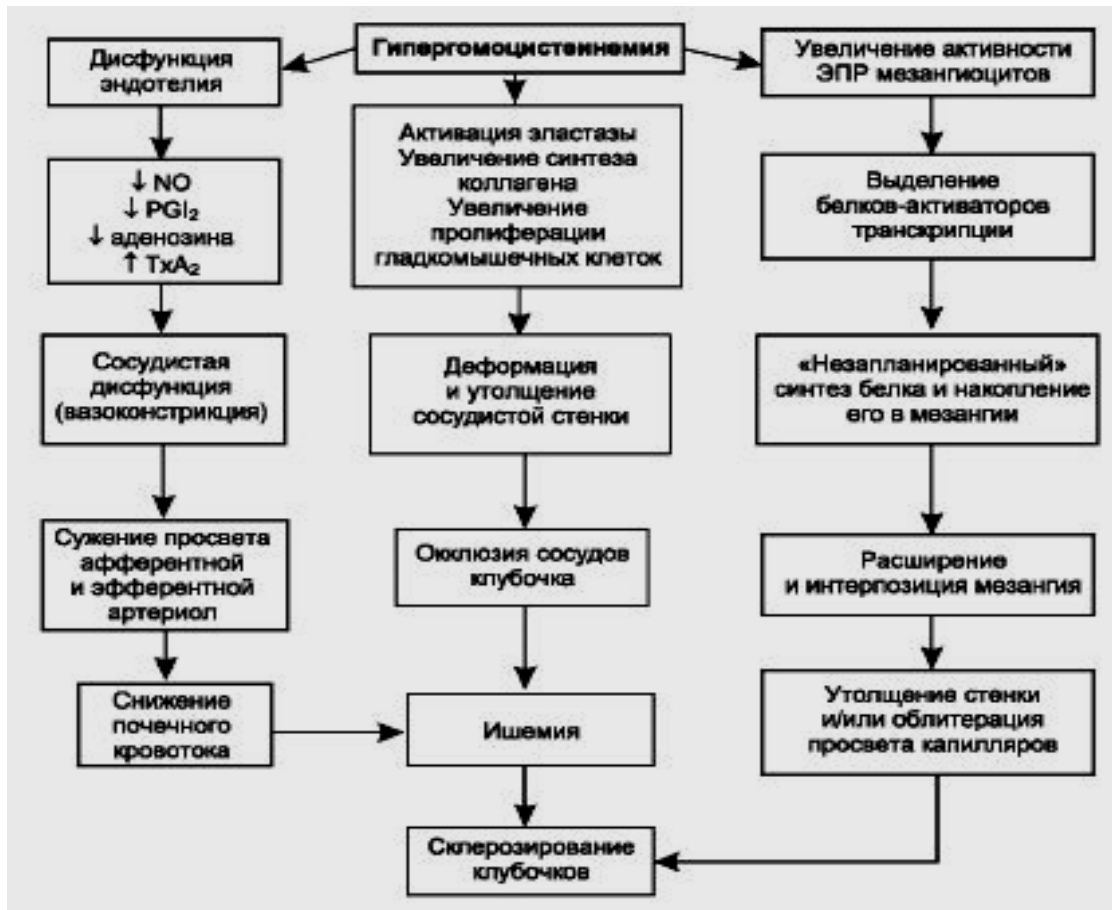


Рисунок 3 – Схема патогенеза нефросклероза при гипергомоцистеинемии.

Примечание: PGI₂ – простаглицлин I₂, TxA₂ – тромбоксан А₂, NO – оксид азота, ЭПР – эндоплазматический ретикулум [58].

S.O. Jeong и соавторы [129], выявили, что окислительный стресс, вызванный высокими показателями ГЦ в крови, приводит к нарушению кровотоков в почках вследствие тормозного действия на синтез оксида азота.

При гипергомоцистеинемии сокращение приносящих и выносящих сосудов, в результате увеличения тромбоксана A_2 и уменьшение простациклина вызывает нарушение ультрафильтрации [9].

Y.-F. Chen и соавторы [134], доказали, что уровень аденозина в плазме и интерстициальной почечной ткани крыс снижается в результате гипергомоцистеинемии, что в свою очередь, вызывает эндотелиальное и почечное повреждение.

Повышенные значения ГЦ также вызывают рост коллагена, пролиферацию гладкомышечных клеток, сужение просвета, тромбоз и нарушение липидного обмена в стенке сосуда. Следовательно, возникает острая закупорка сосудов, что ведет к гибели клубочков, в результате ишемии и нефросклероза [53, 196].

Особый интерес имеет способность ГЦ воздействовать на NF- κ B (универсальный фактор транскрипции и экспрессии стрессзависимых генов), который также напрямую или опосредованно вызывает фиброз паренхимы почек. Имеются некоторые механизмы, в результате которых NF- κ B вызывает сходный эффект. Стимуляция ГЦ NF- κ B активирует пролиферацию фибробластов, выброс хемоаттрактантов и белков адгезии клетками канальцев [55, 132]. Увеличение образования внеклеточного матрикса происходит вследствие инициации клетками канальцев продукции профибротических цитокинов. Все эти процессы приводят к фиброзу тубулоинтерстиция [9, 159, 213, 230].

По литературным данным, в результате увеличения концентрации гомоцистеина в крови через кальций-зависимые процессы, наблюдается рост активности эндоплазматического ретикулума мезангиальных клеток, характеризующийся гиперпродукцией белков-активаторов транскрипции и соединении их с молекулой ДНК в ядре мезангиоцитов. Происходит интерпозиция мезангиального матрикса вследствие гипертрофических и гиперпластических процессов с возникновением склероза в клубочках почки [162, 167].

Установлено, что риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы при хронической почечной недостаточности (ХПН) в 30 раз больше, чем у

здоровых лиц. Уровень ГЦ в крови при ХПН больше, чем в 3 раза превышает нормативные показатели, при этом доказано, что гемодиализ и трансплантация почек не влияет на гипергомоцистеинемию [67, 194, 196].

Выявлено существование отрицательной корреляционной связи между концентрацией ГЦ и СКФ [4, 9]. При этом, отмечено, что падение СКФ до 60 мл/мин вызывает умеренную гипергомоцистеинемию [142, 240].

На сегодняшний день не существует единого представления о причинах повышенного значения ГЦ в крови. Самое частое осложнение при ГЛПС – ОПН, влияющая на исход болезни [36]. При всех видах шока, как правило, развивается гемодинамическая ОПН, а паренхиматозная ОПН возникает при действии эндотоксина, который вызывает сужение просвета почечных сосудов с развитием ишемии, ДВС-синдрома [38, 68]. Сегодня понятие ОПН заменено на ОПП. Термин ОПН используется только в случае наиболее тяжелого острого повреждения почек [90, 113, 114, 144, 159, 245]. В обмене ГЦ ключевое значение принадлежит почкам. Реабсорбция и расщепление в клетках канальцев ГЦ составляет больше 99,5 % и протекает, прежде всего, при транссульфировании, чем при реметилировании. В терминальной стадии ХПН при сниженной клубочковой фильтрации и дисфункции клеток канальцев ГЦ возможно не поступает и не изменяется в клетках почечных канальцев [9, 67]. В исследованиях А.С. Дмитриева, Э.М. Мингазовой, Г.Д. Борис было выявлено повышение сывороточного цистатина С у больных ГЛПС [11, 34, 62]. Зарубежными исследователями была выявлена прямая корреляционная связь между гомоцистеином и цистатином С при диабетической нефропатии [145], у пациентов с ХПН, нуждающихся в гемодиализе [142], при болезни Паркинсона [237].

Следовательно, одним из ключевых моментов в патогенезе ГЛПС, может иметь развитие гипергомоцистеинемии. Актуальной задачей является коррекция повышенных значений гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС. При повреждении сосудистого эндотелия и ОПП ГЦ, по-видимому, представляет существенное значение. Тромбогенные свойства ГЦ связаны с угнетением

тромбомодулина, антитромбина III, гепарина и простациклина, что может приводить к начальной фазе ДВС-синдрома и острой почечной недостаточности [93].

1.3 Пути коррекции гипергомоцистеинемии

С целью коррекции гипергомоцистеинемии используются препараты с витаминами группы В. В 1988 году L. Brattstrom впервые установил эффективность применения больших доз фолатов с целью снижения повышенных концентраций ГЦ в крови. Сегодня оптимальным считается назначение комбинированных средств из фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂ [40, 55, 73, 151, 152, 154, 231, 236, 246].

Во время приема фолиевой кислоты всегда наблюдается уменьшение изначально высокой концентрации ГЦ, вне зависимости от причины его повышенных значений. Голландскими исследователями было отмечено, что прием фолиевой кислоты (5 мг/сут) и витамина В₆ при гипергомоцистеинемии уменьшает вероятность возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы. В 2001 году Нидерландской Ассоциацией Сердца предложены рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гипергомоцистеинемии. Лицам, чей уровень ГЦ выше 15 мкмоль/л, рекомендуется принимать ежедневно 500 мкг фолиевой кислоты, учитывая, что данная доза оказывает такой же эффект, что и прием витамина в больших дозах [112, 131, 175, 193].

Многочисленными исследованиями доказано, что при назначении диализным больным фолиевой кислоты в дозе от 1 до 60 мг/сут (обычно 5–15 мг/сут) происходит заметное (на 40–50% от исходного) снижение уровня ГЦ плазмы [131, 153, 226].

При значительном большинстве исследований существенной разницы эффективности приема фолиевой кислоты сравнительно с приемом ее производных (фолинат кальция, 5-МТГФ) не отмечено, даже с учетом применения внутривенных препаратов. Ряд авторов считают, что терапия с использованием 5-МТГФ предпочтительнее, позволяя достигнуть последующего

уменьшение содержания ГЦ. При гиперазотемии наблюдается подавление активности конъюгаз, которые ответственны за переход полиглутамата в моноглутамат и трансмембранного транспорта фолиевой кислоты и МТГФ [151, 154, 218].

При коррекции гипергомоцистеинемии большое значение оказывают прием витаминов В₆ и В₁₂. Учитывая, что у больных, находящихся на гемодиализе концентрации данных витаминов остаются чаще всего в пределах нормы, дополнительное применение витамина В₁₂ на фоне лечения фолиевой кислотой приводит к дальнейшему уменьшению уровня ГЦ на 13–17%. Доза витамина В₁₂ составляет от 0,4 мг до 2 мг в день при пероральном приеме. Действие от витамина В₆ на повышенное значение ГЦ в крови слабее и наблюдается лишь при начальном недостатке витамина В₆. Доза витамина В₆ составляет от 50 мг 3 раза в неделю или ежедневно [130, 131, 152].

Фармкомпания «Алтайвитамины» вместе с группой ученых под управлением члена-корреспондента РАМН доктора медицинских наук профессора З. С. Баркагана впервые в РФ создала препарат «Ангиовит», применяемый непосредственно при высоких значениях ГЦ в крови [10, 55]. Он выпускается в таблетированной форме, содержащая 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг витамина В₆ и 0,006 мг витамина В₁₂. Регистрационный номер – 003699/01. Была произведена доклиническая и клиническая апробация препарата «Ангиовит». Данный препарат зарегистрирован в Фармакологическом комитете РФ и рекомендован для лечения кардиологических и терапевтических больных Министерством здравоохранения РФ. Проведенные большие клинические исследования говорят о высокой терапевтической эффективности и безопасности средства «Ангиовит» у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсулиннезависимым сахарным диабетом, нервными расстройствами и др. «Ангиовит» относится к классу ангиопротекторов – препаратов, влияющих на функцию кровеносных сосудов. Основной фармакологический эффект препарата «Ангиовит» связан с активирующим влиянием фолиевой кислоты и витаминов группы В на ключевые ферменты, регулирующие обмен метионина. «Ангиовит»

является первым отечественным препаратом, специально созданным для коррекции нарушений обмена метионина, ассоциированных с повышенным содержанием ГЦ в крови. Это единственный витаминный комплекс, содержащий фолиевую кислоту и витамины группы В в оптимальных дозировках для профилактики гипергомоцистеинемии и снижения уровня ГЦ в крови, и тем самым нормализующий функции кровеносных сосудов и снижающий риск атеросклеротических заболеваний [55].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных ГЛПС, включенных в исследование

В работе представлены результаты клинико-лабораторного обследования 113 человек. Все диагностические и лечебные мероприятия проводились в соответствии с положениями Хельсинской Декларации по вопросам медицинской этики. Группа наблюдения состояла из 93 пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет ГЛПС без сопутствующей патологии. Женщины не были включены в исследование из-за влияния гормонального фона на уровень гомоцистеина [93].

Учитывая отсутствие единой классификации ГЛПС по степеням тяжести заболевания и данные литературы [7], при тяжелом течении заболевания мы выделили тяжелую форму ГЛПС и тяжелую форму ГЛПС с осложнениями (осложненную форму).

Исследуемые пациенты были распределены по степени тяжести: 47 человек со среднетяжелой, 31 - с тяжелой и 15 - с тяжелой с осложнениями (осложненная) формами заболевания. 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, без никотиновой зависимости, отсутствие сопутствующих заболеваний почек, сердечно-сосудистой системы, эндокринной и онкологической патологий, наличие подтвержденного в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) 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 исследовательской группе 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 кровяное давление, частоту пульса и температуру тела, а также количество жидкости, получаемой в день, и количество выделяемой мочи в день.

Помимо названных исследований, иммуноферментным методом (ИФА) проводилось определение уровней гомоцистеина, тромбомодулина, цистатина С в сыворотке крови в контрольной и исследуемой группах.

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 осложненной формами заболевания) со стандартной терапией, состоящая из дезинтоксикационных препаратов, средств для коррекции водно-солевого баланса, ангиопротекторных препаратов, различных симптоматических лекарственных средств (антипиретики, анальгетики, антиэметики). Вторая группа – 40 пациентов (21 – со среднетяжелой, 12 – с тяжелой, 7 – с осложненной 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 [93].

2.2 Методы исследования

2.2.1 Определение содержания гомоцистеина в крови

Для того чтобы определить уровень ГЦ в сыворотке крови применяли коммерческие тест-системы Axis Homocysteine EIA, производимые компанией Axis-Shield Diagnostics Limited [95]. Принцип метода: связанный с белком ГЦ восстанавливается до свободного, преобразуется в S-аденозил-L-гомоцистеин (SAH) ферментативным процессом в особой процедуре, предшествующей иммуноанализу [82]. Метод построен на конкуренции между SAH в пробе и SAH, иммобилизованным в ячейках планшета, за сайты связывания с моноклональными анти-SAH антителами. После удаления анти-SAH антител, которые не связались с планшетом, вносят вторые кроличьи антимышиные антитела, меченные пероксидазой хрена. Активность пероксидазы измеряют на спектрофотометрическом приборе после привнесения субстрата. Полученная абсорбция имеет обратную пропорциональность с концентрацией общего ГЦ в образце [82].

2.2.2 Определение уровня тромбомодулина в крови

При определении концентрации тромбомодулина в сыворотке крови использовали коммерческие тест-системы DIACLONE CD141 ELISA производства фирмы BCM Diagnostics. Принцип метода: специфические моноклональные антитела к CD141 сорбированы в луночном микропланшете, поставляемых в наборе. Образцы, включая стандарты с известными концентрациями CD141, вносят в лунки микропланшета. На первом этапе происходит одновременная инкубация антигена CD141 и биотинилированных моноклональных антител, специфических к CD141. После промывки добавляется фермент (стрептавидин-пероксидаза). После инкубации и промывки для удаления несвязавшегося фермента, добавляется раствор субстрата, который

взаимодействует со связавшимся ферментом с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации тромбомодулина, присутствующего в образце.

2.2.3 Определение концентрации цистатина С в крови

С целью определения цистатина С в сыворотке крови нами применялись коммерческие тест-системы Human Cystatin C ELISA, производимые компанией BioVendor. Принцип метода: Cys C, присутствующий в образцах, связывается с иммобилизованными антителами. Затем в лунки с иммобилизованным комплексом антитело-цистатин С добавляют человеческие антитела к цистатину С, меченные пероксидазой хрена (HRP). После второй инкубации и промывки в лунки добавляют раствор субстрата (H_2O_2 и TMB), с которым HRP реагирует с образованием окрашивания. Реакцию останавливают добавлением кислоты, а поглощение полученного желтого раствора определяют на спектрофотометрическом приборе при длине волны 450 нм. Абсорбция имеет прямую пропорциональность с концентрацией Cys C, связанного на первой стадии. Калибровочная кривая основана на стандартах Cys C, поставляемых с комплектом [49].

2.2.4 Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с использованием программного комплекса Statistica 6.0. Дисперсионный анализ (ДА) по Р. Фишеру был выбран как ведущий метод статистической обработки данных [80]. Параметрический ДА позволяет оценивать силу и достоверность влияния одного или нескольких контролируемых (точно измеряемых или учитываемых) факторов на т.н. «результативный признак». Сила влияния фактора, обозначаемая символом η^2 , отражает долю (в % или долях единицы) изменчивости результативного признака, которую можно

объяснить действием одного фактора или сочетанием действия нескольких факторов. Если влияние фактора (факторов) составляет 50% (0,5) и более, то оно считается «сильным», т.е. значимым для практики. Если влияние фактора составляет пять и менее процентов (0,05), то оно считается «несущественным», т.е. не имеющим ни практического, ни теоретического значения. Квадратный корень из коэффициента влияния фактора представляет собой коэффициент корреляции, отражающий степень зависимости уровня результативного признака от градаций фактора – степени его действия или вариантов проявления. Критерием достоверности влияния фактора является критерий Фишера – величина F [20]. 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).

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

3.1 Клиническая характеристика пациентов ГЛПС в зависимости от степени тяжести и динамики заболевания

Нами обследовано 93 пациента мужского пола ГЛПС со среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формами заболевания без сопутствующей патологии. Группа контроля включала в себя 20 практически здоровых лиц, соответствовавшая исследуемой группе по полу и возрасту [95]. Возраст испытуемых варьировался от 18 до 50 лет (средний возраст $35 \pm 7,63$). По степени тяжести больные (Рисунок 4) распределились следующим образом: в группу пациентов со среднетяжелой формой заболевания вошли 47 пациентов (51%), с тяжелой – 31 (33%) и тяжелой с осложнениями (осложненная) – 15 (16%) [93].

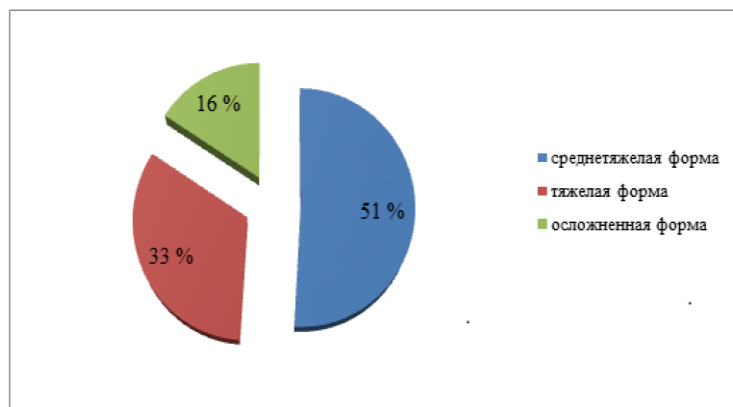


Рисунок 4 – Распределение больных ГЛПС по тяжести течения заболевания.

Болезнь всегда начиналось остро. Большинство больных - 42 человека (45,2%) были госпитализированы в инфекционный стационар на 4-й день

заболевания. 5 человек (5,4%) обратились за медицинской помощью в 1-й день заболевания, 12 (12,9%) на 2-й день и 34 (36,5%) пациента на 3-й день.

Анализ клинических симптомов в исследуемых группах позволил установить, что заболевание было типичным, и согласовалась с классическими симптомами ГЛПС, описанными в литературе [107]. Клинические проявления болезни с учетом степени тяжести представлены в таблице 1.

Лихорадка, головная боль, слабость, головокружение, сухость во рту, тошнота, иногда рвота наблюдались у всех пациентов в начальном периоде болезни. Лихорадка достигала 38–41°C, длилась в среднем 7–10 дней и носила постоянный характер. В 57% случаев в конце лихорадочного периода пациенты отмечали ухудшение зрения, «туман перед глазами». При проведении объективного осмотра больных в 56% случаев выявлялись гиперемия лица, шеи и верхней половины грудной клетки, а при тяжелой форме ГЛПС (7%) – акроцианоз. В 95% случаев отмечались инъектированность склер, а также пастозные веки и энантема на мягком небе.

С наступлением разгара заболевания у исследуемых больных, в большинстве случаев, снижалась температура тела до нормы или оставалась субфебрильной, однако нарастал интоксикационный синдром, отмечались жалобы пациентов на рвоту, ухудшение зрения, поясничные и абдоминальные боли, уменьшение сточного диуреза.

Инъектированность склер, сыпь геморрагического типа на коже и слизистых оболочках, кровоизлияния в склеры, подкожные кровоизлияния, кровоточивость десен, носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения обуславливали геморрагический синдром заболевания (Таблица 2).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде брадикардии, гипотензии и гипертензии также имелись у больных ГЛПС. Биохимический анализ крови характеризовался гиперазотемией. Массивная протеинурия, гематурия, цилиндрурия отмечались при исследовании анализа мочи.

Таблица 1 – Основные клинические проявления ГЛПС в зависимости от тяжести течения заболевания

Симптомы	Формы заболевания						Всего	
	Среднетяжелая		Тяжелая		Тяжелая с осложнениями			
	абс. n=47	%	абс. n=31	%	абс. n=15	%	абс. n=93	%
лихорадка	47	100	31	100	15	100	93	100
головная боль	47	100	31	100	15	100	93	100
заторможенность, адинамия	5	11	15	48	10	67	30	32
явления менингизма	0	0	10	32	5	33	15	16
гиперемия лица, шеи	40	85	12	39	0	33	52	56
бледность кожных покровов	3	6	19	61	15	100	37	40
акроцианоз	0	0	0	0	7	47	7	7
инъекция сосудов склер	42	89	31	100	15	100	88	95
нарушение зрения	17	36	23	74	13	87	53	57
тошнота	20	42	24	77	13	87	57	61
рвота	15	32	20	64	13	87	48	52
брадикардия	32	68	14	45	0	0	46	49
тахикардия	5	11	17	55	15	100	37	40
одышка	0	0	17	55	13	87	30	32
боль в пояснице	40	85	31	100	15	100	86	92
боль в животе	15	32	28	90	15	100	58	62
снижение диуреза	38	81	31	100	15	100	84	90
жидкий стул без патологических примесей	12	25	17	55	8	53	37	40

Таблица 2 – Частота проявлений геморрагического синдрома у больных ГЛПС

Характер геморрагических проявлений	Число больных ГЛПС							
	Среднетяжелая форма		Тяжелая форма		Тяжелая с осложнениями форма		Всего	
	абс. n=47	%	абс. n=31	%	абс. n=15	%	абс. n=93	%
Петехиальная сыпь	10	21	17	55	11	73	93	41
Геморрагическая энантема	37	79	31	100	15	100	83	89
Кровоизлияния в склеры	0	0	12	39	8	53	20	21
Кровоизлияния в местах инъекций	34	72	31	100	15	100	80	86
Носовые кровотечения	10	21	18	58	8	53	36	39
Желудочное кровотечение	0	0	0	0	2	13	2	2
Кишечное кровотечение	0	0	0	0	3	20	3	3

С наступлением полиурического периода все вышеописанные симптомы и синдромы уменьшались. Увеличение суточного количества мочи до 5000–6000 мл наблюдалось у всех пациентов, у 5 пациентов он превышал 8 л. В этот период состояние больных заметно улучшалось, восстанавливался сон и аппетит, прекращалась рвота. Независимо от того, что постепенно уменьшались симптомы интоксикации, у пациентов отмечались выраженная жажда и сухость во рту, сохранялись общая слабость и непостоянные поясничные боли. Наблюдалось постепенное снижение гиперазотемии, в анализе мочи отмечалась стойкая гипоизостенурия, небольшая цилиндрурия, единичные лейкоциты.

Учитывая, что длительность реконвалесцентного периода у больных ГЛПС составляет от полугода до года и более, данный период болезни полностью не был включен. Пациенты продолжали находиться на стационарном лечении во время периода ранней реконвалесценции около одной недели. К этому времени общее состояние заметно улучшалось, суточный диурез снижался до 2000 мл и менее, показатели мочевины и креатина приходили в норму и отмечалось небольшое восстановление удельного веса мочи.

Пациенты (47 человек) с умеренными проявлениями общей интоксикации, геморрагического синдрома, гемодинамических нарушений вошли в группу со среднетяжелой формой ГЛПС. 4 дня составила средняя длительность периода олигоурии, 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 пациентов 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% случаев), явлениями менингизма у 15 больных (16% случаев). У 30 больных (32% случаев) постоянным симптомом являлась одышка и чувство нехватки воздуха. У 37 больных (40% случаев) 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. 6 дней составила средняя длительность периода олигоурии, 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). Белок в моче повышался до 8,0 г/л.

В отдельную группу выделены больные с тяжелой формой с осложнениями (15 пациентов), у которых наблюдались следующие осложнения: ИТШ 1, 2 степени, ДВС-синдром, ОПН.

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. 7 дней составила средняя длительность периода олигоурии, снижение суточного количества мочи 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.

3.2 Анализ уровня креатинина в крови у больных ГЛПС

Рассмотрим уровень креатинина в динамике болезни в зависимости от тяжести заболевания. Нами было взято определение креатина как показатель, который четко отражает функциональное состояние почек при ГЛПС. Следует подчеркнуть важность определения именно креатинина в сыворотке, а не мочевины, т.к. известно, что креатинин выделяется в кровяное русло с постоянной скоростью, поэтому его концентрация в плазме крови поддерживается

почками на определенном уровне, а уровень мочевины может повышаться и при сохранившейся функции почек (усиленный катаболизм, белковая нагрузка).

Влияние фактора формы тяжести заболевания на изменения уровня креатина (рисунок 5) составило 37% ($F=346$, $p \ll 0,0001$), а фактора периода заболевания существенно больше, достигая 47% ($F=295$, $p \ll 0,0001$).

Значительным оказалось и совместное влияние этих факторов ($\eta^2=15\%$, $F=48$, $p \ll 0,0001$), означающее, что изменения уровня креатинина по стадиям заболевания отличались при разной тяжести болезни.

Изменения среднего уровня креатинина протекают фазно: фаза статистически значимого подъема (примерно полуторакратного) при переходе от лихорадочного периода к олигоурическому сменяется фазой снижения в полиурическом и реконвалесцентном периодах независимо от формы тяжести болезни. При этом в полиурическом периоде средний уровень креатинина при любой форме тяжести заболевания практически сравнивается с таковым в лихорадочный период, соответственно, $169,8 \pm 15,6$ мкмоль/л и $176,9 \pm 15,5$ мкмоль/л ($p > 0,26$) при среднетяжелой форме, $343,2 \pm 57,7$ мкмоль/л и $363,9 \pm 65,6$ мкмоль/л ($p > 0,39$) при тяжелой форме, $414,4 \pm 22,5$ мкмоль/л и $427,3 \pm 32,0$ мкмоль/л ($p > 0,63$) при тяжелой форме с осложнениями.

Период реконвалесценции сопровождается дальнейшим снижением среднего уровня креатинина до $118,3 \pm 7,5$ мкмоль/л при среднетяжелой, $133,7 \pm 15,7$ мкмоль/л при тяжелой форме и $143,0 \pm 11,4$ мкмоль/л при тяжелой форме с осложнениями [95]. Несмотря на относительную близость этих значений, они значимо различаются.

Снижение среднего уровня креатинина в реконвалесцентный период по отношению к лихорадочному периоду при среднетяжелой форме ГЛПС составило 1,5 раза, в то время как для тяжелой и тяжелой формы с осложнениями это падение было почти троекратным – в 2,6 и 2,9 раза, соответственно [95].

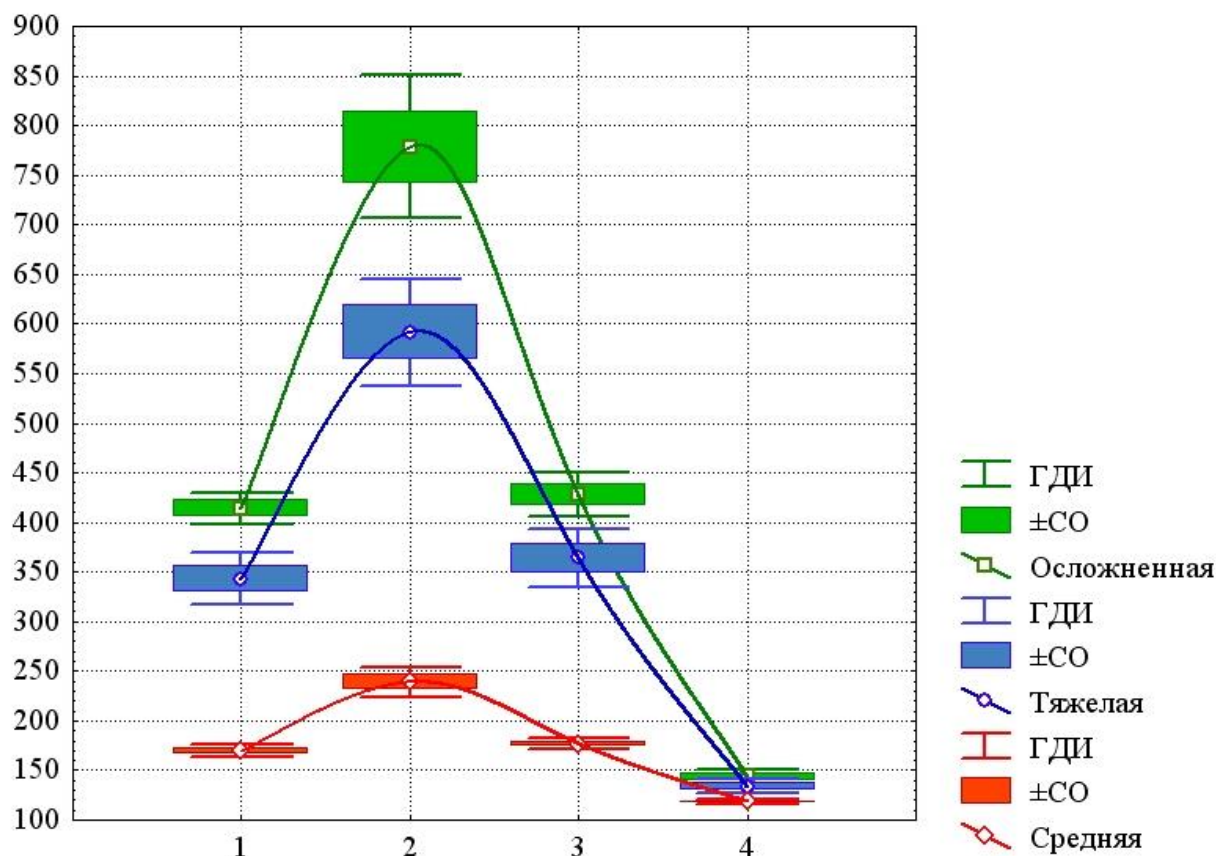


Рисунок 5 – Средний уровень креатинина при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды.

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

Еще более контрастная разница имеет место при сравнении периода реконвалесценции с олигоурическим периодом, в котором средние уровни креатинина достигали максимальных значений: $239,0 \pm 38,9$ мкмоль/л при среднетяжелой форме ГЛПС, $591,5 \pm 120,0$ мкмоль/л при тяжелой форме и $778,2 \pm 104,0$ мкмоль/л при тяжелой форме с осложнениями. В этом случае падение уровня креатинина для соответствующих форм составило 2, 4,4 и 5,4 раза соответственно. Следует также отметить, что в реконвалесцентный период

средние уровни креатинина ($75,4 \pm 6,7$ мкмоль/л, доверительные границы $61,4 \div 89,4$ мкмоль/л) разительно отличались от уровня контроля [95]. Вариации уровня креатинина были жестко связаны с периодами заболевания: коэффициент влияния этого фактора на средний уровень креатинина при разной формы тяжести варьировал от 75% до 95% ($p < 0,0001$).

3.3 Анализ основных параметров гемостаза у больных ГЛПС

Рассмотрим основные показатели гемостаза (количество тромбоцитов, значения фибриногена и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)) у больных ГЛПС в зависимости от периода и тяжести заболевания.

В первую очередь, рассмотрим динамику количества тромбоцитов при ГЛПС. На изменения количества тромбоцитов оказывал фактор периода болезни: $\eta^2=81\%$, $F=1073$, $p < 0,0001$ (рисунок 6). Влияние фактора тяжести заболевания и сочетания обоих факторов в этом случае, естественно, оказалось малозначимым, несущественным, хотя и достоверным ($\eta^2=7\%$, $F=140$, $p < 0,0001$ и $\eta^2=6\%$, $F=43$, $p < 0,0001$ соответственно) [93]. Отсутствие существенной зависимости от сочетания двух факторов указывает на отсутствие принципиальной разницы последовательных изменений количества тромбоцитов при разных формах тяжести заболевания. Динамика последовательного изменения содержания тромбоцитов для всех трех форм тяжести заболевания была практически идентична и включала фазу достоверного спада числа тромбоцитов до минимального уровня в олигоурический период и фазу подъема с достижением максимума в реконвалесцентный период. В реконвалесцентном периоде среднее число тромбоцитов при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах болезни ($289,0 \pm 27,9 \times 10^9$ /л, $332,9 \pm 23,9 \times 10^9$ /л и $238,2 \pm 22,0 \times 10^9$ /л соответственно) было сопоставимо с показателями контрольной группы ($249,7 \pm 45,3 \times 10^9$ /л, доверительные границы $155,9 \div 334,4 \times 10^9$ /л). В полиурическом периоде средние значения числа тромбоцитов при всех трех формах тяжести

заболевания ($196,3 \pm 18,2 \times 10^9/\text{л}$, $171,6 \pm 10,4 \times 10^9/\text{л}$ и $159,1 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$ соответственно) оказываются сопоставимы с нижней границей вариации этого параметра в группе контроля или даже превышают его.

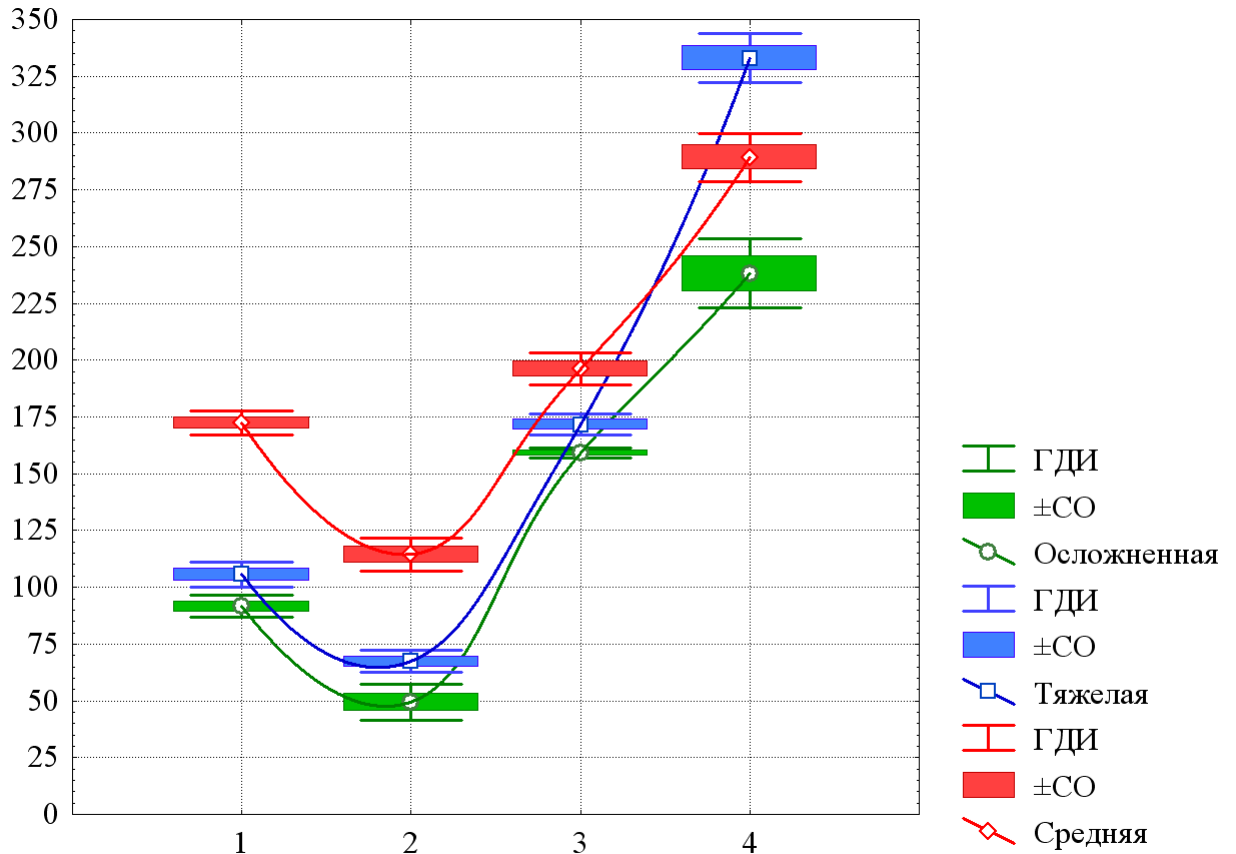


Рисунок 6 – Среднее количество тромбоцитов при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды.

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

При любой форме тяжести заболевания среднее число тромбоцитов жестко зависит от периода болезни (влияние этого фактора составляет 90–97%), а различия средних уровней по периодам всегда статистически значимы.

Иное соотношение изменений средних уровней на разных периодах болезни при разных формах тяжести ГЛПС имело место для фибриногена (Рисунок 7).

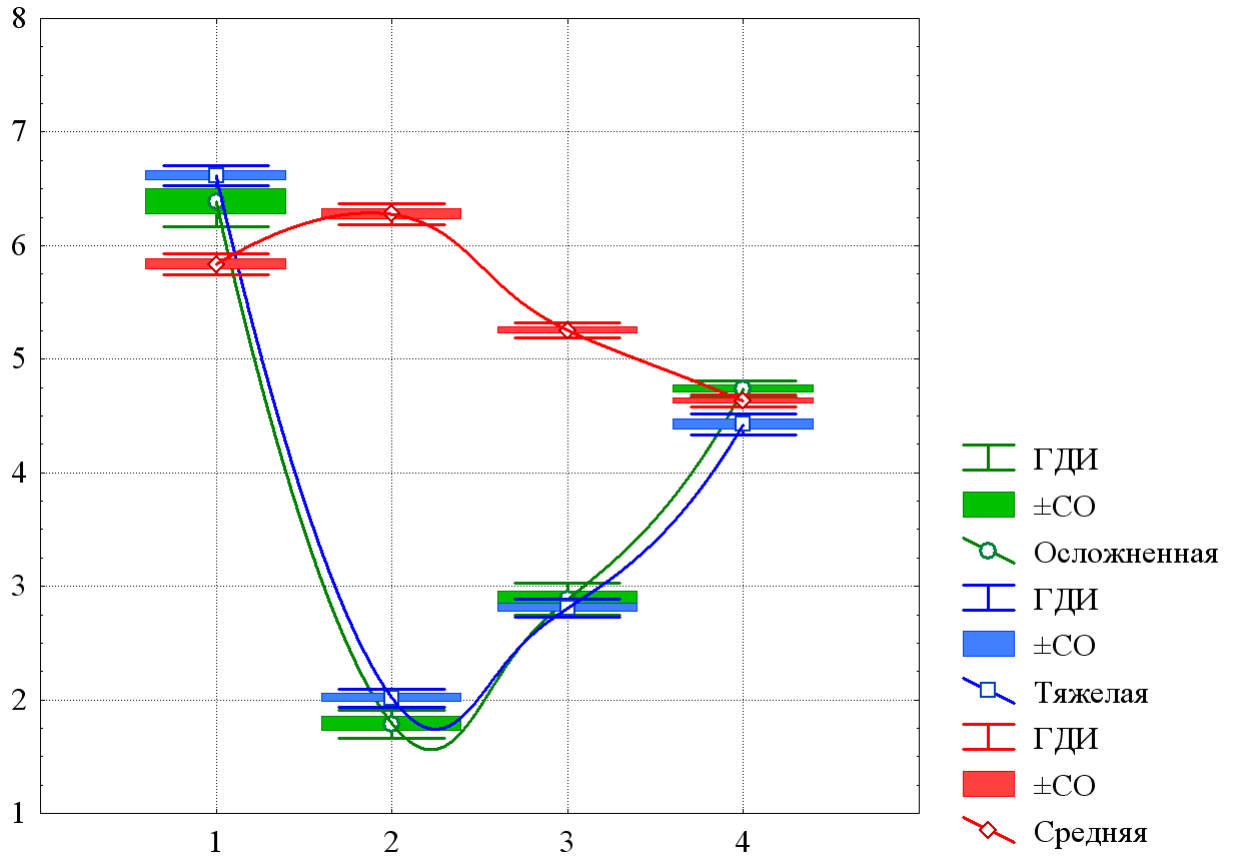


Рисунок 7 – Средний уровень фибриногена при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды.

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

В лихорадочный период средние уровни фибриногена при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах достаточно близки ($5,83 \pm 0,24$ г/л, $6,61 \pm 0,24$ г/л и $6,38 \pm 0,32$ г/л соответственно), однако достоверно различаются. В олигоурическом периоде при среднетяжелой форме ГЛПС уровень

фибриногена достоверно ($p < 0,03$) возрастает до $6,27 \pm 0,23$ г/л, а при тяжелой и тяжелой с осложнениями формах снижается до $2,0 \pm 0,17$ г/л и $1,78 \pm 0,18$ г/л соответственно. На этапе «полиурический период – реконвалесцентный период» при среднетяжелой форме ГЛПС уровень фибриногена достоверно снижается до $4,6 \pm 0,13$ г/л, а при тяжелой и тяжелой с осложнениями формах заболевания значимо возрастает до $4,41 \pm 0,20$ г/л и $4,73 \pm 0,11$ г/л. Таким образом, в реконвалесцентный период содержание фибриногена при всех формах тяжести ГЛПС практически выравнивается. Однако в этот период средний уровень фибриногена остается более высоким в сравнении с группой контроля, где он составляет $3,15 \pm 0,39$ г/л ($2,33 \div 3,96$ г/л). При любой форме тяжести ГЛПС средний уровень фибриногена жестко зависел от периода болезни (влияние этого фактора составляет 75–91%), а различия по периодам были всегда статистически значимыми.

Следующий показатель - АЧТВ, отражающий внутренний путь свертывания крови. В клинической практике определение данного показателя наиболее часто используется для контроля состояния свертывающей системы крови у больных.

На изменения АЧТВ (рисунок 8) наиболее сильное влияние ($\eta^2=73\%$, $F=3029$, $p \ll 0,0001$) оказывал фактор периода заболевания. Влияние фактора тяжести заболевания оказалось гораздо более слабым ($\eta^2=17\%$, $F=1077$, $p \ll 0,0001$), а совместное действие обоих факторов вообще малозначимым, хотя и значимым ($\eta^2=7\%$, $F=152$, $p \ll 0,0001$). В лихорадочный период средние значения АЧТВ для всех трех форм тяжести заболевания достаточно близки и составляют, соответственно $25,3 \pm 0,4$ сек., $27,8 \pm 0,4$ сек. и $26,7 \pm 0,7$ сек. при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах болезни. Наступление олигоурического периода сопровождается полутора – двукратным возрастанием АЧТВ. В этом периоде показатель был наиболее высоким ($60,4 \pm 2,7$ сек.) при тяжелой форме с осложнениями, несколько ниже ($56,3 \pm 2,5$ сек.) при тяжелой форме и значительно ниже ($42,2 \pm 1,9$ сек.) при среднетяжелой форме ГЛПС.

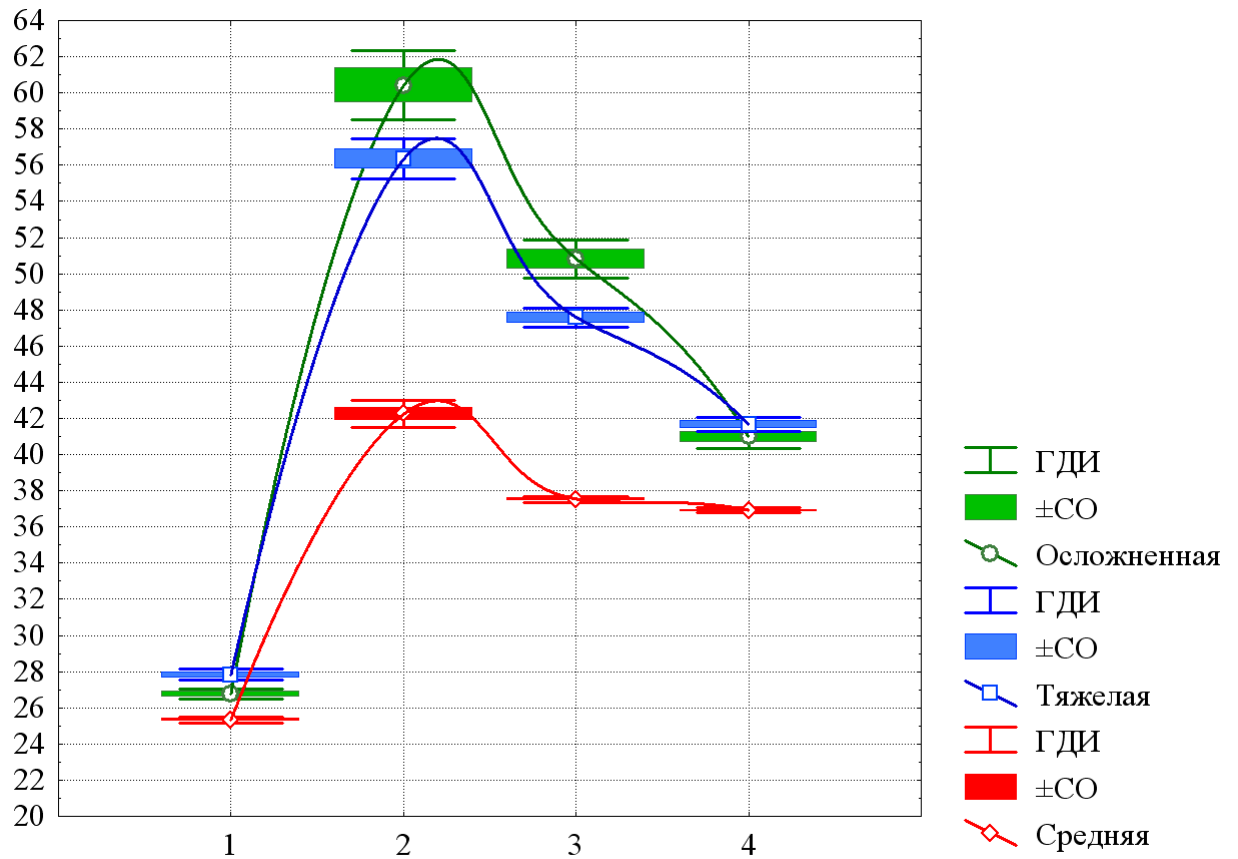


Рисунок 8 – Средние значения АЧТВ при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды.

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

В полиурическом периоде интенсивность снижения АЧТВ при всех трех формах тяжести заболевания довольно близка. Существенные различия проявляются только в периоде реконвалесценции. При тяжелой с осложнениями и тяжелой форме ГЛПС укорочение АЧТВ на этапе «полиурический период – реконвалесцентный период» происходит практически с той же интенсивностью, что и на этапе «олигоурический период – полиурический период», причем

средние значения АЧТВ в период реконвалесценции практически выравниваются, составляя $41,7 \pm 0,9$ сек. и $41,9 \pm 0,9$ сек. соответственно, и значимо не различаются ($p > 0,59$). При среднетяжелой форме на этапе «олигоурический период – полиурический период» АЧТВ значимо снижается с $42,2 \pm 1,9$ сек. до $37,5 \pm 0,4$ сек., но далее, в период реконвалесценции снижение среднего значения АЧТВ с $37,5 \pm 0,4$ сек. до $36,9 \pm 0,3$ сек. хотя и статистически значимо ($p < 0,001$), но малосущественно. Можно считать, что при среднетяжелой форме ГЛПС после наступления полиурического периода АЧТВ практически стабилизируется. Однако в целом для всех трех форм тяжести заболевания и в период реконвалесценции средние показатели АЧТВ существенно превышали уровни контроля ($30,7 \pm 2,13$ сек.; доверительные границы $22,9 \div 31,8$ сек.). Зависимость АЧТВ от периода болезни при всех трех формах тяжести была очень сильной – коэффициент влияния этого фактора составил 97–98%.

3.4 Содержание гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС

Основная мишень ГЦ – эндотелиоциты сосудов, стойкая гипергомоцистеинемия при ГЛПС может способствовать развитию системной дисфункции эндотелия, предрасполагающей к тромбогенезу. Нами обнаружено повышение ГЦ в сыворотке крови у больных ГЛПС, зависимое от периода и тяжести течения заболевания.

Наиболее сильное влияние на содержание ГЦ оказывает фактор тяжести заболевания: $\eta^2=68\%$, $F=425$, $p \ll 0,0001$. Как видно из рисунка 9, оно проявляется в статистически значимых различиях среднего уровня ГЦ: чем тяжелее заболевание, тем выше содержание ГЦ [94]. Менее выраженным, хотя и значимым оказалось влияние фактора периода заболевания: $\eta^2=14\%$, $F=56$, $p \ll 0,0001$ [95]. Переход от лихорадочного периода к олигоурическому сопровождается достоверным ($p < 0,001$) ростом средней концентрации ГЦ с $19,2 \pm 0,8$ мкмоль/л до $22,7 \pm 2,3$ мкмоль/л при среднетяжелой форме, с $26,0 \pm 2,3$ мкмоль/л до $31,6 \pm 4,1$ мкмоль/л при тяжелой форме и с $35,3 \pm 4,0$ мкмоль/л до

$45,3 \pm 2,4$ мкмоль/л при тяжелой форме с осложнениями. Прирост среднего уровня составил $120 \div 130\%$.

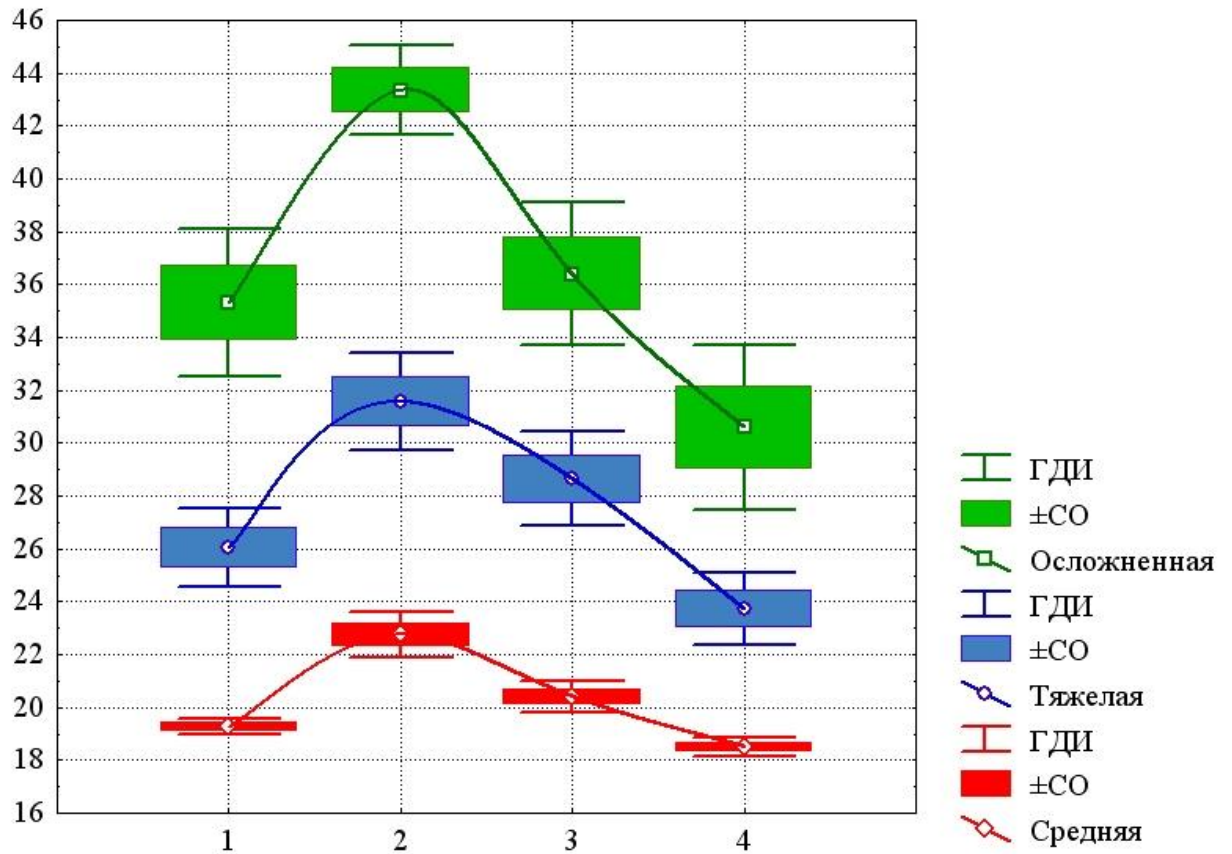


Рисунок 9 – Средний уровень гомоцистеина при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды.

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 наступлении полиурического периода уровень ГЦ составил $20,4 \pm 1,6$ мкмоль/л, $28,6 \pm 4,0$ мкмоль/л и $36,4 \pm 3,9$ мкмоль/л при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах, соответственно. В период реконвалесценции средний уровень ГЦ снова значительно снижается и достигает для трех форм тяжести

заболевания $18,5 \pm 0,9$ мкмоль/л, $27,7 \pm 3,0$ мкмоль/л и $30,6 \pm 4,5$ мкмоль/л, соответственно. Для среднетяжелой и тяжелой формы тяжести болезни эти значения близки к наблюдаемым в начале заболевания. Средний уровень ГЦ в реконвалесцентный период все же многократно превышает содержание в контрольной группе ($8,8 \pm 1,44$ мкмоль/л с доверительные границы от 8,1 до 9,4 мкмоль/л при $\beta > 0,95$). При всех трех формах тяжести заболевания влияние фактора периода болезни оказалось высоким и статистически значимым, составляя от 40% до 62% ($p < 0,0001$) [95].

Рассмотрим клинический пример, указывающий изменения содержания ГЦ в зависимости от периода ГЛПС.

Пациент К., 25 лет, история болезни №7553, находился на стационарном лечении в 10 диагностическом отделении ИКБ № 4 г. Уфы с 10 июня по 4 июля 2010 года. Клинический диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжёлая форма. Диагноз подтвержден методом МФА: I сыворотка 1:256, II сыворотка 1:1024.

Пациент поступает на 3-й день болезни. Жалобы при поступлении: температура до $39,5^{\circ}\text{C}$, головная боль, тошнота, рвота, ухудшение зрения, боли в пояснице, жидкий стул.

Из анамнеза: заболевание началось остро, повысилась температура тела до 40°C , беспокоили головная боль, выраженная слабость, тошнота. На 3-й день присоединились рвота до 3–4 раз в день, жидкий стул 2–3 раза в день, боли в пояснице, ухудшение зрения. Дома принимал жаропонижающие препараты, улучшения не было. Доставлен в ИКБ №4 машиной скорой помощи.

Из эпиданамнеза известно, что за месяц до заболевания выезжал в деревню к родителям в Кармаскалинский район, где убирался в погребе.

Объективно: состояние тяжёлое, сильные симптомы интоксикации, гиперемия лица, шеи и верхней части грудной клетки. Зев гиперемирован, энантема на слизистой мягкого неба. Кровоизлияние в склере левого глаза. Кожные покровы горячие, сухие, на коже груди и внутренних поверхностей обоих плеч имеется геморрагическая сыпь в виде петехий. В легких дыхание жесткое,

хрипов нет, ЧД 22 в мин. АД 110/70 мм рт. ст., брадикардия 52 уд/мин. Живот мягкий, болезненность при пальпации в боковых отделах живота. Симптом поколачивания резко положительный с обеих сторон.

Проводилась инфузионная терапия (10 % раствор глюкозы, трисоль, раствор натрия гидрокарбоната), ангиопротекторы (дицинон), симптоматическая терапия.

14.06.10 (5 день болезни) состояние тяжёлое. Резко выражен болевой синдром в поясничной области и животе, тошнота, рвота 2 раза, сухость во рту, жажда. Температура тела – 37,5°С. АД 110/80 мм рт. ст., пульс – 60 уд/мин. ОАК: СОЭ – 5 мм/ч, лейкоциты – $4,1 \times 10^9$ /л; эритроциты – $5,0 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 180 г/л; тромбоциты – 50×10^9 /л. ОАМ: удельный вес мочи – 1012; белок – 3,14 г/л; эритроциты – 10–12 в поле зрения, цилиндры гиалиновые – 4–5 в поле зрения. Мочевина – 12,0 ммоль/л, креатинин – 243 мкмоль/л. Суточное количество мочи – 1000 мл. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови составил 26,5 мкмоль/л.

17.06.10 (8 день болезни) состояние пациента остается тяжелым. АД 110/70 мм рт. ст., пульс – 70 уд/мин. Суточный диурез – 430 мл. ОАК: СОЭ – 20 мм/ч, лейкоциты – $7,1 \times 10^9$ /л; эритроциты – $4,25 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 140 г/л; тромбоциты – 110×10^9 /л. ОАМ: удельный вес мочи – мало мочи; белок – 8,5 г/л; лейкоциты – 2–3 в поле зрения; эритроциты – в большом количестве, цилиндры гиалиновые – 8–10 в поле зрения. Мочевина – 30,7 ммоль/л; креатинин – 820 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови составила 31,3 мкмоль/л.

21.06.10 (12 день болезни) состояние пациента среднетяжелое, сохраняется слабость, боли в животе и пояснице значительно уменьшились, выраженная жажда. Температура тела – 36,6°С. АД 120/80 мм рт. ст., пульс – 70 ударов в минуту. Суточный диурез – 4600 мл. ОАК: СОЭ – 30 мм/ч, лейкоциты – $9,1 \times 10^9$ /л; эритроциты – $4,1 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 130 г/л; тромбоциты – 158×10^9 /л. ОАМ: удельный вес мочи – 1001; белок – 2,2 г/л; лейкоциты 3–4 в поле зрения, эритроциты – 2–3 в поле зрения, цилиндры гиалиновые 2–3 в п/зр. Мочевина –

18,1 ммоль/л; креатинин – 420 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови составила 28,5 мкмоль/л.

1.07.10 (22 день болезни) состояние пациента относительно удовлетворительное. Жалоб активно не предъявляет. Температура тела – 36,4°C. АД 120/70 мм рт. ст., пульс – 74 ударов в минуту. Суточный диурез – 1500 мл. ОАК: СОЭ – 15 мм/ч, лейкоциты – $8,1 \times 10^9$ /л; эритроциты – $4,15 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 132 г/л; тромбоциты – 270×10^9 /л. ОАМ: удельный вес мочи – 1008; белок – отрицательный; лейкоциты 0–1 в поле зрения. Мочевина – 6,1 ммоль/л; креатинин – 98 мкмоль/л. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови составила 26,7 мкмоль/л.

Приведённый пример показывает характерную динамику концентрации ГЦ в сыворотке крови с максимальным подъемом в олигоурическом периоде заболевания.

Полученные данные указывают на то, что уже в начальном периоде ГЛПС происходит поражение эндотелия сосудов. В разгар болезни наблюдается максимальная дисфункция эндотелия, где имеются выраженные клинические проявления заболевания с возможным развитием серьезных осложнений (ДВС-синдром и ОПН). Репаративные процессы происходят в периоде ранней реконвалесценции, сопровождаясь уменьшением концентрации гомоцистеина в сыворотке крови по сравнению с олигоурическим периодом. Эндотелиальная функция длительно восстанавливается в периоде реконвалесценции (от 6 до 12 месяцев). Уровень ГЦ уменьшается, не достигая значений группы контроля.

Резюме. При среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах ГЛПС концентрация ГЦ статистически значимо увеличивается уже в лихорадочном периоде, достигает максимальных значений в период олигоурии, снижается в полиурический и реконвалесцентном периодах, но не достигает нормальных значений. Показатели концентрации ГЦ являются информативными для определения степени тяжести болезни и разграничения периодов заболевания.

3.5 Показатели растворимого тромбомодулина в сыворотке крови больных ГЛПС

Тромбомодулин – рецептор тромбина на эндотелии сосудов, взаимодействует с тромбином и активирует белок С, обладающий способностью высвободить тканевый активатор плазминогена из стенки сосуда. Дефицит протеина С повышает свертываемость крови. Часть тромбомодулина находится в растворимой (или циркулирующей) форме. Растворимый тромбомодулин (рТМ) обнаруживается в крови и моче. Считается, что повышение уровня рТМ в крови соответствует увеличению активности эндотелия. Нами было выявлено повышение рТМ в сыворотке крови больных ГЛПС, зависимое от периода и тяжести течения болезни.

Сильное влияние на содержание рТМ оказывал фактора тяжести ГЛПС ($\eta^2=55\%$, $F=288$, $p<<0,0001$). Установлено, что чем тяжелее форма заболевания, тем выше уровень рТМ (рисунок 10). Менее выраженным, хотя и значимым оказалось влияние фактора периода болезни: $\eta^2=35\%$, $F=122$, $p<<0,0001$. При среднетяжелой форме тяжести заболевания переход от лихорадочного к олигоурическому периоду сопровождается достоверным ($p<0,001$) подъемом рТМ с $5,0 \pm 0,5$ нг/мл до $9,5 \pm 1,2$ нг/мл при среднетяжелой форме, с $10,0 \pm 2,4$ нг/мл до $12,5 \pm 2,8$ нг/мл при тяжелой форме и с $12,9 \pm 1,7$ нг/мл до $16,8 \pm 1,2$ нг/мл при тяжелой с осложнениями форме [94]. При наступлении полиурического периода повышение уровня рТМ сменяется его снижением. В этот период концентрация рТМ составила $7,0 \pm 0,9$ нг/мл, $11,0 \pm 2,5$ нг/мл и $14,5 \pm 1,4$ нг/мл при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах соответственно. В период реконвалесценции уровень рТМ еще более снижается и достигает для трех форм тяжести болезни значений $4,2 \pm 0,4$ нг/мл, $6,3 \pm 0,6$ нг/мл и $9,4 \pm 0,9$ нг/мл, соответственно [95]. Следует отметить, указанное снижение концентрации рТМ значительно превышает его содержание в контрольной группе, где среднее его значение составляет $1,1 \pm 1,2$ нг/мл.

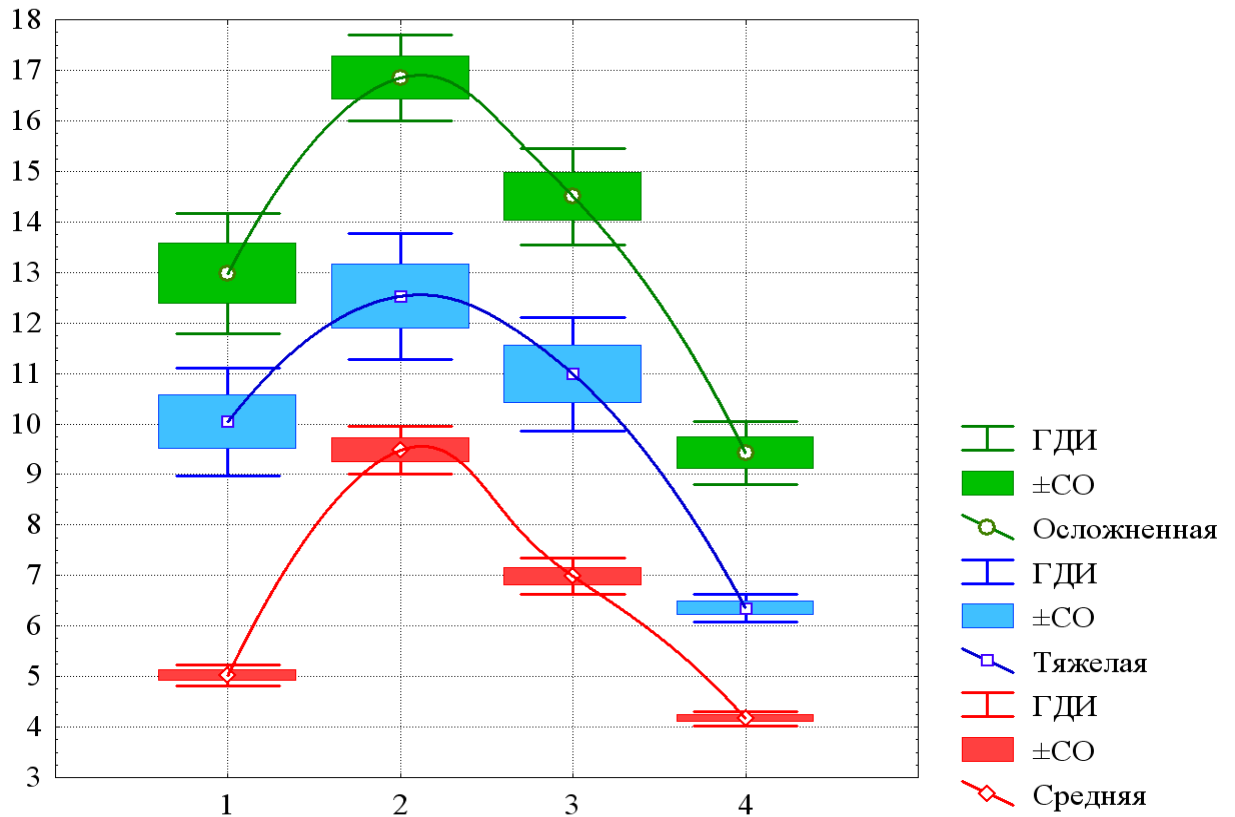


Рисунок 10 – Средний уровень растворимого тромбомодулина при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды.

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

3.6 Уровень цистатина С в сыворотке крови больных ГЛПС

Цистатин С (Cys C) – небольшой негликозилированный белок, продуцирующийся всеми ядродержащими клетками с постоянной скоростью, не зависящей от фазы воспаления. Элиминация цистатина С из циркуляции более чем на 99% осуществляется почками. Cys C свободно фильтруется в гломерулярных капиллярах. В интактном виде его молекула не подвергается ни канальцевой реабсорбции, ни секреции. Последние исследования показали, что

рост содержания Cys C в сыворотке крови – лучший маркер сниженной клубочковой фильтрации. У больных с ОПН уровень Cys C в сыворотке крови повышается раньше, чем уровень креатинина.

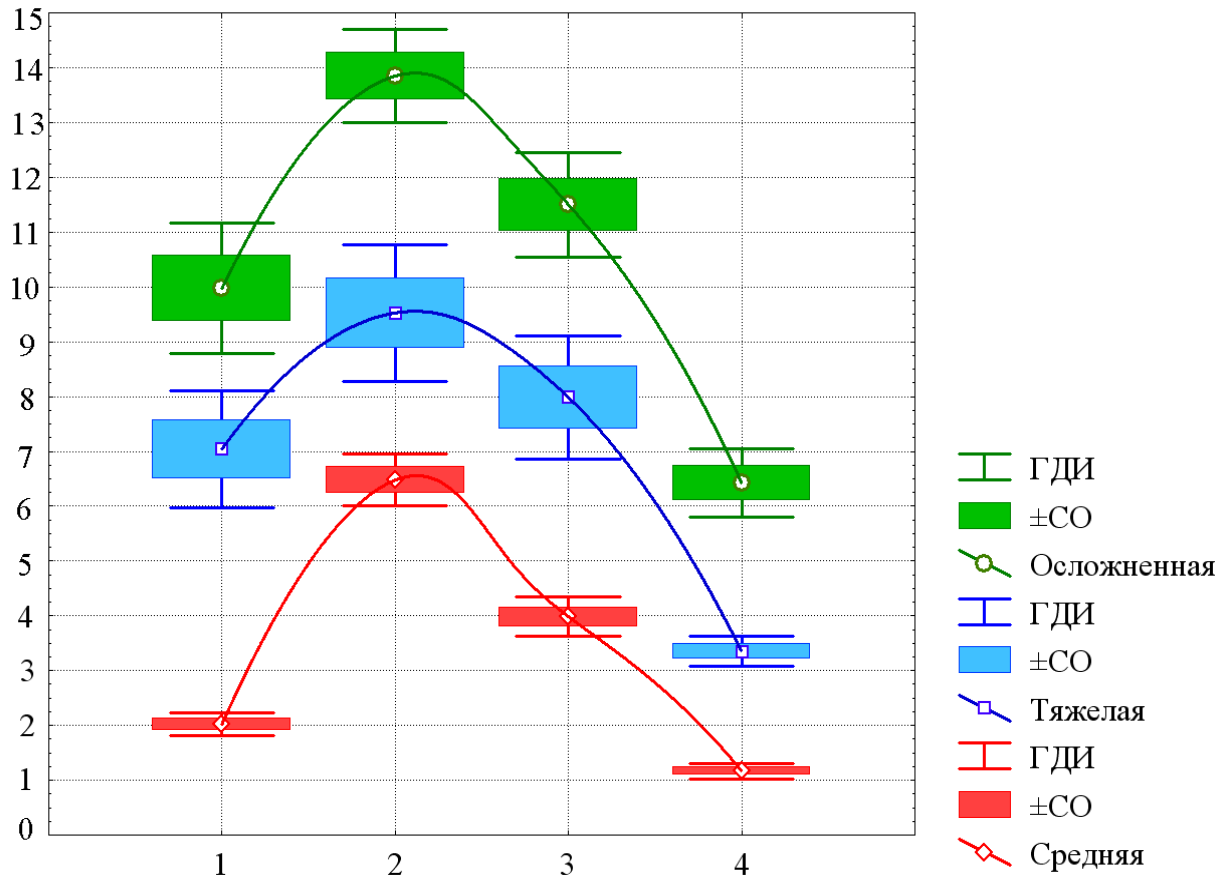


Рисунок 11 – Средний уровень цистатина С при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды.

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

В ходе исследования нами было выявлено, что сильное влияние на содержание Cys C оказывает фактора тяжести заболевания $\eta^2=60\%$, $F=298$, $p < 0,0001$ (рисунок 11).

Влияние фактора тяжести болезни проявляется в статистически значимых различиях среднего уровня Cys C при всех трех рассматриваемых формах болезни. Чем тяжелее форма заболевания, тем выше уровень Cys C. Менее выраженным, хотя и значимым оказалось влияние фактора периода болезни: $\eta^2=45\%$, $F=132$, $p \ll 0,0001$. Переход от лихорадочного к олигоурическому периоду сопровождается достоверным ($p < 0,001$) подъемом Cys C с $2,0 \pm 1,3$ мг/л до $3,8 \pm 1,2$ мг/л при среднетяжелой форме, с $3,5 \pm 1,4$ мг/л до $10,5 \pm 1,8$ мг/л при тяжелой форме и с $5,3 \pm 1,7$ мг/л до $12,8 \pm 1,2$ мг/л при тяжелой с осложнениями форме [95]. В периоде полиурии концентрация Cys C составила $3,0 \pm 0,9$ мг/л, $6,0 \pm 1,5$ мг/л и $7,5 \pm 1,4$ мг/л при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах соответственно [94]. В период реконвалесценции еще более снижается и достигает для трех форм тяжести болезни $2,8 \pm 0,4$ мг/л, $3,3 \pm 0,6$ мг/л и $4,4 \pm 0,9$ мг/л, соответственно, все же значительно превышая уровень контрольной группы ($0,87 \pm 1,2$ мг/л) [95].

3.7 Анализ взаимосвязей гомоцистеина в крови как раннего маркера повреждения сосудистого эндотелия и острого повреждения почек при ГЛПС

3.7.1 Корреляционные связи между уровнем гомоцистеина и креатинина, между содержанием гомоцистеина и основных показателей гемостаза

Изменения значений рассматриваемых показателей (гомоцистеин, креатинин, АЧТВ, тромбоциты, фибриноген) в зависимости от периода заболевания включают в себе фазы подъема и спада. В этой связи представлял интерес анализ согласованности этих изменений. Данные об уровне каждого из пяти показателей в зависимости от периода болезни были подвергнуты факторному анализу по способу главных компонент».

Для среднетяжелой формы ГЛПС было выделено шесть факторов (скрытых переменных, влияющих на согласованность варьирования некоторых

наблюдаемых переменных), совместно определяющих 81% дисперсии исходных данных (Рисунок 12).

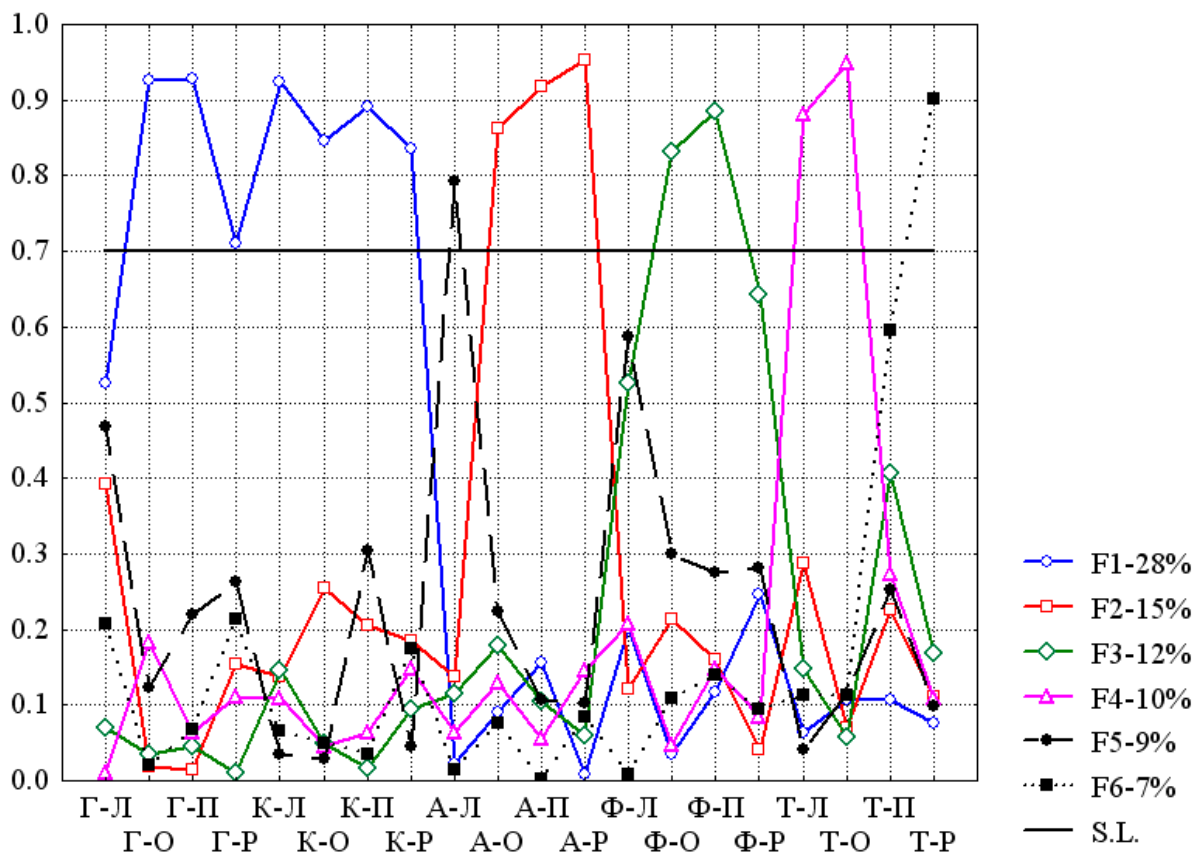


Рисунок 12 – Факторная структура стадийных изменений анализируемых параметров без лечения препаратом «Ангиовит» при среднетяжелой форме заболевания.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: Л – лихорадочный, О – олигоурический, П – полиурический, Р – реконвалесцентный (указаны через тире после аббревиатуры названия анализируемого вещества): Г – гомоцистеин, К – креатинин; А – АЧВТ, Ф – фибриноген, Т – тромбоциты. По оси ординат – факторные нагрузки (корреляции указанных параметров с осью скрытой переменной – фактора). F1 – F7 факторы с указанием доли (в %) описываемой ими вариации исходных данных. S.L. – уровень статистически значимых факторных нагрузок.

Вариации уровня ГЦ и креатинина (во всех периодах) имеют значимые нагрузки на один и тот же первый фактор, т.е. объясняются действием одной причины (корреляции между этими переменными от 0,75 до 0,92).

Второй фактор отражает согласованность вариаций АЧТВ при всех периодах, кроме лихорадочного, где варьирование АЧТВ детерминировано иной причиной – пятым фактором, который относится к числу т.н. «характерных», отражающих варьирование лишь одной переменной. Корреляции АЧТВ в лихорадочный период с прочими периодами не более 0,25, в то время как между ними самими – от 0,75 до 0,87.

Очень похожая ситуация имеет место в динамике изменения уровня фибриногена. В лихорадочном периоде варьирование уровня фибриногена в значительной степени (лишь на уровне близком к значимому) определяется той же причиной, что и уровня АЧТВ в этом же периоде. В следующих трех периодах варьирование уровня фибриногена определяется действием какой-то иной причины – третьим фактором.

Несколько иным образом обстоят дела с уровнем числа тромбоцитов, варьирование которого в лихорадочный и олигоурический период детерминировано четвертым фактором (корреляция этих значений 0,79), а в полиурический и, особенно, реконвалесцентный - шестым (корреляции с первыми двумя периодами 0,32 и 0,16).

Основной смысл результатов факторного анализа сводится к тому, что на начальных, промежуточных и завершающих стадиях болезни изменения уровня ГЦ, АЧТВ, фибриногена и числа тромбоцитов определяются совершенно разными, несвязанными друг с другом причинами. Единая во всех периодах болезни причина изменений действует только в отношении креатинина. Эта же причина влияет и на изменения содержания ГЦ, но начиная с олигоурического периода.

Определенные изменения зависимостей наблюдались при тяжелой форме ГЛПС (Рисунок 13). В данном случае было выделено пять факторов, совместно объясняющих 82% вариации исходных данных. Изменения содержания ГЦ и

креатинина при всех четырех периодах болезни детерминированы одним фактором, что является отражением существования между этими переменными жестких корреляций от 0,72 до 0,94. Следовательно, фазные изменения содержания ГЦ и креатинина при тяжелой форме заболевания имеют общий механизм.

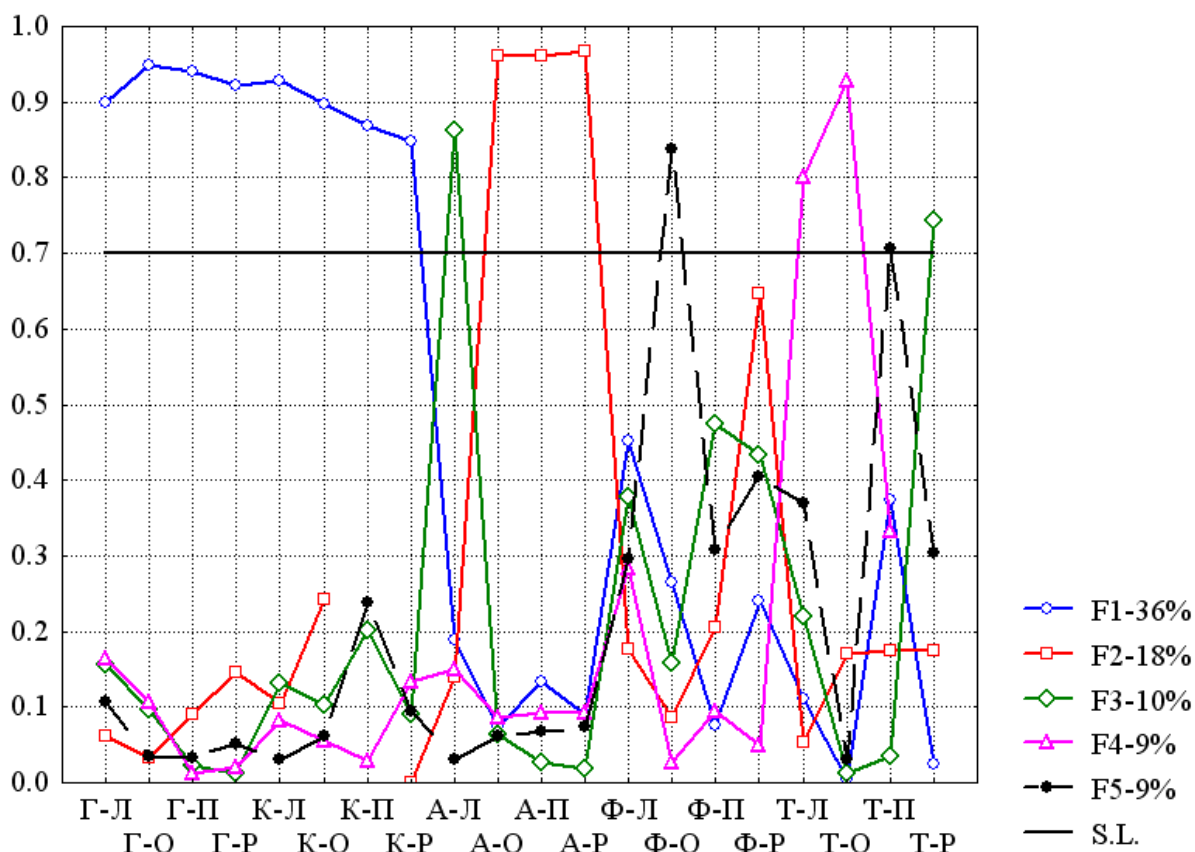


Рисунок 13 – Факторная структура стадийных изменений анализируемых параметров без лечения препаратом «Ангиовит» при тяжелой форме заболевания.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: Л – лихорадочный, О – олигоурический, П – полиурический, Р – реконвалесцентный (указаны через тире после аббревиатуры названия анализируемого вещества): Г – гомоцистеин, К – креатинин; А – АЧВТ, Ф – фибриноген, Т – тромбоциты. По оси ординат – факторные нагрузки (корреляции указанных параметров с осью скрытой переменной – фактора). F1 – F7 факторы с указанием доли (в %) описываемой ими вариации исходных данных. S.L. – уровень статистически значимых факторных нагрузок.

Для динамики изменений АЧТВ сохранилось выделение в один общий фактор (второй) значений АЧТВ в периоды олиго- и полиурии, а также в период реконвалесценции. Корреляции между этими переменными сильные— 0,98 – 0,99. Корреляция же с ними АЧТВ в лихорадочный период не выше 0,2. Следовательно, динамика изменений АЧТВ в периодах олиго- и полиурии и реконвалесценции детерминирована действием единого механизма, но в лихорадочный период АЧТВ обусловлено действием иного механизма, влияющего и на число тромбоцитов, причем в реконвалесцентный период.

Количество тромбоцитов в лихорадочный и олигоурический период за счет наличия жесткой корреляции (0,73) выделяется в самостоятельный общий (четвертый) фактор. Число тромбоцитов в полиурический период выделяется в общий фактор с уровнем фибриногена в олигоурическом периоде, за счет относительной слабой (0,44) корреляции между этими переменными. Таким образом, структура изменений числа тромбоцитов при тяжелой форме ГЛПС имеет весьма сложную по причинной природе структуру.

Такая же сложность и в структуре изменений уровня фибриногена. Этот показатель в периоде реконвалесценции имеет факторную нагрузку, близкую к значимой с АЧТВ в периодах от олигоурического до реконвалесцентного за счет довольно тесной корреляции ($r \sim 0,70$). В лихорадочном и полиурическом периоде уровень фибриногена относительно слабо связан с выделенными общими факторами.

Структура взаимосвязей изменений рассматриваемых показателей существенно изменяется при тяжелой с осложнениями форме ГЛПС: вариации всех анализируемых показателей на 96% описывались пятью общими факторами (рисунок 14), к которым принадлежат только уровни ГЦ и креатинина в лихорадочный, олигоурический и полиурический и реконвалесцентный периоды.

Вариации уровня креатинина жестко коррелируют с ГЦ ($r \sim 0,82 - 0,84$). Вариации значений АЧТВ в олиго- и полиурическом и реконвалесцентном периодах связаны с уровнем ГЦ в реконвалесцентном периоде. Это вызвано

жесткой зависимостью (корреляции 0,81 – 0,82) уровня ГЦ в этом периоде с АЧТВ в указанных трех периодах. Следовательно, возрастание или снижение значений АЧТВ, начиная с олигоурического периода сопровождается ростом или снижением уровня ГЦ в периоде реконвалесценции.

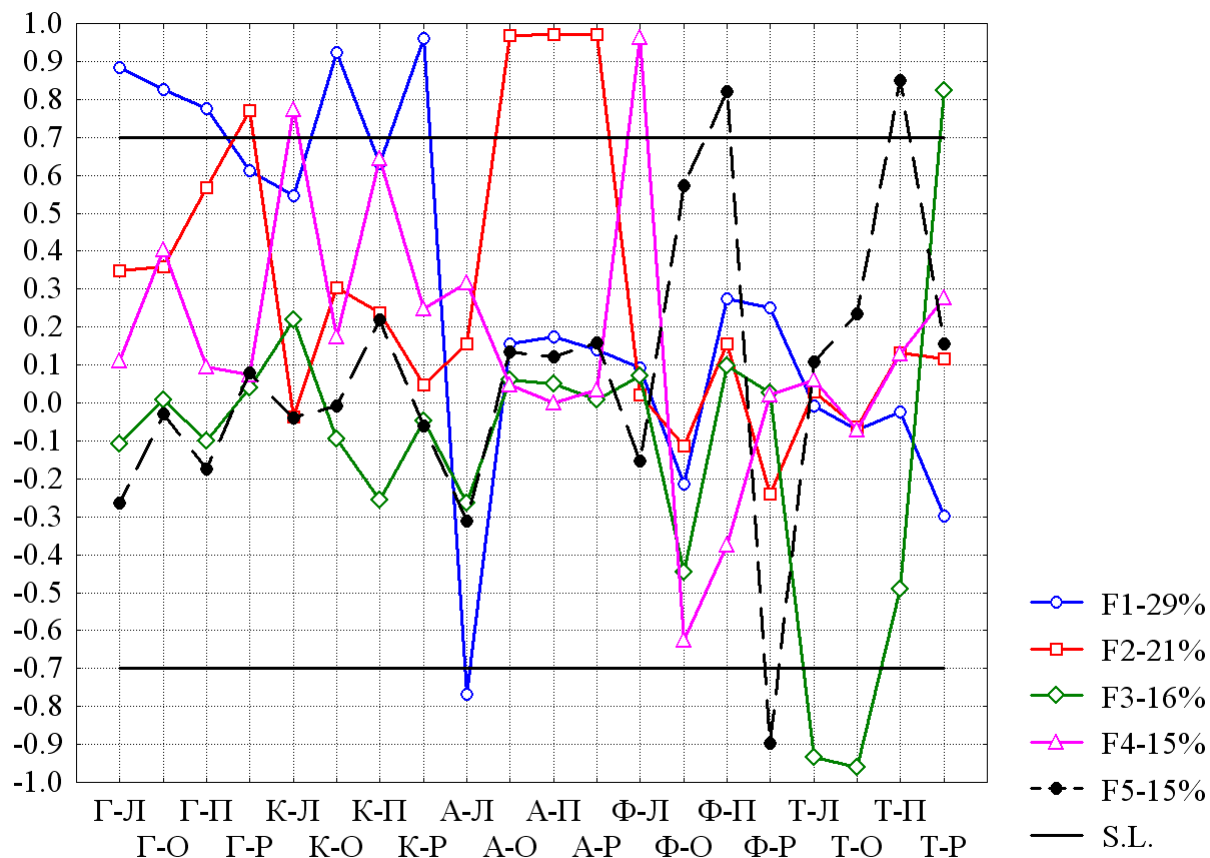


Рисунок 14 – Факторная структура стадийных изменений анализируемых параметров без лечения препаратом «Ангиовит» при осложненной форме заболевания.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: Л – лихорадочный, О – олигоурический, П – полиурический, Р – реконвалесцентный (указаны через тире после аббревиатуры названия анализируемого вещества): Г – гомоцистеин, К – креатинин; А – АЧТВ, Ф – фибриноген, Т – тромбоциты. По оси ординат – факторные нагрузки (корреляции указанных параметров с осью скрытой переменной – фактора). F1 – F7 факторы с указанием доли (в %) описываемой ими вариации исходных данных. S.L. – уровень статистически значимых факторных нагрузок.

Аналогично, нарастанию или снижению уровня фибриногена в лихорадочном периоде соответствует его снижение или нарастание в олигоурическом периоде. Число тромбоцитов в лихорадочном, олигоурическом и реконвалесцентном периодах было тесно связано ($r = 0,57 \div 0,95$ и $r = -0,62 \div -0,73$), рост или снижение числа тромбоцитов в первых двух периодах заболевания соответствует их снижению или росту в периоде реконвалесценции.

Таким образом, при тяжелой форме ГЛПС с осложнениями последовательные изменения всех пяти показателей зависят от разных независимых причин.

Резюме. Выявлена сильная корреляционная связь между ГЦ и креатинином при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах ГЛПС во все периоды, что свидетельствует о дисфункции почек уже в начальном периоде болезни. Между ГЦ и основными параметрами гемостаза (количество тромбоцитов, значения фибриногена и АЧТВ) корреляционные связи не обнаружены.

3.7.2 Корреляции между концентрацией гомоцистеина и тромбомодулина

Проведен факторный анализ по способу «главных компонент» по данным о последовательных изменениях рТМ и ГЦ в динамике болезни различной степени тяжести (рисунки 15, 16, 17).

При среднетяжелой форме стадийные изменения рТМ и ГЦ почти полностью (на 84%) оказались детерминированы тремя независимыми факторами, что является отражением существования системы тесных и очень тесных корреляций ($r=0,63 \div 0,92$) между уровнями содержания ГЦ в лихорадочном, олигоурическом, полиурическом и реконвалесцентном периодах заболевания. Также отмечалась достаточно тесная корреляция ($r=0,69 \div 0,81$) уровней рТМ в разные периоды заболевания, а также уровней рТМ и ГЦ ($r=0,63 \div 0,92$).

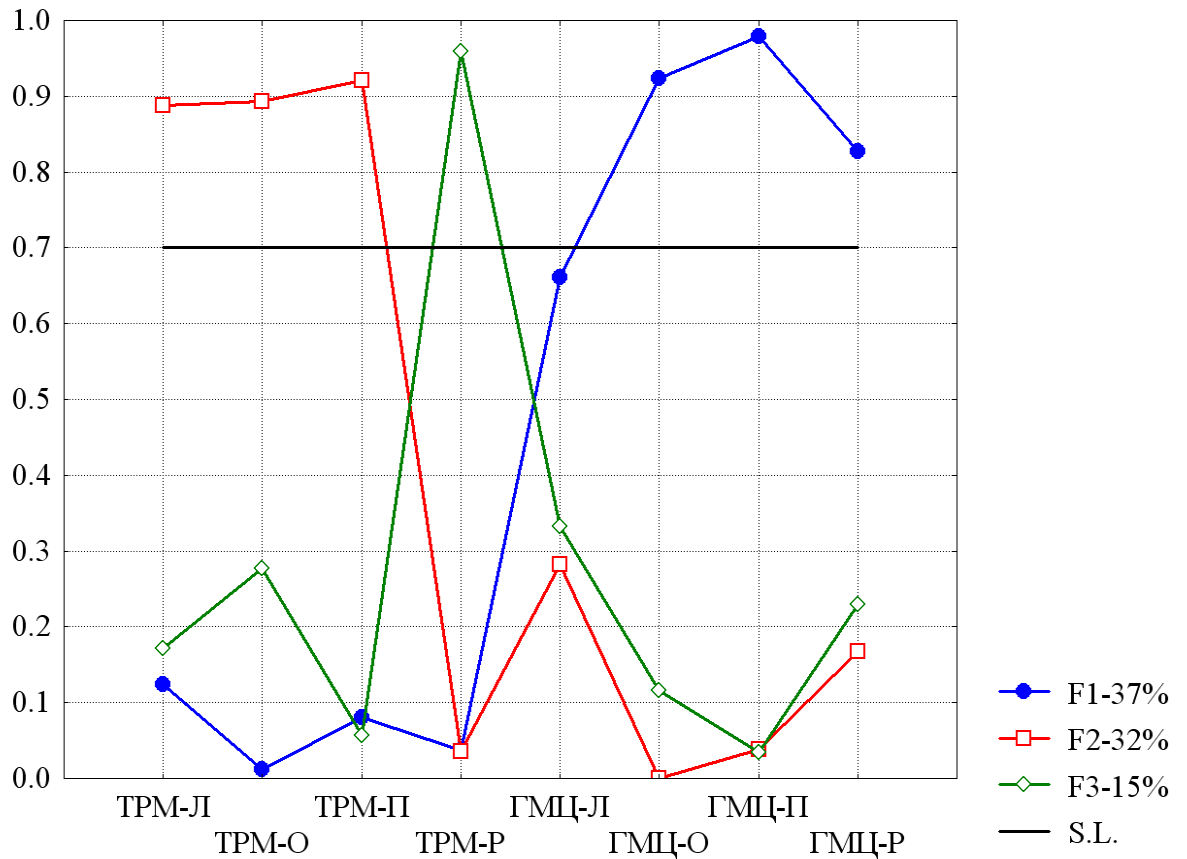


Рисунок 15 – Факторная структура стадийных изменений содержания тромбомодулина и гомоцистеина без лечения препаратом «Ангиовит» при среднетяжелой форме ГЛПС.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: Л – лихорадочный, О – олигоурический, П – полиурический, Р – реконвалесцентный. Указаны через тире после аббревиатуры названия анализируемого вещества): ТРМ – тромбомодулин, ГМЦ – гомоцистеин. По оси ординат – факторные нагрузки (корреляции указанных параметров с осью скрытой переменной – фактора). F1 – F3 факторы с указанием доли (в %) описываемой ими вариации исходных данных. S.L. – уровень статистически значимых факторных нагрузок.

При тяжелой форме было выделено два «общих» равноценных фактора, определяющих совместно 88% вариации данных. Первый фактор детерминирует

последовательные изменения уровня ГЦ во всех четырех периодах заболевания, что обусловлено наличием системы очень тесных корреляций ($r=0,88 \div 0,94$) между ними.

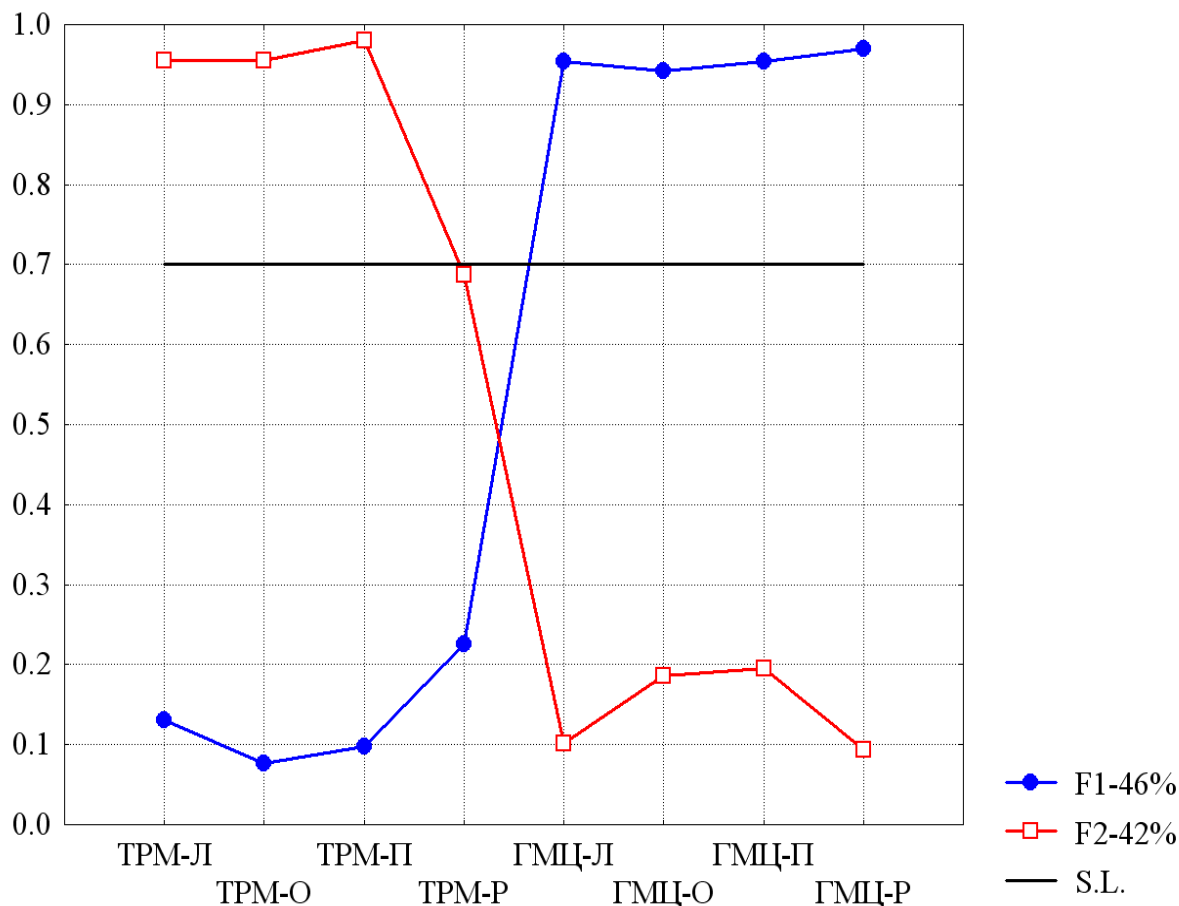


Рисунок 16 – Факторная структура стадийных изменений содержания тромбомодулина и гомоцистеина без лечения препаратом «Ангиовит» при тяжелой форме ГЛПС.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: Л – лихорадочный, О – олигоурический, П – полиурический, Р – реконвалесцентный. Указаны через тире после аббревиатуры названия анализируемого вещества): ТРМ – тромбомодулин, ГМЦ – гомоцистеин. По оси ординат – факторные нагрузки (корреляции указанных параметров с осью скрытой переменной – фактора). F1 – F3 факторы с указанием доли (в %) описываемой ими вариации исходных данных. S.L. – уровень статистически значимых факторных нагрузок.

Корреляции уровня рТМ при тяжелой форме ГЛПС в первых трех периодах болезни оказались очень сильными ($r=0,90 \div 0,97$), в то время как их связь с

периодом реконвалесценции была более слабой ($r=0,55 \div 0,60$), хотя и достаточно тесной для объединения всех трех переменных в один фактор.

Корреляции же между всеми последовательными значениями уровней рТМ и ГЦ при тяжелой форме ГЛПС были существенными: $r=0,88 \div 0,94$.

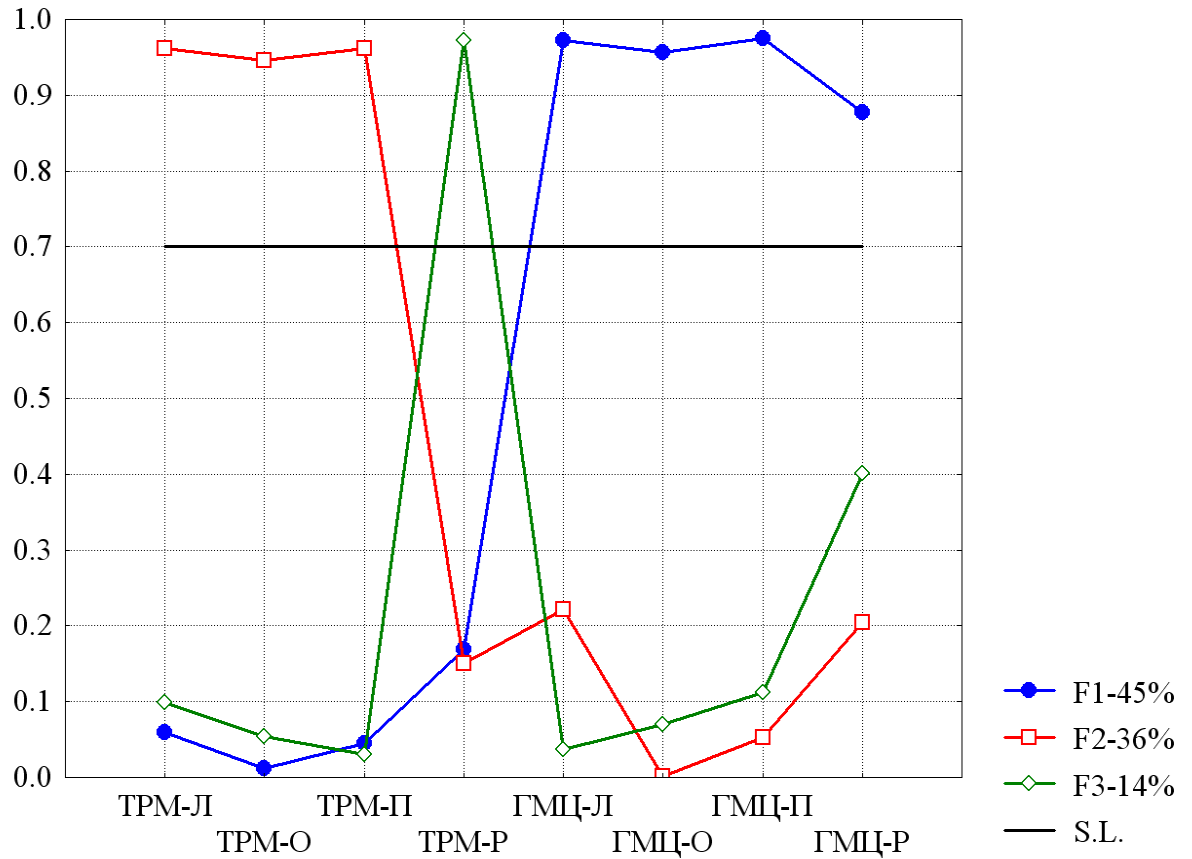


Рисунок 17 – Факторная структура стадийных изменений содержания тромбомодулина и гомоцистеина без лечения препаратом «Ангиовит» при осложненной форме ГЛПС.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: Л – лихорадочный, О – олигоурический, П – полиурический, Р – реконвалесцентный. Указаны через тире после аббревиатуры названия анализируемого вещества): ТРМ – тромбомодулин, ГМЦ – гомоцистеин. По оси ординат – факторные нагрузки (корреляции указанных параметров с осью скрытой переменной – фактора). F1 – F3 факторы с указанием доли (в %) описываемой ими вариации исходных данных. S.L. – уровень статистически значимых факторных нагрузок.

Для тяжелой с осложнениями формы ГЛПС было характерно наличие системы очень сильных корреляций ($r=0,90 \div 0,96$) между всеми последовательными уровнями содержания ГЦ. В то же время уровни рТМ в лихорадочном, олигоурическом, полиурическом и реконвалесцентном периодах заболевания детерминированы действием одного и того же общего фактора, что является отражением наличия между ними системы сильных корреляций ($r=0,86 \div 0,91$). Последовательные изменения уровня рТМ и ГЦ оказались зависимыми: корреляция между любыми их сочетаниями в различные периоды заболевания была существенной: $r=0,90 \div 0,96$.

Резюме. Таким образом, установлена прямая корреляционная связь между уровнем ГЦ и рТМ, что говорит о роли ГЦ как маркера эндотелиальной дисфункции.

3.7.3 Взаимосвязи между уровнем гомоцистеина и цистатина С

Также факторному анализу по способу «главных компонент» были подвергнуты и данные о последовательных изменениях уровня Cys С и ГЦ в динамике болезни различной степени тяжести (рисунки 18, 19, 20).

При среднетяжелой форме стадийные изменений Cys С и ГЦ почти полностью (на 81%) процента оказались детерминированы тремя независимыми факторами, но основная доля вариации последовательных изменений этих показателей обусловлена двумя первыми «общими», практически равноценными факторами.

Первый фактор детерминирует вариации уровня ГЦ во всех периодах заболевания. Это является отражением существования системы тесных и очень тесных корреляций ($r=0,62 \div 0,90$). Второй фактор отражает достаточно тесную корреляцию ($r=0,66 \div 0,80$) уровней содержания Cys С в лихорадочный, олигоурический и полиурический периодах заболевания. Последовательные изменения уровня Cys С и ГЦ оказались зависимыми: корреляция между любыми их сочетаниями на разных стадиях заболевания была существенной: $r=0,68 \div 0,91$.

При тяжелой форме было выделено два «общих» равнозначных фактора, детерминирующих совместно 85% вариации данных.

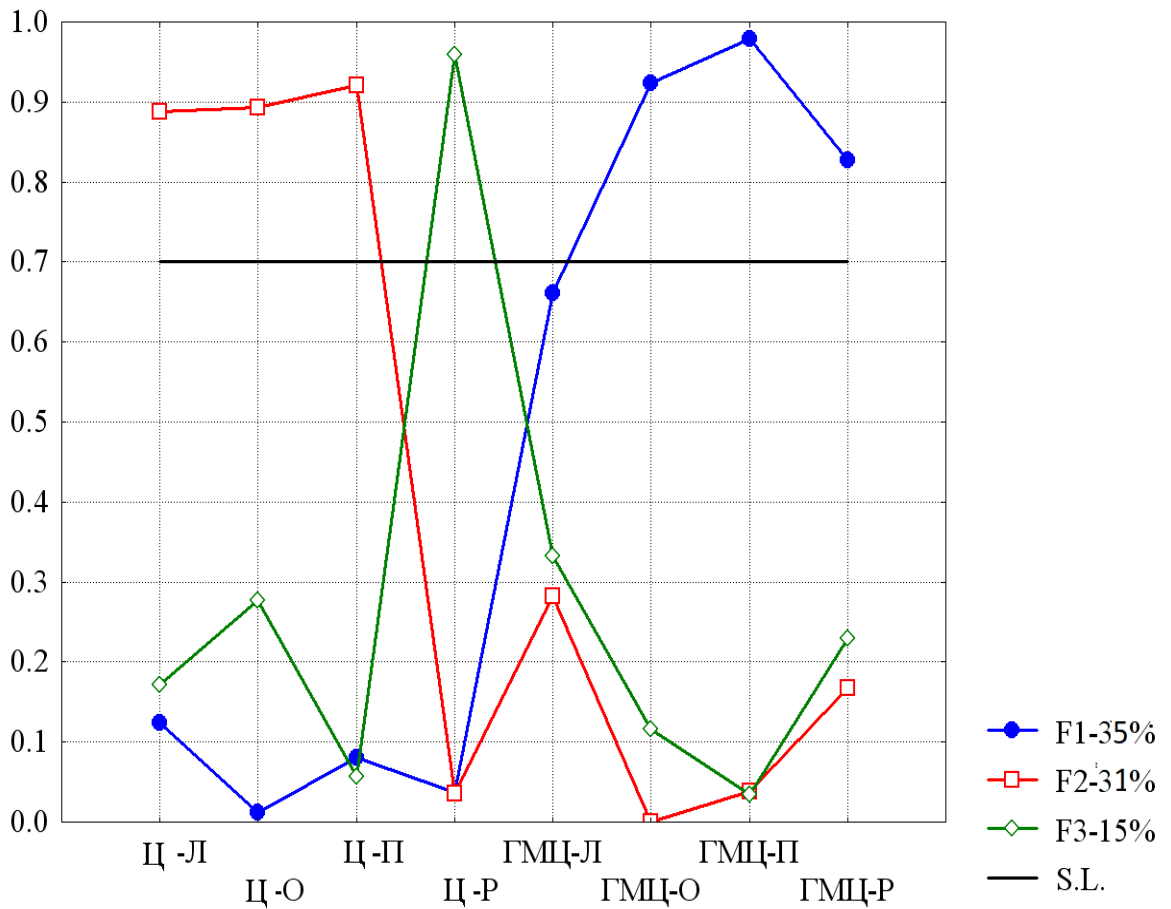


Рисунок 18 – Факторная структура стадийных изменений содержания цистатина С и гомоцистеина без лечения препаратом «Ангиовит» при среднетяжелой форме ГЛПС.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: Л – лихорадочный, О – олигоурический, П – полиурический, Р – реконвалесцентный. Указаны через тире после аббревиатуры названия анализируемого вещества: Ц – цистатин С, ГМЦ – гомоцистеин. По оси ординат – факторные нагрузки (корреляции указанных параметров с осью скрытой переменной – фактора). F1 – F3 факторы с указанием доли (в %) описываемой ими вариации исходных данных. S.L. – уровень статистически значимых факторных нагрузок.

Первый фактор при тяжелой форме ГЛПС определяет последовательные изменения уровня ГЦ при всех четырех периодах из-за наличия тесных взаимосвязей между ними ($r=0,86 \div 0,93$).

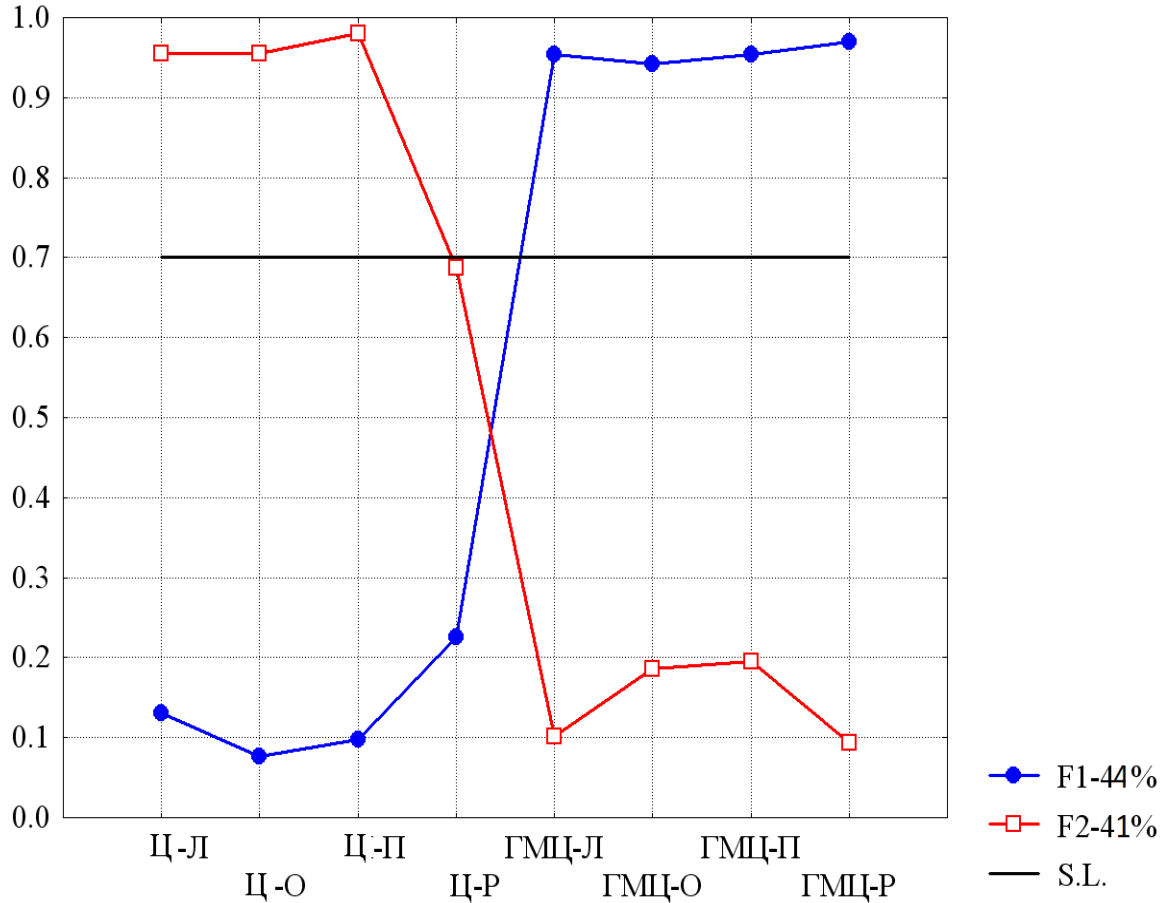


Рисунок 19 – Факторная структура стадийных изменений содержания цистатина С и гомоцистеина без лечения препаратом «Ангиовит» при тяжелой форме ГЛПС.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: Л – лихорадочный, О – олигоурический, П – полиурический, Р – реконвалесцентный. Указаны через тире после аббревиатуры названия анализируемого вещества: Ц – цистатин С, ГМЦ – гомоцистеин. По оси ординат – факторные нагрузки (корреляции указанных параметров с осью скрытой переменной – фактора). F1 – F3 факторы с указанием доли (в %) описываемой ими вариации исходных данных. S.L. – уровень статистически значимых факторных нагрузок.

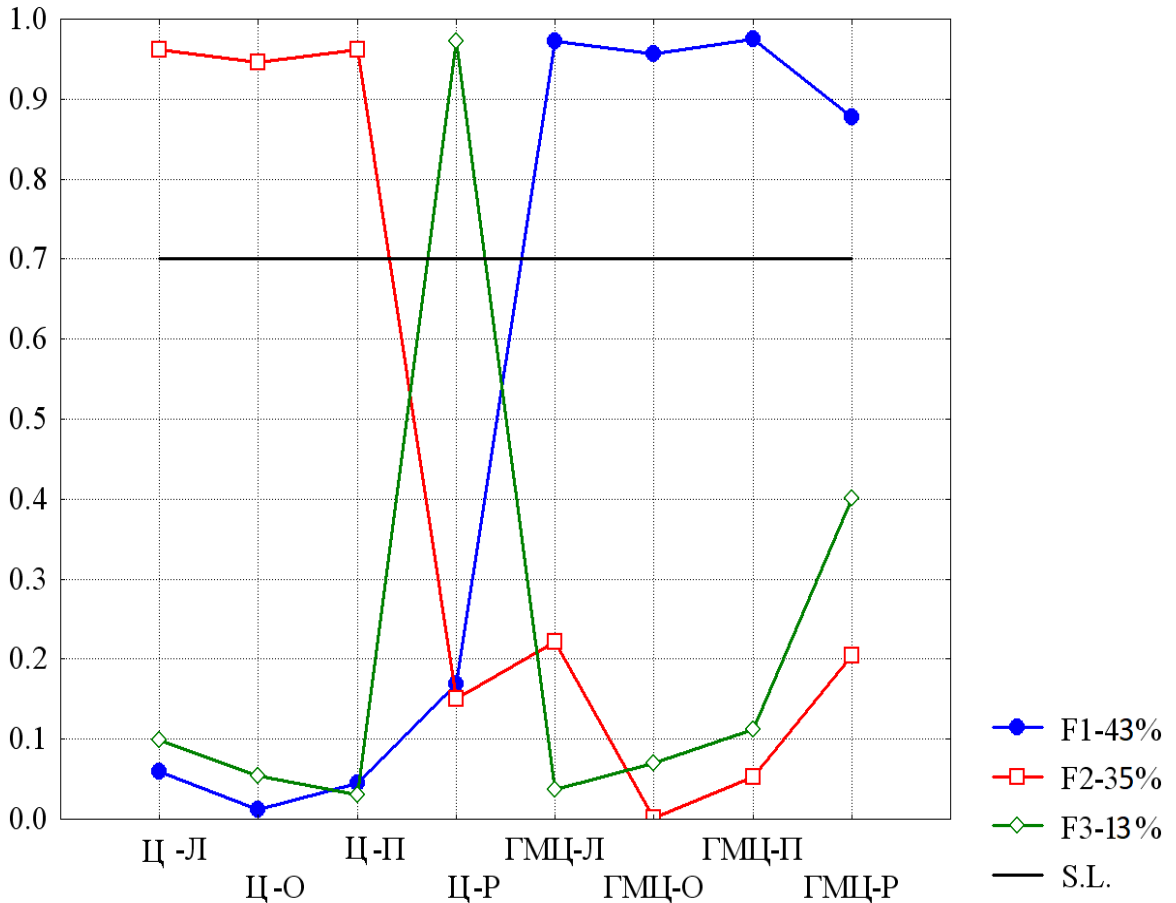


Рисунок 20 – Факторная структура стадийных изменений содержания цистатина С и гомоцистеина без лечения препаратом «Ангиовитом» при осложненной форме ГЛПС.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: Л – лихорадочный, О – олигоурический, П – полиурический, Р – реконвалесцентный. Указаны через тире после аббревиатуры названия анализируемого вещества): Ц – цистатин С, ГМЦ – гомоцистеин. По оси ординат – факторные нагрузки (корреляции указанных параметров с осью скрытой переменной – фактора). F1 – F3 факторы с указанием доли (в %) описываемой ими вариации исходных данных. S.L. – уровень статистически значимых факторных нагрузок.

Отмечены сильные корреляции при тяжелой форме ГЛПС между уровнями Cys С в первых трех периодах ГЛПС ($r=0,91 \div 0,96$), однако, связь с реконвалесцентным периодом болезни была более слабой ($r=0,53 \div 0,61$), но тесной для объединения всех трех переменных в один фактор. Корреляционные

связи между всеми последовательными значениями уровней Cys C и ГЦ были существенными: $r=0,86 \div 0,93$.

При тяжелой с осложнениями форме ГЛПС отмечались сильные корреляционные связи ($r=0,91 \div 0,94$) между всеми последовательными уровнями содержания ГЦ. Уровни Cys C во все периоды заболевания обусловлены действием одного общего фактора ($r=0,83 \div 0,90$). Последовательные изменения уровня Cys C и ГЦ оказались зависимыми: корреляционная связь между любыми их сочетаниями в различные периоды ГЛПС была существенной ($r=0,91 \div 0,94$).

Резюме. Таким образом, нами обнаружена тесная корреляционная связь между ГЦ и Cys C, что свидетельствует о значении ГЦ не только как маркера эндотелиальной дисфункции, но и как маркера ОПП.

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «АНГИОВИТ» В КОМПЛЕКСНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГЛПС

4.1 Влияние препарата «Ангиовит» на клиническое течение болезни

Нами проводилась оценка длительности течения периодов заболевания ГЛПС на фоне применения лекарственного средства «Ангиовит».

Было проведено сравнение длительности течения периодов заболевания в группе с использованием общепринятой базисной терапии и в группе с применением препарата «Ангиовит». Сравнение осуществлялось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнение осуществлялось для каждой формы тяжести заболевания.

Проведенный анализ показал, что при всех формах тяжести заболевания статистически значимые различия в длительности течения периодов имеет место только для олигоурического периода.

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) [93]. 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) [93]. 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: $Z=2,9$, $p<0,004$.

В лихорадочный, полиурический и реконвалесцентный периоды заболевания ГЛПС границы вариации длительности течения этих периодов в обеих группах практически перекрывались, а уровень значимости различий варьировал от $p>0,38$ до $p>0,92$.

Резюме. Таким образом, на фоне применения лекарственного препарата «Ангиовит» наблюдается заметное и статистически достоверное снижение продолжительности олигоурического периода при ГЛПС различной степени тяжести.

4.2 Корректирующее действие препарата «Ангиовит» на уровень маркеров повреждения эндотелия сосудов и почек при ГЛПС в динамике болезни при различной степени тяжести

4.2.1 Влияние препарата «Ангиовит» на содержание гомоцистеина

Рассмотрим изменения уровня ГЦ при ГЛПС на фоне применения лекарственного препарата «Ангиовит».

Анализ изменения содержания ГЦ по периодам заболевания при различной тяжести ГЛПС показал: влияние на содержание ГЦ оказывал фактор период заболевания ($\eta^2=70\%$, $F=1840$, $p\ll 0,0001$). Фактор тяжесть заболевания и сочетанное влияние обоих факторов влияли слабее ($\eta^2=16\%$, $F=622$, $p\ll 0,0001$ и $\eta^2=12\%$, $F=164$, $p\ll 0,0001$). Содержание ГЦ последовательно и статистически значимо снижалось от лихорадочного к реконвалесцентному периоду (рисунок 21). Зависимость уровня ГЦ от периода и тяжести ГЛПС составила 75%.

В лихорадочный период средний уровень ГЦ составил $36,7 \pm 2,3$ мкмоль/л, $25,0 \pm 1,8$ мкмоль/л и $19,1 \pm 1,0$ мкмоль/л при тяжелой с осложнениями, тяжелой и среднетяжелой формы тяжести ГЛПС соответственно. В следующих периодах

болезни средний уровень ГЦ последовательно снижался и в период реконвалесценции практически совпадал: $10,2 \pm 0,5$ мкмоль/л, $10,1 \pm 0,8$ мкмоль/л и $10,1 \pm 1,1$ мкмоль/л при тяжелой с осложнениями, тяжелой и среднетяжелой формах тяжести ГЛПС ($\beta > 0,97$) [95].

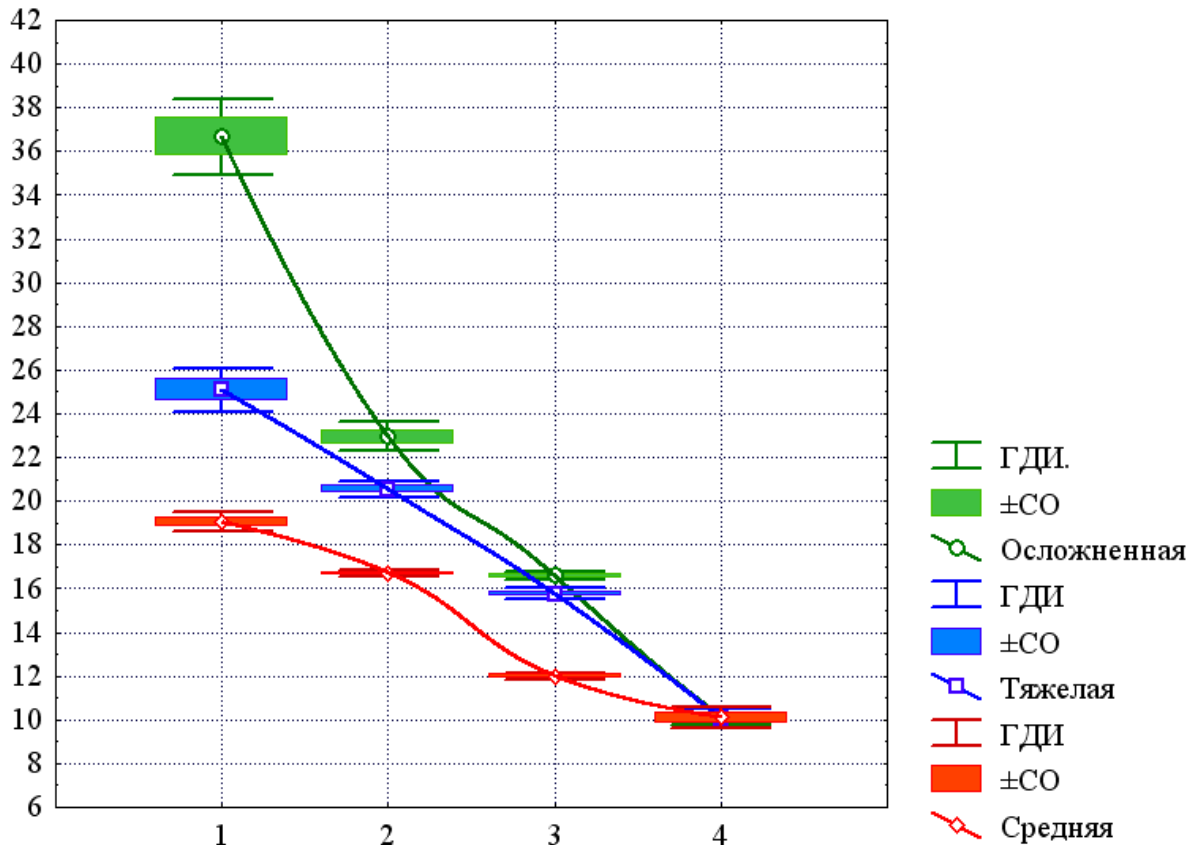


Рисунок 21 – Средний уровень гомоцистеина при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды на фоне лечения препаратом «Ангиовит».

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.

В реконвалесцентный период средний уровень ГЦ без учета формы тяжести заболевания составлял $10,1 \pm 0,9$ мкмоль/л ($p < 0,002$). 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).

Следовательно, в группе с применением лекарственного препарата «Ангиовит» содержание ГЦ последовательно нормализуется, а в периоде реконвалесценции практически сближается с группой контроля.

В подтверждение сказанного, рассмотрим клинический пример:

Больной С., 22 лет, история болезни №12194, находился на лечении в 10 диагностическом отделении ИКБ № 4 г. Уфы с 10 сентября по 3 октября 2014 года. Клинический диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжёлая форма. Диагноз верифицирован методом МФА 1:256 – 1:1024.

Поступил на 3-й день заболевания с жалобами на температуру до 39°C , головную боль тошноту, рвоту, ухудшение зрения, боли в пояснице, жидкий стул. Заболевание началась остро - с повышения температуры тела до $38,7^{\circ}\text{C}$, головной боли, ломоты в теле. На 3-й день присоединились боли в поясничной области, ухудшение зрения, тошнота, однократная рвота, кровотечение из носа однократно, жидкий стул до 2–3 раз в день.

Из эпиданамнеза было известно, что за 3 недели до болезни выезжал с друзьями на шашлыки в Чишминский район.

Объективно при поступлении (12.09.14 – 3-й день болезни): состояние тяжёлое. Отмечается гиперемия кожи лица, грудной клетки. Кровоизлияния в склеры обоих глаз. В области подмышечных впадин, груди определяется мелкоточечная геморрагическая сыпь. В легких жесткое дыхание, хрипов нет, ЧД 20 в мин. АД 100/70 мм рт. ст., пульс 80 ударов в минуту. Живот мягкий, чувствителен в проекции почек. Симптом поколачивания резко положительный с обеих сторон. ОАК: СОЭ – 3 мм/ч, лейкоциты – $3,8 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты – $5,3 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин – 176 г/л; тромбоциты – $70 \times 10^9/\text{л}$. ОАМ: удельный вес мочи – 1020; белок – 1,14 г/л; эритроциты – 5–8 в поле зрения, цилиндры гиалиновые – 4–5 в поле зрения. Мочевина – 11,4 ммоль/л, креатинин – 163 мкмоль/л. Суточный диурез – 1300 мл. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови составила 27,8 мкмоль/л.

Проводилась инфузионная терапия (10 % раствор глюкозы, трисоль, раствор натрия гидрокарбоната), ангиопротекторы (дицинон), симптоматическая терапия. Помимо общепринятой терапии, был назначен препарат «Ангиовит» с первого дня поступления пациента в стационар (3-й день болезни) по 1 таблетке 2 раза в день в течение 14 дней.

16.09.14 (7 день болезни) состояние пациента остается тяжелым. АД 130/70 мм рт. ст., пульс – 60 уд/мин. Суточный диурез – 380 мл. ОАК: СОЭ – 23 мм/ч, лейкоциты – $8,1 \times 10^9$ /л; эритроциты – $4,75 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 130 г/л; тромбоциты – 110×10^9 /л. ОАМ: удельный вес мочи – мало мочи; белок – 6,5 г/л; лейкоциты – 1–2 в поле зрения; эритроциты – в большом количестве, цилиндры гиалиновые – 8–10 в поле зрения. Мочевина – 28,7 ммоль/л; креатинин – 720 мкмоль/л.

22.09.14 (13 день болезни) состояние пациента среднетяжелое, отмечает значительное улучшение самочувствия, сохраняется слабость, болевой синдром купирован, жажда небольшая. Температура тела – 36,6°С. АД 120/80 мм рт. ст., пульс – 72 ударов в минуту. Суточный диурез – 3000 мл. ОАК: СОЭ – 25 мм/ч, лейкоциты – $9,4 \times 10^9$ /л; эритроциты – $4,3 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 134 г/л; тромбоциты – 170×10^9 /л. ОАМ: удельный вес мочи – 1002; белок – отрицательный; лейкоциты 0–1 в поле зрения. Мочевина – 18,1 ммоль/л; креатинин – 320 мкмоль/л.

1.10.14 (22 день болезни) состояние пациента относительно удовлетворительное. Жалоб активно не предъявляет. Температура тела – 36,4°С. АД 120/70 мм рт. ст., пульс – 74 ударов в минуту. Суточный диурез – 1500 мл. ОАК: СОЭ – 15 мм/ч, лейкоциты – $8,2 \times 10^9$ /л; эритроциты – $4,05 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 138 г/л; тромбоциты – 264×10^9 /л. ОАМ: удельный вес мочи – 1010; белок – отрицательный. Мочевина – 7,0 ммоль/л; креатинин – 88 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови составила 10,2 мкмоль/л.

Как видно из приведенного наблюдения, назначение лекарственного препарата «Ангиовит» в комплексном лечении ГЛПС оказало положительное влияние на клиническое течение заболевания и на показатели концентрации ГЦ.

4.2.2 Влияние препарата «Ангиовит» на концентрацию тромбомодулина

При использовании препарата «Ангиовит» анализ изменения содержания рТМ (рисунок 22) по периодам заболевания при различной формы тяжести ГЛПС показал: влияние фактора периода заболевания ($\eta^2=70\%$, $F=1840$, $p<<0,0001$). Фактор тяжести заболевания и сочетанное влияние обоих факторов влияли многократно слабее ($\eta^2=16\%$, $F=622$, $p<<0,0001$ и $\eta^2=12\%$, $F=164$, $p<<0,0001$).

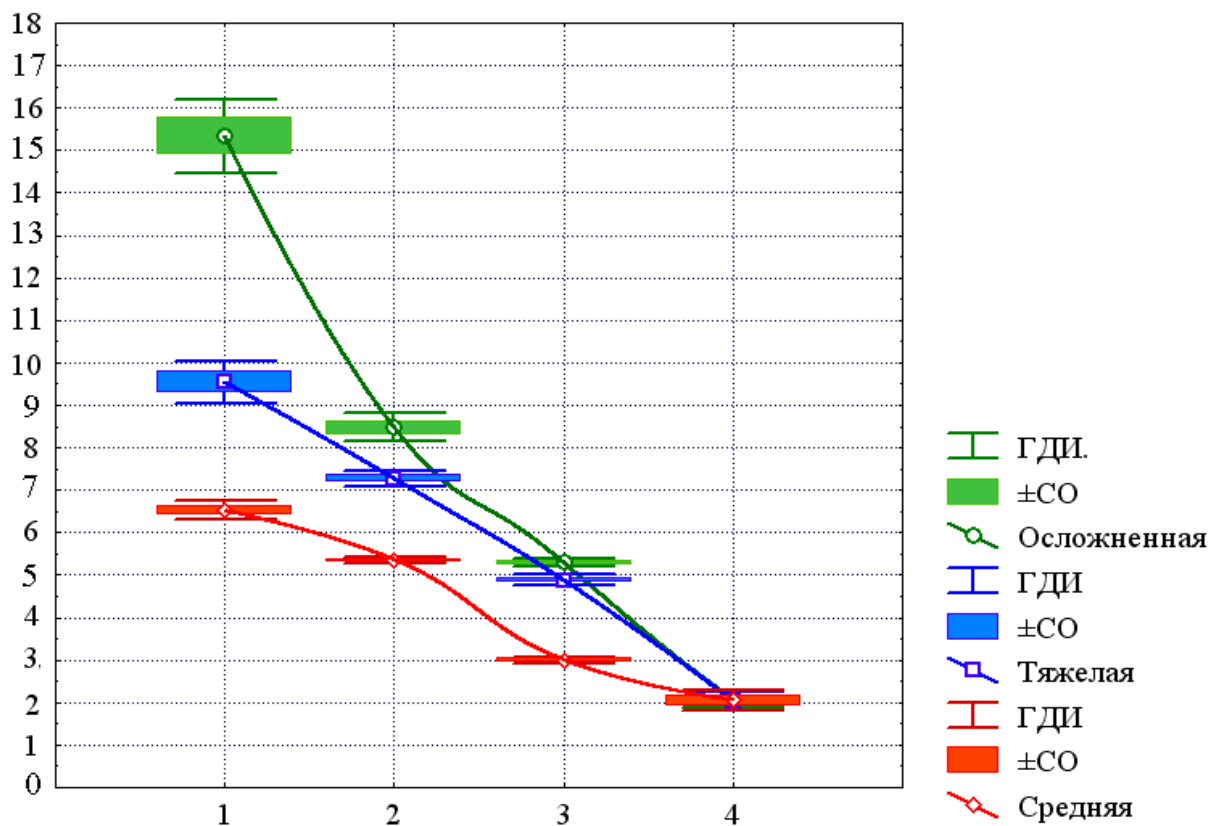


Рисунок 22 – Средний уровень тромбомодулина при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды на фоне лечения препаратом «Ангиовит».

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

В лихорадочный период средний уровень рТМ составил $5,4 \pm 0,3$ нг/мл, $11,0 \pm 1,8$ нг/мл и $13,1 \pm 1,2$ нг/мл при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах тяжести ГЛПС соответственно. В следующих периодах заболевания средний уровень рТМ последовательно снижался, и в периоде реконвалесценции составлял $1,8 \pm 0,11$ нг/мл, $2,0 \pm 0,13$ нг/мл и $2,1 \pm 0,63$ нг/мл при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формами ГЛПС ($p < 0,0001$) [94]. Эти значения немного приближаются к группе контроля (концентрация рТМ в группе контроля $1,1 \pm 1,2$ нг/мл). Следовательно, в группе с применением препарата «Ангиовит» содержание рТМ последовательно нормализуется, а в реконвалесцентном периоде практически сближается с контрольной группой.

Таким образом, на фоне применения препарата «Ангиовит» отмечается статистически значимое снижение рТМ.

4.2.3 Влияние препарата «Ангиовит» на уровень цистатина С

На фоне применения препарата «Ангиовит» анализ изменения содержания Cys C по периодам заболевания при различной формы тяжести ГЛПС показал следующее: влияние на содержание Cys C оказывал фактор период заболевания ($\eta^2=70\%$, $F=1840$, $p < < 0,0001$). Фактор тяжести заболевания и сочетанное влияние обоих факторов влияли слабее ($\eta^2=16\%$, $F=622$, $p < < 0,0001$ и $\eta^2=12\%$, $F=164$, $p < < 0,0001$).

На рисунке 23 представлено содержание Cys C, которое статистически значимо снижалось от лихорадочного периода к реконвалесцентному. В лихорадочный период средний уровень Cys C составил $2,2 \pm 0,7$ мг/л, $3,4 \pm 1,2$ мг/л и $5,2 \pm 1,4$ мг/л при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах ГЛПС соответственно. В следующих периодах средний уровень Cys C ($p < 0,0001$) последовательно снижался (в периоде реконвалесценции: $1,9 \pm 0,51$ мг/л, $2,0 \pm 0,33$ мг/л и $2,2 \pm 0,71$ мг/л при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с

осложнениями формами заболевания) и несколько приближался к контрольной группе (концентрации Cys C в группе контроля $0,87 \pm 1,2$ мг/л) [94].

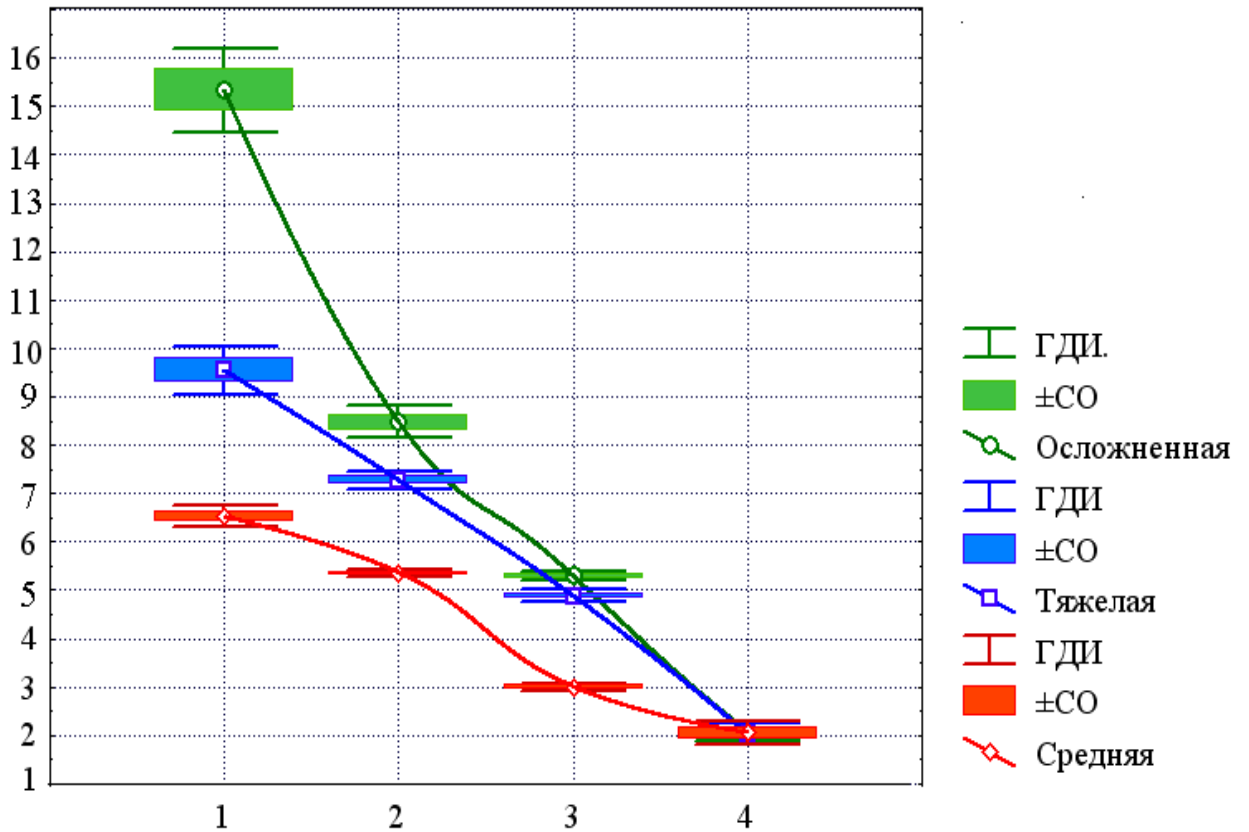


Рисунок 23 – Средний уровень цистатина С при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды на фоне лечения препаратом «Ангиовит».

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

Следовательно, в группе с применением препарата «Ангиовит» содержание цистатина С последовательно нормализуется, а в периоде реконвалесценции почти сближается с контрольной группой.

4.3 Корректирующее действие препарата «Ангиовит» на содержание креатинина при ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания

На фоне применения препарата «Ангиовит» последовательные изменения содержания креатинина наиболее сильное влияние на содержание креатинина оказывали фактор тяжести заболевания и фактор периода заболевания: $\eta^2=52\%$, $F=789$, $p \ll 0,0001$ и $\eta^2=33\%$, $F=748$, $p \ll 0,0001$ соответственно (рисунок 24).

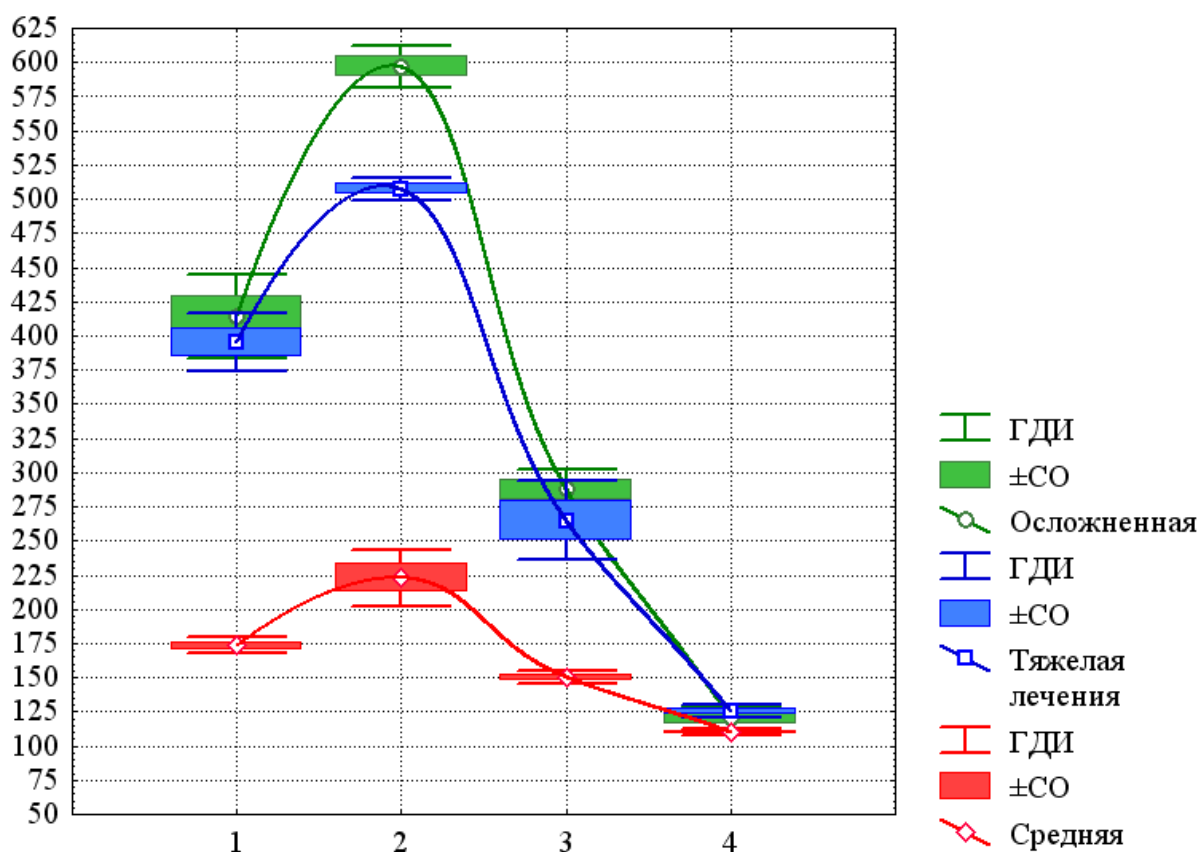


Рисунок 24 – Средний уровень креатинина при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды на фоне лечения препаратом «Ангиовит».

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

Совместное действие обоих факторов оказалось слабее ($\eta^2=15\%$, $F=133$, $p \ll 0,0001$). В лихорадочный период средний уровень креатинина при тяжелой с осложнениями и тяжелой форме ГЛПС был близок ($414 \pm 41,7$ мкмоль/л и $395,3 \pm 37$ мкмоль/л соответственно), значимо не различался ($p > 0,17$) и был выше, чем при среднетяжелой форме болезни ($173,5 \pm 14,4$ мкмоль/л) [93]. Различия были на пике подъема среднего уровня креатинина в олигоурический период. На фазе снижения (полиурический период) средние уровни креатинина сближались при тяжелой с осложнениями и тяжелой форме болезни, а в периоде реконвалесценции сближались при всех трех формах тяжести ГЛПС. Для тяжелой с осложнениями и тяжелой формы средние уровни креатинина составили $120,7 \pm 11,3$ мкмоль/л и $125,7 \pm 8,8$ мкмоль/л соответственно, и значимо не различались ($p > 0,19$). При среднетяжелой форме уровень креатинина ($110 \pm 5,9$ мкмоль/л; $p < 0,01$) был ниже группы контроля $75,4 \pm 6,7$ мкмоль/л [93].

Следовательно, для содержания креатинина в данном случае можно говорить лишь о тенденции к его нормализации.

4.4 Корректирующее действие препарата «Ангиовит» на основные показатели гемостаза при ГЛПС в динамике болезни в зависимости от степени тяжести

На фоне применения препарата «Ангиовит» подавляющее влияние на АЧТВ оказывал лишь фактор периода заболевания – $\eta^2=88\%$, $F=6933$, $p \ll 0,0001$ (рисунок 25). Влияние фактора тяжести течения заболевания и сочетанное влияние обоих факторов оказалось значимым, но практически несущественным: $\eta^2=6\%$, $F=579$, $p \ll 0,0001$ и $\eta^2=2\%$, $F=225$, $p \ll 0,0001$ соответственно.

В лихорадочный период средние значения АЧТВ при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах ГЛПС, значимо различались, но были близки: $25,4 \pm 0,4$ сек., $27,9 \pm 0,8$ сек. и $26,7 \pm 0,3$ сек. соответственно.

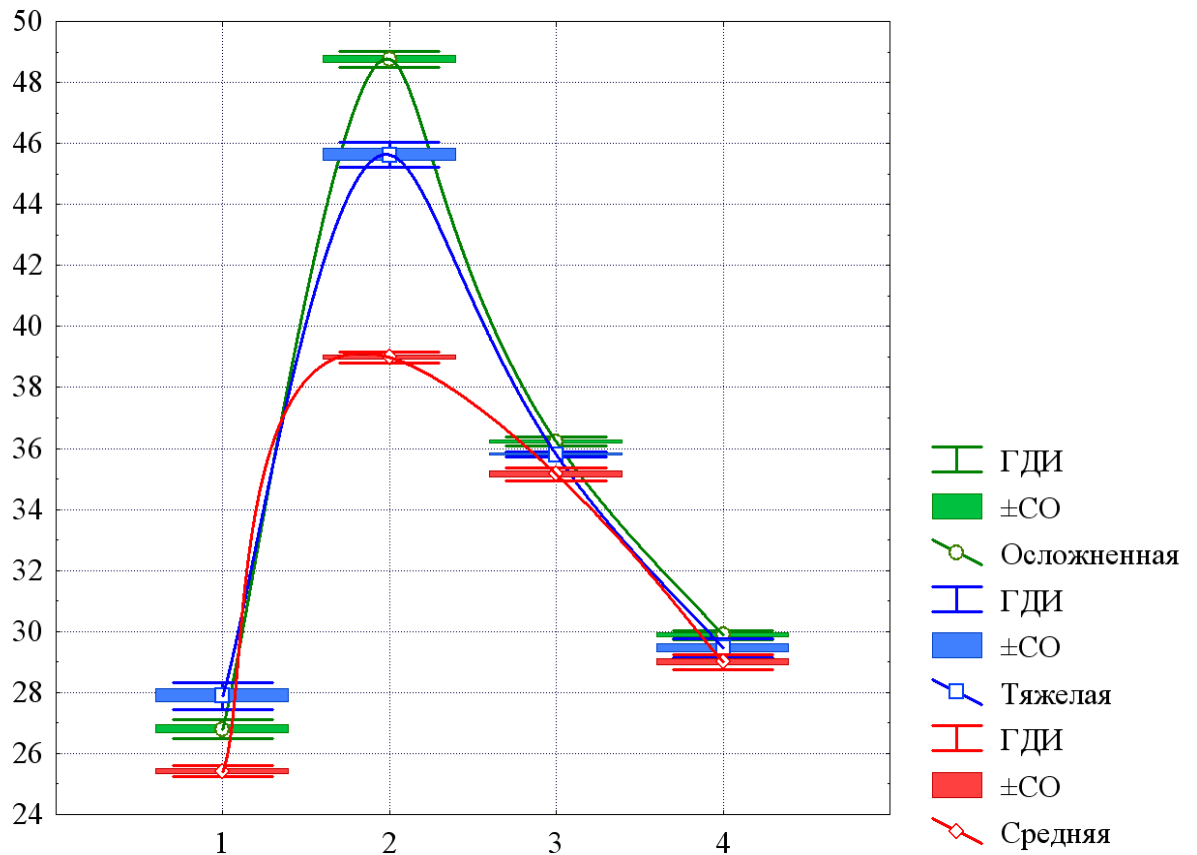


Рисунок 25 – Средние значения АЧТВ при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды на фоне лечения препаратом «Ангиовит».

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

В олигоурическом периоде средние значения АЧТВ при всех трех формах болезни возрастали: $39,0 \pm 0,4$ сек., $45,6 \pm 0,7$ сек. и $48,8 \pm 0,3$ сек. соответственно. В полиурический период средние значения АЧТВ при тяжелой с осложнениями и тяжелой форме почти совпадали ($36,2 \pm 0,2$ сек. и $35,8 \pm 0,2$ сек. соответственно) и значимо не различались ($p > 0,05$).

При среднетяжелой форме ГЛПС АЧТВ значимо составило $35,2 \pm 0,5$ сек. В реконвалесцентном периоде средние уровни АЧТВ при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах болезни приближались к значениям в лихорадочном периоде ($29,0 \pm 0,6$ сек., $29,4 \pm 0,5$ сек. и $29,8 \pm 0,2$ сек. соответственно) [95]. При тяжелой и тяжелой с осложнениями формах ГЛПС АЧТВ, как и в полиурическом периоде, значимо не различаются ($p > 0,13$) и совпадают с группой контроля ($30,7 \pm 2,13$ сек.), а при тяжелой форме с осложнениями значимо от него не отличаются ($p > 0,26$).

На количество тромбоцитов при ГЛПС с использованием препарата «Ангиовит» (рисунок 26) превалирующее влияние оказывал фактор периода заболевания: $\eta^2=72\%$, $F=327$, $p \ll 0,0001$. Влияние фактора тяжести болезни и сочетанное влияние обоих факторов оказалось значимым, но также практически малосущественным: $\eta^2=14\%$, $F=98$, $p \ll 0,0001$ и $\eta^2=4\%$, $F=8,2$, $p \ll 0,0001$ соответственно [93]. В лихорадочной и олигоурической периоды болезни количество тромбоцитов при всех трех формах тяжести ГЛПС практически не изменялось, но значимо различалось при тяжелой и осложненной форме, и (в полтора-два раза) выше при среднетяжелой. Полиурический период характеризовался ростом числа тромбоцитов. В периоде реконвалесценции среднее число тромбоцитов при среднетяжелой составило $282 \pm 26,9 \times 10^9/\text{л}$, а при тяжелой и тяжелой с осложнениями формах $263,3 \pm 33,8 \times 10^9/\text{л}$ и $225,3 \pm 14,1 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. В реконвалесцентный период при тяжелой форме тяжести ГЛПС среднее число тромбоцитов оказалось близко к группе контроля ($250 \pm 45,3 \times 10^9/\text{л}$) и значимо от него не отличалось ($p > 0,39$).

При тяжелой с осложнениями форме разница с нормативным уровнем оказалась более выраженной, но также незначимой ($p > 0,07$). При среднетяжелой форме тяжести течения заболевания средний уровень числа тромбоцитов даже значимо более высоким ($p < 0,01$), чем в норме.

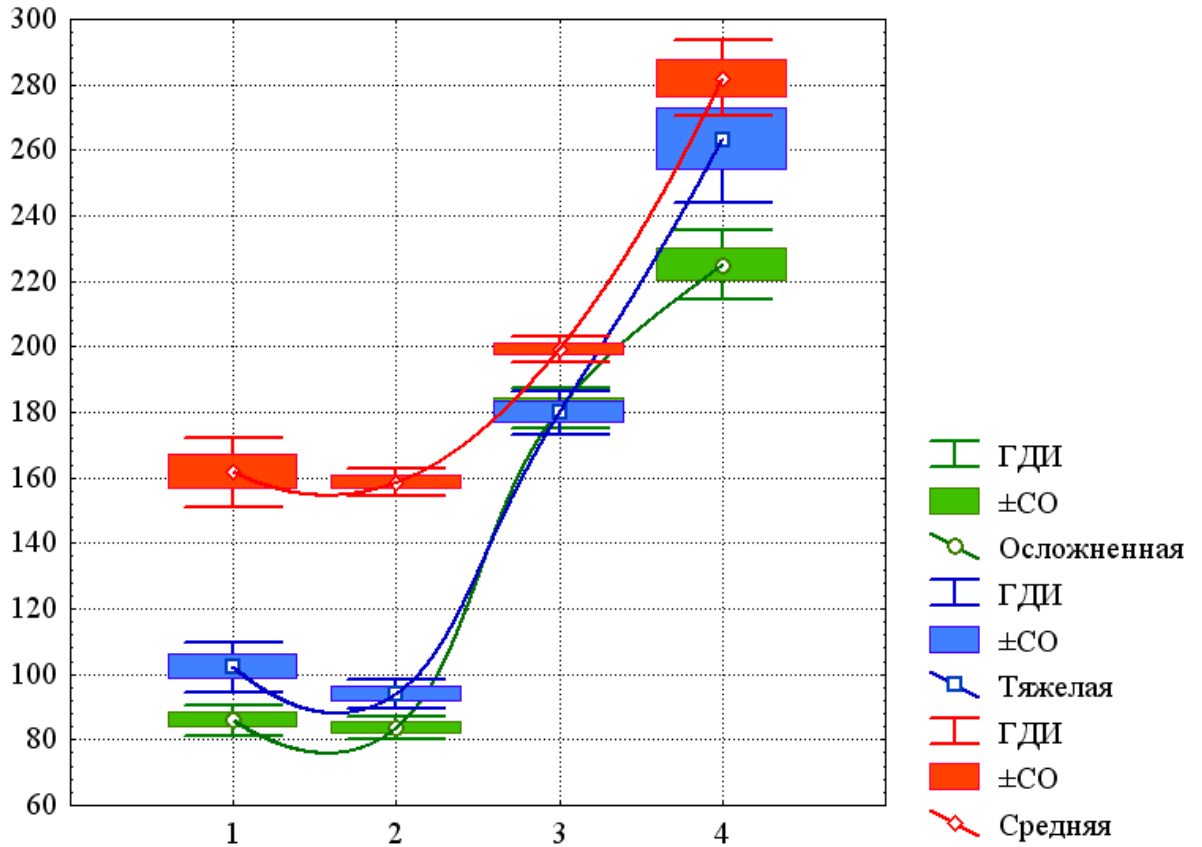


Рисунок 26 – Среднее содержание тромбоцитов при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды на фоне лечения препаратом «Ангиовит».

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

Далее рассмотрим уровень фибриногена при ГЛПС на фоне применения витаминного комплекса «Ангиовит». При оценке динамики изменений уровня фибриногена было отмечено достаточно выраженное сочетанное влияние факторов тяжести и периода заболевания – $\eta^2=24\%$, $F=433$, $p < 0,0001$.

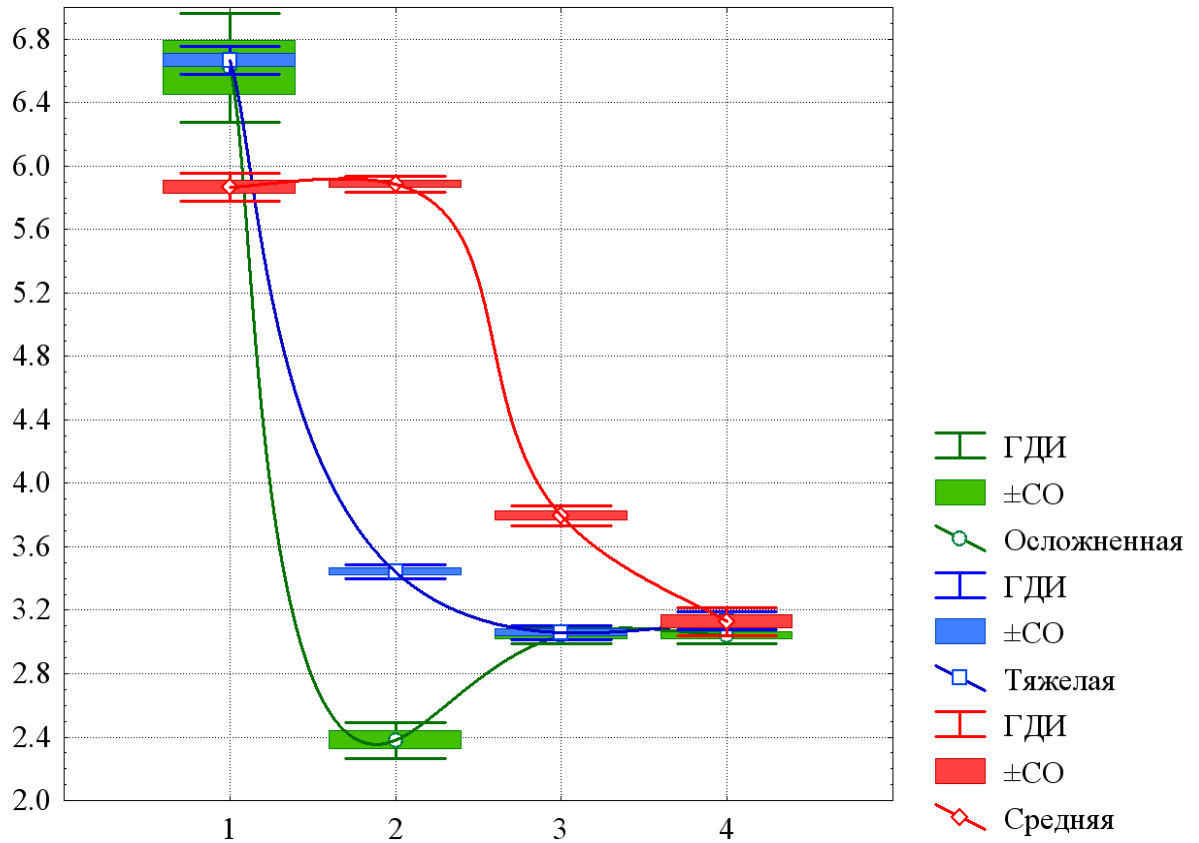


Рисунок 27 – Средний уровень содержания фибриногена при осложненной, тяжелой и среднетяжелой форме заболевания в различные периоды на фоне лечения препаратом «Ангиовит».

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

Наиболее существенным ($\eta^2=67\%$, $F=2400$, $p \ll 0,0001$) оставалось влияние фактора периода заболевания, которое превышало влияние фактора тяжести течения болезни ($\eta^2=7\%$, $F=363$, $p \ll 0,0001$) [95]. На рисунке 27 хорошо видно, что существенные различия в уровне содержания фибриногена между формами тяжести течения ГЛПС возникает лишь в олигоурическом периоде. При среднетяжелой форме тяжести заболевания уровень фибриногена остается таким

же, как и в лихорадочном периоде, при тяжелой и, особенно, тяжелой с осложнениями форме тяжести ГЛПС резко снижается.

В полиурическом периоде происходит сближение уровней фибриногена, при тяжелой и тяжелой с осложнениями формах средние уровни содержания совпадают, составляя $3,06 \pm 0,08$ г/л и $3,07 \pm 0,1$ г/л соответственно. В периоде реконвалесценции практически совпадают средние уровни содержания фибриногена для всех трех форм тяжести болезни. Различие их незначимо ($p > 0,24 \div p > 0,93$), что позволяет рассматривать общий средний результат – $3,11 \pm 0,16$ г/л, который, в свою очередь, практически совпадает со средним уровнем в нормативной группе ($3,15 \pm 0,39$ г/л) и достоверно от него не отличается ($p > 0,08$).

Таким образом, на фоне использования препарата «Ангиовит» показатели основных параметров гемостаза значимо не отличались от группы контроля.

4.5 Сравнительная динамика содержания маркеров эндотелиальной и почечной дисфункции, креатинина и основных параметров гемостаза у больных ГЛПС при двух вариантах лечения в зависимости от степени тяжести и периода болезни

Далее была проведена сравнительная динамика содержания ГЦ, тромбомодулина, цистатина С, креатинина, АЧТВ, тромбоцитов, фибриногена в группе с использованием стандартной общепринятой терапии и в группе с применением, помимо стандартной терапии, препарата «Ангиовит».

Мы условно обозначили группу больных, которая получая общепринятую базисную терапию без применения препарата «Ангиовит» – группой «без ангиовита», а группу, которая получала помимо базисного лечения лекарственный препарат «Ангиовит» – группу «с ангиовитом».

4.5.1 Динамика изменений уровня гомоцистеина

На рисунках 28, 29 и 30 представлена сравнительная динамика содержания ГЦ при среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями формах тяжести ГЛПС соответственно.

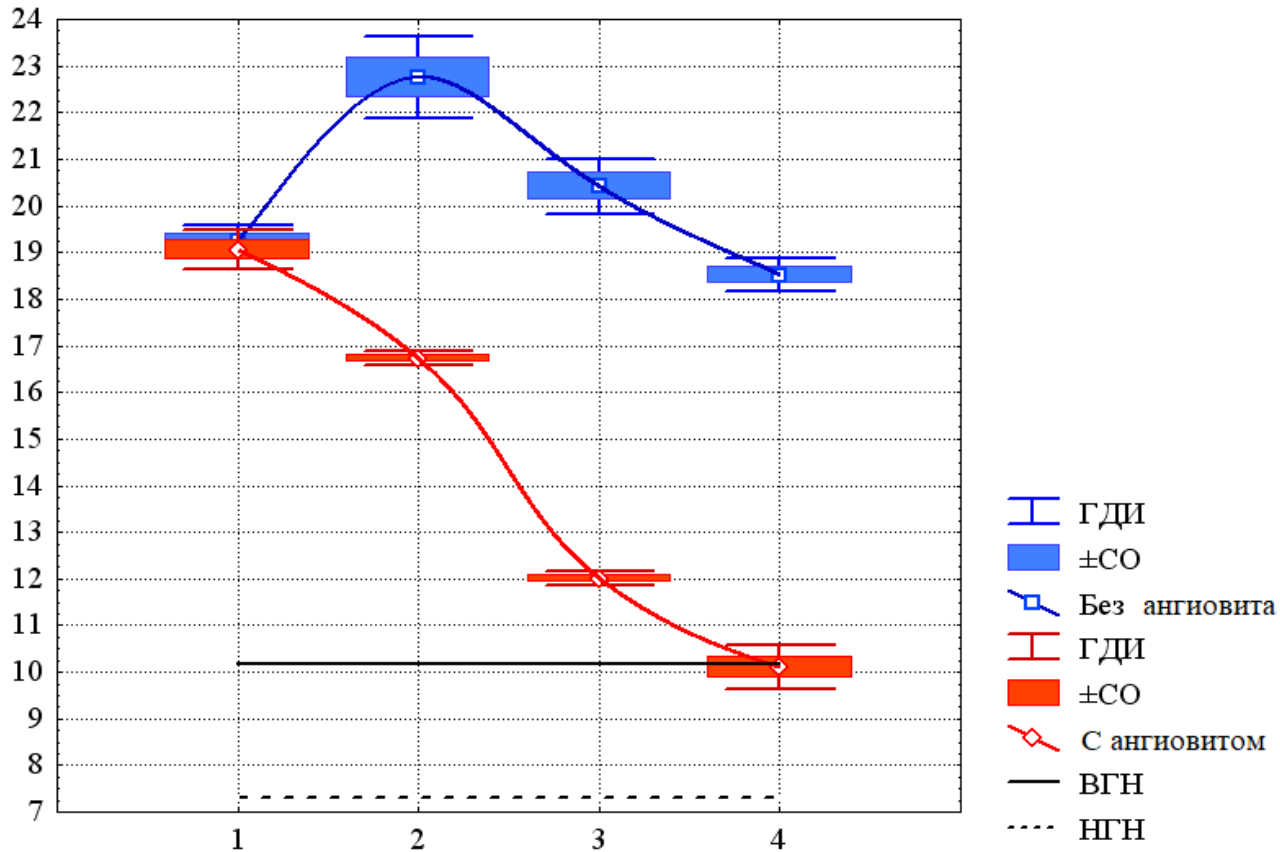


Рисунок 28 – Динамика изменений уровня гомоцистеина у больных со среднетяжелой формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание гомоцистеина в мкмоль/л. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, \pm СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня содержания гомоцистеина в норме.

В начальный период болезни (лихорадочный период) средний уровень содержания ГЦ в группе «с ангиовитом» и в группе «без ангиовита» при всех трех формах тяжести заболевания практически совпадает и значимо не отличается.

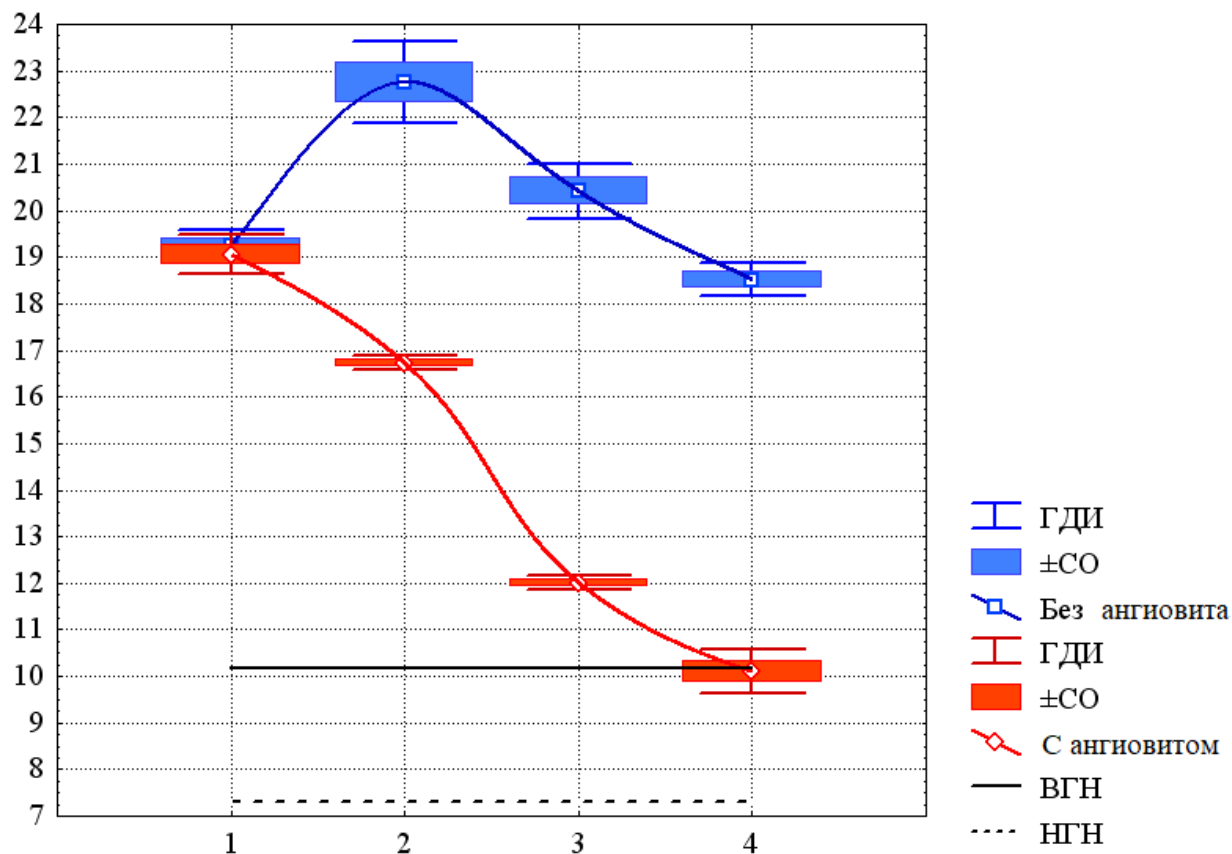


Рисунок 29 – Динамика изменений уровня гомоцистеина у больных с тяжелой формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание гомоцистеина в мкмоль/л. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, ±СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня содержания гомоцистеина в норме.

При среднетяжелой форме тяжести заболевания он составляет $19,0 \pm 1,0$ мкмоль/л и $19,2 \pm 0,8$ мкмоль/л соответственно ($p > 0,45$), при тяжелой форме – $25,0 \pm 1,8$ мкмоль/л и $26,0 \pm 2,3$ мкмоль/л ($p > 0,13$), при осложненной форме – $36,7 \pm 3,3$ мкмоль/л и $35,3 \pm 4,0$ мкмоль/л ($p > 0,23$) [95].

Содержание ГЦ в следующих периодах заболевания в обеих группах различается. В группе «с ангиовитом» средний уровень ГЦ снижается, а в группе «без ангиовита» меняется фазно. В группе «с ангиовитом» к периоду реконвалесценции средний уровень содержания ГЦ падает до верхней границы среднего значения в контрольной группе ($10,2 \pm 7,3$ мкмоль/л). В группе «без ангиовита» уровень гомоцистеина возвращается к уровню в начале заболевания и в два и более раза превышает верхнюю границу контрольных значений.

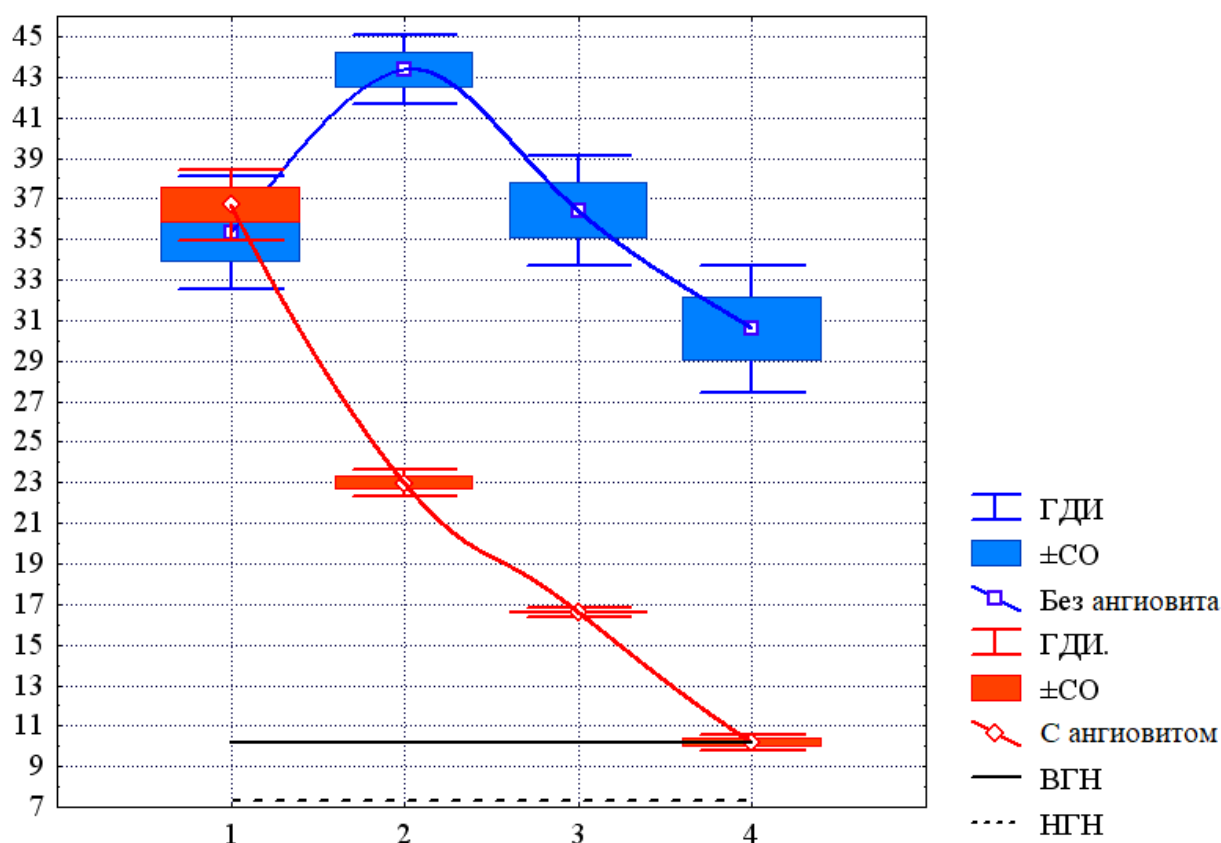


Рисунок 30 – Динамика изменений уровня гомоцистеина у больных с осложненной формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание гомоцистеина в мкмоль/л. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, ±СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня содержания гомоцистеина в норме.

4.5.2 Динамика изменений содержания тромбомодулина

В лихорадочный период болезни средняя концентрация рТМ в группе «с ангиовитом» и в группе «без ангиовита» при всех трех формах тяжести ГЛПС значительно не отличается (рисунки 31, 32, 33).

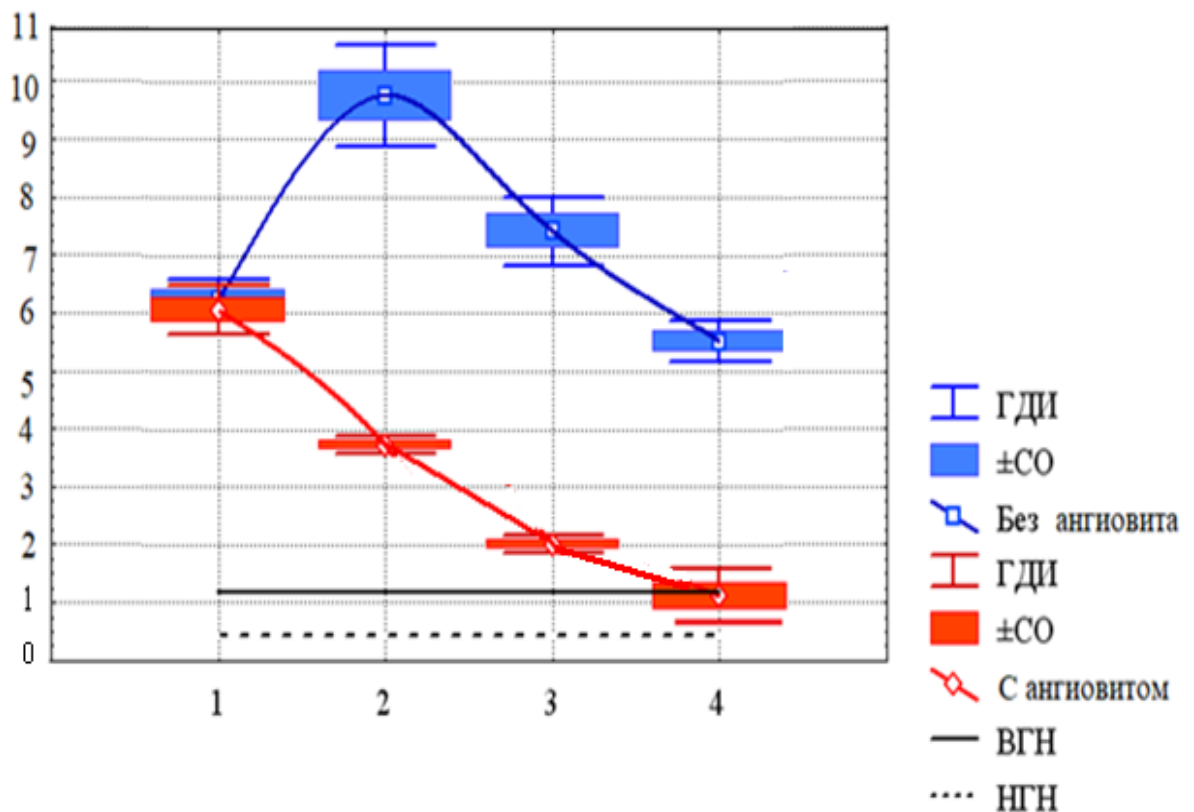


Рисунок 31 – Динамика изменений уровня тромбомодулина у больных со среднетяжелой формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание тромбомодулина в нг/мл. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, ±СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня содержания тромбомодулина в норме.

При среднетяжелой форме тяжести содержание рТМ составляет $5,0 \pm 0,5$ нг/мл и $5,4 \pm 0,3$ нг/мл соответственно ($p > 0,35$), при тяжелой форме – $10,0 \pm 2,4$ нг/мл и $11,0 \pm 1,8$ нг/мл ($p > 0,15$) и при тяжелой форме с осложнениями - $12,9 \pm 1,7$ нг/мл и $13,1 \pm 1,2$ нг/мл ($p > 0,21$).

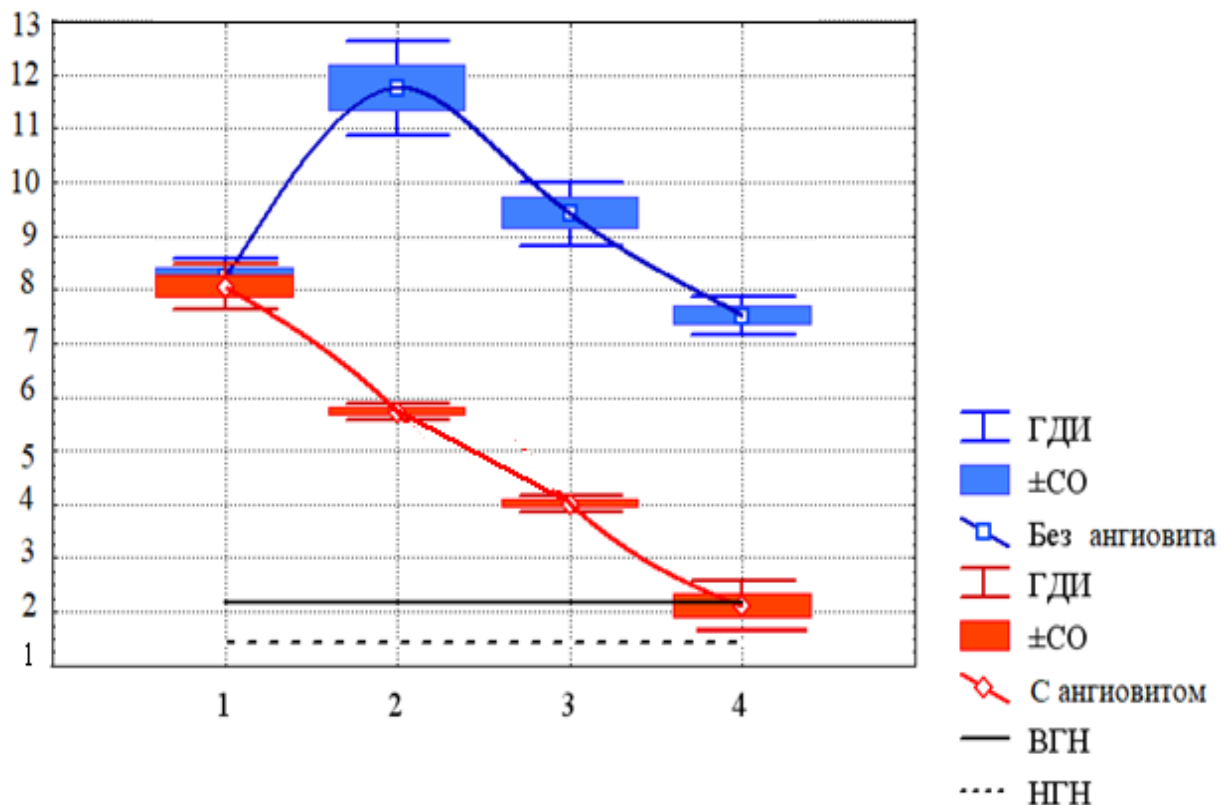


Рисунок 32 – Динамика изменений уровня тромбомодулина у больных с тяжелой формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание тромбомодулина в нг/мл. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, ±СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня содержания тромбомодулина в норме.

Концентрация рТМ в последующих периодах заболевания в обеих группах различается. В группе «с ангиовитом» средний уровень рТМ значительно снижается, а в группе «без ангиовита» фазно меняется.

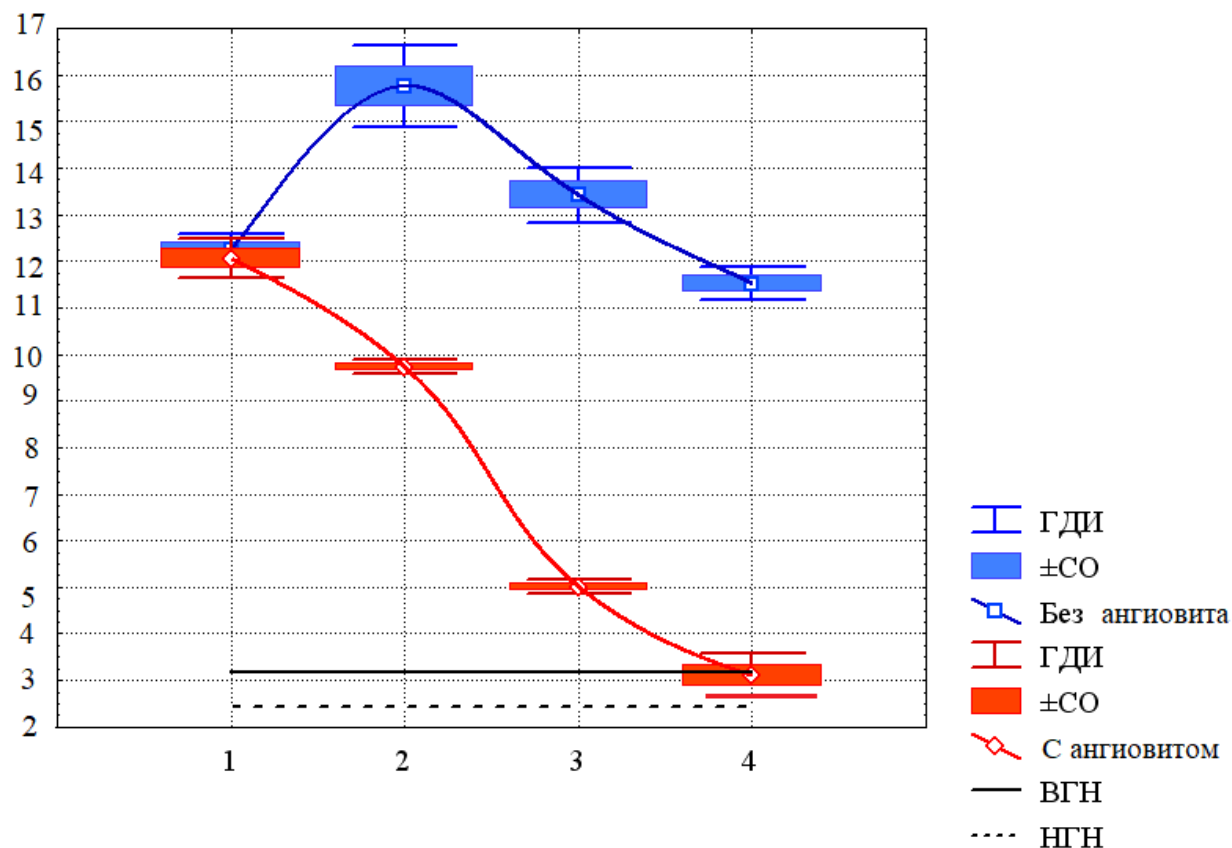


Рисунок 33 – Динамика изменений уровня тромбомодулина у больных с осложненной формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание тромбомодулина в нг/мл. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, ±СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня содержания тромбомодулина в норме.

При этом в группе «с ангиовитом» среднее содержание рТМ снижается до верхних значений группы контроля ($1,1 \pm 1,2$ нг/мл). В группе «без ангиовита»

уровень рТМ снижается только до уровня, наблюдаемый в лихорадочном периоде и в 4 раза и более превышает верхнюю границу группы контроля.

4.5.3 Динамика изменений концентрации цистатина С

В лихорадочный период ГЛПС среднее содержание Cys C в группе «с ангиовитом» и в группе «без ангиовита» при всех трех формах тяжести болезни также значимо не отличается (рисунки 34, 35, 36).

При среднетяжелой форме концентрация Cys C составляет $2,0 \pm 1,3$ мг/л и $2,2 \pm 0,7$ мг/л соответственно ($p > 0,42$), при тяжелой форме – $3,5 \pm 1,4$ мг/л и $3,4 \pm 1,2$ мг/л ($p > 0,12$) и при тяжелой форме с осложнениями – $5,3 \pm 1,7$ мг/л и $5,2 \pm 1,4$ мг/л ($p > 0,24$) [95].

Уровень Cys C в последующих периодах болезни в обеих группах различается. В группе «с ангиовитом» среднее значение Cys C значительно снижается, а в группе «без ангиовита» меняется фазно. При этом в группе «с ангиовитом» средний уровень Cys C снижается до значений в группе контроля ($0,87 \pm 1,2$ мг/л). В группе «без ангиовита» концентрация Cys C уменьшается до уровня лихорадочного периода и в 3 раза и более превышает верхнюю границу контрольных значений.

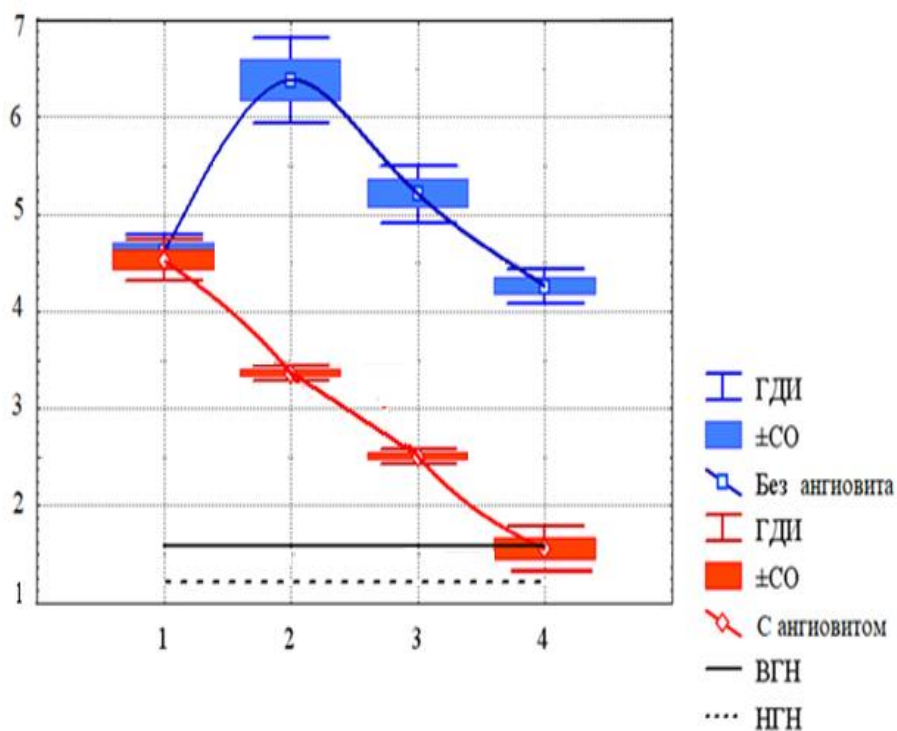


Рисунок 34 – Динамика изменений уровня цистатина С у больных со среднетяжелой формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание цистатина С в мг/л. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, $\pm CO$ – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня содержания цистатина С в норме.

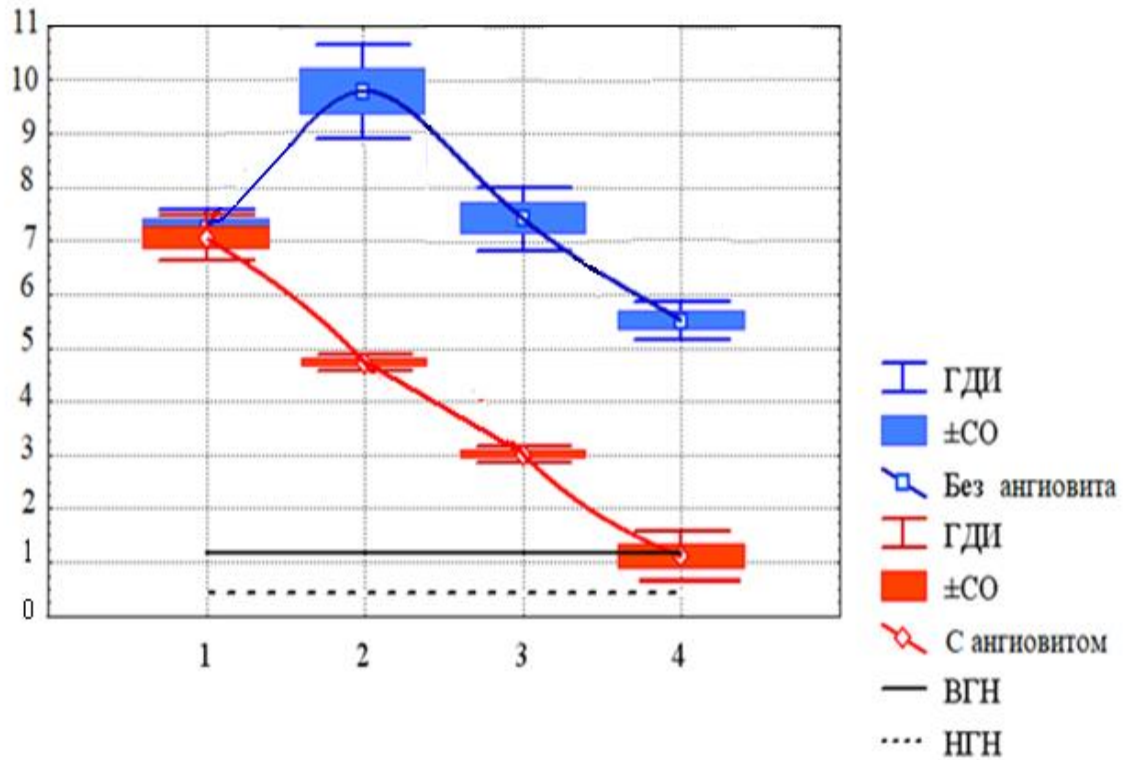


Рисунок 35 – Динамика изменений уровня цистатина С у больных с тяжелой формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание цистатина С в мг/л. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, \pm СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня содержания цистатина С в норме.

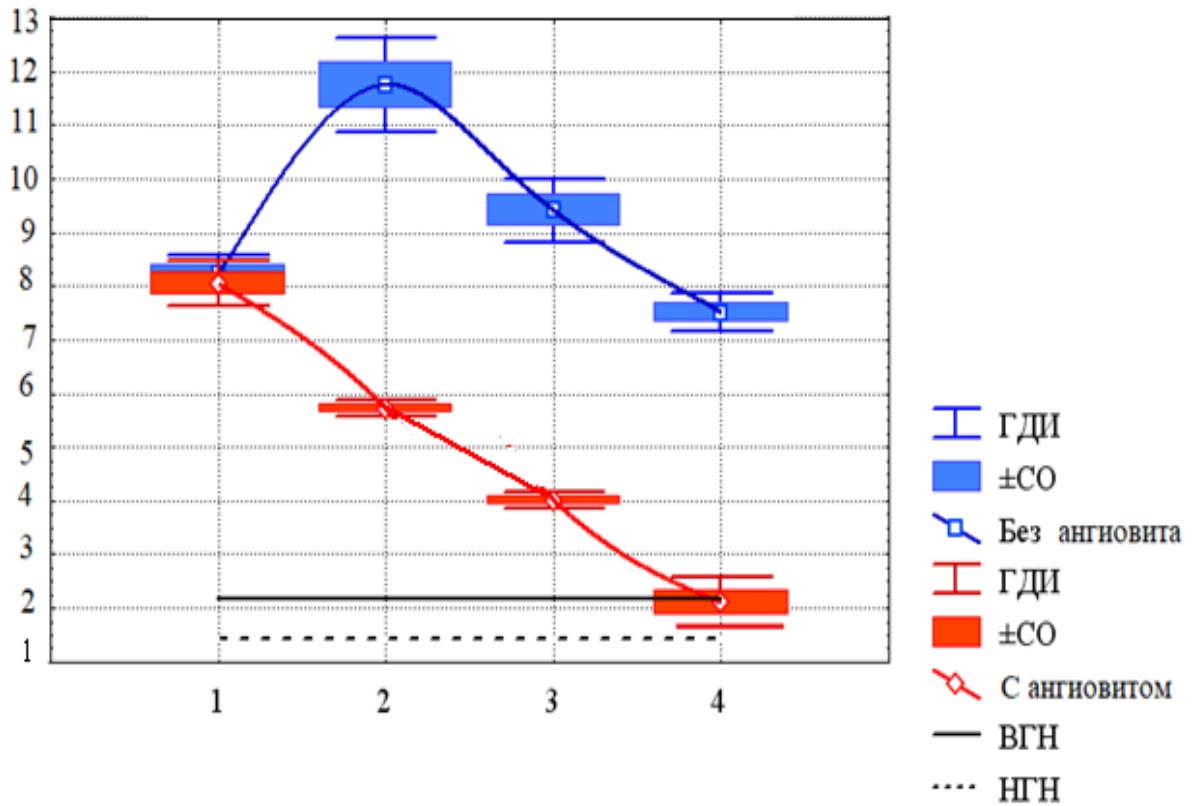


Рисунок 36 – Динамика изменений уровня цистатина С у больных с осложненной формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание цистатина С в мг/л. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, \pm СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня содержания цистатина С в норме.

4.5.4 Динамика изменений уровня креатинина

Динамика изменения среднего уровня креатинина в обеих группах изменялась фазно (рисунки 37, 38 и 39).

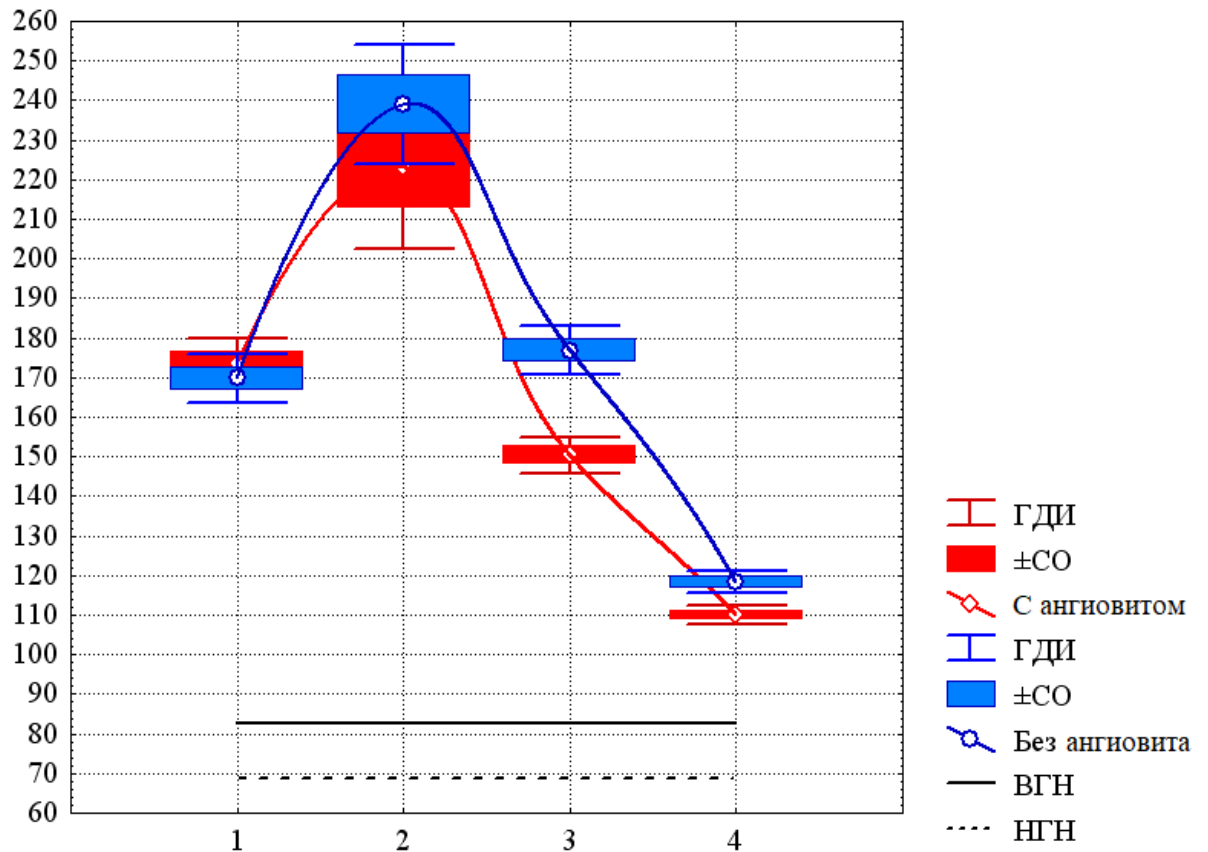


Рисунок 37 – Динамика изменений уровня креатинина у больных со среднетяжелой формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание креатинина в мкмоль/л. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, \pm СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня содержания креатинина в норме.

В лихорадочный период заболевания содержание креатинина для всех трех форм тяжести оказались близки: $173,5 \pm 14,4$ мкмоль/л и $169,8 \pm 15,6$ мкмоль/л в группах «с ангиовитом» и «без ангиовита» соответственно ($p > 0,43$) для среднетяжелой, $395,3 \pm 37,0$ мкмоль/л и $343,2 \pm 57,7$ мкмоль/л ($p < 0,002$) для тяжелой формы и $414,4 \pm 41,7$ мкмоль/л и $414,4 \pm 22,5$ мкмоль/л ($p > 0,96$) для тяжелой с осложнениями формы. Значимые различия средних уровней креатинина в этот период имели при тяжелой форме тяжести заболевания. В

периоде реконвалесценции средний уровень креатинина в обеих группах и при всех формах тяжести течения ГЛПС опускается ниже «исходного», но не достигает границ варьирования среднего уровня креатинина в группе контроля (68,7 ÷ 82,1 мкмоль/л) [95].

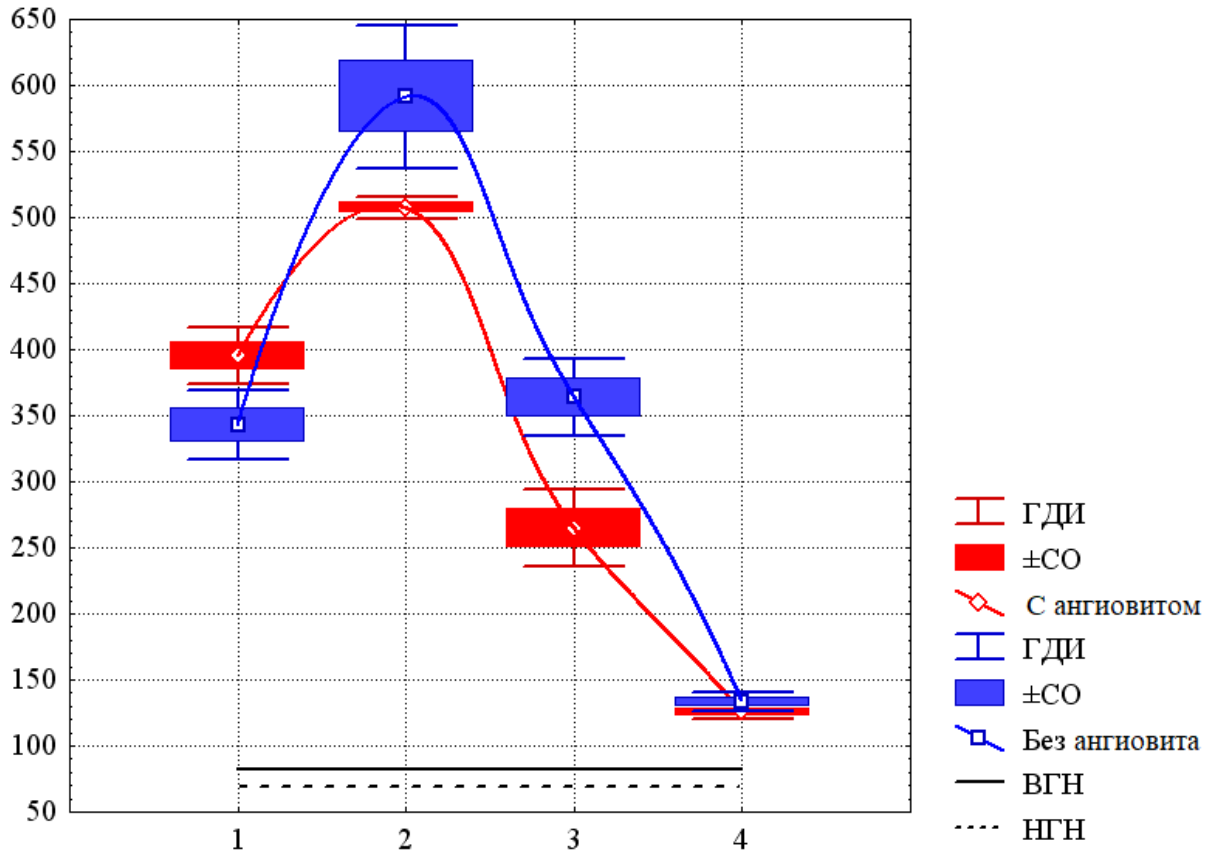


Рисунок 38 – Динамика изменений уровня креатинина у больных с тяжелой формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание креатинина в мкмоль/л. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, ±СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня содержания креатинина в норме.

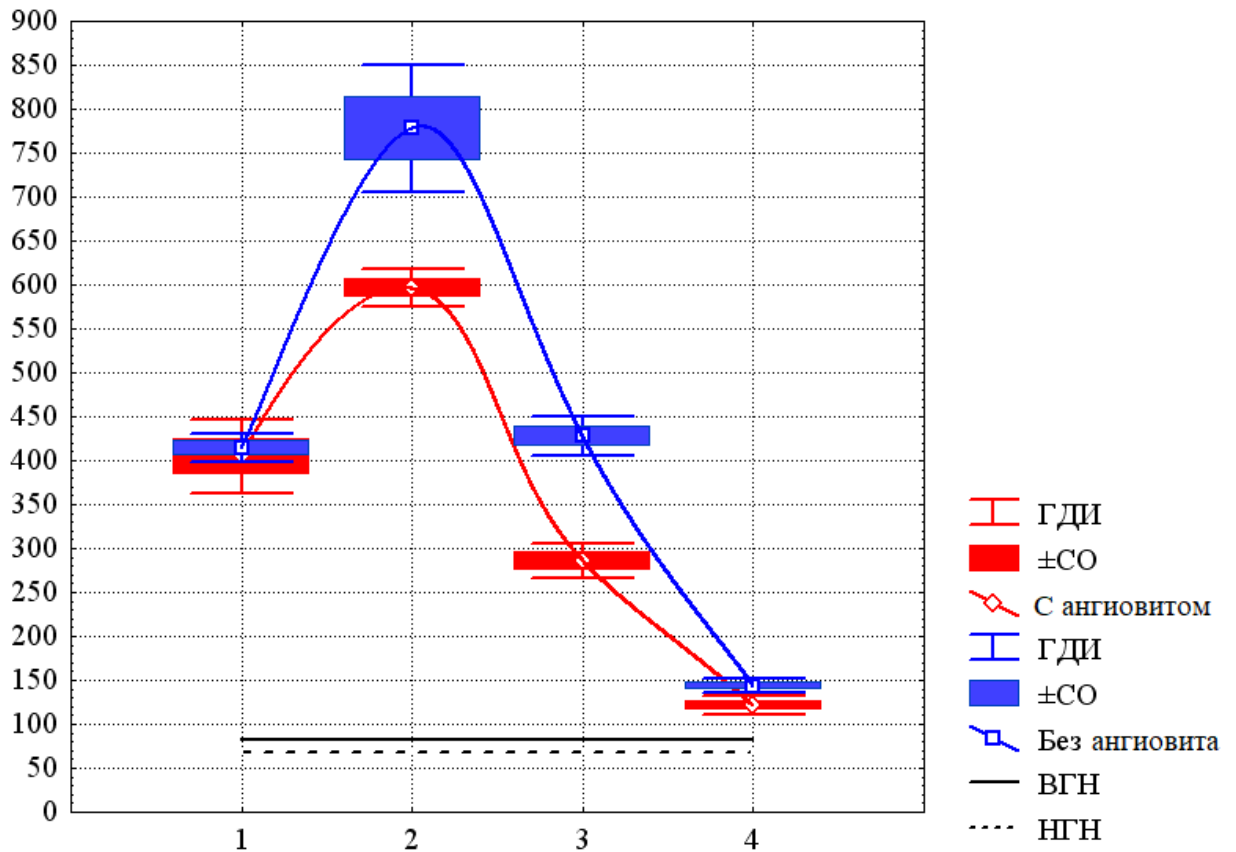


Рисунок 39 – Динамика изменений уровня креатинина у больных с осложненной формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание креатинина в мкмоль/л. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, \pm СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня содержания креатинина в норме.

4.5.5 Динамика изменений значений основных параметров гемостаза

Динамика изменений среднего значения АЧТВ «с ангиовитом» и «без ангиовита» (рисунки 40, 41 и 42), носит фазный характер. В лихорадочный период средние значения АЧТВ «при лечении» и «без лечения» при любой форме тяжести течения заболевания практически совпадают, составляя, соответственно $25,4 \pm 0,4$ сек. и $25,3 \pm 0,4$ сек. ($p > 0,42$) при среднетяжелой, $27,9 \pm 0,8$ сек. и $27,8 \pm$

0,4 сек. ($p>0,59$) при тяжелой и $26,7 \pm 0,3$ сек. и $26,7 \pm 0,7$ сек. ($p>0,99$) при тяжелой с осложнениями форме тяжести ГЛПС. Однако, в группе «с ангиовитом» средние значения АЧТВ имеют вариации средних значений АЧТВ в группе контроля, причем вплотную сближается с его нижней границей (28,6 сек.). В группе «без ангиовита», как видно, ничего подобного не происходит – средний уровень АЧТВ остается далеко за пределами границ нормальной вариации.

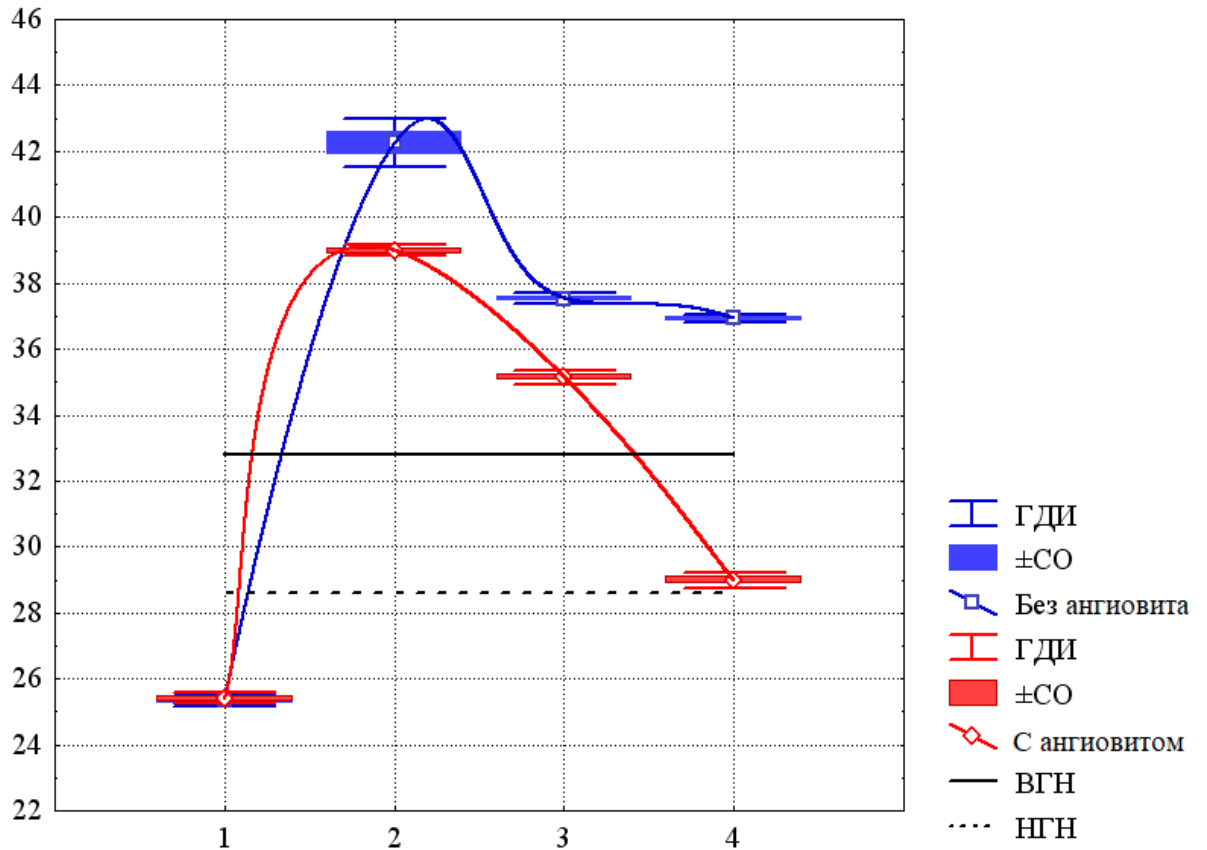


Рисунок 40 – Динамика изменений АЧТВ у больных со среднетяжелой формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание АЧТВ в сек. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, \pm СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница средних значений АЧТВ в норме.

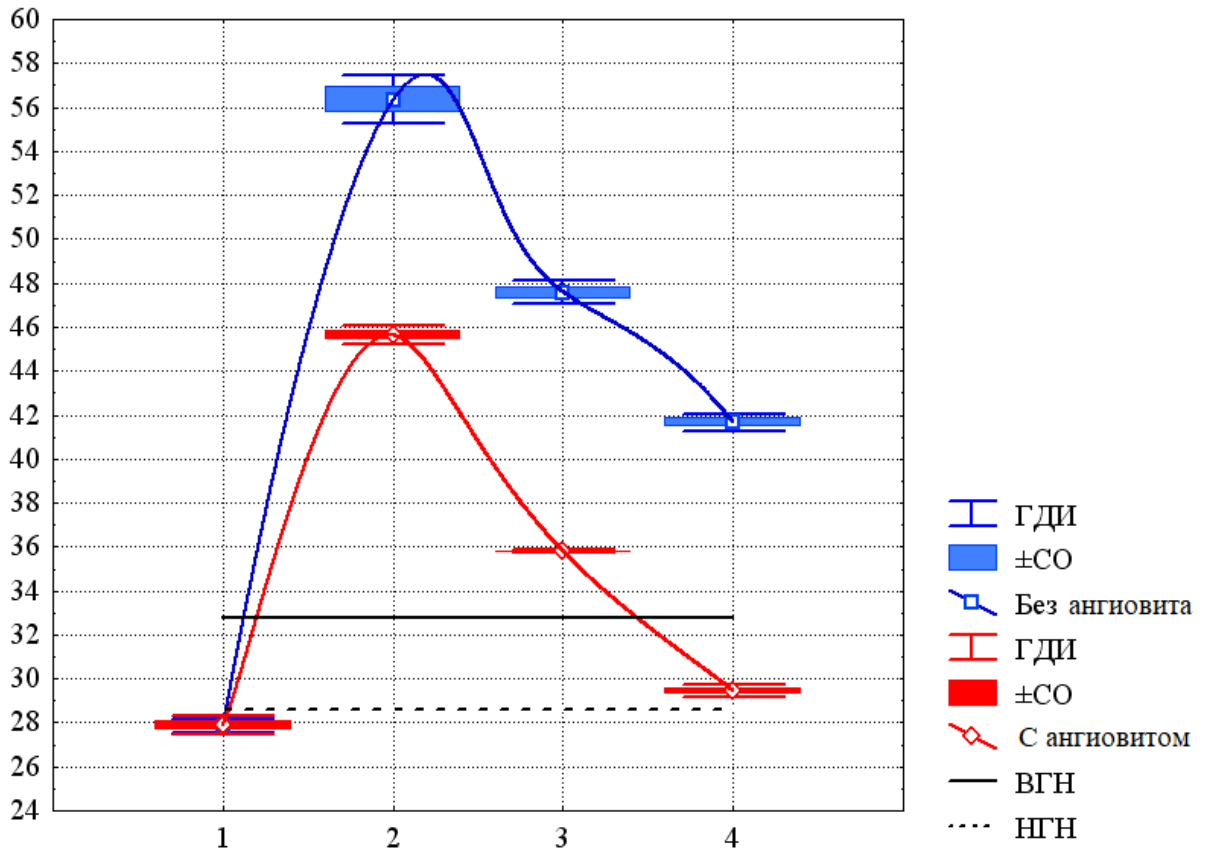


Рисунок 41 – Динамика изменений АЧТВ у больных с тяжелой формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание АЧТВ в сек. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, ±СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница средних значений АЧТВ в норме.

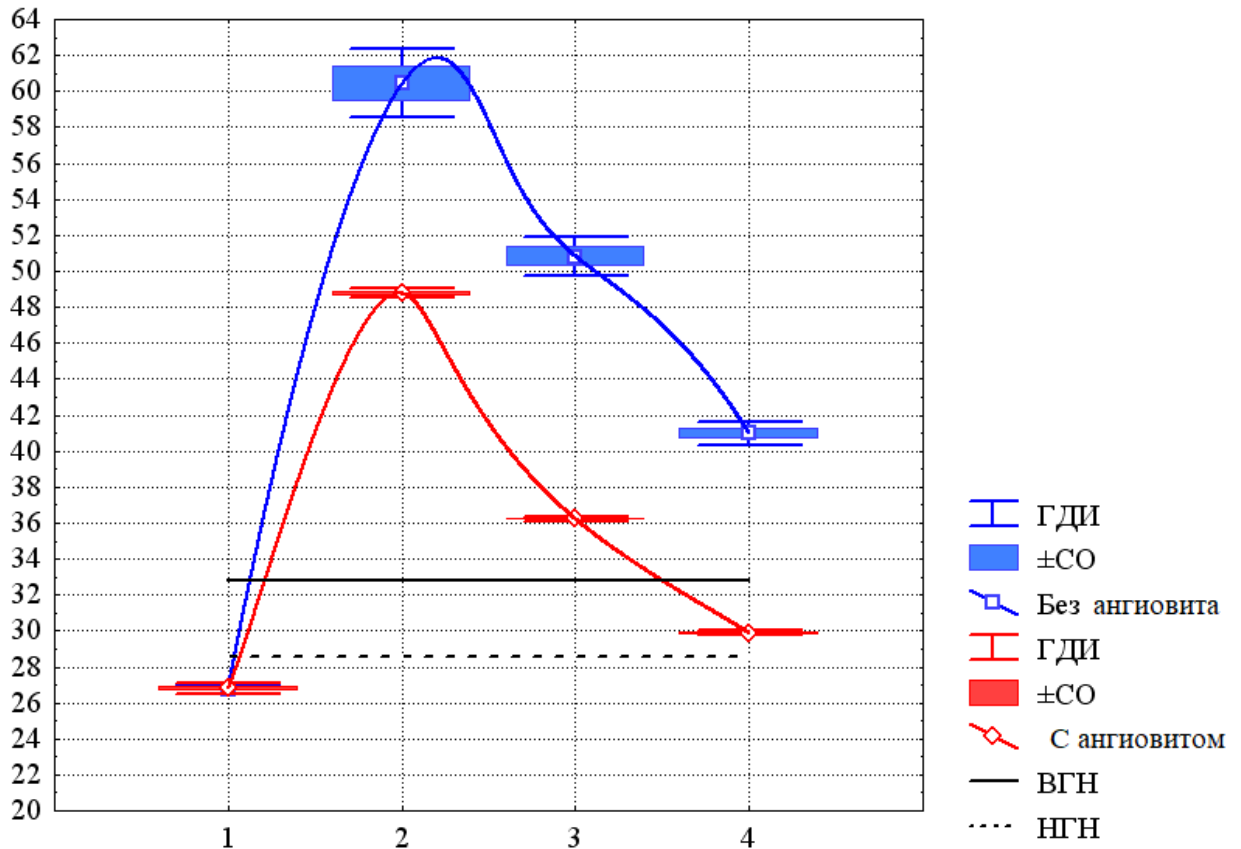


Рисунок 42 – Динамика изменений АЧТВ у больных с осложненной формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание АЧТВ в сек. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, \pm СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница средних значений АЧТВ в норме.

Динамика изменений числа тромбоцитов (рисунки 43 и 45) при среднетяжелой и тяжелой с осложнениями формах значимо не различалась в группах «с ангиовитом» и «без ангиовита» ($161,7 \pm 27,4 \times 10^9/\text{л}$ и $172,3 \pm 14,2 \times 10^9/\text{л}$, $p > 0,1$; $85,8 \pm 6,5 \times 10^9/\text{л}$ и $91,5 \pm 7,0 \times 10^9/\text{л}$, $p > 0,02$ соответственно). При этих формах тяжести заболевания в периоде реконвалесценции среднее число тромбоцитов входит в границы вариации для контрольной группы. При тяжелой форме тяжести ГЛПС (рисунок 44), нормализуется только среднее число тромбоцитов в группе «с ангиовитом», а в группе «без ангиовита» число

тромбоцитов в периоде реконвалесценции не просто увеличивается, но и существенно превышает верхнюю границу контрольных значений.

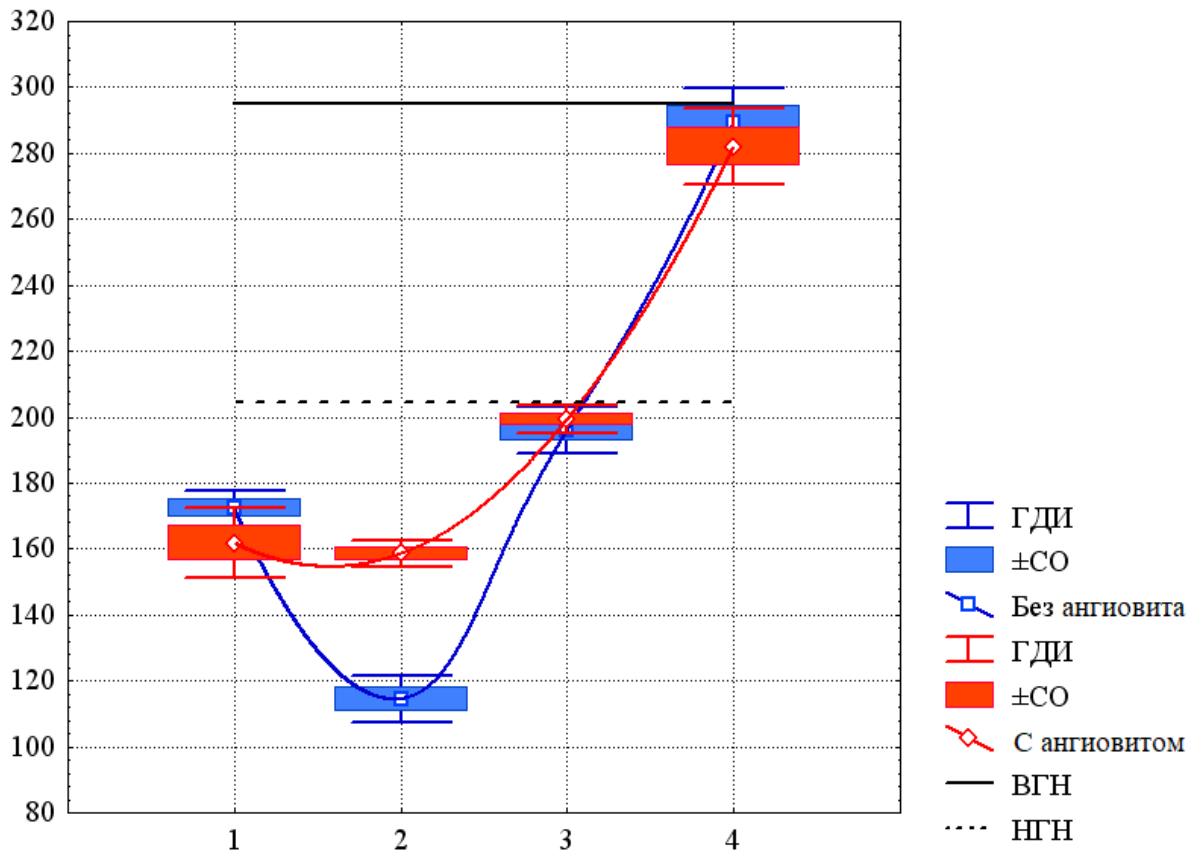


Рисунок 43 – Динамика изменений количества тромбоцитов у больных со среднетяжелой формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание тромбоцитов $\times 10^9/\text{л}$. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, $\pm\text{СО}$ – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня тромбоцитов в норме.

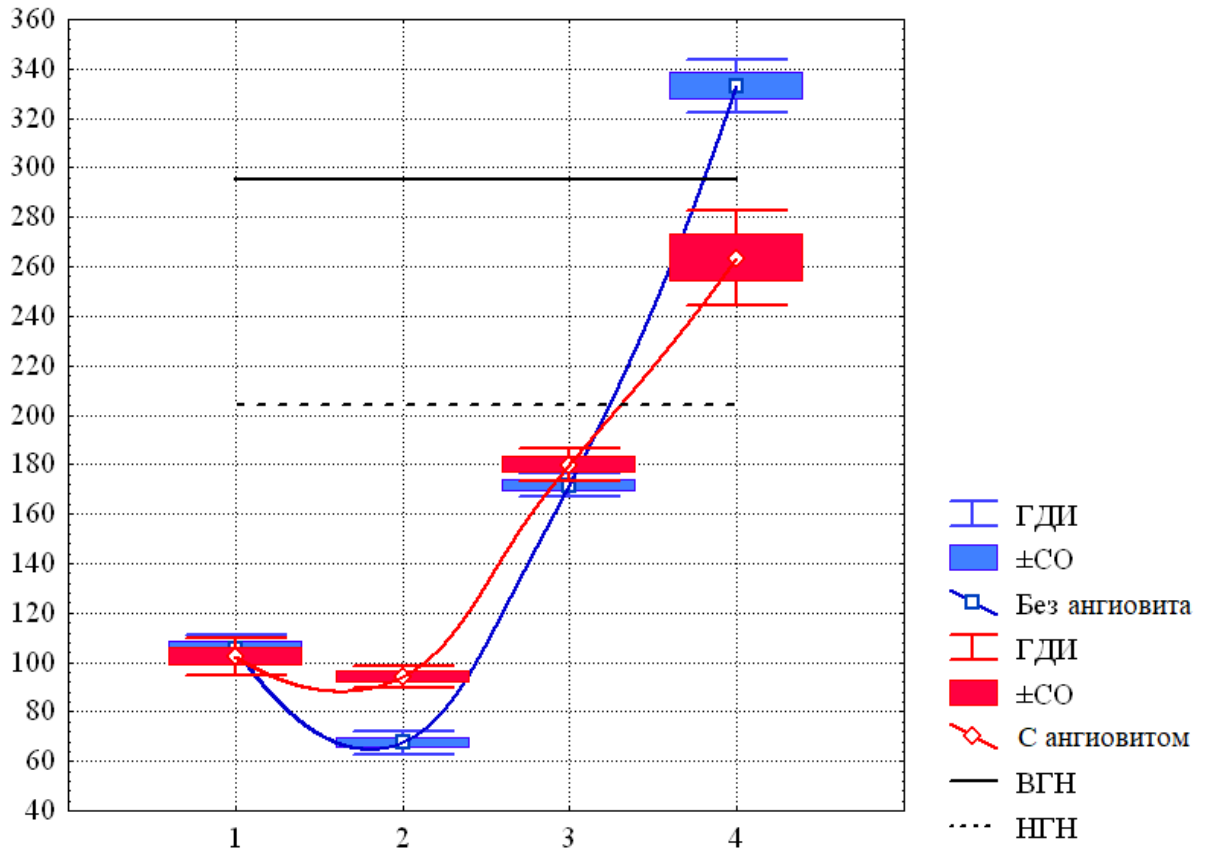


Рисунок 44 – Динамика изменений количества тромбоцитов у больных с тяжелой формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание тромбоцитов $\times 10^9/\text{л}$. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, $\pm\text{CO}$ – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня тромбоцитов в норме.

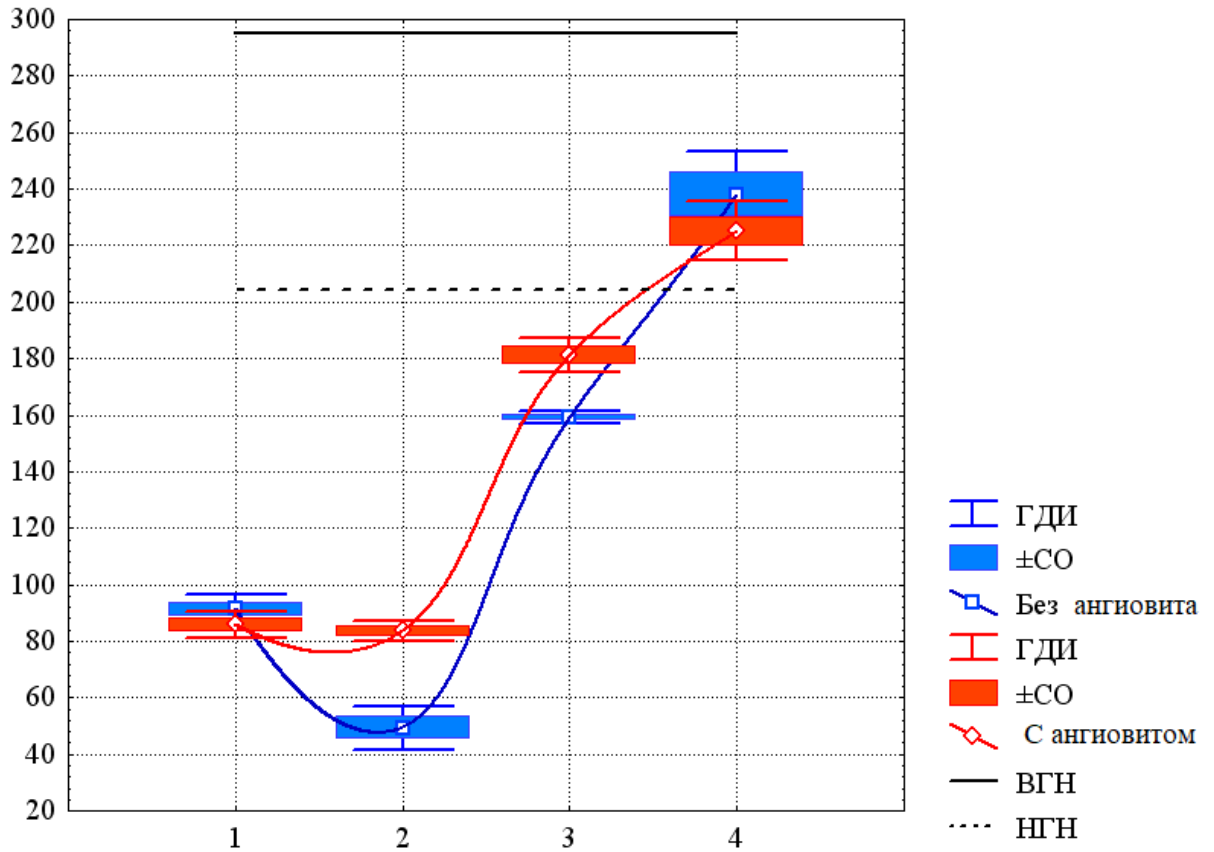


Рисунок 45 – Динамика изменений количества тромбоцитов у больных с осложненной формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание тромбоцитов $\times 10^9/\text{л}$. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, $\pm\text{CO}$ – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня тромбоцитов в норме.

Последовательные изменения среднего уровня фибриногена в группах «с ангиовитом» и «без ангиовита» в начале заболевания совпадают (рисунки 46, 47, 48). В лихорадочный период в группах «с ангиовитом» и «без ангиовита» средние уровни фибриногена составили соответственно $5,87 \pm 0,20$ г/л и $5,83 \pm 0,24$ г/л ($p > 0,56$) при среднетяжелой, $6,67 \pm 0,15$ г/л и $6,60 \pm 0,20$ г/л ($p > 0,21$) при тяжелой форме и $6,61 \pm 0,32$ г/л и $6,38 \pm 0,32$ г/л ($p < 0,03$) при тяжелой с осложнениями форме тяжести ГЛПС. Значимые различия отмечены при тяжелой с осложнениями форме [94]. В группе «с ангиовитом» при среднетяжелой форме в

периоде реконвалесценции средний уровень фибриногена возвращается в границы вариации контрольной группы, чего не наблюдается в группе «без ангиовита». При тяжелой форме средний уровень фибриногена «с ангиовитом» сравнивается с группой контроля в олигоурический период и сохраняется в этих границах до завершения заболевания. В группе «без ангиовита» сближение с границами контрольных значений происходит в полиурический период. В периоде реконвалесценции средний уровень фибриногена выходит за верхнюю границу контрольной группы.

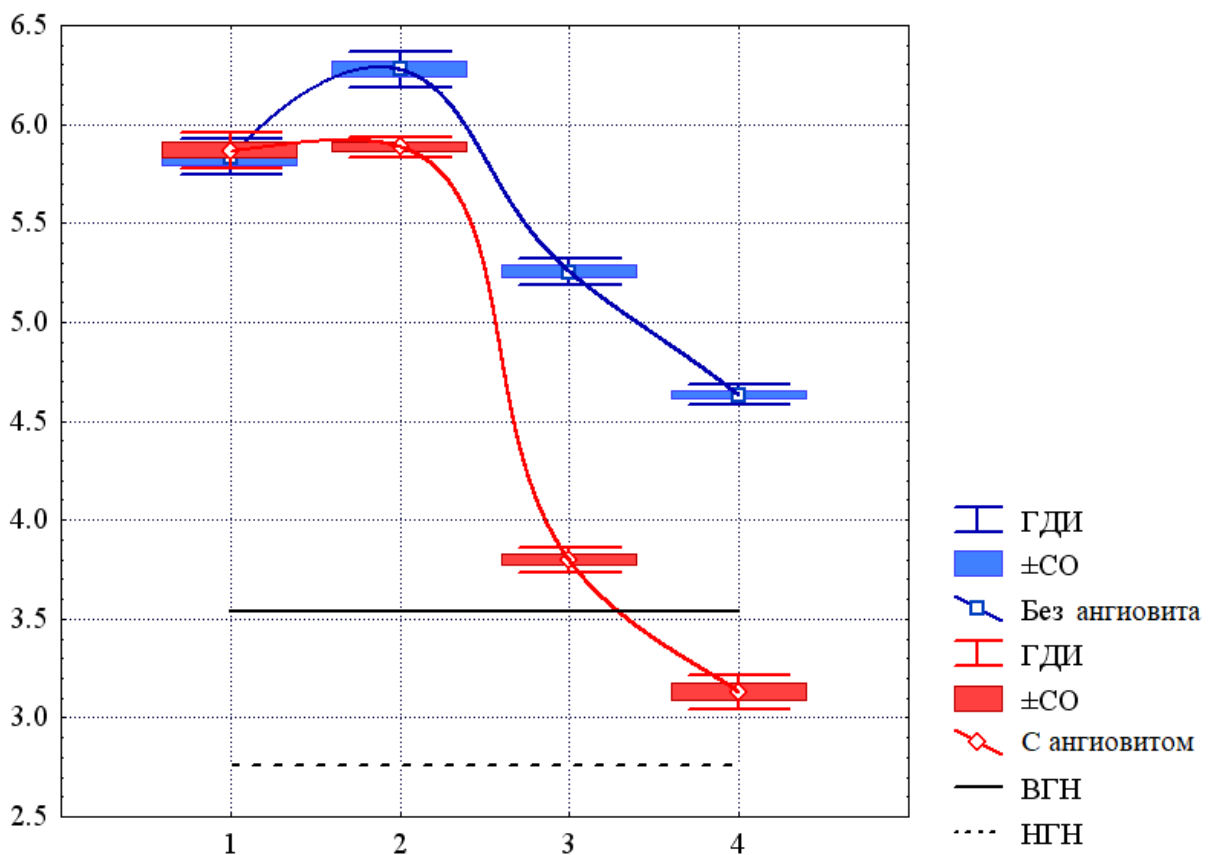


Рисунок 46 – Динамика изменений уровня фибриногена у больных со среднетяжелой формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание фибриногена в г/л. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, ±СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня фибриногена в норме.

Те же изменения происходят и при тяжелой форме с осложнениями, однако, средний уровень фибриногена сравнивается с контрольными значениями только в полиурическом периоде.

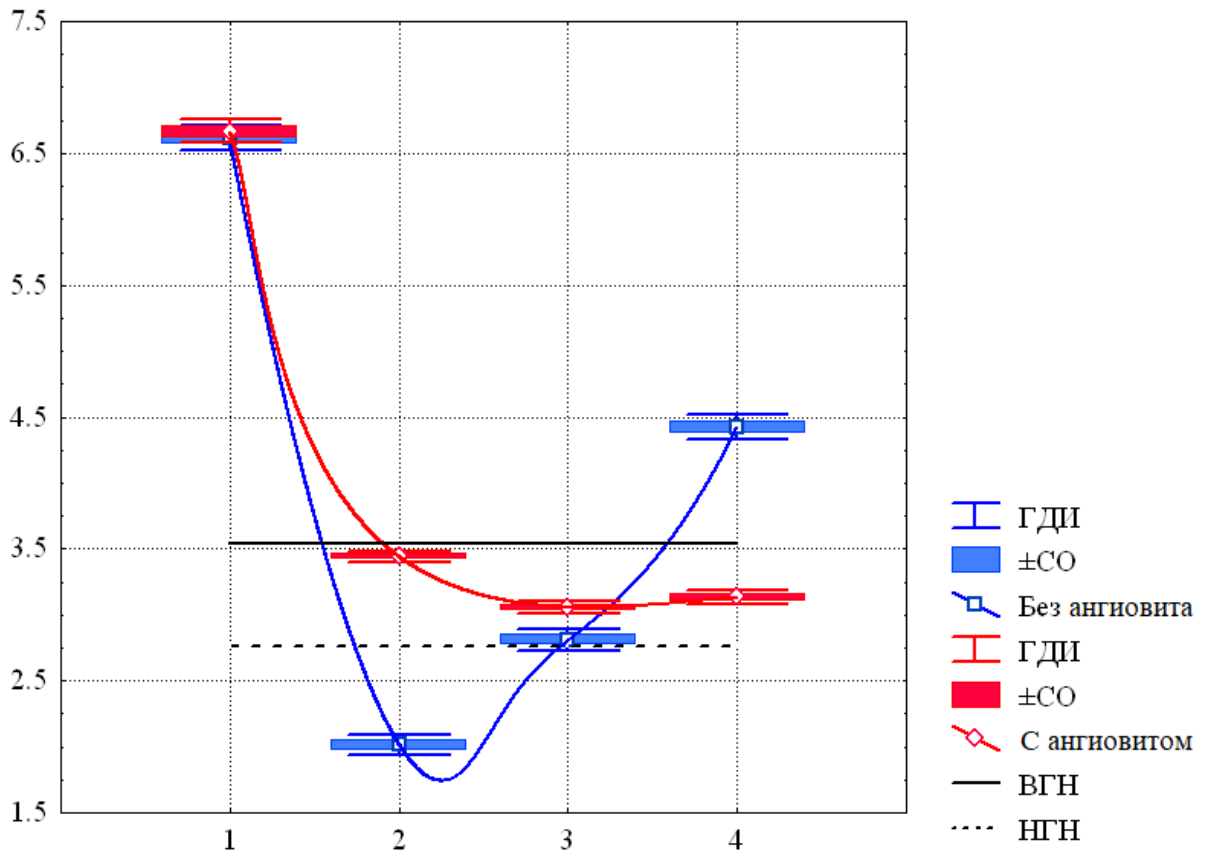


Рисунок 47 – Динамика изменений уровня фибриногена у больных с тяжелой формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание фибриногена в г/л. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, \pm СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня фибриногена в норме.

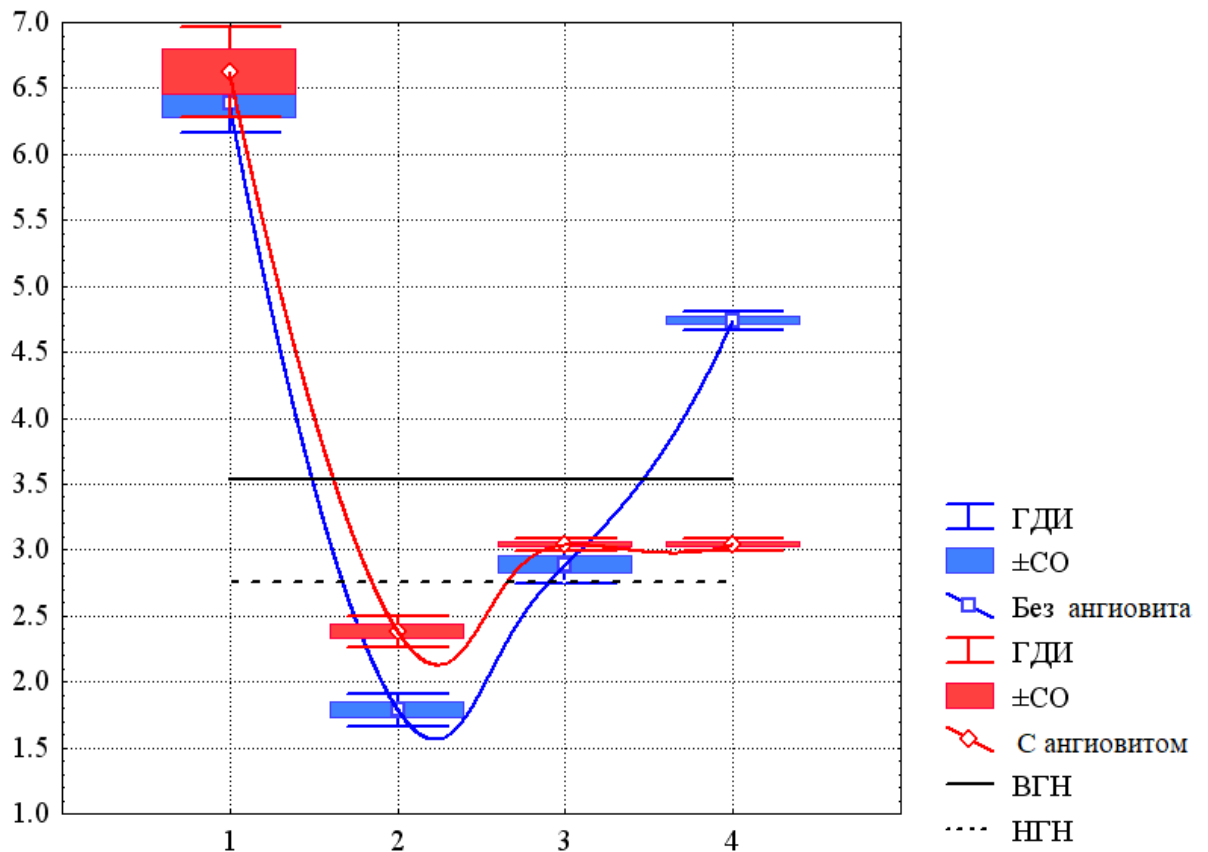


Рисунок 48 – Динамика изменений уровня фибриногена у больных с осложненной формой тяжести ГЛПС при двух вариантах лечения.

Примечание: по оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание фибриногена в г/л. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, \pm СО – стандартные ошибки средних. ВГН и НГН – верхняя и нижняя граница среднего уровня фибриногена в норме.

Резюме. Таким образом, на фоне применения препарата «Ангиовит» отмечается значимое укорочение олигоурического периода болезни, снижение содержания гомоцистеина, тромбомодулина и цистатина С при различной степени тяжести ГЛПС. При оценке эффективности препарата «Ангиовит» на уровень креатинина и основных параметров гемостаза мы не наблюдали положительного влияния.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – вирусное природно-очаговое заболевание, широко распространенное на территории РБ. Актуальность проблемы обусловлена значительной частотой тяжелых форм болезни, отсутствием специфических средств лечения и профилактики, длительной утратой трудоспособности, регистрацией летальных случаев [3, 21, 101]. Таким образом, ранняя диагностика и своевременная коррекция серьезных осложнений ГЛПС являются первостепенной задачей в профилактике развития тяжелых форм и летальности при данном заболевании.

Центральным звеном патогенеза ГЛПС является поражение микроциркуляторного русла, поскольку вирус оказывает вазотропное действие с преимущественным вовлечением органов, имеющих богатую микроциркуляторную сеть, с развитием при тяжелом, реже при среднетяжелом течении болезни гемодинамических нарушений, ДВС-синдрома и ОПН [13, 41, 75, 76].

О степени повреждения сосудистого эндотелия и острого почечного повреждения (ОПП) при ГЛПС можно судить посредством определения маркеров эндотелиальной и почечной дисфункций [4, 7, 11, 18, 34, 62].

В связи с этим, поиск биомаркеров развития основных патогенетических синдромов и специфических осложнений (ИТШ, ДВС-синдром, ОПН) при ГЛПС, способствующих своевременной диагностике и адекватной терапии заболевания, является весьма актуальным.

В литературе имеется ряд работ по изучению патогенетической роли маркеров эндотелиальной дисфункции и ОПН при ГЛПС. В исследованиях А.С. Дмитриева [33, 34] подтверждено значение тромбомодулина как маркера эндотелиальной дисфункции и цистатина С – как маркера ОПН. Сопоставимые результаты получены при изучении Cys C при ГЛПС как маркера почечного повреждения Э.М. Мингазовой [62] и Г.Д. Борис [11]. Э.М. Мингазовой изучен уровень ренального липокалина (NGAL) в моче больных среднетяжелой и

тяжелой формами ГЛПС в динамике болезни и выявлено достижение максимальных значений данного маркера в лихорадочный период, что позволяет диагностировать ОПП на ранних стадиях болезни и подтвердить роль NGAL как предиктора и маркера ОПП.

При дальнейшем поиске новых маркеров эндотелиальной дисфункции наше внимание привлек гомоцистеин.

Как известно, гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, которая является промежуточным продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина [2, 108, 163]. Следует отметить, что ГЦ является цитотоксичной аминокислотой, и его низкое содержание в клетках обеспечивается реметилированием до метионина и транссульфированием до цистатионина, а также в дальнейшем до цистеина. При нарушении метаболизма уровень плазменного ГЦ резко повышается и эндотелий сосудистой стенки, основная мишень, подвергается его повреждающему действию.

По данным литературы, гипергомоцистеинемия наблюдается при многих заболеваниях. Установлено, что ГЦ является важным фактором риска атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [10, 17, 30, 55, 105, 135, 201, 219, 242], диабета 2-го типа [26, 29, 73, 169], почечной недостаточности [5, 132, 182, 213, 230, 244], злокачественных опухолей [108] и т.д.

Многими исследованиями доказано, что основной мишенью ГЦ являются эндотелиоциты сосудов [59, 98, 204, 206, 220]. ГЦ воздействует на стенку сосудов непосредственно и косвенно, путем вовлечения оксидантного механизма. Показано, что гипергомоцистеинемия тормозит синтез оксида азота [129, 157, 171], способствует повышению синтеза эндотелина-1 – одного из наиболее мощных вазоконстрикторов эндогенного происхождения [55, 176]. Вследствие оксидантного стресса и дисфункции эндотелия, вызванного ГЦ, нарушается соотношение между тромбоксаном А₂ и простаглицлином, что, в свою очередь, приводит к усилению тромбогенеза [134].

В доступной нам литературе работ по изучению значения гомоцистеина в патогенезе ГЛПС обнаружить не удалось, имеются единичные сообщения об

исследовании данного маркера у больных ГЛПС в периоде поздней реконвалесценции. Так, в работе И.В. Артамоновой [4] было определено содержание ГЦ у пациентов, перенесших ГЛПС. Установлено, что его уровень в сыворотке крови пациентов сохраняется повышенным до 6 месяцев после перенесенной ГЛПС и имеет обратную корреляцию со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

В связи с вышесказанным нами с целью изучения патогенетического значения гомоцистеина проводилось определение концентрации 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.

Значительное увеличение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС относительно группы контроля, выявленное в лихорадочный период, свидетельствует о повреждении сосудистого эндотелия уже в самом начале болезни (гл. 3.4). Нами было установлено, что уровень гомоцистеина статистически значимо повышается в зависимости от степени тяжести заболевания ($\eta^2=68\%$, $p \ll 0,0001$): чем она тяжелее, тем выше концентрация гомоцистеина в крови больных ГЛПС. Концентрация гомоцистеина значительно изменяется и в зависимости от периода болезни ($\eta^2=14\%$, $p \ll 0,0001$). Было выявлено, что при среднетяжелой форме болезни в лихорадочный период ($p < 0,001$ и менее) уровень гомоцистеина был выше в 2,2 раза, при тяжелой – в 3 раза выше, при тяжелой с осложнениями – в 4 раза выше по сравнению с группой контроля.

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. В олигоурический период концентрация гомоцистеина 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 гомоцистеина была выше в 2,6 раза, при тяжелой - в 3,6 раза и при осложненной – в 5 раз выше по сравнению с его показателем в группе контроля. Необходимо отметить, что в полиурический и реконвалесцентный периодах болезни уровень гомоцистеина несколько снижается, однако многократно превышает значений в контрольной группе.

Выявленная динамика концентрации гомоцистеина 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 гомоцистеина 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 [9, 16].

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.

С целью более углубленного изучения патогенетического значения гипергомоцистеинемии при ГЛПС в дальнейшем проводилось определение в крови уже исследованных факторов, повреждающих сосудистую стенку, уровень которых коррелирует со степенью эндотелиальной дисфункции.

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 [33, 34] 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 (гл. 3.5).

Нами было выявлено достоверное повышение содержания данного маркера в крови в зависимости от тяжести течения ($\eta^2=55\%$, $F=288$, $p\ll 0,0001$) и периода заболевания ($\eta^2=35\%$, $F=122$, $p\ll 0,0001$). Уровень рТМ достоверно ($p\ll 0,0001$) 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, включая ДВС-синдром. В периоде полиурии и ранней реконвалесценции наблюдается постепенное снижение уровня рТМ, однако не достигает нормальных значений, что отражает развитие репаративных процессов в эндотелии, однако еще отсутствие полного восстановления его функций.

Ряд исследователей полагают, что молекула цистатин 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 на 1-2 дня ранее, чем креатинин в крови [33, 34]. В исследованиях А.С. Дмитриева, Э.М. Мингазовой, Г.Д. Борис

было выявлено повышение сывороточного цистатина С у больных ГЛПС [11, 34, 62].

При исследовании уровня цистатина С в крови больных ГЛПС (гл. 3.6) 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 достоверно ($p<<0,0001$) 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 эндотелия.

Полученные нами результаты об изменениях уровней биомаркеров (тромбомодулин, цистатин С) в зависимости от периода и степени тяжести заболевания в целом согласуются с данными литературы [4, 11, 34, 62].

С целью определения роли гомоцистеина в качестве патогенетического агента повреждения сосудистого эндотелия и почек нами проводился корреляционный анализ взаимосвязей между показателями гомоцистеина, тромбомодулина, цистатина С, креатинина и основными параметрами гемостаза при ГЛПС (гл. 3.7). У больных ГЛПС различной степени тяжести выявлены прямые сильные корреляционные связи ($p<0,0001$) 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 прямые корреляции между уровнем гомоцистеина и цистатина С в крови при диабетической нефропатии [145], у пациентов с ХПН, нуждающихся в гемодиализе [142], при болезни Паркинсона [237].

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

В работе Артамоновой И.В. [4] было установлено, что существует обратное соотношение между концентрацией гомоцистеина в крови и скоростью клубочковой фильтрации при ГЛПС в периоде реконвалесценции. Более чем 99,5% гомоцистеина реабсорбируется и подвергается детоксикации в клетках канальцев почек, а при ГЛПС, как известно, повреждение эпителия канальцев и провоцирует начало ОПН. Вероятно, что при снижении клубочковой фильтрации гомоцистеин не попадает в клетки почечных канальцев, где в нормальных условиях осуществляется его активный метаболизм, а также не подвергается превращению из-за дисфункции клеток канальцев. Следовательно, можно предположить, что гипергомоцистеинемия влияет на скорость клубочковой фильтрации.

Взаимосвязи между уровнем гомоцистеина и основными показателями гемостаза (тромбоциты, АЧТВ, фибриноген) отсутствовали, что, по-видимому, можно объяснить кратковременной гиперагрегацией и выраженной тромбоцитопенией. По данным литературы [30, 54, 55, 108, 187, 188], корреляции между концентрацией гомоцистеина и показателями свертывающей системы были выявлены у пациентов с хроническими заболеваниями (сердечно-сосудистой патологией, ХПН, онкопатологией, заболеваниями соединительной ткани, сахарным диабетом и др.), что способствовало развитию тромбозов.

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 [218, 231].

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 гипергомоцистеинемию. В настоящее время принято считать оптимальным для коррекции гипергомоцистеинемии назначение комплекса из фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂ [40, 55, 73, 93, 151, 152, 154, 231, 236, 246].

Нами проводилась гомоцистеинкорректирующая терапия с использованием лекарственного препарата «Ангиовит» (гл. 4). Препарат назначали перорально в первые 4 дня болезни по 1 таблетке 2 раза в день в течение 14 дней. Было установлено, что на фоне применения лекарственного препарата «Ангиовит» отмечалось статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение содержания гомоцистеина, тромбомодулина и цистатина С в крови у больных ГЛПС различной степени тяжести. При использовании препарата «Ангиовит» наблюдалось достоверное укорочение продолжительности олигоурического периода при среднетяжелой ($Z=5,0$, $p < 0,0001$), тяжелой ($Z=4,2$, $p < 0,0001$) и тяжелой с осложнениями формах заболевания ($Z=2,9$, $p < 0,004$).

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-метилтетрагидрофолатом при участии витамина В₁₂ [106]. 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 [106, 108, 246]. 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.

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 доказать, что обнаружение в крови больных ГЛПС высоких концентраций гомоцистеина является значимым в патогенезе данного заболевания. Нами показано значение гомоцистеина как маркера эндотелиальной дисфункции и острого почечного повреждения. И коррекция гипергомоцистеинемии с применением витаминного комплекса «Ангиовит» у пациентов ГЛПС способствует подавлению основных повреждающих факторов на сосудистую стенку, в последующем более полному восстановлению микроциркуляции, нарушенных функций гемостаза и купированию ДВС-синдрома, принимающих непосредственное участие в развитии геморрагического и почечного синдромов.

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 СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ГЦ – гомоцистеин

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ДА – дисперсионный анализ

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ИТШ – инфекционно-токсический шок

ИФА – иммуноферментный анализ

МТГФ – метилентетрагидрофолат

МТГФР – метилентетрагидрофолатредуктаза

МФА – метод флюоресцирующих антител

ОПН – острая почечная недостаточность

ОПП – острое почечное повреждение

ПОЛ – перекисное окисление липидов

рТМ – растворимый тромбомодулин

РБ – Республика Башкортостан

РФ – Российская Федерация

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

CD – кластеры дифференцировки

Cys C – цистатин C

NF- κ B – ядерный фактор транскрипции

NGAL – нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин

SAH – S-аденозил-L-гомоцистеин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов, М.М. Оксид азота и свертывающая система крови в клинике / М.М. Абакумов, П.П. Голиков // Вестник РАМН. – 2005. – № 10. – С. 53–56.
2. Акопян, Г.Р. Показатели обмена гомоцистеина как один из критериев сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца / Г.Р. Акопян, И.М. Назарько, Е.В. Андреев // Сердце и сосуды. – 2014. – № 3 (47). – С. 53–58.
3. Актуальные проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Е.А. Ткаченко, А.Д. Бернштейн, Т.К. Дзагурова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 1. – С. 51–58.
4. Артамонова, И.В. Роль маркеров воспаления и повреждения эндотелия в формировании последствий геморрагической лихорадки с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Артамонова Ирина Вадимовна. – Челябинск, 2016. – 23 с.
5. Базаева, Б.Г. Роль адипокинов (лептина, адипонектина), гомоцистеина в развитии кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек / Б.Г. Базаева, Т.М. Гатагонова, Ф.У. Дзгоева // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 35b–36a.
6. Байгильдина, А.А. Деэндотелизация сосудов и уровень экспрессии VE-кадгерина: взаимосвязь при осложненном течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А.А. Байгильдина, А.И. Лебедева // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного мед. университета им. академика И.П. Павлова. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 26–27.
7. Байгильдина, А.А. Особенности метаболизма и структурно-функционального состояния эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 03.01.04 / Байгильдина Асия Ахметовна. – Новосибирск, 2014. – 46 с.

8. Байгильдина, А.А. Современные представления о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А.А. Байгильдина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 98–108.
9. Баранова, Е.И. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) / Е.И. Баранова, О.О. Большакова // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 12–18.
10. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – 3-е изд. – Москва : Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
11. Борис, Г.Д. Взаимосвязь функционального состояния почек и артериальной гипертензии у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Борис Гульназ Данусовна. – Пермь, 2016. – 24 с.
12. Вагапова, В.Ш. Структурно-метаболические изменения эндотелия при осложненном течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.Ш. Вагапова, А.А. Байгильдина // Астраханский мед. журнал. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 62–64.
13. Валишин, Д.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых: клинические рекомендации / Д.А. Валишин. – Уфа : Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2015. – 74 с.
14. Валишин, Д.А. Гормонально-иммунологический статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.10 / Валишин Дамир Асхатович. – Москва, 1999. – 31 с.
15. Валишин, Д.А. Эндокринные нарушения у больных ГЛПС / Д.А. Валишин, О.Л. Андриянова // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. – Уфа : Гилем, 2006. – С. 132–142.
16. Взаимосвязь типов ремоделирования левого желудочка с показателями оксидативного стресса, фосфорнокальциевого и липидного обмена

при терминальной почечной недостаточности / Ф.У. Дзгоева, Т.М. Гатагонова, З.Х. Кочисова [и др.] // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 5. – С. 35–42.

17. Влияние ремаксола на гомоцистеиновый обмен у больных с острым инфарктом миокарда / В.М. Женило, З.Т. Астахова, А.З. Авсарагова [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 2. – С. 25–27.

18. Галиева, А.Т. Уровень нитрит-нитратов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.Т. Галиева, Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камилов // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всерос. научно-практической конференции. – Уфа, 2006. – С. 130–131.

19. Галиева, А.Т. Патогенетическое значение оксида азота при геморрагической лихорадке с почечным синдромом : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 03.00.04, 14.00.05 / Галиева Айгуль Тагировна. – Уфа, 2004. – 23 с.

20. Гареев, Е.М. Краткий обзор базовых методов математико-статистической обработки медико-биологической информации / Е.М. Гареев. – Уфа : Башкортостан, 2009. – 334 с.

21. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (обзор литературы) / Д.Х. Хунафина, Д.А. Валишин, Л.Р. Шайхуллина [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 8–1. – С. 14–17.

22. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / под ред. акад. АН РБ Р.Ш. Магазова. – Уфа : Гилем, 2006. – 240 с.

23. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: возможная роль гуморальных факторов иммунитета в поражении почек / Л.Б. Королевская, М.В. Иванова, К.В. Шмагель [и др.] // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 33–38.

24. Гендерные особенности антиоксидантной защиты и эффективность аторвастатина у больных со стабильными формами ишемической болезни сердца /

К.Ю. Бондар, О.Л. Белая, О.М. Лазутина [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 398–403.

25. Гендерные различия гомоцистеинемии и её влияния на параметры окислительного стресса и функцию эндотелия у больных стабильными формами ишемической болезни сердца / О.Л. Белая, К.Ю. Бондар, Л.И. Маркова [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 705–712.

26. Гипергомоцистеинемия в клинической практике : руководство / В.С. Ефимов, Л.А. Озолия, А.З. Кашежева, О.В. Макаров. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 80 с.

27. Гипергомоцистеинемия в мужской популяции Новосибирска / Ю.П. Никитин, О.В. Мотина, Ю.И. Рагино [и др.] // Рос. кардиологический журнал. – 2007. – № 4. – С. 63–68.

28. Гипергомоцистеинемия и диабетическая нефропатия: влияние генетических факторов, клиничко-патогенетические взаимосвязи с воспалением и анемией / И.Ю. Пчелин, Р.А. Гапешин, Н.В. Худякова, В.К. Байрашева // *Juvenis scientia*. – 2016. – № 6. – С. 12–16.

29. Гипергомоцистеинемия и дисфункция эндотелия артерий в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом / А.Г. Денисова, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 25–29.

30. Гомоцистеин – важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / Г.И. Сидоренко, А.Г. Мойсеенок, М.Г. Колядко [и др.] // Кардиология. – 2001. – № 1. – С. 6–11.

31. Давлетова, Е.А. Клиничко-биохимическая характеристика функций эндотелия и почек у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.04, 03.01.04 / Давлетова Елена Альбертовна. – Челябинск, 2013. – 24 с.

32. Давлетшин, Р.А. Провоспалительный цитокин в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом и принцип

глюкокортикоидной коррекции / Р.А. Давлетшин, Л. А. Файзуллина, Г. К. Давлетшина // Мед. наука и образование Урала. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 18–20.

33. Дмитриев, А.С. Динамика концентрации растворимого тромбомодулина у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / А.С. Дмитриев, Г.Р. Абдулова, Д.А. Валишин // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. – № 16 (16). – С. 118–122.

34. Дмитриев, А.С. Состояние эндотелиальной и почечной дисфункции при геморрагической лихорадке с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Дмитриев Александр Сергеевич. – Москва, 2011. – 25 с.

35. Дударев, М.В. Астенический синдром у больных, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: клиническая характеристика и лечебная коррекция / М.В. Дударев, Л.Т. Пименов // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, № 2. – С. 25–29.

36. Евсеев, А.Н. Патоморфология почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: морфологические, морфометрические, гистохимические и ультраструктурные изменения / А.Н. Евсеев // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2006. – № 8 (8). – С. 20–23.

37. Еникеева, З.М. Исходы острого повреждения почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / З.М. Еникеева, Р.Ф. Агзамова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 2 (1). – С. 56–60.

38. Ермоленко, В.М. Острая почечная недостаточность : руководство / В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с.

39. Желонкин, А.Р. Распределение генотипов *snr* генов фолиевой кислоты у кардиологических пациентов и контрольной группы / А.Р. Желонкин, А.О. Спасова // Синергия Наук. – 2017. – № 7. – С. 371–379.

40. Жлоба, А.А. Оценка фолатного статуса с использованием общего гомоцистеина у пациентов с гипертонической болезнью / А.А. Жлоба, Т.Ф. Субботина // Российский медицинский журнал. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 158–165.

41. Захарина, И.В. Проявления ДВС-синдрома у больных с тяжелым течением геморрагической лихорадки с почечным синдромом / И.В. Захарина,

О.Б. Дадалова, Е.А. Мадич // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2008. – № 13. – С. 197.

42. Изучение факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста / Л.Д. Цатурян, А.А. Шевякова, Е.О. Меликбекян, М.О. Цатурян // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 199–204.

43. Ильичева, А.С. Оценка корректирующего воздействия аргинина и карнитина на активность и распределение катепсинов 1, h скелетной и гладкой мышц при выраженной гипергомоцистеинемии / А.С. Ильичева, М.А. Фомина, С.А. Исаков // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 2. – С. 82–89.

44. Иммунологические и патоморфологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Д.А. Валишин, В.И. Рабинович, Р.Т. Мурзабаева [и др.] // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всерос. научно-практической конференции. – Уфа: РИО филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО Микроген», 2006. – С. 58–64.

45. Иммунопатогенез геморрагической лихорадки с почечным синдромом / М.В. Иванова, К.В. Шмагель, Н.Н. Воробьева [и др.] // Рос. иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6, № 15. – С. 107–117.

46. Интоксикационный синдром у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / В.Ф. Павелкина, М.Г. Ласеева, С.Г. Пак [и др.] // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 41–46.

47. Инфекционно-токсический шок в клинике геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А.Т. Галиева, Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камилов [и др.] // Мед. вестник Башкортостана. – 2009. – № 3. – С. 14–17.

48. Каражанова, Л.К. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) / Л.К. Каражанова, А.С. Жунуспекова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 4. – С. 129–144.

49. Кириллова, Н.Ч. Сравнительное исследование концентрации цистатина С крови пациентов с острым коронарным синдромом, острым нарушением мозгового кровообращения и терминальной почечной недостаточностью / Н.Ч. Кириллова // Доктор.Ру. – 2015. – №8–9. – С. 28–32.

50. Киселева, Л.М. Иммунологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом при различных видах терапии / Л.М. Киселева, Ю.П. Грузинцева // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 1. – С. 9.

51. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом на современном этапе / Л.Р. Шайхуллина, Д.А. Валишин, Д.Х. Хунафина [и др.] // Вестник БГМУ. – 2013. – № 4. – С. 110–114.

52. Клинические особенности и патогенетические механизмы формирования когнитивных нарушений при хронической болезни почек / И.В. Рогова, В.В. Фомин, И.В. Дамулин [и др.] // Клиническая нефрология. – 2013. – № 4. – С. 27–32.

53. Ковальский, Ю.Г. Значение оксидативного стресса в патогенезе почечного синдрома у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Ю.Г. Ковальский, Т.В. Мжельская, О.А. Лебедько // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2011. – № 19 (19). – С. 26–29.

54. Конюх, Е.А. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии и артериальной гипертензии при гломерулонефрите у детей / Е.А. Конюх // Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема: сборник тезисов XIII Всероссийского конгресса. – Москва, 2017. – С. 18–19.

55. Костюченко, Г.И. Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возраста / Г.И. Костюченко, З.С. Баркаган // Клиническая геронтология. – 2003. – № 5. – С. 9–12.

56. Кубатиев, А.А. Аналитические методы исследования гомоцистеина / А.А. Кубатиев, А.В. Иванов, Б.П. Лузянин. – Москва, 2016.

57. Ласеева, М.Г. Совершенствование диагностики интоксикационного синдрома у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / М.Г. Ласеева, В.Ф. Павелкина // Мед. альманах. – 2011. – № 4. – С. 105–108.
58. Лебеденкова, М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (обзор литературы) / М.В. Лебеденкова // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, №4. – С. 329-335.
59. Макаренко, М.В. Ведение беременных с синдромом задержки роста плода на фоне тромбофилии и гипергомоцистеинемии / М.В. Макаренко // Семейная медицина. – 2014. – № 3 (53). – С. 155.
60. Медяникова, И.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития осложнений беременности / И.В. Медяникова, Е.Н. Кравченко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59, № 6. – С. 108–112.
61. Место гипергомоцистеинемии в патогенезе атеросклероза и тромбоза / Л.Б. Малиновская, В.М. Селюк, О.И. Войтович, Б.Б. Кульчицкий // Сердце и сосуды. – 2016. – № 3 (55). – С. 97–103.
62. Мингазова, Э.М. Современные биомаркеры в мониторинге острого почечного повреждения при геморрагической лихорадке с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09, 14.03.10 / Мингазова Эльвира Минаксановна. – Санкт-Петербург, 2017. – 23 с.
63. Мирсаева, Г.Х. О роли перекисного окисления липидов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.Х. Мирсаева, Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камилов. – Уфа : ИПК при АП РБ, 2000. – 234 с.
64. Мойсеенок, А.Г. Биомаркеры эффективного и безопасного приема витаминов / А.Г. Мойсеенок // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № S2. – С. 111–112.
65. Мурзабаева, Р.Т. Система интерферона и иммунный статус больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, разработка новых способов терапии : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.10 / Мурзабаева Расима Тимерьяновна. – Москва, 2003. – 276 с.

66. Мурзабаева, Р.Т. Состояние иммунной и интерфероновой систем у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Р.Т. Мурзабаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 5. – С. 40–43.
67. Некоторые генетические особенности метаболизма гомоцистеина, фолатов и монооксида азота как факторы риска ишемической болезни сердца / С.Г. Щербак, А.М. Сарана, С.В. Макаренко [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 123–130.
68. Николаев, А.Ю. Лечение почечной недостаточности : руководство для врачей / А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Мед. информационное агентство, 2011. – 589 с.
69. Онищенко, Г.Г. Эпидемиологический надзор и профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в РФ / Г.Г. Онищенко, Е.Б. Ежлова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 4. – С. 23–32.
70. Особенности природной очаговости хантавирусных зоонозов / А.Д. Бернштейн, И.Н. Гавриловская, Н.С. Апекина [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 2 (51). – С. 5–13.
71. Оценка динамики люминолзависимой хемилюминесценции, с-реактивного белка и уровня гомоцистеина у больных ишемическим инсультом в остром периоде / О.А. Левашова, И.Г. Золкорняев, Н.И. Алешина [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 344–348.
72. Оценка переноса гомоцистеина белками и метаболические нарушения у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом / А.А. Жлоба, Т.Ф. Субботина, Е.С. Алексеевская, Р.В. Голубев // Нефрология и диализ. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 193–200.
73. Оценка факторов риска алиментарно-зависимых заболеваний на основании изучения пищевого статуса пациентов / Л.Г. Левин, А.В. Погожева, С.Х. Сото [и др.] // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83, № S3. – С. 27.

74. Павелкина, В.Ф. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клинико-патогенетические и терапевтические аспекты / В.Ф. Павелкина, Ю.Г. Ускова // Вестник Мордовского университета. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 315–329.
75. Патогенез и лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.Х. Мирсаева, Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камилов, Д.Х. Хунафина. – Уфа : БГМУ, 2000. – 234 с.
76. Патологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.И. Старостина, Д.А. Валишин, Р.Т. Мурзабаева [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 4. – С. 142–150.
77. Пизова, Н.В. Гипергомоцистеинемия и ишемический инсульт / Н.В. Пизова, Н.А. Пизов // Медицинский совет. – 2017. – № 10. – С. 12–17.
78. Прогнозирование геморрагического синдрома у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Е.В. Хорошун, А.А. Шульдяков, Т.Д. Царева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 8. – С. 112–113.
79. Прогностическое значение аллельных вариантов генов цитокинов (TNFA, IL1B, IL1RN) у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Т.А. Хабелова, Д.Х. Хунафина, О.И. Кутуев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 28–32.
80. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
81. Рощупкин, В.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / В.И. Рощупкин, А.А. Суздальцев. – Куйбышев : Изд-во Саратовского университета, 1990. – 102 с.
82. Рудницкая, Т.А. Частота, значимость и коррекция гипергомоцистеинемии при сахарном диабете 2 типа : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Рудницкая Татьяна Александровна. – Барнаул, 2003. – 22 с.

83. Сидельников, Ю.Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на юге Хабаровского края / Ю.Н. Сидельников. – Хабаровск : Изд. центр ин-та повышения квалификации специалистов здравоохранения, 2005. – 156 с.
84. Сиротин, Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Б.З. Сиротин. – Хабаровск : Кн. изд-во, 1994. – 302 с.
85. Сиротин, Б.З. Из истории изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом на Дальнем Востоке России / Б.З. Сиротин // Клиническая нефрология. – 2012. – № 5–6. – С. 71–72.
86. Сиротин, Б.З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Б.З. Сиротин. – Хабаровск : РИОТИП, 2005. – 194 с.
87. Сиротин, Б.З. Состояние почек после геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Б.З. Сиротин // Клиническая нефрология. – 2013. – № 2. – С. 65–66.
88. Соболева, Е.В. Гомоцистеинемия и ремоделирование артерий у больных хроническими формами ишемической болезни сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Соболева Елена Владимировна. – Самара, 2007. – 27 с.
89. Современное понимание клинического значения гипергомоцистеинемии: акцент на сахарный диабет / Г.И. Нечаева, И.В. Друк, А.С. Лялюкова, О.Ю. Кореннова // Лечащий врач. – 2017. – № 9. – С. 58.
90. Современные биомаркеры острого повреждения почек / А.В. Алексеев, А.Ж. Гильманов, Р.С. Гатиятуллина [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 3. – С. 22–27.
91. Суздальцев, А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. (Современные критерии оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.10 / Суздальцев Алексей Александрович. – Санкт-Петербург, 1992. – 19 с.
92. Сурмач, Е.М. Динамика уровней гомоцистеина и его метаболитов в плазме крови на фоне медикаментозной терапии депрессивного эпизода в постинфарктном периоде / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, А.В. Наумов // Журнал

Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3 (43). – С. 95–97.

93. Сыртланова, Г.Р. Некоторые клинико-лабораторные показатели при геморрагической лихорадке с почечным синдромом на фоне коррекции гипергомоцистеинемии / Г.Р. Сыртланова // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 67–69.

94. Сыртланова, Г.Р. Патогенетическая роль гомоцистеина при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г. Р. Сыртланова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – № 5. – С. 16–18.

95. Сыртланова, Г.Р. Патогенетическое значение гипергомоцистеинемии у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.Р. Сыртланова, Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камилов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 84–86.

96. Тиреоидный статус и выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца / А.Р. Волкова, Е.И. Красильникова, С.В. Дора [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – № 2 (46). – С. 32–35.

97. Уровень гомоаргинина и баланс метионин-гомоцистеин у пациентов с ишемической болезнью сердца / А.А. Жлоба, Т.Ф. Субботина, Н.С. Молчан, Ю.С. Полушин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 9. – С. 516–524.

98. Уровень гомоцистеина и показателей агрегации тромбоцитов у больных с нарушением мозгового кровообращения / Z. Sabaliauskiene, P. Gribauskas, V. Gaigalaite [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 75–79.

99. Фазлыева, Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан / Р.М. Фазлыева, Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камилов. – Уфа : БГМУ, 1995. – 245 с.

100. Фазылов, В.Х. Клинико-иммунологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) / В.Х. Фазылов, Л. Ю. Ахиева // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – С. 48.
101. Хасанова, Г.М. Актуальные аспекты иммунопатогенеза, витаминно-микроэлементного баланса и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук : 14.01.09, 14.03.09 / Хасанова Гузель Миргасимовна. – Москва, 2012 г. – 48 с.
102. Хасанова, Г.М. Концентрация водорастворимых витаминов в крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: возможности коррекции / Г.М. Хасанова, А.В. Тутельян // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2011. – № 2. – С. 31.
103. Ходжакулиев, Б.Г. Концентрация гомоцистеина у больных ишемической болезнью сердца и персистирующей фибрилляцией предсердий с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Б.Г. Ходжакулиев, Э.С. Кулыева, Б.Х. Аннаев // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S2. – С. 188.
104. Хорошун, Е.В. Клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Е.В. Хорошун, А.А. Шульдяков, В.Ф. Киричук // Вестник Санкт-Петербургской государственной мед. академии им. И.И. Мечникова. – 2007. – № 1. – С. 81–84.
105. Хубутя, М.Ш. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата / М.Ш. Хубутя, О.П. Шевченко. – Москва: Реафарм, 2004. – 272 с.
106. Шайкова, Д.А. Роль гипергомоцистеинемии в развитии осложнений второй половины беременности : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Шайкова Дина Александровна. – Москва, 2008. – 26 с.
107. Шайхуллина, Л.Р. Состояние процессов пероксидации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на фоне терапии с применением йодантипирина : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.04, 14.00.05 / Шайхуллина Лиана Робертовна. – Уфа, 2004. – 22 с.

108. Шевченко, О.П. Гомоцистеин – Патохимия крови для врачей / О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко, Г.А. Червякова. – Москва, 2002. – 48 с.
109. Шилова, А.Н. Тромбоэмболия легочных артерий на фоне гипергомоцистеинемии / А.Н. Шилова, А.А. Карпенко, Ю.Е. Клеванец // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 25–28.
110. Эндотелиальная дисфункция как маркер выраженности коронарного атеросклероза / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова [и др.] // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 357–360.
111. A possible synergistic effect of MTHFR C677T polymorphism on homocysteine level variations increased risk for ischemic stroke / A. Li, Y. Shi, L. Xu [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, № 51. – P. e9300.
112. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients / T. Kwok, Y. Wu, J. Lee [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2019. – 2019. – pii: S0261-5614(19)33132-2. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.005.
113. Acute kidney injury in sepsis / R. Bellomo, J.A. Kellum, C. Ronco [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 6. – P. 816–828. doi: 10.1007/s00134-017-4755-7.
114. Lattanzio, M.R. Acute kidney injury: new concepts in definition, diagnosis, pathophysiology and treatment / M.R. Lattanzio, P. Nelson // *JAOA*. – 2009. – Vol. 109, № 1. – P. 13–19.
115. Andras, A. Homocysteine lowering interventions for peripheral arterial disease and bypass grafts / A. Andras, G. Stansby, M. Hansrani // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – № 7. – CD003285. doi: 10.1002/14651858.CD003285.
116. Aronow, W.S. Increased plasma homocysteine is an independent predictor of new atherothrombotic brain infarction in older persons / W.S. Aronow, C. Ahn, H. Gutstein // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. 585–586.

117. Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men: a population study / T. Tolmunen, J. Hintikka, S. Voutilainen [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80. – P. 1574–1578.
118. Association between hyperhomocysteinemia and stroke with atherosclerosis and small artery occlusion depends on homocysteine metabolism-related Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on arterial compliance and distensibility in patients with mild-to-moderate chronic kidney disease / S.J. Veringa, P.W. Nanayakkara, F.J. van Ittersum [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2012. – Vol. 78, № 4. – P. 263–272.
119. Association between hyperhomocysteinemia and stroke with atherosclerosis and small artery occlusion depends on homocysteine metabolism-related vitamin levels in Chinese patients with normal renal function / G.H. Wu, F.Z. Kong, X.F. Dong [et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 859–865.
120. Association between malnutrition and hyperhomocysteine in Alzheimer's disease patients and diet intervention of betaine / J. Sun, S. Wen, J. Zhou [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2017. – Vol. 31, № 5. – P. 1–7.
121. Association of hemorrhagic fever with renal syndrome and HLA-DRB allele polymorphisms in Han nationality, Hubei province / B. Wei, Y.Q. Zhu, W. Hou [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2009. – Vol. 30, № 11. – P. 1143–1146.
122. Association of Methionine to Homocysteine Status With Brain Magnetic Resonance Imaging Measures and Risk of Dementia / B. Hooshmand, H. Refsum, A.D. Smith [et al.] // *JAMA Psychiatry.* - 2019. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1694.
123. Association of serum asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and l-arginine concentrations during early pregnancy with hypertensive disorders of pregnancy / E. Maruta, J. Wang, T. Kotani [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2017. – Vol. 475. – P. 70-77.
124. B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia / D. Cheng, H. Kong, W. Pang [et al.] // *Nutr. Neurosci.* – 2016. – Vol. 19, № 10. – P. 461–466.

125. Bahulikar, A. Association of Non-HDL Cholesterol, Homocysteine and Vitamin D in Acute Coronary Syndrome / A. Bahulikar, V. Tickoo, D. Phalgune // *J. Assoc. Phys. India.* – 2018. – Vol. 66, № 8. – P. 22–25.
126. Beaudin, A.E. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression / A.E. Beaudin, P.J. Stover // *Birth Defects Res. C. Embryo Today.* – 2007. – Vol. 81. – P. 183–203.
127. Beltowski, J. Modulation of paraoxonase 1 and protein N-homocysteinylation by leptin and the synthetic liver X receptor agonist T0901317 in the rat / J. Beltowski, G. Wójcicka, H. Jakubowski // *J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 204, № 2. – P. 191-8. doi: 10.1677/JOE-09-0298.
128. Blood homocysteine levels could predict major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome: A STROBE-compliant observational study / J. Liu, J. Quan, Y. Li [et al.] // *Medicine.* – 2018. – Vol. 97, № 40. – P. e12626.
129. Both nitric oxide and nitrite prevent homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and subsequent apoptosis via cGMP-dependent pathway in neuronal cells / S.O. Jeong, Y. Son, J.H. Lee [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – Vol. 493, № 1. – P. 164–169.
130. B-vitamin levels and genetics of hyperhomocysteinemia are not associated with arterial stiffness / S.C. Van Dijk, A.W. Enneman, J. Van Meurs [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 24, № 7. – P. 760–766.
131. B-vitamin therapy for kidney transplant recipients lowers homocysteine and improves selective cognitive outcomes in the randomized FAVORIT ancillary cognitive trial / T.M. Scott, G. Rogers, D.E. Weiner [et al.] // *J. Prev. Alzheimers Dis.* – 2017. – Vol. 4, № 3. – P. 174–182.
132. Catalpol Inhibits Homocysteine-induced Oxidation and Inflammation via Inhibiting Nox4/NF-kappaB and GRP78/PERK Pathways in Human Aorta Endothelial Cells / H. Hu, C. Wang, Y. Jin [et al.] // *Inflammation.* – 2019. – Vol. 42, № 1. – P. 64–80.

133. Change in cardiac geometry and function in CKD children during strict BP control: a randomized study / M.C. Matteucci, M. Chinali, G. Rinelli [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 203–10. doi: 10.2215/CJN.08420811.
134. Chen, Y.-F. Effect of hyperhomocysteinemia on plasma or tissue adenosine levels and renal function / Y.-F. Chen, P.-L. Li, A.-P. Zou // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, № 10. – P. 1275–1281.
135. Chrysant, S.G. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review / S.G. Chrysant, G.S. Chrysant // *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2018. – Vol. 16, № 8. – P. 559–565.
136. Clement, J. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the New, and Hantavirus Pulmonary Syndrome in the Old World: paradi(se)gm lost or regained? / J. Clement, P. Maes, M. Van Ranst // *Virus Res.* – 2014. – Vol. 187. – P. 55–8. doi: 10.1016/j.virusres.2013.12.036.
137. Cognitive function in an elderly population: interaction between vitamin B12 status, depression, and apolipoprotein E ϵ 4: the Hordaland Homocysteine Study / A. Vogiatzoglou, A.D. Smith, E. Nurk [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2013. – Vol. 75, № 1. – P. 20–9. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182761b6c.
138. Complexes of ferriheme nitrophorin 4 with low-molecular weight thiol(ate)s occurring in blood plasma / C. He, K. Nishikawa, Ö.F. Erdem [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2013. – Vol. 122. – P. 38–48. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.01.012.
139. Coronary Microvascular and Cardiac Dysfunction Due to Homocysteine Pathometabolism, A Complex Therapeutic Design / A. Koller, A. Szenasi, G. Dornyei [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2018. – Vol. 24, № 25. – P. 2911–2920.
140. Cyclic supplementation of 5-MTHF is effective for the correction of hyperhomocysteinemia / P. Ambrosino, R. Lupoli, A. Di Minno [et al.] // *Nutr. Res.* – 2015. – Vol. 35, № 6. – P. 489–495.
141. Cytokine levels in hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Dobrava / Belgrade virus / K. Tsergouli, E. Papadimitriou, E. Gavana [et al.] // *Abstracts of VIII international conference of HFRS, HPS and hantaviruses.* – Athens (Greece), 2010. – P. 206.

142. Decreased paraoxonase 1 (PON1) lactonase activity in hemodialyzed and renal transplanted patients. A novel cardiovascular biomarker in end-stage renal disease / F. Sztanek, I. Seres, M. Harangi [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27, № 7. – P. 2866–72. doi: 10.1093/ndt/gfr753.
143. Deficiency of superoxide dismutase promotes cerebral vascular hypertrophy and vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia / S. Dayal, G.L. Baumbach, E. Arning [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. e0175732. doi: 10.1371/journal.pone.0175732.
144. Devarajan, P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury / P. Devarajan // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2011. – Vol. 23, № 2. – P. 194–200.
145. Diagnostic value of the combined measurement of serum hcy, serum cys C, and urinary microalbumin in type 2 diabetes mellitus with early complicating diabetic nephropathy / T. Wang, Q. Wang, Z. Wang [et al.] // *ISRN Endocrinol.* – 2013. – Vol. 2013. – 5 p.
146. D'Souza, S.W. Fetal vitamin B-12: a modulator of folate-dependent homocysteine remethylation? / S.W. D'Souza, S.J. Moat, J.D. Glazier // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 98, № 6. – P. 1596-8. doi: 10.3945/ajcn.113.073262.
147. Duyuler, S. Myocardial Performance in Elite Athletes: The Role of Homocysteine, Iron, and Lipids / S. Duyuler // *Med. Sci. Monitor.* – 2019. – Vol. 25. – P. 1194–1203.
148. Edoxaban improves venous thrombosis via increasing hydrogen sulfide and homocysteine in rat model / W. Song, H. Ci, G. Tian [et al.] // *Mol. Med. Reports.* – 2017. – Vol. 16, № 5. – P. 7706–7714.
149. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on arterial compliance and distensibility in patients with mild-to-moderate chronic kidney disease / S.J. Veringa, P.W. Nanayakkara, F.J. van Ittersum [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2012. – Vol. 78, № 4. – P. 263–272.
150. Effect of long-term low-dose folic acid supplementation on degree of total homocysteine-lowering: major effect modifiers / B. Wang, H. Wu, Y. Li [et al.] // *Brit. J. Nutr.* – 2018. – Vol. 120, № 10. – P. 1122–1130.

151. Effect of vitamin B12 and folic acid supplementation on biomarkers of endothelial function and inflammation among elderly individuals with hyperhomocysteinemia / S.C. Van Dijk, A.W. Enneman, K.M. Swart [et al.] // *Vasc. Med.* – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 91–98.

152. Effect of vitamin B12 supplementation on serum homocysteine in patients undergoing hemodialysis: a randomized controlled trial / A. Tayebi, V. Biniiaz, S. Savari [et al.] // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2016. – Vol. 27, № 2. – P. 256–262.

153. Effects of oral folate supplementation on serum total homocysteine and cholesterol levels in hyperhomocysteinemic children / D. Papandreou, I. Rouso, P. Malindretos [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 390–3. doi: 10.1177/0884533610374325.

154. Efficacy of folic acid therapy in patients with hyperhomocysteinemia / H. Tian, D. Tian, C. Zhang [et al.] // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2017. – Vol. 36, № 7. – P. 528–532.

155. Elevated plasma homocysteine levels are associated with disability progression in patients with multiple sclerosis / S. R. Oliveira, T. Flauzino, B. S. Sabino [et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 1393–1399.

156. Endothelial dysfunction and altered mechanical and structural properties of resistance arteries in a murine model of graft-versus-host disease / P.M. Schmid, A. Bouazzaoui, K. Doser [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 20, № 10. – P. 1493-500. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.002.

157. Endothelial nitric oxide synthase enhancer AVE3085 reverses endothelial dysfunction induced by homocysteine in human internal mammary arteries / H.T. Hou, J. Wang, X. Zhang [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2018. – Vol. 81. – P. 21–27.

158. Folate, vitamin B12, homocysteine and polymorphisms in folate metabolizing genes in children with congenital heart disease and their mothers / K.E. Elizabeth, S.L. Praveen, N.R. Preethi [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 71, № 12. – P. 1437–1441.

159. Fontanilla, J. Kidney injury molecule-1 as an early detection tool for acute kidney injury and other kidney diseases / J. Fontanilla, W.K. Han // *Exp. Opin. Med. Diagn.* – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 161-73. doi: 10.1517/17530059.2011.552496.
160. Gariballa, S.E. Effects of mixed dietary supplements on total plasma homocysteine concentrations (tHcy): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / S.E. Gariballa, S.J. Forster, H.J. Powers // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2012. – Vol. 82, № 4. – P. 260–6. doi: 10.1024/0300-9831/a000118.
161. Genetic influence of plasma homocysteine on Alzheimer's disease / T. Roostaei, D. Felsky, A. Nazeri [et al.] // *Neurobiol. Aging.* – 2018. – Vol. 62. – P. 243.e7-243.e14.
162. Ginsenoside Rb1 prevents homocysteine-induced EPC dysfunction via VEGF/p38MAPK and SDF-1/CXCR4 activation / T.H. Lan, D.P. Xu, M.T. Huang [et al.] // *Sci. Reports.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 13061.
163. Gostner, J. Homocysteine Biochemistry and Cognitive Decline in the Elderly / J. Gostner, B. Sperner-Unterweger, D. Fuchs // *J. Am. Med. Direct. Assoc.* – 2017. – Vol. 18, № 10. – P. 893–894.
164. Heme oxygenase-2 protects against ischemic acute kidney injury: influence of age and sex / K.A. Nath, V.D. Garovic, J.P. Grande [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2019. – Vol. 317, № 3. – P. F695-F704. doi: 10.1152/ajprenal.00085.2019.
165. HFRS in the new, and HPS in the old world: paradi(se)gm lost – or regained? / I. Clement, P. Maes, V. Vergote [et al.] // *Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses.* – Beijing (China), 2013. – P. 4.
166. HLA-associated hemorrhagic fever with renal syndrome disease progression in Slovenian patients / M. Korva, A. Saksida, S. Kunilo [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2011. – Vol. 18, № 9. – P. 1435–1440.
167. Homocysteine accelerates atherosclerosis via inhibiting LXRalpha-mediated ABCA1/ABCG1-dependent cholesterol efflux from macrophages / P. Jin, Y. Bian, K. Wang [et al.] // *Life Sci.* – 2018. – Vol. 214. – P. 41–50.

168. Homocysteine and chronic pancreatitis / J.M. Braganza, N. Odom, R.F. McCloy, J.B. Ubbink // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39, № 8. – P. 1303. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181e2d567.
169. Homocysteine as a non-classical risk factor for atherosclerosis in relation to pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus / M. Borowska, M. Dworacka, H. Winiarska [et al.] // *Acta Biochim. Pol.* – 2017. – Vol. 64, № 4. – P. 603–607.
170. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke / H.M. Kwon, Y.S. Lee, H.J. Bae [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, № 3. – P. 871–873.
171. Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis / X. Wu, L. Zhang, Y. Miao [et al.] // *Redox. Biol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 46–59.
172. Homocysteine induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells via regulating methylation of SORBS1 / P.N. Feng, Y.R. Liang, W.B. Lin [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2018. – Vol. 22, № 20. – P. 6948–6958.
173. Homocysteine levels in schizophrenia patients newly admitted to an acute psychiatric ward / R. Di Lorenzo, A. Amoretti, S. Baldini [et al.] // *Acta Neuropsychiatr.* – 2015. – Vol. 27, № 6. – P. 336–44. doi: 10.1017/neu.2015.30.
174. Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID) / A.H. Hainsworth, N.E. Yeo, E.M. Weekman, D.M. Wilcock // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2016. – Vol. 1862, № 5. – P. 1008–17.
175. Homocysteine, Pyridoxine, Folate and Vitamin B12 Levels in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder / H. Altun, N. Sahin, E. Belge Kurutas, O. Gungor // *Psychiatr. Danubina*. – 2018. – Vol. 30, № 3. – P. 310–316.
176. Homocysteine-induced decrease in endothelin-1 production is initiated at the extracellular level and involves oxidative products / S. Drunat, N. Moatti, J.L. Paul [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 2001. – Vol. 268. – P. 5287–5294.
177. Homocysteinemia control by cysteine in cerebral vascular patients after methionine loading test: evidences in physiological and pathological conditions in

cerebro-vascular and multiple sclerosis patients / M. Ulivelli, R. Priora, D. Di Giuseppe [et al.] // *Amino Acids*. – 2016. – Vol. 48, № 6. – P. 1477–1489.

178. Hultdin, J. Homocysteine in cardiovascular disease with special reference to longitudinal changes / J. Hultdin // *Umeå university medical dissertations*. – Umeå : Print & Media, 2005. – 72 p.

179. Hydrogen sulfide attenuates homocysteine-induced osteoblast dysfunction by inhibiting mitochondrial toxicity / Y. Zhai, J. Behera, S.C. Tyagi, N. Tyagi // *J. Cell Physiol*. – 2019. – Vol. 234, № 10. – P. 18602–18614. doi: 10.1002/jcp.28498.

180. Hyperhomocysteinaemia is an independent risk factor of abdominal aortic aneurysm in a Chinese Han population / J. Liu, S. W. Zuo, Y. Li [et al.] // *Sci. Rep*. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. 17966.

181. Hyperhomocysteinemia in acute iatrogenic hypothyroidism: the relevance of thyroid autoimmunity / F. Cicone, M. G. Santaguida, G. My [et al.] // *J. Endocrinol. Invest*. – 2018. – Vol. 41, № 7. – P. 831–837.

182. Hyperhomocysteinemia in chronic stable renal transplant patients / D.J. Machado, F.J. Paula, E. Sabbaga [et al.] // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo*. – 2000. – Vol. 55, № 5. – P. 161–168.

183. Hyperhomocysteinemia increases the risk of chronic kidney disease in a Chinese middle-aged and elderly population-based cohort / X. Kong, X. Ma, C. Zhang [et al.] // *Int. Urol. Nephrol*. – 2017. – Vol. 49, № 4. – P. 661–667. doi: 10.1007/s11255-016-1452-3.

184. Hyperhomocysteinemia leads to exacerbation of ischemic brain damage: Role of GluN2A NMDA receptors / A. Jindal, S. Rajagopal, L. Winter [et al.] // *Neurobiol. Dis*. – 2019. – Vol. 127. – P. 287–302. doi: 10.1016/j.nbd.2019.03.012.

185. Identification of hepatic protein-protein interaction targets for betaine homocysteine S-methyltransferase / F. Garrido, M. Pacheco, R. Vargas-Martinez [et al.] // *PLoS ONE [Electronic Resource]*. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. e0199472.

186. Immunogenetic factors affecting susceptibility of humans and rodents to hantaviruses and the clinical course of hantaviral disease in humans / N. Charbonnel, M. Pages, T. Sironen [et al.] // *Viruses*. – 2014. – Vol. 6, № 5. – P. 2214–2241.

187. Impact of homocysteine level on long-term cardiovascular outcomes in patients after coronary artery stenting / J.K. Yeh, C.C. Chen, M.J. Hsieh [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2017. – Vol. 24, № 7. – P. 696–705.

188. Impact of Hyperuricemia on Long-term Outcomes of Kidney Transplantation: Analysis of the FAVORIT Study / R.S. Kalil, M.A. Carpenter, A. Ivanova [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2017. – Vol. 70, № 6. – P. 762–769. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.06.013.

189. Increased homocysteine and lipoprotein(a) levels highlight systemic atherosclerotic burden in patients with a history of acute coronary syndromes / G. Cioni, R. Marcucci, A.M. Gori [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol. 64, № 1. – P. 163–70. doi: 10.1016/j.jvs.2016.01.056.

190. Inverse association between plasma homocysteine concentrations and type 2 diabetes mellitus among a middle-aged and elderly Chinese population / C. Yu, J. Wang, F. Wang [et al.] // *Nutrit. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2018. – Vol. 28, № 3. – P. 278–284.

191. Jonsson, C.B. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease / C.B. Jonsson, L.T. Figueiredo, O. Vapalahti // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – Vol. 23. – P. 412–441.

192. Kidney transplantation in HIV-positive adults: the UK experience / E.N. Gathogo, L. Hamzah, R. Hilton [et al.] // *Int. J. STD AIDS.* – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 57–66. doi: 10.1177/0956462413493266.

193. Laughing Gas in a Pediatric Emergency Department-Fun for All Participants: Vitamin B12 Status Among Medical Staff Working With Nitrous Oxide / G. Staubli, M. Baumgartner, J.O. Sass, M. Hersberger // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2016. – Vol. 32, № 12. – P. 827–829.

194. l-Homocysteine-induced cathepsin V mediates the vascular endothelial inflammation in hyperhomocysteinaemia / Y.P. Leng, Y.S. Ma, X.G. Li [et al.] // *Brit. J. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175, № 8. – P. 1157–1172.
195. Li, M. Correlations between plasma homocysteine and MTHFR gene polymorphism and white matter lesions / M. Li, B. Fu, W. Dong // *Folia Neuropathol.* – 2018. – Vol. 56, № 4. – P. 301–307.
196. Lotfiazar, A. The role of supplements in reducing cardiovascular events by decrease in highly sensitive C-reactive protein and serum homocysteine / A. Lotfiazar, B. Einollahi // *Saudi J. Kidney Dis. Transplantat.* – 2017. – Vol. 28, № 6. – P. 1451–1452.
197. Lymphocyte apoptosis during hemorrhagic fever with renal syndrome / N.K. Akhmatova, R.S. Yusupova, S.F. Khaiboullina [et al.] // *Rus. J. Immunol.* – 2003. – Vol. 8, № 3. – P. 37–46.
198. Malinow, M.R. The Effects of Muscle Mass on Homocyst(e)ine Levels in Plasma and Urine / M.R. Malinow, C.L. Lister, C. DE Crée // *Int. J. Exerc. Sci.* – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 26–38.
199. Manigold, T. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology / T. Manigold, P. Vial // *Swiss Med. Wkly.* – 2014. – Vol. 144. – P. 1–10.
200. Marcotic, A. Clinic and laboratory findings of HFRS patients in South-East Europe / A. Marcotic // *Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses.* – Beijing (China), 2013. – P. 13.
201. Markisic, M. The Impact of Homocysteine, Vitamin B12, and Vitamin D Levels on Functional Outcome after First-Ever Ischaemic Stroke / M. Markisic, A. M. Pavlovic, D. M. Pavlovic // *BioMed Res. Intern.* – 2017. – 2017. – P. 5489057.
202. McCarty, M.F. Interleukin-1beta may act on hepatocytes to boost plasma homocysteine - The increased cardiovascular risk associated with elevated homocysteine may be mediated by this cytokine / M.F. McCarty, J.H. O'Keefe, J.J. DiNicolantonio // *Med. Hypotheses.* – 2017. – Vol. 102. – P. 78–81. doi: 10.1016/j.mehy.2017.03.022.

203. Medication adherence assessment in a clinical trial with centralized follow-up and direct-to-patient drug shipments / S.R. Warren, D.W. Raisch, H.M. Campbell [et al.] // *Clin. Trials.* – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 441–8. doi: 10.1177/1740774511410331.
204. Melatonin protects against behavioral deficits, dopamine loss and oxidative stress in homocysteine model of Parkinson's disease / R. Paul, B.C. Phukan, A. Justin Thenmozhi [et al.] // *Life Sci.* – 2018. – Vol. 192. – P. 238–245.
205. Mir, M. Hantaviruses / M. Mir // *Clin. Lab. Med.* – 2010. – Vol. 30, № 1. – P. 67–91.
206. Moiz, B. Homocysteine as a Biomarker for Thrombosis: What is the Learning Curve? / B. Moiz // *JCPSP.* – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. 121–122.
207. MTHFR C677T allelic variant is not associated with plasma and cerebrospinal fluid homocysteine in amyotrophic lateral sclerosis / C. Bellia, G. Bivona, A. Caruso [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2015. – Vol. 53, № 3. – P. e73-5. doi: 10.1515/cclm-2014-0465.
208. MTHFR gene and serum folate interaction on serum homocysteine lowering: prospect for precision folic acid treatment / X. Huang, X. Qin, W. Yang [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2018. – Vol. 38, № 3. – P. 679–685.
209. Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population / N. Al-Dewik, A. Ali, Y. Mahmoud [et al.] // *J. Inherit Metab. Dis.* – 2019. – Vol. 42, № 5. – P. 818–830. doi: 10.1002/jimd.12099.
210. Nitration-mediated deficiency of cystathionine β -synthase activity accelerates the progression of hyperhomocysteinemia / H. Wang, Q. Sun, Y. Zhou [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2017. – Vol. 113. – P. 519–529.
211. Ostrakhovitch, E.A. Homocysteine in Chronic Kidney Disease / E.A. Ostrakhovitch, S. Tabibzadeh // *Adv. Clin. Chem.* – 2015. – Vol. 72. – P. 77–106. doi: 10.1016/bs.acc.2015.07.002.
212. Perła-Kaján, J. Dysregulation of Epigenetic Mechanisms of Gene Expression in the Pathologies of Hyperhomocysteinemia / J. Perła-Kaján, H.

Jakubowski // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 13. – P. pii: E3140. doi: 10.3390/ijms20133140.

213. Perna, A.F. Homocysteine and chronic kidney disease: an ongoing narrative / A.F. Perna, D. Ingrosso // *J. Nephrol.* – 2019. – Vol. 32, № 5. – P. 673–675. doi: 10.1007/s40620-019-00622-1.

214. Plasma homocysteine concentrations and risk of intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis / Z. Zhou, Y. Liang, H. Qu [et al.] // *Sci. Reports.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 2568.

215. Plasma homocysteine involved in methylation and expression of thrombomodulin in cerebral infarction / Z. Yang, L. Wang, W. Zhang [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2016. – Vol. 473, № 4. – P. 1218–1222.

216. Plasma homocysteine levels and intracranial plaque characteristics: association and clinical relevance in ischemic stroke / S.S. Lu, J. Xie, C.Q. Su [et al.] // *BMC Neurol.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 200.

217. Plasma homocysteine, Lp(a), and oxidative stress markers in peripheral macroangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus / J.T. Real, J. Folgado, M. Molina Mendez [et al.] // *Clin. Investig. Arterioscler.* – 2016. – Vol. 28, № 4. – P. 188–94. doi: 10.1016/j.arteri.2016.05.007.

218. Potter, K. Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? / K. Potter // *Clin. Biochem. Rev.* – 2008. – Vol. 29. – P. 27–30.

219. Prognostic ability of cystatin C and homocysteine plasma levels for long-term outcomes in very old acute myocardial infarction patients / Z. Fu, X. Yang, M. Shen [et al.] // *Clin. Intervent. Aging.* – 2018. – Vol. 13. – P. 1201–1209.

220. Prognostic value of multiple emerging biomarkers in cardiovascular risk prediction in patients with stable cardiovascular disease / N. Ahluwalia, J. Blacher, F. Szabo de Edelenyi [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 228, № 2. – P. 478–84. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.017.

221. Protein N-linked homocysteine is associated with recurrence of venous thromboembolism / A. Szlauer, A. Mielimonka, R. Głowacki [et al.] // *Thromb. Res.* – 2015. – Vol. 136, № 5. – P. 911–6. doi: 10.1016/j.thromres.2015.09.002.

222. Prothrombotic state in HIV: A study on protein C, protein S, homocysteine and correlation with CD4 counts / S. Khare, R. Kushwaha, A. Kumar [et al.] // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2018. – Vol. 36, № 2. – P. 201–206.
223. Relation of serum levels of homocysteine, vitamin B12 and folate to cognitive functions in multiple sclerosis patients / E.M. Fahmy, N.M. Elfayoumy, A.M. Abdelalim [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2018. – Vol. 128, № 9. – P. 835–841.
224. Relationship between plasma levels of homocysteine and the related B vitamins in patients with hemodialysis adequacy or inadequacy / E.L. Yeh, Y.C. Huang, S.F. Tsai [et al.] // *Nutrition.* – 2018. – Vol. 53. – P. 103–108.
225. Retinal Ganglion Cell Loss and Mild Vasculopathy in Methylene Tetrahydrofolate Reductase (Mthfr)-Deficient Mice: A Model of Mild Hyperhomocysteinemia / S. Markand, A. Saul, P. Roon [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2015. – Vol. 56, № 4. – P. 2684–95. doi: 10.1167/iovs.14-16190.
226. Role of homocysteine and folic acid on the altered calcium homeostasis of platelets from rats with biliary cirrhosis / P. Romecin, N.M. Atucha, E.G. Navarro [et al.] // *Platelets.* – 2017. – Vol. 28, № 7. – P. 698–705.
227. Ronco, C. Acute kidney injury / C. Ronco, R. Bellomo, J. A. Kellum // *Lancet.* – 2019. – № 394 (10212). – P. 1949–1964. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2.
228. Salvadori, M. Complement related kidney diseases: Recurrence after transplantation / M. Salvadori, E. Bertoni // *World J. Transplant.* – 2016. – Vol. 6, № 4. – P. 632–645. doi: 10.5500/wjt.v6.i4.632.
229. Shastri, S. Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010 / S. Shastri, M.J. Sarnak // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 56, № 2. – P. 399–417. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.03.019.
230. Short-term menhaden oil rich diet changes renal lipid profile in acute kidney injury / G.P. Ossani, V.C. Denninghoff, A.M. Uceda [et al.] // *J. Oleo Sci.* – 2015. – Vol. 64, № 5. – P. 497–503. doi: 10.5650/jos.ess14186.

231. Spence, J.D. B Vitamins for Stroke Prevention: Interaction of Low Platelet Count and High Plasma Total Homocysteine / J.D. Spence, V. Hachinski // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, № 19. – P. 2147–2148.
232. Steinberg, D. The rationale for initiating treatment of hypercholesterolemia in young adulthood / D. Steinberg // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 296. doi: 10.1007/s11883-012-0296-2.
233. Strandin, T. Hantavirus infection: insights into entry, assembly and pathogenesis: Academic dissertation / T. Strandin. – Helsinki, 2011. – 98 p.
234. Structural studies of hantaan virus / A.J. Battisti, Y.K. Chu, P.R. Chipman [et al.] // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85, № 2. – P. 835–841.
235. The C677T MTHFR genotypes influence the efficacy of B9 and B12 vitamins supplementation to lowering plasma total homocysteine in hemodialysis / O. Achour, S. Elmtaoua, D. Zellama [et al.] // *J. Nephrol.* – 2016. – Vol. 29, № 5. – P. 691–698.
236. The effect of 1 mg folic acid supplementation on clinical outcomes in female migraine with aura patients / S. Menon, B. Nasir, N. Avgan [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 60.
237. The expression features of serum Cystatin C and homocysteine of Parkinson's disease with mild cognitive dysfunction / W.W. Chen, X. Cheng, X. Zhang [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2015. – Vol. 19, № 16. – P. 2957–2963.
238. The Impact of Supplementation with Folic Acid on Homocysteine Concentration and Selected Lipoprotein Parameters in Patients with Primary Hypertension / A. Baszczuk, A. Thielemann, K. Musialik [et al.] // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* – 2017. – Vol. 63, № 2. – P. 96–103.
239. The importance of folate, vitamins B6 and B12 for the lowering of homocysteine concentrations for patients with recurrent pregnancy loss and MTHFR mutations / D. Serapinas, E. Boreikaite, A. Bartkeviciute [et al.] // *Reprod. Toxicol.* – 2017. – Vol. 72. – P. 159–163.
240. The kidney and homocysteine metabolism / A.N. Friedman, A.G. Boston, J. Selhub [et al.] // *Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 2181–2189.

241. The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions / J. Mustonen, S. Mäkelä, T. Outinen [et al.] // *Antiviral Res.* – 2013. – Vol. 100, № 3. – P. 589–604.

242. The Prevalence of Hypertension Accompanied by High Homocysteine and its Risk Factors in a Rural Population: A Cross-Sectional Study from Northeast China / Y. Chang, Y. Li, X. Guo [et al.] // *Int. J. Environm. Res. Public Health* [Electronic Resource]. – 2017. – Vol. 14, № 4.

243. The relationship between serum homocysteine and highly sensitive C-reactive protein levels in children on regular hemodialysis / M. Abdel-Salam, S. Ibrahim, S.A. Pessar, E. Al-Morsy // *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* – 2017. – Vol. 28, № 3. – P. 483–490.

244. Traditional and nontraditional risk factors as predictors of cerebrovascular events in patients with end stage renal disease / G. Tripepi, F. Mattace-Raso, F. Rapisarda [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28, № 12. – P. 2468–74. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833eaf49.

245. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury / J.L. Koyner, V.S. Vaidya, M.R. Bennett [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 2154–2165.

246. Vitamin D3 prevents cardiovascular diseases by lowering serum total homocysteine concentrations in overweight reproductive women: A randomized, placebo-controlled clinical trial / N. Al-Bayyari, S. Al-Zeidaneen, R. Hailat, J. Hamadneh // *Nutrit. Res.* – 2018. – Vol. 59. – P. 65–71.

247. Yanagihara, R. Hantavirology: a story of rediscovery and new beginnings / R. Yanagihara // *Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses.* – Beijing (China), 2013. – P. 1–2.

248. Zhu, H.D. Serum Homocysteine as a Prognostic Biomarker for Short-Term Mortality in HBV-Related Acute-on-Chronic Liver Failure Patients / H.D. Zhu, Y.C. Ma // *Clin. Labor.* – 2018. – Vol. 64, № 5. – P. 727–733.