

ГОУ ВПО "БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ РОСЗДРАВА"

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

ФГУН "УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА" ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

# Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал  
ТОМ 2

№ 5 СЕНТЯБРЬ-ОКТАБРЬ 2007 г.

## Редакционная коллегия:

Гл. редактор - член-корр. РАМН, проф. В.М.Тимсербулатов  
Заместители главного редактора - к.м.н. А.А.Евсюков, член-корр. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров, член-корр. АН РБ, проф. Ф.Х.Кимплов  
Члены редакционной коллегии - проф. Е.К.Алексин, проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, проф. А.А.Гумеров, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. В.Н.Павлов, к.м.н. С.И.Рахматуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. В.Л.Юлдашев

## Редакционный совет:

Член-корр. РАМН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); акад. РАМН Р.С.Акчурин (Москва); акад. РАМН Ю.И.Бородин (Новосибирск); акад. РАМН Л.А.Бокерия (Москва); проф. В.В.Викторов (Уфа); акад. РАМН В.И.Витер (Ижевск); акад. РАМН Г.И.Воробьев (Москва); проф. Р.М.Гарипов (Уфа); акад. РАН, РАМН М.И.Давыдов (Москва); акад. РАМН Ю.М.Захаров (Челябинск); член-корр. РАМН, проф. А.П.Калинин (Москва); член-корр. РАМН, проф. В.Л.Коваленко (Челябинск); акад. РАМН Г.П.Котельников (Самара); член-корр. РАМН, проф. О.Б.Лоран (Москва); к.м.н. А.М.Меньшиков (Уфа); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); член-корр. АН РБ, проф. В.Г.Сахутдинов (Уфа); акад. РАН, РАМН В.С.Савельев (Москва); акад. РАМН М.Р.Сапин (Москва); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. В.А.Фролов (Москва); акад. РАМН В.Д.Федоров (Москва); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); акад. РАН, РАМН Е.И.Чазов (Москва), член-корр. РАМН, проф. И.В.Ярема (Москва)

## Адрес редакции:

450077, г.Уфа, ул. Ленина 3.

Телефон (347) 272-73-50

E-mail: mvb\_bsmu@mail.ru

Сдано в набор: 7.11.2007.

Подписано в печать 6.11.2007.

Формат 60x88 1/8.

Условных печатных листов - 12.

Учетно-издательских листов - 12,45.

Отпечатано в ООО "Издательство "Диалог"

г. Уфа, ул. М.Гафури, 54. тел./факс: (347)

251-78-29.

Тираж - 700 экз. Заказ № 409.

Издательство ГОУ ВПО БГМУ Росздрава

## Зав. редакцией:

Научный редактор:

Технический редактор:

Художественный редактор:

Корректор:

Ответственный секретарь:

доц. В.Д. Захарченко

д.м.н. Н.А. Муфазалова

к.м.н. И.М. Насибуллин

А.Т. Мустафин

Н.А. Брагина

К.В. Булыгин

© Издательство ГОУ ВПО БГМУ Росздрава, 2007

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид, либо воспроизведена любым способом без предварительного согласия с издателем

5. Онищенко, Г.Г. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко, В.А. Ткаченко // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции.* – Уфа, 2006. – С. 9-14.
6. Патогенез и лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.Х. Мирсаева, Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камилов, Д.Х. Хунафина. – Уфа, 2000. – 234 с.
7. Фазлыева, Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан / Р.М. Фазлыева, Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камилов. – Уфа, 1995. – 243 с.
8. Фазлыева, Р.М. Особенности ДВС-синдрома при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева // *Новое в изучении патогенеза, диагностики и лечения патологии гемостаза: сб. научн. трудов нац. конгресса.* – 2002. – С. 120-121.
9. Fazliyeva, R.M. Hemorrhagic fever with renal syndrome. The mechanism of intravascular coagulation and fibrinolysis / R.M. Fazliyeva, G.Kh. Mirsaeva, G.F. Amirova // *3<sup>rd</sup> Jute national conference on HFRS and Hantaviruses.* – 1995. – p. 72.
10. Fazliyeva, R.M. Hemorrhagic fever with renal syndrome. Some aspects of pathogenesis / R.M. Fazliyeva, G.Kh. Mirsaeva // *10<sup>th</sup> Jute national conference on negative Strand Viruses.* – 1997. – p. 324.
11. Landevirta, J. Nephropatia epidemica in Finland. A clinical, histological and epidemiological study / J. Landevirta // *Annals of clinical research.* – Helsinki, 1971. – Vol. 3. – Suppl. 8. – 154 p.
12. The 1997 HFRS Outbreak in Bashkortostan, Russia / R.M. Fazliyeva, D. Khunafina, G. Mirsaeva, V. Vakhitov, R. Magazov // *The Fourth International Conference on HFRS and Hantaviruses.* – 1998. – p. 40.

УДК 616.988-002.151:616.61-008.64-092-08

© Д.Х. Хунафина, Е.К. Алехин, Ф.Х. Камилов, Г.Р. Абдулова, А.Т. Галиева, 2007

Д.Х. Хунафина, Е.К. Алехин, Ф.Х. Камилов, Г.Р. Абдулова, А.Т. Галиева  
**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ  
 ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

Представлены результаты исследования иммунного и гормонального статуса больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) (CD3, CD4, CD8, CD95, ИНФ, АКТИГ, кортизол, Т3, Т4), активность перекисного окисления липидов, оксида азота в зависимости от тяжести течения заболевания. Апробированы и предложены схемы лечения ГЛПС противовирусными препаратами (рибамидил, йодантипирин, анадин).

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, иммунный статус, гормоны, перекисное окисление липидов, оксид азота, лечение противовирусными препаратами.

D.Kh. Khunafina, Ye.K. Alekhin, F.Kh. Kamilov, G.R. Abdulova, A.T. Galiyeva  
**MODERN ASPECTS OF THE PATHOGENESIS AND TREATMENT  
 OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**

We report on the results of a study of immune and hormonal status in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) (CD3, CD4, CD8, CD95, INF, AKTH, hydrocortisone, T3, T4), lipid peroxidation activity, nitrogen oxide depending on the severity of the disease. Treatment regimens of HFRS by using antiviral agents (ribamidil, iodantipirin, anandin) have been proposed and tried.

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome, immune status, hormones, lipid peroxidation, nitrogen oxide, antiviral therapy.

Актуальность проблемы обусловлена тяжелым течением заболевания с вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем, развитием серьезных осложнений. Важнейшей проблемой остается изучение новых аспектов патогенеза заболевания, поиск новых противовирусных препаратов для совершенствования лечения больных ГЛПС.

**Материалы и методы**

В работе представлены результаты ис-

следования больных ГЛПС, находившихся на стационарном лечении в городской клинической инфекционной больнице № 4 г. Уфы в период с 1997 по 2005 годы. Диагноз ГЛПС ставился на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Исследовались следующие параметры:

1. Иммунофенотипирование осуществляли непрямым иммунофлуоресцентным методом с помощью панелей моноклональных антител (МКА) серии LT (НИИ иммунологии МЗ

РФ) и ICO (ВОИЦ РАМН). Использовали МКА LT3, ICO-90 (CD<sub>3</sub>), LT4, ICO-86 (CD<sub>4</sub>), LT8, ICO-31 (CD<sub>8</sub>), LT95 (CD<sub>95</sub>).

2. Интерфероновый статус определяли по содержанию интерферона (ИФН) в сыворотке крови, интерфероновой реакции лейкоцитов (ИРЛ) при индукции вирусом болезни Ньюкастла. Титрование активности ИФН проводили микрометодом на клетках СПЭВ против вируса везикулярного стоматита, в качестве стандарта использовали национальный референс-препарат Р-9 и титр противовирусной активности выражали в международных единицах (МЕ).

3. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию продуктов липопероксидации (метод Волчегорского И.А. (1989), описанный Карпищенко А.И. (1999)), состоянию антиоксидантной системы (АОС), активности каталазы сыворотки (Королюк М.А., 1988), супероксиддисмутазы эритроцитов (Терехина Н.А., 1992), общей антиоксидантной активности сыворотки (метод хемилюминесценции).

4. Уровень конечных стабильных продуктов метаболизма оксида азота (NOx) в цельной крови больных ГЛПС, который определяли методом Емченко Н.Л. (1994).

5. Уровень кортизола, АКТГ, T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> определяли с использованием тест-наборов для радиоиммунологического исследования.

#### Результаты и обсуждение

Обнаружено статистически значимое уменьшение числа общих Т-клеток (CD3<sup>+</sup>), увеличение числа CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов и сдвиг иммунорегуляторного коэффициента в сторону снижения, число зрелых В-клеток (CD72<sup>+</sup>) и NK-клеток (CD16<sup>+</sup>) также статистически достоверно увеличивалось. Отмечалось увеличение числа лимфоцитов (p<0,05), экспрессирующих ассоциированный с апоптозом мембранной Apo/Fas-1 гликопротеин (CD95<sup>+</sup>) у больных среднетяжелой формой ГЛПС и уменьшение CD95<sup>+</sup>-клеток (p<0,05) у больных с тяжелой формой ГЛПС в остром периоде болезни. В периоде реконвалесценции изучение субпопуляционного состава лимфоцитов выявило нормализацию уровня общих Т-клеток (CD3<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD72<sup>+</sup>), натуральных киллеров (CD16<sup>+</sup>), Т-супрессорных ЦТЛ (CD8<sup>+</sup>). Соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> также не отличалось от данных контрольной группы. В то же время увеличивалось число (p<0,05) лимфоцитов, экспрессирующих ассоциированный с апоптозом гликопротеин CD95<sup>+</sup> у больных с тяжелой формой ГЛПС, и приходило к норме у больных среднетяжелой

[1, 2, 3].

Изучение интерферонового статуса показало, что в олигурическом периоде у больных со среднетяжелым течением ГЛПС наблюдается статистически достоверное повышение уровня сывороточного ИФН (p<0,001) в сочетании с резким угнетением способности лейкоцитов продуцировать альфа-ИФН (p<0,001). В периоды полиурии и реконвалесценции уровень сывороточного ИФН продолжал повышаться. Содержание альфа-ИФН в ИРЛ в эти периоды болезни имело тенденцию к повышению, но не достигало уровня здоровых лиц, оставаясь достоверно ниже (p<0,001). При анализе динамики сывороточного ИФН и альфа-ИФН у больных тяжелой формой ГЛПС прослеживается та же тенденция, но с более выраженным увеличением уровня сывороточного ИФН и более резким угнетением способности лейкоцитов продуцировать альфа-ИФН. Высокие титры сывороточного ИФН в разгар болезни, по-видимому, связаны со стимуляцией интерферогенной активности клеток крови и других систем, вовлеченных в патологический процесс, а также с высокой интерферогенной активностью самого вируса ГЛПС и в целом отражают развитие иммунного ответа на вирусную инфекцию. В олигурическом периоде наблюдалось снижение способности лейкоцитов продуцировать альфа-ИФН, вероятно, это связано с угнетающим действием вируса ГЛПС на продукцию альфа-ИФН лейкоцитами. Повышение способности лейкоцитов к выработке альфа-ИФН в периоде выздоровления согласуется с полученными данными о постепенном нарастании показателей клеточного и гуморального иммунитета в эти сроки [1, 5].

Изменения гормонального статуса характеризовались статистически значимым увеличением уровня АКТГ, кортизола, снижением T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> в олигурическом и полиурическом периоде при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС, к периоду реконвалесценции показатели не отличались от данных контрольной группы [3, 4, 6].

При определении продуктов липопероксидации была выявлена интенсификация процессов ПОЛ. У больных среднетяжелой формой заболевания выявлено повышение их уровня, достигающее максимальных значений в полиурический период заболевания. Изменение же относительных показателей содержания продуктов липопероксидации имело несколько другой характер и достигало максимальных значений в период олигурии

( $p < 0,001$ ) с тенденцией к постепенному снижению показателей в последующие периоды. Во все периоды заболевания отмечалось повышение концентрации малонового диальдегида (МДА) без нормализации показателей к периоду восстановления диуреза. У больных тяжелой формой ГЛПС также отмечалось повышение содержания продуктов липопероксидации. К периоду ранней реконвалесценции мы наблюдали вторую волну повышения уровней продуктов ПОЛ, даже несколько превышающих показатели периода олигоурии. Наличие второй волны повышения продуктов ПОЛ у больных тяжелой формой ГЛПС, по-видимому, связано с высокой частотой присоединения вторичных осложнений. Содержание МДА было повышено во все периоды заболевания. У больных среднетяжелой и тяжелой формами заболевания наблюдалось повышение активности каталазы сыворотки во все периоды заболевания в 1,2–1,4 раза с максимальным значением в олигоурический период. Активность фермента снижалась к периоду реконвалесценции, но не достигала значений группы здоровых лиц. В то же время было установлено снижение активности супероксиддисмутазы эритроцитов, наиболее значимое в олигоурический период заболевания. Общая антиокислительная активность сыворотки больных ГЛПС повышалась и достигала максимальных значений к периоду олигоурии [6].

При ГЛПС первоначально поражается сосудистая стенка с развитием дисфункции эндотелия, одним из маркеров которой в последние годы признается оксид азота (NO). Уровень оксида азота значительно повышался во все периоды ГЛПС. В олигоурическом периоде среднетяжелой формы ГЛПС средний уровень NOx оказался в 3,4 раза выше контрольных значений ( $p < 0,001$ ), тяжелой – в 5,5 ( $p < 0,001$ ), осложненной – в 5,08 раза ( $p < 0,001$ ). В полиурическом периоде уровень NOx оставался статистически значимо выше контрольных значений ( $p < 0,001$ ). В периоде реконвалесценции отмечалось снижение уровня NOx, который, однако, оставался выше контрольных цифр ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о незавершенности патологического процесса в организме даже в периоде клинического выздоровления. Именно процессам свободнорадикального окисления, изменениям структурных компонентов биомембран отводится основная роль в развитии дестабилизации клеток, организации их некроза, ускорения апоптоза. Установлена тесная корреляция между уровнями NOx и CD95<sup>+</sup> на высо-

те разгара заболевания при всех формах тяжести течения ( $r = 0,8 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ) [4].

Впервые у больных ГЛПС исследовались (совместно с Институтом биохимии и генетики УНЦ РАН) полиморфные локусы генов цитокинов и индуцибельной синтазы оксида азота, указывающие на повышенную предрасположенность к тяжелому течению с риском развития таких осложнений, как ИТШ, ОПН и ДВС-синдром. На основании полученных данных пересмотрена классификация ГЛПС, одобренная руководителем Всероссийского центра по ГЛПС проф. Ткаченко Е.А., отделением МН АН РБ и экспертами ВОЗ [7].

Нами доказана патогенетическая обоснованность и клиническая эффективность следующих противовирусных препаратов, с разработкой оптимальных схем применения: донорского специфического иммуноглобулина против ГЛПС с высоким титром антител к вирусу 1:1024 и 1:2048, рибамидила, виферона, йодантипирина, анандина.

Донорский специфический иммуноглобулин против ГЛПС с высоким титром антител к вирусу 1:1024 и 1:2048 назначается в дозе 6 мл в мышцу (12 мл на курс) с интервалом 10–12 часов [8].

Отечественный аналог рибавирина - рибамидил в таблетках по 0,2 г - назначается 4–5 раз в сутки в течение 5 дней. Терапия рибамидилом приводит к редуцированию лихорадки ( $4,43 \pm 0,40$  и  $7,21 \pm 0,44$  дня), уменьшению интоксикации и выраженности геморрагического синдрома, снижению в олигоурическом периоде показателей мочевины и креатинина ( $p < 0,001$ ). Улучшается тромбоцитарно-сосудистый гемостаз [8].

Виферон рекомендуется назначать в ранние сроки заболевания по 1 млн МЕ (1 свеча) 2 раза в день ректально в течение 5 дней, далее 1 раз в 3 дня до 20-го дня от начала лечения, при этом достигается стимуляция интерфероногенеза и иммунного статуса больных ГЛПС [5].

Йодантипирин следует применять по 0,2 г 3 раза в день в первые 4 дня, затем по 0,1 г 3 раза в день в течение следующих 5 дней. Курсовая доза составляет 4,5 г (45 таблеток). Йодантипирин разрешен к клиническому применению при лечении больных ГЛПС (получен патент).

Анандин назначаемый по 2,0 мл 10% раствора в мышцу 1 раз в сутки в течение 5 дней, обеспечивает значительное снижение длительности и выраженности лихорадки, синдрома интоксикации, почечного синдрома.

Препарат проявляет иммуномодулирующее и стимулирующее интерфероногенез действия. Фармакологическим комитетом МЗ РФ разрешено применение анандина в лечении больных ГЛПС (приказ №269 от 14.07.2000г.).

Таким образом, цикл работ по проблеме ГЛПС привел к пересмотру и усовершенствованию патогенетической терапии, коррекции ДВС-синдрома, водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, уменьшению осложнений, что обусловило снижение в последние годы летальности от ГЛПС в Республике Башкортостан с 1,0 до 0,4 – 0,2% при отсутствии летальности в базовых клиниках БГМУ (ГИБ № 4 г. Уфы).

Выражаем искреннюю благодарность в предоставлении материалов исследования, использованных в настоящей работе Валишину Д.А., Мурзабаевой Р.Т., Шамсиевой А.М., Бургановой А.Н., Хабеловой Т.А., Шайхуллиной Л.Р.

#### Выводы

1. ГЛПС характеризуется картиной Т-клеточного дефицита, выражающегося снижением  $CD4^+$  и инверсией соотношения

$CD4^+/CD8^+$ , на фоне активации В-клеточного звена иммунитета и увеличения числа натуральных киллеров  $CD16^+$  и  $CD95^+$ -лимфоцитов; повышением количества сывороточного ИФН в плазме крови в сочетании с резким угнетением способности лейкоцитов продуцировать альфа-ИФН во все периоды заболевания; значительной активацией перекисного окисления липидов, оксида азота и депрессией антиоксидантной системы крови. Степень выраженности выявленных изменений зависит от тяжести течения ГЛПС.

2. Включение йодантипирина, анандина, виферона, рибамидила в комплексное лечение больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом оказывает положительное влияние на клиническое течение болезни и нормализующее на изученные показатели. Внедрение в клинику противовирусных препаратов в ранние сроки заболевания, усовершенствование патогенетической терапии снизили летальность в РБ с 1,0 до 0,4 – 0,2%.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулова, Г.Р. Клинико-лабораторная эффективность применения йодантипирина в комплексном лечении больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис ... канд. мед. наук. – Казань, 2000. – 29 с.
2. Бурганова, А.Н. Сравнительная оценка некоторых видов этиотропной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис... канд. мед. наук. – Уфа, 2001. – 22 с.
3. Валишин, Д.А. Гормонально-иммунологический статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис ... д-ра мед. наук. – Москва, 1999. – 31 с.
4. Галиева, А.Т. Патогенетическое значение оксида азота при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис ... канд. мед. наук. – Уфа, 2004. – 22 с.
5. Мурзабаева, Р.Т. Система интерферона и иммунный статус больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, разработка новых способов терапии: автореф. дис ... д-ра мед. наук. – Москва, 2003. – 47 с.
6. Шайхуллина, Л.Р. Состояние процессов пероксидации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на фоне терапии с применением йодантипирина: автореф. дис ... канд. мед. наук. – Уфа, 2004. – 21 с.
7. Хабелова, Т.А. Клинико-патогенетическое значение полиморфизма генов цитокинов и индуцибельной синтазы оксида азота у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Республике Башкортостан: автореф. дис ... канд. мед. наук. – Москва, 2007. – 23 с.
8. Хунафина, Д.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (Клинико-патогенетические аспекты): автореф. дис ... д-ра мед. наук. – Санкт-Петербург, 1995. – 31 с.