

На правах рукописи

БУЛАТОВА АСИЯ ХАЛИТОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ
У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ**

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2023

Работа выполнена в Казанской государственной медицинской академии - филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Шакирова Венера Гусмановна**

Официальные оппоненты:

Валишин Дамир Асхатович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Павелкина Вера Федоровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита диссертации состоится «05» октября 2023 года в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.061.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49Б) и на сайте организации (www.kazangmu.ru).

Автореферат разослан «____» _____ 2023 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
доцент

Тaufеева Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. В настоящее время геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является одной из самых актуальных природно-очаговых инфекционных заболеваний человека. Республика Татарстан (РТ) является эндемичным регионом по ГЛПС. Ежегодно в РТ регистрируется высокий уровень заболеваемости с подъемами каждые 3–4 года (Шакирова В.Г. и др., 2017). На территории РТ ГЛПС вызывается, в основном, вирусом *Puumala (PUUV)*, приводящим к развитию эпидемической нефропатии, характеризующейся относительно легким течением с летальностью 0,1–1% (Martynova E. et al., 2016; Шакирова В.Г., 2022). ГЛПС, в основном, болеют взрослые, на долю детей приходится около 2% от всех случаев заболевания (Dzagurova T. et al., 2018). ГЛПС у детей характеризуется преимущественно легкими и среднетяжелыми формами (Huttunen N. et al., 2011; Zhang L. et al., 2019). Однако, описаны случаи развития и тяжелых форм ГЛПС, в том числе с летальным исходом (Еникеева З.М., 2013).

Высокая заболеваемость ГЛПС среди взрослого населения, противоречивые данные по тяжести течения ГЛПС у детей, отсутствие эффективной этиотропной терапии, диктуют необходимость сравнительного изучения клинико-лабораторных особенностей ГЛПС в разных возрастных группах и разработки новых методов патогенетической терапии. В патогенезе вирусных инфекций важное значение имеют липиды, обеспечивающие структурные и энергетические ресурсы мембран клеток и вирусных частиц (Jerome E. et al., 2021). Механизмы нарушения липидного профиля при ГЛПС недостаточно изучены, поэтому данная тема является очень актуальной.

Как в отечественной, так и зарубежной литературе имеются работы, посвященные изучению клинико-лабораторных особенностей течения ГЛПС у детей. Однако, результаты этих исследований достаточно противоречивы, и данная проблема остается недостаточно изученной. В последние годы придается важное значение исследованию состояния липидного обмена при различных вирусных инфекциях. При ГЛПС этот вопрос остается

недостаточно изученным. Для коррекции дислипидемии при различных вирусных инфекциях используются статины. При этом отсутствуют публикации о применении статинов при ГЛПС.

Цель исследования: совершенствование клинико–лабораторной диагностики ГЛПС у детей и взрослых.

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-лабораторные особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей и взрослых в сравнительном аспекте.

2. Изучить динамику липидного профиля у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в зависимости от периодов заболевания у взрослых и детей.

3. Оценить эффективность применения розувастатина при лечении геморрагической лихорадки с почечным синдромом у взрослых.

4. Оценить частоту выявления РНК хантавируса у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в различные периоды заболевания.

Научная новизна. Впервые проведен анализ клинико-лабораторных особенностей течения ГЛПС у детей в зависимости от пубертатного периода.

Впервые проведен анализ течения ГЛПС у взрослых и детей в сравнительном аспекте.

Определены диагностические возможности полимеразной цепной реакции (ПЦР) для верификации ГЛПС на разных стадиях заболевания.

Впервые изучен липидный профиль у детей с ГЛПС и определена клиническая значимость и прогностическое значение у больных ГЛПС.

Впервые изучена эффективность применения розувастатина при лечении ГЛПС.

Теоретическая и практическая значимость работы. У детей в препубертатном периоде ГЛПС, в основном, проявляется только лихорадкой, в связи, с чем при появлении лихорадки без видимого очага инфекции у детей,

живущих в эндемичных районах, необходимо проводить исследование крови на антитела к хантавирусам.

Применение ПЦР-диагностики хантавирусной инфекции наиболее эффективно на ранней стадии заболевания.

Определение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов в начале заболевания может прогнозировать тяжесть течения ГЛПС.

Применение розувастатина снижает длительность заболевания ГЛПС и улучшает прогноз.

Результаты исследования внедрены в практическую работу Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова», ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ». Новые научные данные, касающиеся этиологии, патогенеза, клиники и диагностики ГЛПС, включены в программу ординатуры по специальности «Инфекционные болезни» и в учебные планы циклов дополнительного профессионального образования и профессиональной переподготовки, проводимых кафедрой инфекционных болезней КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Методология и методы исследования. Методология диссертационной работы состояла в комплексном подходе к изучению клинико-биохимических особенностей течения ГЛПС у детей и взрослых в сравнительном аспекте. При выполнении работы использовались клинико-лабораторный, иммуноферментный, молекулярно-генетический, аналитический и статистический методы исследований.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клиника ГЛПС у детей имеет особенности в разных возрастных группах. У детей препубертатного периода ГЛПС, преимущественно, протекает в легкой форме. У детей старшего возраста заболевание в большинстве случаев протекает в типичной среднетяжелой форме.

2. Частота выделения РНК хантавируса у больных с ГЛПС зависит от периода заболевания, наиболее высокой она является в лихорадочном периоде.

3. ГЛПС у детей и взрослых сопровождается дислипидемией. Наиболее выраженной дислипидемия регистрируется у взрослых. Высокий уровень триглицеридов, низкий уровень ЛПВП ассоциируется с тяжелым течением ГЛПС.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выполненных наблюдений с использованием современных методов исследования, применением статистических методов, адекватных поставленным задачам. Материалы диссертации представлены в виде научных докладов на Всероссийской научно-практической конференции «Инфекции и соматическая патология в практике терапевта и педиатра. Новые реалии в условиях пандемии» (г. Казань, 2021); III Всероссийском конгрессе клинической медицины с международным участием им. С.С. Зимницкого (г. Казань, 2022), VII межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г. Казань, 2022), а также представлены на конкурсе молодых ученых на XIII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского (г. Москва, 2021), на XXI Ежегодном Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием (г. Москва, 2022), XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни» (г. Казань, 2023). По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и 1 статья – в иностранном журнале из перечня Scopus.

Личный вклад автора. Автор непосредственно принимал участие на всех этапах планирования и проведения диссертационного исследования: научно-

информационный поиск, клиническое обследование больных, заполнение первичной документации, рассмотрение клинических и лабораторных данных, статистический анализ полученной информации. Самостоятельно проведено научное обобщение результатов, сформулированы научная концепция, положения, выводы, практические рекомендации, подготовлены материалы к публикациям.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 123 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, 3 глав собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 40 отечественных и 126 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 21 таблицами и 12 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** диссертационной работы представлена клинико-патогенетическая характеристика ГЛПС на современном уровне, значение липидного обмена, применение статинов при различных вирусных инфекциях на основе анализа опубликованных работ отечественных и зарубежных исследователей.

Вторая глава исследования содержит материалы и методы, дизайн исследования. Исследование выполнено на базе кафедры инфекционных болезней КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. В исследование было включено 255 больных (189 – взрослых и 66 – детей) с ГЛПС. Группу контроля составили 88 здоровых лиц (56 взрослых и 32 ребенка), в анамнезе у которых не было указаний на перенесенную ГЛПС.

В зависимости от тяжести течения ГЛПС все больные старше 18 лет были распределены на 3 группы (Таблица 1). Первую группу составили 62 пациента (32,8%) с легким течением болезни, вторую – 97 (51,3%) со среднетяжелым и третью – 30 (15,9%) с тяжелым течением. В одном случае был зафиксирован летальный исход. В контрольную группу вошли 56 человек: 39 (69,6%) мужчин и 17 (30,3%) женщин. Статистически значимых различий по возрасту, полу и

индексу массы тела (ИМТ) между больными и группой контроля выявлено не было.

Таблица 1 – Показатели больных ГЛПС старше 18 лет

Показатели	Больные ГЛПС старше 18 лет (n= 189)				Группа контроля (n= 56)	p
	Легкая (n=62)	Среднетяжелая (n=97)	Тяжелая (n= 30)	Всего (n= 189)		
	1	2	3	4		
Койко-дней	8,9 (2,7)	10,4 (3,0)	11,3 (4,0)	10,0 (3,2)		>0,05
День болезни при госпитализации	6,1 (2,8)	6,4 (2,7)	6,7 (2,1)	6,4 (2,6)		
Мужчины	36 (58,1%)	81 (83,5%)	25(83,3%)	140 (74,1%)	39 (69,6%)	1-2,3 =0,001
Женщины	26 (41,9%)	16 (16,4%)	5 (16,6%)	49 (25,9%)	17 (30,3%)	1-2,3 =0,001
Возраст (в годах)	33,7 (10,1)	43,2 (13,7)	40,1 (11,8)	39,6 (12,9)	35,2 (12,3)	>0,05

В зависимости от пубертатного периода все дети были разделены на 2 группы: первую составили 17 детей в возрасте от 1 до 7 лет, вторую – 49 детей в возрасте от 8 до 17 лет. В контрольную группу вошли 47 детей от 3-х до 17 лет. Статистически значимых различий по возрасту, полу и ИМТ в группах больных и контроля не выявлено (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели больных ГЛПС младше 18 лет

Показатели	Больные ГЛПС (n=66)		Контрольная группа (n=47)		p
	1–7 лет (n=17)	8–17 лет (n=49)	1–7 лет (n=14)	8–17 лет (n=33)	
	1	2	3	4	
Койко-день	8,4 (2,3)	10,2 (3,2)			>0,05
Возраст (в годах)	5,2 (2,3)	13,5 (2,2)	5,4 (2,1)	13,8 (2,7)	
День поступления в стационар	6,0 (3,3)	5,7 (2,9)	-	-	>0,05
Легкая форма	10 /58,8%	10 /20,4%	-	-	1-2=0,03
Среднетяжелая форма	7 /41,2%	27 /55,1%	-	-	>0,05
Тяжелая форма	0	12 /24,5%	-	-	1-2=0,03
Мальчики	9 /52,9%	28 /57,1%	8 /57,1%	18 /54,5%	>0,05
Девочки	8 /47,0%	21 /42,8%	6 /2,9%	15 /45,4%	>0,05

Диагноз ГЛПС устанавливали на основании общепринятых клинических, эпидемиологических, лабораторных и инструментальных данных. Во всех

случаях диагноз ГЛПС был подтвержден методом иммуноферментного анализа (ИФА) путем обнаружения в крови специфических антител к хантавирусам классов IgM и IgG. Постановка ИФА выполнялась с помощью коммерческой диагностической тест-системы «Хантагност» (Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов, Россия) по методике, рекомендованной производителем.

С целью ранней диагностики ГЛПС проводилась ПЦР диагностика с определением фрагментов РНК хантавируса. Общая РНК из образцов сыворотки крови выделялась с использованием набора для выделения ДНК/РНК («Литех», Россия) согласно инструкции производителя.

Определение концентрации общего холестерина, ЛПВП, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов в сыворотке ферментативным методом производили набором «Холестерин-Ново», «Триглицериды-Ново», «ЛВП – Холестерин – Ново – А» (Новосибирск) по методике, рекомендованной производителем.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ «*Statistica-version 10.0*». В случае, если распределение совокупности подчинялось законам нормального распределения, в качестве описательных статистик использовали среднюю арифметическую величину (M) и стандартное отклонение (SD) и выражения формата $M (SD)$. При описании выборочного распределения количественных признаков, которые отличались от нормального указывали: число (n) объектов исследования, медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили (Q_1 и Q_3) в формате $Me [Q_1-Q_3]$. Анализируя статистически значимые различия между группами, использовали ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Достоверность различий между двумя независимыми совокупностями оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни, между зависимыми – критерия Вилкоксона. Для изучения связи между явлениями использовали непараметрический метод-коэффициент ранговой корреляции Спирмена и критерий χ^2 . Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В третьей главе представлены результаты исследования клинико-лабораторных проявлений ГЛПС у детей и взрослых в сравнительном аспекте.

Клинико-лабораторная характеристика ГЛПС у детей

Проведен анализ клинико-лабораторных данных ГЛПС у детей в зависимости от пубертатного периода.

В целом, у 51,5% детей преобладали среднетяжелые формы ГЛПС. Однако, у детей препубертатного возраста заболевание достоверно чаще протекало в легкой форме по сравнению с детьми старше 8 лет ($p < 0,05$), а тяжелые формы ГЛПС встречались только у детей старшего возраста. Основным клиническим синдромом ГЛПС у детей был инфекционно-токсический (ИТС), проявлявшийся повышением температуры во всех случаях (100%), головной болью – у 33 (50%), тошнотой – у 26 (78,7%) и рвотой – у 29 (43,9%) детей. Головная боль в 3,4 раза чаще регистрировалась в группе детей старше 8 лет ($p < 0,05$). Вторым по частоте встречаемости был абдоминальный синдром, характеризовавшийся болями в животе и жидким стулом у 29 (43,9%) детей. При этом частота развития абдоминального синдрома была одинаковой в обеих возрастных группах (у детей младше 8 лет – 41,1%, старше 8 лет – 44,9%, $p > 0,05$). Респираторный синдром отмечался только у 10,6% детей и проявлялся першением в горле и кашлем. У детей младше 8 лет этот синдром встречался реже, чем у детей старшего возраста (5,8% и 12,2%, соответственно), однако эта разница была недостоверной. Почечный синдром, являющийся одним из ключевых проявлений ГЛПС, в исследовании встречался у 51,5% детей и проявлялся болями в поясничной области. В группе детей старшего возраста данный симптом отмечался значительно чаще, чем у детей младше 8 лет (63,2% и 17,6%, соответственно, $p = 0,01$). Снижение диуреза чаще наблюдалось у детей старшего возраста, чем у детей младше 8 лет, однако это различие не было достоверным (38,7% и 17,6%, соответственно, $p > 0,05$).

Таким образом, в группе детей младше 8 лет ГЛПС в 53% случаев проявлялась только лихорадкой, у 47% детей отмечались также абдоминальный, почечный и респираторный синдромы. У детей старше 8 лет в 12% случаев ГЛПС

проявлялась только развитием лихорадки, в 88% также отмечались абдоминальный, почечный и респираторный синдромы. Геморрагический синдром, туман перед глазами регистрировались исключительно у детей старшего возраста (12,2% и 10,2%, соответственно).

Проведен сравнительный анализ лабораторных показателей у детей с ГЛПС разных возрастных групп. В группе детей младше 8 лет уровень тромбоцитов составил $101 [69-141] \times 10^9/\text{л}$, в старшей возрастной группе – $80 [57-157] \times 10^9/\text{л}$, что статистически значимо ниже по сравнению с контрольными группами ($p < 0,001$); старше 8 лет – $108 [76-195]$ мкмоль/л, в контроле – $69 [58-72]$ мкмоль/л, $p < 0,001$). Уровень мочевины повышался лишь в группе детей старшего возраста ($7,2 [4,1-13,9]$ ммоль/л) по сравнению с контролем ($5,2 [4,1-6,4]$ ммоль/л, $p = 0,01$). У детей младшего возраста уровень мочевины сохранялся на уровне контрольной группы ($5,1 [4,1-6,1]$ ммоль/л и $4,0 [3,9-5,2]$ ммоль/л, соответственно, $p > 0,05$). Было выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в сравниваемых группах по сравнению с группами контроля, при этом в группе детей старшего возраста значения СКФ были достоверно ниже по сравнению с группой детей младше 8 лет ($79,8 [39,1-101,7]$ мл/мин/1,73м² и $91,7 [86,8-106,1]$ мл/мин/1,73м², соответственно, $p = 0,03$). Другими лабораторными изменениями, наблюдавшимися при ГЛПС у детей, были: повышение в крови активности печеночных трансаминаз аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) – в 27,2% и 66% случаев, соответственно. Значения АСТ в сравниваемых группах не отличались от аналогичного показателя контрольной группы. В то же время, уровень АЛТ был статистически значимо выше в группе детей с ГЛПС старше 8 лет в сравнении с аналогичным показателем контрольной группы ($33,2 [22,3-60,1]$ и $15,0 [12,2-17,4]$ Ед/л, соответственно, $p < 0,001$). У детей младше 8 лет уровень АЛТ не повышался. Уровень С-реактивного белка (СРБ) был повышен в обеих возрастных группах по сравнению с контролем, но без статистически

значимой разницы в сравнении между собой. Изменения в моче проявлялись повышением уровня белка, при этом в группе детей старше 8 лет протеинурия регистрировалась значительно чаще (59,1%), чем у детей младшего возраста (17,6%, $p < 0,05$). Признаки полисерозита в виде выпота в брюшную, плевральную полость, перикард и малый таз по данным ультразвукового исследования (УЗИ) отмечались только у детей старшего возраста.

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений

ГЛПС у взрослых и детей

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений ГЛПС у взрослых и детей. Было установлено, что синдром интоксикации и абдоминальный синдром как у взрослых, так и у детей регистрировались с одинаковой частотой. При сравнении ИТС у взрослых и детей выявлено, что головная боль чаще регистрировалась у детей старшего возраста (61,2%) и взрослых (71,4%), чем у детей младше 8 лет (17,6%, $p = 0,01$). Абдоминальный синдром у взрослых и детей отмечался с одинаковой частотой (у взрослых – 41,7%, у детей до 8 лет – 41,1%, старше 8 лет – 44,9%, $p > 0,05$). У детей младше 8 лет боль в поясничной области регистрировалась лишь в 17,6% случаев, тогда как у детей старшего возраста и взрослых этот симптом встречался заметно чаще (63,2% и 77,8%, соответственно, $p = 0,001$). Снижение диуреза у детей младше 8 лет отмечалось статистически значимо реже по сравнению с группой детей старшего возраста и взрослыми (17,6%, 38,7% и 65,1%, соответственно, $p = 0,01$). Снижение диуреза у детей старшей возрастной группы и у взрослых встречалось с одинаковой частотой ($p > 0,05$). Геморрагический синдром (геморрагическая сыпь, носовые кровотечения, кровотечения из десен) у детей младше 8 лет не регистрировался. У детей старшей возрастной группы и у взрослых геморрагический синдром регистрировался с одинаковой частотой (12,2% и 16,9%) и отмечался достоверно чаще по сравнению с детьми младше 8 лет ($p < 0,001$). Инъекция сосудов склер, гиперемия верхней половины туловища у детей младше 8 лет не регистрировались. У детей старшего возраста эти симптомы

встречались в 24,4% и 16,3% случаев, соответственно, что значительно реже, чем у взрослых (46,5% и 43,9%, $p < 0,001$, $p = 0,001$).

Сравнительный анализ основных лабораторных показателей у взрослых и детей с ГЛПС выявил ряд различий. У взрослых и детей старшей возрастной группы отмечалось повышение в крови уровня мочевины и креатинина, тогда как у детей младше 8 лет повышался только уровень креатинина, а значения мочевины сохранялись на уровне контрольной группы. Снижение СКФ отмечалось как у детей, так и у взрослых. Другими лабораторными изменениями, наблюдавшимися при ГЛПС у взрослых, были повышение в крови активности АЛТ и АСТ. У детей в обеих возрастных группах, в отличие от взрослых, активность АСТ сохранялась на уровне контроля. Повышение активности АЛТ отмечалось только у детей старшего возраста, и было достоверно выше по сравнению с показателями контрольной группы. Уровень СРБ был повышен как у взрослых, так и у детей по сравнению с контрольной группой. Однако, значения данного показателя были статистически значимо ниже у детей в обеих группах по сравнению со взрослыми. Изменения в моче проявлялись повышением уровня белка в группе детей старшей возрастной группы и у взрослых с одинаковой частотой. В группе детей младше 8 лет протеинурия встречалась значительно реже по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми. Изменения со стороны почек по данным УЗИ в виде утолщения паренхимы наблюдались у взрослых и детей с сопоставимой частотой. Признаки полисерозита в виде выпота в брюшную, плевральную полость, перикард и малый таз наблюдались у взрослых больных и у детей старшей возрастной группы.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ клинико-лабораторных данных ГЛПС у детей и взрослых показал, что заболевание у детей младше 8 лет преимущественно протекало в легкой форме и проявлялось, в основном, лихорадкой (53%), у 47% детей дополнительно выявлялись абдоминальный, почечный и респираторный синдромы, с повышением в крови показателей креатинина, АЛТ, снижением СКФ, тромбоцитопенией, протеинурией. У детей старшего возраста клиническая

картина была сопоставима с клинической картиной ГЛПС у взрослых, с выраженным ИТС, абдоминальным, почечным, геморрагическим синдромами, повышением в крови значений креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, тромбоцитопенией, протеинурией.

Определение РНК хантавирусов в крови больных ГЛПС

Проведенное исследование крови методом ПЦР на выявление РНК хантавируса у больных ГЛПС показало, что в лихорадочном периоде частота выделения РНК хантавируса составляет 92%. При этом выделение РНК хантавирусов у пациентов с ГЛПС может быть длительным и продолжаться в олигурическом и даже в полиурическом периодах. Выделение РНК хантавирусов в олигурическом и полиурическом периодах отмечалось с частотой 33% и 18,4%, соответственно. Таким образом, ПЦР диагностика может применяться на ранних сроках заболевания, тогда как серологические методы в этот период могут давать ложноотрицательный результат в связи с более поздним синтезом IgM и IgG к хантавирусу.

В четвертой главе отражены результаты исследования липидного профиля у детей и взрослых, а также применения розувастатина у взрослых пациентов с ГЛПС.

Характеристика липидного профиля у взрослых больных ГЛПС

Проведенное исследование липидного профиля у взрослых больных ГЛПС показало, что заболевание сопровождается дислипидемией. Уровень холестерина на протяжении всего периода заболевания не отличался от показателей контрольной группы ($p > 0,05$). Сравнение значений холестерина в зависимости от тяжести ГЛПС не выявило достоверных различий на протяжении всего заболевания. Уровень триглицеридов в крови у больных повышался уже в лихорадочном периоде (2,7 [2,1–4,6] ммоль/л) и сохранялся высоким как в олигурическом (2,5 [1,9–4,3] ммоль/л), так и в полиурическом (2,6 [1,9–4,1] ммоль/л) периодах и был достоверно выше, чем в контрольной группе (1,4 [0,8–2,0] ммоль/л, $p < 0,001$). Следует отметить, что у больных с тяжелой формой ГЛПС уровень триглицеридов в крови в лихорадочном периоде значительно превышал

аналогичный показатель при среднетяжелой и легкой формах заболевания (3,7 [3,2–5,1] ммоль/л, 2,4 [1,9–3,8] ммоль/л и 2,1 [1,9–3,1] ммоль/л соответственно, $p=0,001$). Уровень ЛПВП у больных с ГЛПС снижался уже в лихорадочном периоде (0,7 [0,5–1,1] ммоль/л) и сохранялся низким в олигурическом (0,8 [0,3–1,0] ммоль/л) и полиурическом (0,9 [0,5–1,2] ммоль/л) периодах по сравнению с контрольной группой (1,6 [0,9–1,9] ммоль/л, $p=0,01$, $p=0,01$, $p=0,04$). Анализ ЛПВП у взрослых в зависимости от тяжести ГЛПС показал, что у больных с легкой формой данный показатель не отличался от контроля на протяжении всего заболевания ($p>0,05$). У больных со среднетяжелой формой заболевания уровень ЛПВП снижался в лихорадочном и олигурическом периодах и повышался в полиурическом периоде (1,2 [0,7–1,5] ммоль/л, 0,7 [0,6–1,1] ммоль/л, 0,9 [0,6–1,3] ммоль/л, соответственно, $p=0,01$, $p=0,01$, $p>0,05$). У больных с тяжелой формой уровень ЛПВП был снижен во всех периодах заболевания по сравнению с контролем, при этом в лихорадочном периоде его уровень был значительно ниже, чем при легком и среднетяжелом течении ГЛПС (0,5 [0,3–0,8] ммоль/л, 1,3 [0,8–1,4] ммоль/л, 1,2 [0,7–1,5] ммоль/л, $p=0,01$, $p=0,01$) (Рисунок 1).

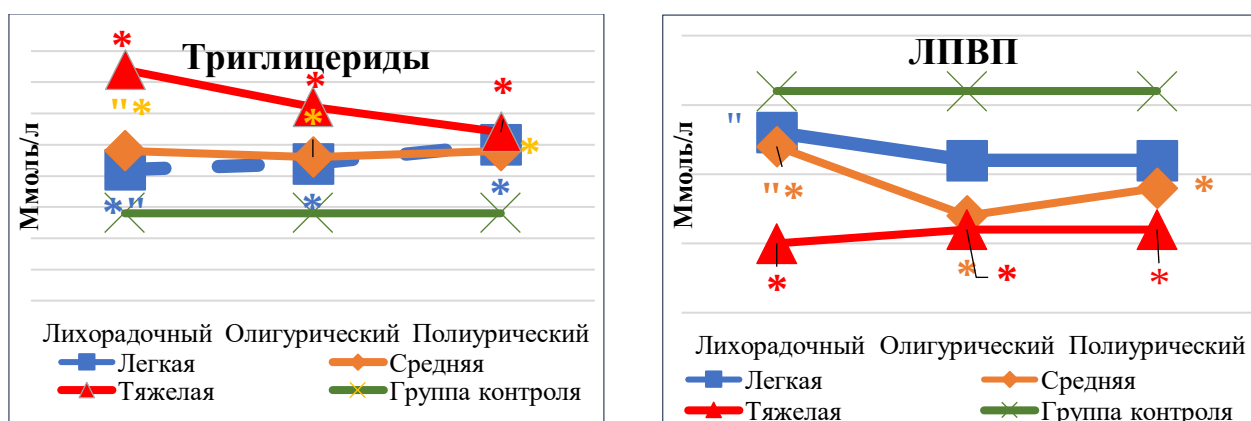


Рисунок 1 – Динамика уровней ЛПВП и триглицеридов у взрослых пациентов с ГЛПС в зависимости от степени тяжести

Примечание: * – сравнение с контрольной группой $p < 0,05$; " – сравнение с тяжелой формой ГЛПС, $p < 0,05$

Значения ЛПВП у исследуемых больных сохранялись на уровне контрольной группы на протяжении всего заболевания и составляли в лихорадочном - 2,4 [1,6–3,4] ммоль/л, в олигурическом - 2,5 [1,5– 3,9] ммоль/л и полиурическом периодах - 2,3

[1,8–3,5] ммоль/л ($p>0,05$). Было установлено, что при тяжелом течении ГЛПС уровень ЛПНП в олигурическом периоде был выше (2,9 [2,8–4,2] ммоль/л) по сравнению с контролем (2,2 [1,7–3,1] ммоль/л, $p = 0,01$).

Таким образом, у взрослых больных ГЛПС сопровождается значительной дислипидемией с повышением в крови уровня триглицеридов, снижением ЛПВП на протяжении всего заболевания, а также повышением ЛПНП в олигурическом периоде. При тяжелом течении ГЛПС выявлены наиболее высокий уровень триглицеридов и наиболее низкий уровень ЛПВП начиная с лихорадочного периода, в связи с чем эти показатели могут служить маркерами тяжести.

Сравнительная характеристика липидного профиля у взрослых и детей с ГЛПС

Уровень холестерина в крови у детей так же, как и у взрослых с ГЛПС, не повышался и сохранялся на уровне контрольной группы на протяжении всего заболевания. Уровень триглицеридов у детей значительно повышался в лихорадочном (2,1 [1,5–2,8] ммоль/л, $p=0,001$) и олигурическом (2,1 [1,3–2,5] ммоль/л, $p=0,01$) периодах и снижался в полиурическом (1,6 [0,6–1,9] ммоль/л, $p>0,05$) до уровня контрольной группы (1,0 [0,4–1,6] ммоль/л). У взрослых, в отличие от детей, уровень триглицеридов повышался не только в лихорадочном и олигурическом периодах, но сохранялся высоким и в полиурическом периоде. У детей значения ЛПВП в лихорадочном периоде были достоверно ниже (0,8 [0,3–1,1] ммоль/л) по сравнению с контрольной группой (1,3 [0,8–1,8] ммоль/л, $p=0,04$). В олигурическом и полиурическом периодах уровень ЛПВП повышался и не отличался от группы контроля (0,9 [0,4–1,3] ммоль/л, 1,2 [0,8–1,7] ммоль/л, соответственно, $p>0,05$, $p>0,05$). В отличие от детей, у взрослых значения ЛПВП были повышены на протяжении всего заболевания. Уровень ЛПНП у детей не превышал значений контрольной группы на протяжении всего заболевания и составлял в лихорадочном периоде - 2,1 [1,7–3,3] ммоль/л, в олигурическом – 2,3 [1,4–3,7] ммоль/л, в полиурическом - 2 [1,6–3,1] ммоль/л ($p>0,05$). Как и у детей, у взрослых, показатели ЛПНП не превышали контрольных значений.

Таким образом, сравнительный анализ липидного профиля у детей и взрослых больных с ГЛПС выявил значительное повышение уровня триглицеридов – у взрослых на протяжении всего заболевания, у детей – только в лихорадочном и олигурическом периодах. Снижение ЛПВП у взрослых наблюдалось на протяжении всего заболевания, у детей – только в лихорадочном периоде. Уровень холестерина и ЛПНП не превышал контрольных значений, как у детей, так и у взрослых.

Изучение применения розувастатина при лечении больных ГЛПС

Поскольку у взрослых больных с ГЛПС выявлена дислипидемия с повышением уровня триглицеридов, холестерина, снижением ЛПВП, перед нами возник вопрос о необходимости проведения ее коррекции. Для коррекции дислипидемии были выбраны препараты статинового ряда. Кроме гиполипидемического эффекта, статины имеют ряд нелипидных (плейотропных) эффектов.

Было проведено изучение клинико-лабораторной эффективности применения розувастатина при лечении взрослых больных с ГЛПС. В исследовании участвовало 67 больных с ГЛПС, среди которых было 55 мужчин и 12 женщин. Все больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 45 человек (37 мужчин и 8 женщин), получавших патогенетическую терапию, вторую – 22 человека (18 мужчин и 4 женщины), одновременно с патогенетической терапией получавших розувастатин в дозе 10 мг 1 раз в день в течение 10 дней. Всем пациентам проводилось исследование лабораторных показателей на 1-й (до начала терапии), 5-й и 10-й (окончание терапии) дни наблюдения. Обе группы не отличались по дню госпитализации в стационар, возрасту, полу, степени тяжести, ИМТ.

Было установлено, что в обеих группах продолжительность лихорадочного периода оставалась одинаковой и составила в первой группе 6,2 (2,6) дней, во второй группе 5,6 (2,1) дней ($p>0,05$). Нарушение зрения отмечали 25 пациентов (55,5%) в 1-й группе и 7 (31,8%) во второй группе ($p>0,05$). Боли в животе, жидкий стул, рвота выявлялись в обеих группах с одинаковой частотой. Боли в

поясничной области отмечали пациенты в обеих группах, в первой группе – 97,7%, во второй – 86,3% больных ($p>0,05$). Однако, продолжительность болей в поясничной области у пациентов, получавших розувастатин, была статистически значимо меньше, чем у пациентов, получавших только патогенетическую терапию, и составила 4,1 (2,1) дней и 6,3 (4,0) дней, соответственно ($p=0,02$). Головная боль сохранялась у пациентов 1-й группы в течение 5,9 (2,8) дней, тогда как во второй группе – только в течение 3,9 (1,0) дней, ($p=0,004$). Снижение диуреза отмечали 36 (80,0%) больных в первой группе и 16 (72,7%) – во второй ($p>0,05$). Длительность снижения диуреза не отличалась в обеих группах и составила 2,7 (1,2) и 2,9 (1,5) дней, соответственно ($p>0,05$).

Значения мочевины, креатинина, АЛТ и АСТ, а также показатели тромбоцитов и лейкоцитов не отличались в сравниваемых группах на протяжении всего наблюдения.

Анализ липидного профиля выявил существенные различия в сравниваемых группах. Уровень холестерина на 5-й день наблюдения не отличался в сравниваемых группах. Однако, на 10-й день лечения, в группе больных, получавших розувастатин, холестерин был статистически значимо ниже по сравнению с первой группой (3,2 [2,5-4,1] ммоль/л и 4,2 [3,5-4,9] ммоль/л, $p=0,04$), не отличаясь от уровня контроля.

Уровень ЛПВП во второй группе повышался на 5-й день наблюдения и достоверно был выше, чем аналогичные показатели первой группы (1,0 [0,9-1,5] ммоль/л и 0,9 [0,8-1,1] ммоль/л, $p=0,03$), при этом, сохраняясь ниже показателей контрольной группы. К 10 дню лечения ЛПВП у больных, получавших статины, повышались до уровня контроля и существенно превышали показатели первой группы пациентов, находящихся только на патогенетической терапии (1,5 [1,0-2,8] ммоль/л и 1,0 [0,7-1,1] ммоль/л, $p=0,001$). Уровень ЛПНП у больных второй группы был достоверно ниже на 5-й и 10-й день наблюдения (1,8 [1,2-2,5] ммоль/л и 1,7 [1,1-2,8] ммоль/л) по сравнению с первой группой (2,6 [1,9-2,9] ммоль/л и 2,5 [2,1-3,5] ммоль/л, $p=0,01$). При этом уровень ЛПНП в обеих группах не превышал контрольных значений. Уровень триглицеридов сохранялся высоким на

протяжении всего наблюдения в обеих группах по сравнению с группой контроля. Однако, в группе пациентов, принимавших розувастатин, на 10-й день наблюдения их уровень был значительно ниже, чем у пациентов, получавших только патогенетическую терапию (2,3 [1,4-3,0] ммоль/л и 2,9 [1,9-4,4] ммоль/л, $p=0,03$) (Рисунок 2).

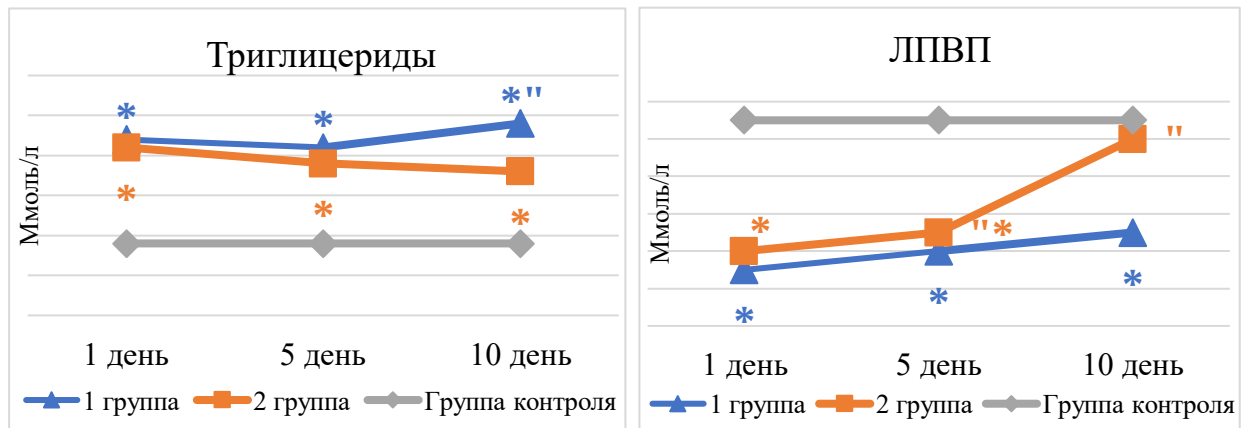


Рисунок 2 – Динамика уровня триглицеридов и ЛПВП у больных ГЛПС, получавших патогенетическую терапию (1 группа) и получавших розувастатин (2 группа)

Примечание: " – сравнение между группами, $p < 0,05$; * – сравнение с контрольной группой $p < 0,05$

Таким образом, было установлено, что у пациентов с ГЛПС, получавших, помимо патогенетической терапии розувастатин в течение 10 дней, статистически значимо снижалась продолжительность головной боли и боли в поясничной области, а на 5-й день наблюдения повышались ЛПВП, снижались ЛПНП, а к 10 дню лечения – снижался холестерин и триглицериды по сравнению с пациентами, находившимися только на патогенетической терапии.

ВЫВОДЫ

1. ГЛПС у детей младше 8 лет в 58,8% случаев протекает в легкой форме, у 41,2% - в среднетяжелой. У 53% детей проявляется только лихорадкой, у 47 % больных развивается абдоминальный, почечный и респираторный синдромы, тромбоцитопения, повышение уровня креатинина.

2. ГЛПС у детей старше 8 лет и у взрослых имеет сходные клинические проявления (в 55,1% случаев и 51,1%, соответственно, протекает в среднетяжелой форме), проявляется лихорадкой (100%), у 87% развивается абдоминальный, почечный, респираторный геморрагический синдромы, инъекция сосудов склер и туман перед глазами. Лабораторно отмечается повышение уровня креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, снижение тромбоцитов, протеинурия, полисерозит.

3. У взрослых больных ГЛПС сопровождается развитием дислипидемии, с повышением уровня триглицеридов, снижением ЛПВП в течение всего заболевания, а также повышением ЛПНП в олигурическом периоде. Высокий уровень триглицеридов и низкий уровень ЛПВП ассоциируется с тяжестью течения, что может служить предиктором формирования тяжелой формы заболевания.

4. ГЛПС у детей, в отличие от взрослых, характеризуется менее выраженной дислипидемией, сопровождается повышением уровня триглицеридов в лихорадочном и олигурическом периодах и снижением уровня ЛПВП в лихорадочном периоде.

5. Применение розувастатина в составе патогенетической терапии ГЛПС у взрослых больных приводит к повышению уровня ЛПВП, снижению ЛПНП, триглицеридов и холестерина, что клинически сопровождается сокращением продолжительности головной боли и боли в поясничной области.

6. У больных ГЛПС частота выявления РНК хантавируса в лихорадочном периоде составляет 92%, в олигурическом – 33,3%, в полиурическом – 18,4%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для ранней диагностики ГЛПС рекомендуется определение в крови РНК хантавируса методом ПЦР.

Всем детям с лихорадкой без видимого очага инфекции, проживающих в эндемичных районах, рекомендуется проведение исследования на ГЛПС.

Для прогнозирования тяжести течения ГЛПС на ранних сроках рекомендовано исследование уровней ЛПВП и триглицеридов у взрослых.

Для коррекции дислипидемии в составе патогенетической терапии ГЛПС у взрослых рекомендуется применение розувастатина.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы лежат в продолжении изучения липидного профиля, а также эндотелиальной дисфункции у детей с ГЛПС. Планируется проведение исследований, направленных на изучение маркеров воспаления и гормонального статуса у детей в зависимости от пубертатного периода. Представляет интерес выполнение исследований, направленных на выявление ранних маркеров почечного повреждения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клинико-лабораторная характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей и взрослых / А.Х. Булатова, И.М. Хаертынова, В.Г. Шакирова [и др.] // Практическая медицина. – 2022. - №7 (20). – С. 52–57.
2. Булатова, А.Х. Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей разных возрастных групп/ А.Х. Булатова, И.М. Хаертынова, В.Г. Шакирова // Практическая медицина. – 2022. - №7 (20). – С. 57–61.
3. Полисерозит у детей с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (клинический случай) / А.Х. Булатова, В.Г. Шакирова, З.Л. Хамидуллина и др. // Практическая медицина. – 2022. - №1 (20). – С. 143–145.
4. Булатова, А.Х. Клинико-эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей / А.Х. Булатова, В.Г. Шакирова // Инфекционные болезни. Материалы XIV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. – Москва, 2022. – С. 33.
5. Булатова, А.Х. Клинико-лабораторные особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей / А.Х. Булатова, В.Г. Шакирова, Х.С. Хаертынов // Инфекционные болезни. Материалы II интернет-конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения». – Москва, 2022. – С. 11.
6. Клинико-лабораторная характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А.Х. Булатова, И.М. Хаертынова, В.Г. Шакирова и др. // Сборник материалов III Всероссийского конгресса клинической медицины с международным участием имени С.С. Зимницкого. - Казань, 2022. – С. 20.
7. **Differential cytokine responses and the clinical severity of adult and pediatric nephropathia epidemica / E. Martynova, R.J. Stott-Marshall, A. Bulatova et al. // International Journal of Molecula Sciences. – 2023. – Vol.24. – P.1-18. doi:10.3390/ijms24087016.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ИМТ – индекс массы тела

ИТС – инфекционно-токсический синдром

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП– липопротеины низкой плотности

ОПП – острое почечное повреждение

ОХ – общий холестерин

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РТ – Республика Татарстан

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

PUUV – Пуумала вирус