УДК: 616.61-002-092

Старостина В.И., Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Шайхуллина Л.Р., Галиева А.Т.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Резюме. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом характеризуется широким распространением, нередко тяжёлым течением и развитием осложнений, таких как инфекционно-токсический шок, острая почечная недостаточность, острая надпочечниковая недостаточность, некроз гипофиза, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови. В данной обзорной статье в тесной взаимосвязи с клиническими проявлениями болезни рассматриваются патоморфологические и патофизиологические аспекты заболевания, в частности, изменения, обнаруживаемые на аутопсии, водно-электролитные нарушения, эндотелиальная дисфункция, участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и натрийуретических пептидов в патогенезе заболевания, изменения CD-показателей.*

Ключевые слова: *геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, патогенез, почки*

V.I. Starostina, D.A. Valishin, R.T. Murzabaeva, L.R. Shajkhullina, A.T. Galieva

PATHOPHYSIOLOGICAL PATHOGENETIC ASPECTS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Summary. *Hemorrhagic fever with renal syndrome is a widely spread disease, often characterized by severe forms and complications, such as infectious-toxic shock, acute kidney injury, acute adrenal failure, pituitary gland necrosis and disseminated intravascular coagulation syndrome. The article is devoted to pathomorphological and pathophysiological features of the disease being in close connection to its clinical manifestations. In particular, changes detected by autopsy, water and electrolytic imbalance, endothelial dysfunction, influence of natriuretic peptides and renin-angiotensin-aldosterone system on the disease pathogenesis, changes in CD-markers are considered.*

Keywords: *hemorrhagic fever with renal syndrome, pathogenesis, kidneys*

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая зоонозная хантавирусная инфекция, протекающая с развитием нефрозо-нефрита, гемодинамических расстройств и геморрагических проявлений [7, 17, 24]. Резервуаром хантавирусов в очаге являются мышевидные грызуны, которые выделяют вирус в окружающую среду с экскрементами. Заражение человека происходит преимущественно воздушно-пылевым путем, возможна реализация контактного и алиментарного вариантов передачи возбудителя [7, 17].

ГЛПС вызывают вирусы семейства Bunyaviridae рода Hantaan серотипов Hantaan, Puumala, Dobrava-Belgrad, Seoul и Amur [30, 34]. Вирусные частицы имеют сферическую форму, покрыты липидной оболочкой, содержащей гликопротеины G1 и G2, которые ответственны за проникновение вируса в клетку путем эндоцитоза. Геном вируса представлен однонитевой «минус» РНК, разделенной на три отдельных сегмента: L (большой), M (средний) и S (малый). L-сегмент кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, M-сегмент – гликопротеины вирусной оболочки G1 и G2, ответственные за проникновение вируса в клетку, а S-сегмент – нуклеокапсидный белок N [23, 34]. Сегментированность генома создает условия для комбинирования генетического материала среди хантавирусов и формирования вирусных частиц с различными сочетаниями признаков. Вирусная РНК реплицируется в цитоплазме инфицированных клеток, созревание вирионов происходит внутри аппарата Гольджи и эндоплазматической сети. Далее они транспортируются к клеточной мембране и покидают клетку путем экзоцитоза [23, 34].

После проникновения вируса через эпителий дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта или поврежденную кожу происходит его репродукция в эндотелиальных клетках, макрофагах, тромбоцитах с последующим развитием виремии [7, 24].

Наиболее выраженные патологические изменения наблюдаются в почках, сердечно-сосудистой системе, надпочечниках и гипофизе [11, 17, 19, 20].

В течение 1-4 суток заболевания развиваются циркуляторные изменения в почках. Характерной чертой ГЛПС является преимущественное поражение венулярного сектора микроциркуляции [13, 24], который в почках большей частью располагается в мозговом слое. Повреждение эндотелия провоцирует тромбообразование. Это приводит к нарушению медуллярного кровотока, что в свою очередь способствует повышению кровенаполнения артериальной сети клубочков. В этот период на аутопсии определяются «красная кора» и «красные пирамиды» [19, 20].

Далее активируется ренин-ангиотензиновая система (РАС), и под действием ангиотензина-2 возникает спазм приносящих артериол почечных клубочков и развивается ишемия коры (5-9 сутки заболевания). В это время наблюдается уменьшение количества мочи [13]. В мозговом веществе почки наблюдаются выраженный интерстициальный отек, дистрофия и некроз эпителия канальцев. При вскрытии умерших на этом этапе обнаруживается контраст между серо-розовой корой и темно-красными пирамидами [19, 20, 29]. В мозговом слое почки усиливается диапедез форменных элементов крови и выход плазмы в периваскулярное пространство через поврежденные стенки венул. Прогрессируют дистрофические и некробиотические процессы в эпителии канальцев. В коре почек нарастание ишемии и гипоксии клубочков способствует гибели подоцитов, оголению базальной мембраны и нарушению проницаемости гломерулярного фильтра с развитием протеинурии. В итоге, значительно снижается способность почек выполнять свои функции, повышаются уровни мочевины и креатинина в крови и, в ряде случаев, развивается ОПН [13, 24, 30].

У больных ГЛПС исследована динамика концентрации маркера почечной дисфункции цистатина С [9]. Цистатин С является экстрацеллюлярным ингибитором цистеиновых протеаз, которые принимают участие в протеиновом катаболизме, антиген-презентации, расщеплении белков внеклеточного матрикса тканей. Цистатин С выделяется всеми клетками, содержащими ядро, и широко распространен в жидких средах организма человека [27]. Элиминация цистатина С из циркуляции осуществляется только посредством клубочковой фильтрации, поэтому его концентрация в сыворотке крови является показателем нарушения фильтрационной функции почек [25]. В олигурическом периоде ГЛПС снижение клубочковой фильтрации приводит к увеличению концентрации цистатина С в сыворотке крови, а расходование цистатина С на ингибирование избытка цистеиновых протеаз, освобождающихся в результате цитолиза, способствует понижению его концентрации. При среднетяжелом течении ГЛПС наблюдается нарастание концентрации сывороточного цистатина С в олигурическом периоде и снижение в фазу полиурии. При тяжелой форме заболевания уровень цистатина С увеличивается уже в лихорадочном периоде, достигает максимума в периоде олигурии и снижается в полиурическом периоде, оставаясь выше контрольных значений [9].

В зависимости от периода заболевания у больных ГЛПС изучены изменения концентрации в моче нейтрофильного желатиназно-ассоциированного липокалина, который при повреждении синтезируется в восходящем отделе петли Генле и собирательных трубочках. У больных с тяжелым и среднетяжелым течением ГЛПС уровень липокалина в моче достигает максимальных значений в лихорадочном (начальном) периоде болезни, снижается в периодах олигурии и полиурии, а к периоду реконвалесценции приближается к значениям контрольной группы. Динамика этого показателя свидетельствует о наличии максимального повреждения клеток эпителия почечных канальцев в течение лихорадочного периода. Однако, уровень липокалина не достигает уровней, характерных для острого повреждения почек, что говорит об относительной сохранности тубулярных структур почек у больных ГЛПС [14].

Изучение водно-электролитных изменений у больных ГЛПС проводилось В.Ф. Быстровским. В олигурическом периоде заболевания увеличивается объем общей жидкости тела за счет расширения внеклеточного и внутриклеточного секторов. В другие периоды заболевания водные секторы существенно не отличаются от нормы [4].

Определяется положительная корреляционная зависимость между уровнем натрия в плазме и суточным диурезом в периоде олигурии, отсутствует связь между этими показателями в полиурическом периоде, и появляется отрицательная корреляция в периоде восстановленного диуреза. В доолигурическом и олигурическом периодах заболевания уменьшается экскреция с мочой натрия и, в меньшей степени, калия. Между суточной экскрецией натрия с мочой и диурезом имеется положительная корреляция, а между содержанием калия и диурезом зависимость отсутствует [4]. В.Ф. Быстровский считает, что избирательная задержка натрия в организме противоречит предположению о механическом сдавлении почечных канальцев, как причине олигурии, у больных ГЛПС. В полиурическом периоде исчезает корреляция между диурезом и суточной экскрецией натрия. Выделение электролитов нормализуется в периоде восстановленного диуреза, а объем мочи остается увеличенным [4].

У больных ГЛПС прослеживается склонность к брадикардии, наблюдается тенденция к снижению артериального давления, особенно в доолигурическом периоде, и к повышению АД в период нарастания диуреза. Значительная патология сосудистого тонуса обуславливает выраженные нарушения гемодинамики вплоть до развития коллапса и шока при тяжелом течении ГЛПС [7, 17].

На ЭКГ регистрируются синусовая бради- и/или тахикардия, экстрасистолы, нарушения атриовентрикулярной проводимости, иногда – мерцательная аритмия. Б.З. Сиротин указывает на наличие явлений кардита. Имеет место уменьшение минутного объема сердца, которое можно объяснить снижением сократительной способности миокарда вследствие кардита, уменьшением венозного возврата крови и диастолического наполнения в результате плазморреи [17]. Ив. Цончев назвал характерной чертой ГЛПС кровоизлияния в стенку правого предсердия [20]. Геморрагии в области предсердий, в основном в правом предсердии, наблюдали А.И. Зеленский [11] и А. Стир [19].

В случае реализации сценария ИТШ, в ответ на виремию, которая является стрессом для организма, происходит выброс катехоламинов, которые вызывают спазм прекапиллярных сфинктеров и артериол. В результате такого изменения тонуса сосудов уменьшается приток крови к тканям по сосудам микроциркуляторного русла и происходит сброс крови по артериоло-венулярным шунтам, что еще более усугубляет обеднение капиллярного кровотока. На уровне микроциркуляторного русла развиваются гипоксия и метаболический ацидоз. В ответ на развитие ацидоза уменьшается тонус прекапиллярных сфинктеров и артериол и возникает спазм посткапиллярных сфинктеров и венул. В этих условиях часть крови депонируется на уровне микроциркуляторного русла, уменьшаются венозный возврат крови к сердцу и сердечный выброс. Развивается централизация кровообращения. Понижается артериальное давление, возникают тахикардия, одышка, цианоз; в связи с обеднением почечного кровотока, уменьшается количество мочи. Развивается полиорганная недостаточность [17].

Поражение микроциркуляторного русла и выброс провоспалительных цитокинов вызывают активацию прокоагуляционного звена гемостаза, что является защитной реакцией организма, направленной на ограничение распространения вируса. У части пациентов запускается ДВС крови, провоцирующим фактором развития которого является вирус-индуцированное поражение эндотелия. На начальных этапах развития этого состояния чрезмерное образование фибрина приводит к развитию микротромбов, что ведет к нарушению микроциркуляции, гипоксии и ацидозу. В результате активации свертывающей и противосвертывающей систем происходит чрезмерное потребление факторов свертывания, тромбоцитов и антикоагулянтов. Образование фибрина активирует фибринолиз. В итоге, развивается геморрагический синдром [8].

Вследствие деструкции эндотелия и дисбаланса в сфере гемостаза возникают сосудистые и геморрагические проявления заболевания. Наблюдаются гиперемия кожи лица, шеи и верхней части туловища, инъекция сосудов склер, энантема на слизистой оболочке мягкого неба, петехии, кровоизлияния в места инъекций, гематурия, желудочно-кишечные, маточные, носовые кровотечения. Явления гиперемии и геморрагические изменения на аутопсии определяются в желудочно-кишечном тракте, тканях глаза, легких, железах внутренней сек-

реции, с чем и связано развитие патологических изменений со стороны этих органов и систем (абдоминальный синдром, нарушение зрения, нарушения функций желез внутренней секреции) [7, 11, 17].

Поражение вирусом эндотелия, моноцитов/макрофагов и последующая цепь метаболических реакций, возникающих в клетках, приводят к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) и дестабилизации биологических мембран, в ответ на это происходит активация антиоксидантной системы (АОС) [12]. Проведено исследование состояния процессов ПОЛ и АОС. Параметры ПОЛ оценивались по содержанию продуктов липопероксидации, состояние АОС - по активности каталазы сыворотки, супероксиддисмутазы эритроцитов, общей антиокислительной активности сыворотки крови. У больных ГЛПС наблюдается интенсификация процессов ПОЛ. Во все периоды болезни у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания отмечается повышение первичных, вторичных и конечных продуктов липопероксидации, максимально выраженное в периоде олигурии. В последующие периоды постепенно уменьшается количество продуктов ПОЛ. При изучении состояния АОС определяется повышение активности каталазы сыворотки, максимально выраженное в олигоурическом периоде заболевания. Наблюдается повышение общей антиокислительной активности сыворотки крови, более выраженное также в олигоурическом периоде заболевания. Активность супероксиддисмутазы эритроцитов у больных ГЛПС понижается, минимальные показатели выявляются у пациентов с тяжелой формой болезни в периоде олигурии [12].

Проведены исследования патогенетической роли оксида азота у больных ГЛПС [6]. Оксид азота (NO) синтезируется клетками из L-аргинина при помощи фермента NO-синтазы. В настоящее время идентифицированы три изоформы этого фермента: нейрональная, макрофагальная, или индуцибельная, и эндотелиальная. Оксид азота вызывает вазодилатацию, подавляет адгезию и агрегацию тромбоцитов, снижает адгезию лейкоцитов к эндотелию. Противовирусная активность макрофагов частично обусловлена интенсивной секрецией NO [31].

У больных ГЛПС в олигурическом периоде заболевания повышается содержание конечных стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов), особенно при тяжелом течении заболевания. К периодам полиурии и реконвалесценции наблюдается постепенное снижение уровня конечных стабильных метаболитов оксида азота. Установлены прямые корреляционные связи между концентрациями провоспалительных цитокинов в крови и уровнем нитритов/нитратов. Поскольку при ГЛПС наблюдается повреждение эндотелия, основная роль в продукции оксида азота, по-видимому, принадлежит макрофагам, которые увеличивают синтез NO под влиянием провоспалительных цитокинов. Возможно, повышение уровня NO у больных ГЛПС способствует ингибированию репликации вируса на уровне синтеза нуклеиновых кислот. Увеличение количества оксида азота имеет и негативное значение: метаболит оксида азота пероксинитрит-анион активирует ПОЛ. Наличие обратной корреляционной связи между уровнем NO и артериальным давлением в разгаре заболевания свидетельствует о роли оксида азота в развитии гипотензии у пациентов с ГЛПС. Наличие обратной корреляционной связи между уровнем конечных стабильных метаболитов оксида азота в крови больных и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов, и прямой корреляционной связи между уровнем конечных стабильных метаболитов оксида азота и уровнем фактора Виллебранда свидетельствует об участии оксида азота в механизмах активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [6].

Эндотелиальная дисфункция у больных ГЛПС проявляется снижением антиагрегационного и антикоагуляционного потенциала эндотелиоцитов в результате снижения способности синтезировать и выделять в кровоток белковые ингибиторы агрегации тромбоцитов (простациклины, антитромбин III, протеин С). Также имеет место повышение прокоагулянтной активности эндотелия вследствие интенсивного поступления в общий кровоток факторов, активирующих тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз (фактор фон Виллебранда, фактор активации тромбоцитов). Эндотелиальная дисфункция у больных ГЛПС сопровождается ослаблением фибринолитической активности эндотелия в связи с дефицитом эндотелиальных активаторов плазминогена, особенно в период олигурии [17].

У больных ГЛПС определена динамика маркера эндотелиальной дисфункции тромбомодулина [9]. Тромбомодулин – одноцепочечный мембранный гликопротеид, экспрессируемый эндотелием. Концентрация тромбомодулина в капиллярах выше, чем в крупных кровеносных сосудах. В почках он экспрессируется на клубочковых эндотелиальных клетках и препятствует формированию локальных фибриновых образований [21]. Тромбин, связываясь с тромбомодулином, не может расщеплять фибриноген, но приобретает способность к активации протеина С и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза [21]. Часть тромбомодулина находится в растворимой форме. Растворимый тромбомодулин (рТМ) обнаруживается в крови и моче [28]. Высвобождение рТМ имеет место только при повреждении эндотелиальных клеток, тогда как некоторые другие маркеры эндотелиальной дисфункции, такие как фактор фон Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, высвобождаются в циркуляцию и при физиологической активации эндотелия [28].

При среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС концентрация рТМ увеличивается уже в лихорадочном периоде, достигает максимальных значений в фазу олигурии, снижается в полиурическом периоде, но не достигает значений группы контроля. Полученные данные свидетельствуют о том, что выраженное поражение эндотелия при ГЛПС происходит уже в начальном периоде. В периоде олигурии поражение сосудистой стенки достигает максимума. В это время чаще всего развивается ДВС-синдром. В периоде полиурии происходят репаративные процессы и наблюдается снижение уровня рТМ. При тяжелой форме ГЛПС концентрация рТМ статистически значимо выше, чем при среднетяжелой форме болезни, что свидетельствует о наиболее выраженном поражении эндотелия при тяжелом течении заболевания [9].

Особое место в патогенезе ГЛПС занимают эндокринные изменения. При патологоанатомическом исследовании в надпочечниках и гипофизе, причем, в основном, страдает аденогипофиз, обнаруживаются полнокровие, отек стромы, геморрагии, дегрануляция и некротические процессы вплоть до тотального некроза, кровоизлияния выявляют во всех железах внутренней секреции. Некроз гипофиза и/или надпочечников становится причиной рефрактерной острой сердечно-сосудистой недостаточности [17, 19, 20].

В лихорадочном (начальном) и олигурическом периодах наблюдается повышение уровней соматотропина, тиреотропина, АКТГ, вазопрессина, кортизола, альдостерона, тестостерона, инсулина, глюкагона и катехоламинов в крови с последующим снижением их концентраций в полиурическом и реконвалесцентном периодах. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнями этих гормонов и степенью тяжести ГЛПС [4, 5]. Регистрируется снижение уровней трийодтиронина и тироксина в начальном и олигурическом периодах, более выраженное при тяжёлом течении болезни [5]. Имеют место повышение активности ренина и активация ренин – ангиотензин – альдостероновой системы (РААС) [4].

РААС оказывает значительное влияние на состояние сосудистого тонуса, функционирование почек и водно-солевой обмен. Ангиотензин II (АТ-II) повышает артериальное давление, вызывает спазм артериол, тормозит высвобождение ренина из юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) почек, оказывает сильное стимулирующее влияние на выработку альдостерона. Альдостерон стимулирует реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках, в итоге, способствует задержке натрия и воды в организме [3]. Антагонистом РААС является система натрийуретических пептидов [26]. Атриальный натрийуретический пептид 1-28 ($АНП_{1-28}$), вызывая расширение приносящих и сужение выносящих артериол почечного клубочка, а также дилатацию мезангиальных сосудов, способствует повышению гидростатического давления в капиллярах клубочков, что приводит к увеличению скорости клубочковой фильтрации даже при снижении артериального давления и почечного кровотока. $АНП_{1-28}$ подавляет реабсорбцию натрия и воды, уменьшает синтез и секрецию ренина в ЮГА, угнетает продукцию и выброс альдостерона на уровне клубочковой зоны надпочечников [22, 26, 32, 33].

У больных ГЛПС наблюдается понижение концентрации $АНП_{1-28}$ в олигурическом, полиурическом и раннем реконвалесцентном периодах по отношению к контрольной группе с минимумом в периоде полиурии [18]. Возможно, причиной динамики $АНП_{1-28}$ служит на-

личие кровоизлияний в предсердиях, приводящее к снижению компенсаторно-адаптационных возможностей синтеза и секреции гормона [18]. В пользу этого предположения свидетельствует наличие геморрагий в области предсердий, в частности, преимущественно, в стенку правого предсердия [19, 20], которое является самой значимой областью выработки $АНП_{1-28}$ [33]. Уменьшение концентрации $АНП_{1-28}$ в плазме крови в течение заболевания, по-видимому, обусловлено повышением протеолитической активности плазмы в связи с развитием ДВС крови и синдрома цитолиза в органах и тканях. Вероятно, определённую роль в развитии патологии играет нарушение рецепции $АНП_{1-28}$, обусловленное патологическими изменениями в органах-мишенях [18].

В олигурическом периоде ГЛПС наблюдается значительное статистически значимое повышение концентрации альдостерона и активности плазматического ренина (АПР) по сравнению с контрольной группой у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением ГЛПС [4, 18]. Активация РААС в этом периоде, возможно, связана с гиповолемией и недостаточностью $АНП_{1-28}$ [18]. В полиурическом периоде ГЛПС имеет место значительное статистически значимое снижение концентрации альдостерона в сыворотке крови и АПР у больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением ГЛПС [4, 18]. Эта ситуация, возможно, обусловлена израсходованием компонентов ренин-ангиотензиновой системы в течение олигурического периода, а также наличием патологических изменений в почках и надпочечниках [18].

В олигурическом периоде обнаружены отрицательная корреляционная связь между АПР и суточным количеством мочи, а также положительная корреляционная связь между АПР и креатинином. Следовательно, в олигурическом периоде активация ренин-ангиотензиновой системы ухудшает функциональное состояние почек, вероятно, способствуя нарушению почечной гемодинамики, в частности, спазму приносящей артериолы почечного клубочка [4,18].

Сочетание активации РААС и недостаточности $АНП_{1-28}$ способствуют избирательной задержке натрия в тканях, развитию спазма приносящих артериол почечных клубочков и уменьшению суточного количества мочи [18].

Простагландин Е2 в почке увеличивает кровоток и вызывает натрийурез вследствие угнетения реабсорбции солей натрия и воды в проксимальных канальцах [2]. Выявлено снижение содержания простагландина Е2 в плазме крови больных ГЛПС, степень выраженности которого коррелирует с тяжестью течения болезни. Уменьшение количества ПГ Е2 усугубляет циркуляторные и экскреторные нарушения при ГЛПС [2].

Ряд исследований посвящен изучению иммунологического статуса у больных ГЛПС. Наблюдается лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево, а также запаздывание нарастания функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов при тяжелых формах болезни [15]. Наблюдается повышение уровней иммуноглобулинов классов M и G, что является вполне закономерным [1].

Отмечено повышение содержания иммунных комплексов. С одной стороны, формирование иммунных комплексов способствует нейтрализации вирусной активности, с другой - фиксируясь на поверхности тромбоцитов и эритроцитов, а также на базальной мембране клубочков и почечных канальцев, иммунные комплексы способствуют их дополнительному повреждению. Обнаружены и аутоантитела к эндотелиальным клеткам и компонентам базальной мембраны клеток почечных клубочков [15, 24, 29, 30].

Выявлены особенности динамики популяций лимфоцитов в зависимости от периода и степени тяжести ГЛПС, а также прогностическое значение CD-показателей. При развитии легкой формы ГЛПС наблюдается повышение уровней CD3+ (маркер всех клеток субпопуляции Т-лимфоцитов), CD4+ (маркер хелперных Т-клеток), CD8+ (маркер супрессорных и/или цитотоксических Т-клеток, естественных киллерных клеток), CD16+ (маркер естественных киллерных клеток, представлен также на макрофагах, тучных клетках, нейтрофилах), CD72+ (маркер В-лимфоцитов), CD95+ (маркер апоптоза) субпопуляций лимфоцитов в крови и снижение количества CD22+ (маркер В-лимфоцитов) клеток в олигурическом периоде с

нормализацией к периоду реконвалесценции [1, 10]. Причем, снижение CD22+лимфоцитов является иммунологическим критерием благоприятного течения заболевания [10].

При среднетяжелом течении выявляются повышение CD16+, CD72+, CD95+ и снижение CD3+, CD4+ клеток в период олигурии [1, 5, 10]. К периоду реконвалесценции эти показатели приближаются к норме. Критериями благоприятного течения болезни служат снижение CD22+ и отсутствие повышения CD8+ субпопуляций [1, 5, 10].

Для тяжелой формы заболевания характерно снижение CD3+, CD4+, CD8+, CD72+ и CD95+ лимфоцитов в олигурическом периоде [5, 10, 15]. Отмечено, что уменьшение количества CD22+ и CD16+ субпопуляций в крови указывает на благоприятное течение этой формы заболевания, а увеличение данных показателей свидетельствует о повышении риска утяжеления заболевания и развития осложнений [10].

Проведено исследование цитокинового профиля больных ГЛПС. Выявляется повышение концентрации провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерлейкина-6 – в олигурическом периоде с последующим снижением в периодах полиурии и реконвалесценции. Наблюдается повышение уровня интерлейкина-4, оказывающего противовоспалительное действие, в полиурическом периоде и периоде реконвалесценции [13, 16].

Обобщив выше представленные литературные данные о патогенезе ГЛПС, можно сделать следующее заключение:

1. У больных ГЛПС в олигурическом периоде наблюдается изменение почечной гемодинамики по типу «бледная кора, темно-красные пирамиды». Вследствие спазма приносящих артериол почечных клубочков развивается ишемия коры почек, понижается фильтрационное давление и уменьшается количество мочи, погибают подоциты и развивается протеинурия.
2. Активация РААС и недостаточность $АНП_{1-28}$ способствуют спазму приносящих артериол почечных клубочков и уменьшению суточного количества мочи.
3. Явления гиперемии и геморрагические изменения на аутопсии определяются в желудочно-кишечном тракте, тканях глаза, легких, надпочечниках, аденогипофизе, правом предсердии, щитовидной железе, функции которых нарушаются у больных ГЛПС.
4. У пациентов с ГЛПС наблюдается избирательная задержка натрия в организме, определяется положительная корреляционная связь между уровнем натрия в плазме и суточным диурезом в периоде олигурии.
5. По нарастанию концентрации растворимого тромбомодулина можно сделать заключение, что поражение сосудистой стенки имеет место в лихорадочном периоде ГЛПС и достигает максимума в периоде олигурии.
6. У больных ГЛПС уровень липокалина в моче достигает максимальных значений в лихорадочном периоде, что свидетельствует о наиболее выраженном повреждении клеток эпителия почечных канальцев в это время.
7. Эндотелиальная дисфункция у больных ГЛПС проявляется снижением антиагрегационного и антикоагуляционного потенциала эндотелиоцитов, повышением прокоагулянтной активности и ослаблением фибринолитической активности эндотелия, особенно в периоде олигурии.
8. В случае развития ИТШ происходит депонирование крови на уровне микроциркуляторного русла и централизация кровообращения.
9. Поражение эндотелия провоцирует развитие ДВС крови.
10. У больных ГЛПС происходит усиление процессов перекисного окисления липидов и дестабилизации биологических мембран, в ответ на это развивается активация антиоксидантной системы.
11. Оксид азота способствует развитию гипотензии у больных ГЛПС.
12. Снижение CD22+ субпопуляции лимфоцитов является иммунологическим критерием благоприятного течения заболевания.

Литература:

1. Алексеев О.А. Иммунные механизмы в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / О.А. Алексеев, А.А. Суздальцев, Е.С. Ефратова // Терапевтический архив. – 1998. – № 11. – С. 39–42.
2. Бикмаева А.Р. Простагландин Е2 у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и обоснование клинического применения вазопростана: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Уфа, 1997. – 20 с.
3. Биохимия человека / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. – М., 1993. – Т. 2. – 415 с.
4. Быстровский В.Ф. Функциональное состояние эндокринной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (Вопросы патогенеза, клиники и лечения): автореф. дис. … д-ра мед. наук. – СПб., 1996. – 39 с.
5. Валишин Д.А. Гормонально–иммунологический статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. … д–ра мед. наук. – М., 1999. – 40 с.
6. 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. науч.–практич. конференции. – Уфа, 2006. – С. 130–131.
7. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Р.А. Слонова, Е.А. Ткаченко, В.А. Иванис [и др.]. – Владивосток, 2006. – 246 с.
8. Гильманов А.Ж. Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови (лекция) / А.Ж. Гильманов, М.М. Фазлыев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 4. – С. 25–32.
9. Дмитриев А.С. Состояние эндотелиальной и почечной дисфункции при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2011. – 25 с.
10. Ефратова Е.С. Патогенетическое значение субпопуляций лимфоцитов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дисс. … канд. мед. наук. – СПб., 1998. – 21 с.
11. Зеленский А.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на Дальнем Востоке СССР / А.И. Зеленский, Г.С. Ковальский, А.А. Константинов. – Хабаровск, 1979. – 112 с.
12. Изменение процессов липопероксидации у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Д.А. Валишин [и др.] // Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – М., 2014. — с. 60 – 61.
13. Иммунологические и патоморфологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Д.А. Валишин [и др.] // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всерос. науч.-практич. конференции. – Уфа, 2006. – С. 58–64.
14. Мингазова Э.М. Клинико-патогенетическое значение определения уровня липокалина в моче при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Э.М. Мингазова, Д.А. Валишин, А.Ж. Гильманов // Медицинский вестник Башкортостана. – Уфа, 2014. – Т. 9. – № 3 – С. 58 – 61.
15. Морозов В.Г. Клинико–иммунологические аспекты прогнозирования и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом с учетом функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов и циркулирующих иммунных комплексов: автореф. дис. … канд. мед. наук. – СПб., 1993. – 20 с.
16. Мурзабаева Р.Т. Система интерферона и иммунный статус больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, разработка новых способов терапии: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 2003. – 40 с.
17. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Б.З. Сиротин. – Хабаровск, 1994. – 302 с.

18. Старостина В.И. Атриальные натрийуретические пептиды и ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дисс. … канд. мед. наук. – М., 2009. – 25 с.
19. Стир А. Патогенез изменений почек при эпидемической геморрагической лихорадке / А. Стир // Почки. – М.: Медицина, 1972. – С. 436–446.
20. Цончев Ив. Поражения почек при некоторых инфекционных заболеваниях / Ив. Цончев // Болезни почек / под ред. Г. Маждракова, Н. Попова. – София: Медицина и физкультура, 1976. – С. 725–728.
21. Bird P. Thrombomodulin / P. Bird // Heamatol. Rev. – 1996. – Vol. 9. – P. 251-274.
22. Clerico A. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans / A. Clerico, G. Iervasi, G. Mariani // Horm. Metab. Res. – 1999. – Vol. 31, N 9. – P. 487–498.
23. Comparison of the deduced gene products of the L, M and S genome segments of hantaviruses / D. Antic [et al.] // Virus. Res. – 1992. – Vol. 24. – P. 35–46.
24. Cosgriff T.M. Mechanisms of disease in hemorrhagic fever with renal syndrome / T.M. Cosgriff, R.M. Lewis // Kidney mt. Suppl. – 1991. – N 35. – P. 72–79.
25. Dharnidharka V.R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis / V.R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 40. – P. 221–226.
26. Espiner E.A. Physiology of natriuretic peptides / E.A. Espiner // J. Intern. Med. – 1994. – N 235. – P. 527–541.
27. Hall A. Structural basis for the biological specificity of cystatin C / A. Hall // J. of Biological Chemistry. – 1995. – Vol. 270. – P. 5115-5121.
28. Ishii H. Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells / H. Ishii, H. Uchiyama, M. Kazama // Thromb. Haemost. – 1991. – Vol. 65. – P. 618-623.
29. Jokinen E. Nephropathia epidemica: immunohistochemical study of pathogenesis / E. Jokinen, J. Landevirta, V. Collan // Clin. Nephrol. – 1978. – Vol. 59, N 1. – P. 1–5.
30. Kanerva M. Pathogenesis of Puumala and other hantavirus infections / M. Kanerva, J. Mustonen, A. Vaheri // Rev. Med. Viral. – 1998. – Vol. 8. – P. 67–86.
31. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R.M.J. Palmer, E.A. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43. – P. 109-142.
32. Ogawa Y. Molecular biology and biochemistry of natriuretic peptide family / Y. Ogawa, H. Itoh, K. Nakao // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1995. – Vol. 22, N 1. – P. 49–53.
33. Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptide: synthesis, release, and metabolism / H. Ruskoaho // Pharmacol. Rev. – 1992. – Vol. 44, № 4. – P. 479–602.
34. Schmaljohn C.S. Molecular biology of hantaviruses / C.S. Schmaljohn // The Bunyaviridae / R.M. Elliott. – N. Y.: Plenum Press, 1996. – P. 63–90.