

**Манахов Константин Михайлович**

**ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК И РЕНОКАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ  
ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

3.1.22 – Инфекционные болезни

3.1.18 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук, академик РАН, профессор Малеев Виктор Васильевич

Доктор медицинских наук, доцент

Дударев Михаил Валерьевич

**Официальные оппоненты:**

Мурзабаева Расима Тимерьяровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом ИДПО кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Моисеев Сергей Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_ час. \_\_ на заседании диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте [www.crie.ru](http://www.crie.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного

совета, кандидат медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Проблема геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) остается актуальной для многих регионов Российской Федерации ввиду высокой заболеваемости, нередкого развития тяжелых осложнений, требующих ведения пациентов в условиях реанимации и применения заместительной почечной терапии, длительного периода восстановления нарушенных функций, возможности формирования, вследствие перенесенной ГЛПС, хронической патологии (хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия) [Артамонова И.В. с соавт., 2014; Кузнецов Л.В. с соавт., 2012; Мухетдинова Г.А. с соавт., 2018]. Клинический полиморфизм заболевания требует от врачей-специалистов, оказывающих помощь пациентам с ГЛПС (прежде всего – инфекционисты, терапевты, кардиологи, нефрологи), междисциплинарного взаимодействия [Мирсаева Г.Х. с соавт., 2017; Мухетдинова Г.А. с соавт., 2018; Шакирова В.Г. с соавт., 2019].

Клинические проявления заболевания определяются, в первую очередь, развитием почечного синдрома, соответствующего, у большинства пациентов, критериям острого почечного повреждения (ОПП) [Шутов А.М. с соавт., 2011; Калинина Э.Н. с соавт., 2015; Han D. et al., 2011; Hansson M. et al., 2020]. Характеристика ГЛПС «через призму» ОПП, совершенствование подходов к динамической оценке состояния почек пациентов могут существенно дополнить современное представление о заболевании. Требуется решения и проблема ранней диагностики ГЛПС (до развития ОПП и осложнений). Общность механизмов регуляции функционирования системы кровообращения и почек определяет и тесную сопряженность развивающихся патофизиологических процессов при первичном повреждении почек или сердца; в этой связи, во-первых, требуют совершенствования подходы к оценке состояния сердечно-сосудистой системы при ГЛПС, во-вторых, клинические проявления заболевания могут быть рассмотрены в рамках развития кардиоренальных синдромов [Барбук О.А. 2018; Мухин Н.А. с соавт., 2016; Di Lullo L. et al., 2019; Kumar U. et al., 2019; Ronco C. et al., 2018].

Практически важным остается вопрос совершенствование патогенетической терапии ГЛПС с использованием глюкокортикостероидов [Давлетшин Р.А. с соавт., 2012; Иванис В.А. с соавт., 2015; Файзуллина Л.А. 2009].

### **Степень разработанности темы исследования**

Различные аспекты поражения почек и сердца при ГЛПС, способы ранней диагностики и оценки тяжести состояния больных активно изучались российскими

и зарубежными исследователями. Вместе с тем, в настоящее время появились новые, современные диагностические подходы, использование которых способно актуализировать представление о патогенезе и клинике ГЛПС, усовершенствовать практические аспекты ведения больных. Требуется особого внимания оценка состояния почек и системы кровообращения у больных ГЛПС в свете концепции кардиоренальных связей; при этом, для оценки состояния сердца целесообразно использовать современные возможности эхокардиографии (ЭХО-КГ) (оценка процессов релаксации и сократимости левого желудочка сердца) [Leitman M. et al., 2018; Никифоров, В.С. с соавт., 2017; Niebert J.V. et al., 2019; Luis S.A. et al., 2018]. Требуется разработки проблема совершенствования диагностики ГЛПС в ранний период заболевания (до серологического подтверждения диагноза) [Любушкина А.В. с соавт., 2019; Суздальцев А.А. с соавт., 2019; Калинина, Э.Н. с соавт., 2015], а также – динамическая оценка состояния почек по данным исследования параметров их кровоснабжения. Представляется важным и совершенствование алгоритма динамического наблюдения за тяжелыми пациентами, находящимися в отделении реанимации (в этом плане перспективна оценка парциального давления кислорода и углекислого газа в моче, как параметров, отражающих степень почечной ишемии) [Аверьянова А.А. с соавт., 2015; Qi R. et al., 2019]. Требуется дальнейшего совершенствования патогенетическая терапия ГЛПС, в частности, обоснование оптимальной схемы применения глюкокортикостероидов.

### **Цель исследования**

Клинико-функциональная характеристика острого почечного повреждения и патогенетическая терапия больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

### **Задачи исследования**

1. Представить клиническую характеристику ГЛПС (ведущие клинические синдромы, частота развития осложнений) на современном этапе.
2. Оценить возможности эластометрии и ультразвуковой доплерографии сосудов почек в ранней диагностике и дифференциальной диагностике ГЛПС, а также значение данных методов в оценке состояния почек в олигурический и полиурический периоды заболевания.
3. Дать оценку клинического значения исследования парциального давления кислорода и углекислого газа в моче у больных тяжелой ГЛПС.
4. Представить характеристику ренокардиального синдрома при ГЛПС, оценив состояние сердца по данным исследования N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и эхокардиографии во взаимосвязи с поражением почек.

5. Оценить эффективность использования преднизолона в лечении больных ГЛПС.

### **Научная новизна исследования**

Впервые продемонстрировано, что уже в начальном периоде ГЛПС отмечается снижение жесткости и васкуляризации паренхимы почек, что может иметь значение при проведении дифференциальной диагностики с синдромосходными нозологиями; в течении заболевания значения указанных параметров обратно коррелируют с протеинурией и маркерами азотовыделительной функции почек, нормализуясь лишь к периоду полиурии. Установлено, что парциальное давление кислорода и углекислого газа в моче, являясь маркерами состояния ренальной гемодинамики, позволяют оценивать, как тяжесть повреждения, так и динамику восстановления функции почек.

Впервые характеристика ОПП при ГЛПС и осложнений заболевания представлена с учетом кардиоренальных взаимосвязей. Продemonстрировано, что сывороточная концентрация N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) коррелирует с показателями состояния центральной гемодинамики, миокарда, параметрами, характеризующими тяжесть почечного повреждения. В полиурическом периоде заболевания зафиксированы нарушения продольной сократимости миокарда и признаки диастолической дисфункции левого желудочка, коррелирующие с параметрами состояния почек.

Впервые зарегистрированные в полиурическом периоде ГЛПС признаки тромбэндокардита свидетельствуют о стойкости ключевых патогенетических звеньев заболевания (системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение гемокоагуляции) и риске развития сердечно-сосудистых осложнений.

Продemonстрировано, что раннее включение глюкокортикостероидов в состав патогенетической терапии ГЛПС сопровождается достоверным снижением частоты развития тяжелого ОПП, в т.ч., требующего проведения гемодиализа, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и инфекционно-токсического шока (ИТШ).

### **Теоретическая и практическая значимость**

На современном методическом уровне, с учетом кардиоренальных взаимосвязей, представлена характеристика ОПП у больных ГЛПС.

Практическому здравоохранению предложены научно-обоснованные дополнения к принятому, в рамках клинических рекомендаций, алгоритму обследования больных ГЛПС, включающие проведение эластометрии паренхимы

и доплерографии сосудов почек (в начальном периоде заболевания), определение сывороточной концентрации NTproBNP, парциального давления кислорода и углекислого газа в моче (в периоде олигурии), ЭХО-КГ (в полиурическом периоде); обосновано раннее включение в состав патогенетической терапии ГЛПС глюкокортикостероидов.

### **Методология и методы исследования**

Теоретической основой настоящего исследования послужил критический анализ трудов отечественных и зарубежных авторов, изучавших проблему ГЛПС, с последующей формулировкой цели и задач.

Объект исследования – 102 больных ГЛПС, госпитализированных в БУЗ УР «РКИБ МЗ УР», 25 пациентов с инфекционной патологией, синдромосходной с ГЛПС и 19 практически здоровых лиц. Дизайн исследования предполагал динамическую оценку состояния почек с использованием современных методов диагностики: исследование парциального давления кислорода и углекислого газа в моче, эластометрия почек, доплерография почечных сосудов. Для оценки состояния системы кровообращения (в рамках кардиоренальных взаимосвязей) исследовалась сывороточная концентрация NTproBNP, проводилась ЭХО-КГ, включающая методику speckle-tracking.

Оценка эффективности раннего включения преднизолона в терапию ГЛПС проводилась ретроспективно; проанализирована медицинская документация 400 пациентов, проходивших лечение в БУЗ УР «РКИБ МЗ УР» в 2010-2012 годах и в 2017-2019 годах (по 200 историй болезни в каждый период). В период 2010-2012 годов преднизолон назначался только при тяжелой ГЛПС и развитии осложнений заболевания, а в 2017-2019 годах – всем госпитализированным пациентам, начиная с лихорадочного периода заболевания, по следующей схеме: 120 мг/сут (90 мг утром и 30 мг вечером) в 1-й, 2-й и 3-й дни пребывания в стационаре, далее – по 90 мг/сут (60 мг утром и 30 мг вечером) на 4-й и 5-й день; препарат вводился внутривенно.

Полученные данные систематизированы, обработаны с использованием статистических методов анализа и изложены в главах собственных наблюдений. Сформулированы выводы и практические рекомендации, определены перспективы дальнейшей разработки темы.

### **Положения, выносимые на защиту**

ОПП при ГЛПС сопровождается развитием ренокардиального синдрома 3 типа и, как следствие, нарушением функции системы кровообращения (острая

сердечная недостаточность, систолическая и диастолическая дисфункция), оцениваемым по данным исследования NTproBNP в крови и проведения ЭХО-КГ.

Оценка жесткости и степени васкуляризации паренхимы почки позволяет в начальном периоде дифференцировать ГЛПС от синдромосходных заболеваний, прогнозировать тяжесть нарушения азотовыделительной функции почек.

Парциальное давление кислорода и углекислого газа в моче – чувствительные маркеры глубины угнетения и восстановления ренальной функции у больных ГЛПС с тяжелым ОПП.

Эхокардиографические признаки тромбэндокардита, регистрируемые в полиурический период ГЛПС, свидетельствуют о незавершенности ключевых патогенетических звеньев заболевания (системное воспаление, повреждение и дисфункция эндотелия, нарушения гемокоагуляции) и могут рассматриваться в рамках вторичного кардиоренального синдрома 5 типа.

Раннее включение преднизолона в терапию ГЛПС достоверно уменьшает частоту развития тяжелой формы и осложнений заболевания (ОПП, требующее проведения гемодиализа, ИТШ, ОРДС).

### **Степень достоверности и апробация работы**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на анализе достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных исследований.

Основные положения работы были доложены и обсуждены на XI Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (1-3 апреля 2019 года, Москва); X Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема - вчера, сегодня, завтра» (13-14 сентября 2019 года, Уфа); Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии» (13-14 ноября 2020 года, Уфа); XII Ежегодном Всероссийском интернет-конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире» (7-9 сентября 2020 года, Москва); Российском национальном конгрессе кардиологов 2020 (с международным участием) «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения» (29 сентября – 1 октября 2020 года); Всероссийской научно-

практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней» (21 апреля 2021 года, Уфа).

### **Публикации**

Соискатель имеет 18 опубликованную работу, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне рецензируемых научных изданий ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 патент на изобретение.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором лично сформулированы идея и цель исследования, разработан дизайн исследования, отобраны пациенты в соответствии с критериями включения и исключения, выполнено клиническое обследование пациентов, организовано проведение и проанализированы результаты лабораторной и инструментальной диагностики. Автором проведен обзор и анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме ГЛПС и используемым методам исследования. Автором собран, сгруппирован, статистически обработан и проанализирован фактический материал. По результатам работы автором были сформулированы выводы, практические рекомендации, а также намечены перспективные направления дальнейшего изучения проблемы ГЛПС.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 168 страницах, содержит 14 таблиц, 10 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, а также выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 286 источников, из них 83 – на русском языке и 203 - на английском языке.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты работы внедрены в практику клинических отделений БУЗ УР «ГКБ № 6 МЗ УР», БУЗ УР «РКИБ МЗ УР». Изданы и внедрены в практическое здравоохранение методические рекомендации для врачей «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом» (Ижевск, 2019 год).

Материалы диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий для студентов, ординаторов, врачей на кафедре поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП, кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии, кафедре внутренних болезней с курсами лучевых методов

диагностики и лечения, военно-полевой терапии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни» и соответствуют пунктам 1,2,3,4 паспорта специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18 – «Внутренние болезни» и соответствуют пунктам 1,2,3,4,5 паспорта специальности.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Основная часть исследований выполнена в 2017-2020 годах на клинических базах кафедр поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России: БУЗ УР «ГКБ № 6 МЗ УР», БУЗ УР «РКИБ МЗ УР»; ряд исследований проведены в ООО «Медсервис» (ЭХО-КГ) и ООО «Новамед» (определение уровня NTproBNP).

Работа прошла экспертизу этического комитета при ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол заседания № 654 от 23 апреля 2019 года).

В исследование было включено 102 пациента с диагнозом ГЛПС, подтвержденным методом иммуноферментного анализа (ИФА), в возрасте 39,0 [32,0;48,0] лет (основная группа). Контрольную группу составили 19 практически здоровых мужчин в возрасте 37,0[32,0;43,0] лет. Дополнительно, в раздел, посвященный оценке жесткости и васкуляризации почек, включена группа сравнения – 25 пациентов (возраст 42,0[29,0;46,0] года) с инфекционными заболеваниями, сопровождающимися выраженной лихорадкой (4 пациента с ангиной, 3 – с острой кишечной инфекцией, 16 – с пневмонией, 2 – с острыми респираторными заболеваниями).

Критерии включения пациентов в исследование: клинико-эпидемиологическое предположение о ГЛПС при обращении за медицинской помощью в первые 4 дня от появления первых симптомов, возраст 18-65 лет, отсутствие хронической патологии в анамнезе (в частности, заболеваний системы кровообращения и почек). Критерии исключения: отсутствие серологического

подтверждения ГЛПС (пациенты «переводились» в группу сравнения), легкая степень тяжести ГЛПС.

Пациенты, включенные в исследование, находились под динамическим наблюдением в течении всего периода пребывания в стационаре. Методической основой оценки парциального давления кислорода в моче стало исследование, проведенное ранее Малеевым В.В. и соавт.; дополнительно определялся уровень парциального давления углекислого газа в моче.

Жесткость паренхимы почки измеряли с помощью ультразвуковой системы Aixplorer (SuperSonic Imagine, Франция) с использованием конвексного датчика с частотой 1-6 МГц в режиме энергетического картирования; жесткость оценивалась в кПа. Оценка степени васкуляризации паренхимы проводилась на вышеуказанной ультразвуковой системе в режиме энергетического доплеровского картирования по пятибалльной шкале (по Bertolotto M.).

Уровень NTproBNP в крови определялся с помощью набора реагентов «NTproBNP – ИФА – БЕСТ» на спектрофотометре MINDRAY BS-300.

Трансторакальная ЭХО-КГ выполнялась на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) матричным секторным датчиком M4S с фазированной решёткой и частотой сканирования 1,5-4,3 МГц. Продольная систолическая деформация (Longitudinal Strain) левого желудочка оценивалась с использованием интегрированной в ультразвуковом сканере рабочей станции ECHOPAC версии BT-08 в приложении автоматизированного создания функциональных изображений.

Оценка эффективности раннего включения преднизолона в терапию ГЛПС проводилась ретроспективно по данным анализа медицинской документации.

Анализ результатов проводился с помощью методик, применяемыми в медико-биологической статистике; использованы программы “Microsoft Excel”, Statistica 12 и SPSS 22. Нормальность распределения показателей в группах пациентов оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова и по критерию Шапиро-Уилка, ряд показателей не имели нормального распределения, поэтому для сравнения показателей и установления взаимосвязи между ними выборочная совокупность описывалась как медиана (Me) с 25 и 75 квартилями. Относительные величины представлены в процентах. Отличия между абсолютными величинами в двух несвязанных группах оценивались по критерию Манна-Уитни U. При изучении отличий между относительно (в процентах) представленными величинами использовался критерий согласия  $\chi^2$ . Для оценки динамики параметров (физикальные данные пациентов, результаты параклинических исследований)

использовали критерий Уилкоксона (количественные признаки) и критерий Мак-Немара (качественные признаки). Множественные межгрупповые сравнения проводились с использованием критерия Крускала-Уоллиса (критерий H); при обнаружении различия нескольких выборок дополнительно применялся критерий Данна (критерий Q). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена  $r_s$ . Минимальный уровень значимости принимали при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Клиническая характеристика госпитального периода геморрагической лихорадке с почечным синдромом**

У всех больных ГЛПС, включенных в исследование, регистрировалась типичная клиника заболевания, включающая интоксикацию (повышение температуры тела на протяжении 7,0[6,0;9,0] дней, головные боли, общая слабость), геморрагический (петехиальная сыпь, подкожные кровоизлияния и носовые кровотечения, тромбоцитопения) и почечный (снижение суточного диуреза, повышение сывороточной концентрации креатинина и мочевины, протеинурия, патологический мочевой осадок) синдромы. Среди включенных в исследование пациентов у 45 была среднетяжелая ГЛПС, у 57 – тяжелая. Развитие ОПП отмечено у 90,2% пациентов (в том числе, ОПП класса R – у 31,4%, класса I – у 27,4%, класса F – у 31,4%). 2,94% больных потребовалось проведение гемодиализа. ИТШ зафиксирован у 13 больных (12,75% пациентов основной группы), ОРДС – у 20 (19,61%); на фоне ОРДС зарегистрирован 1 летальный исход (0,98%). У пациентов, по мере утяжеления ОПП, нарастали дыхательные (тахипноэ) и гемодинамические нарушения (тахикардия, гипотония); отличия по частоте проявлений геморрагического синдрома и выраженности лихорадки у больных с различными классами ОПП были недостоверными. Зафиксирована закономерность нарастания проявлений и стойкости почечного синдрома (снижение диуреза, выраженность мочевого синдрома и гиперазотемии) по мере увеличения тяжести ОПП.

### **Динамика жесткости и васкуляризации почечной паренхимы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом**

В исследовании продемонстрирована возможность использования эластометрии почек и ультразвуковой доплерографии почечных сосудов для проведения ранней дифференциальной диагностики ГЛПС с другими инфекционными заболеваниями, протекающими с лихорадкой (табл. 1).

Таблица 1.

Жесткость и степени васкуляризации паренхимы почек у обследованных пациентов

Параметры	Контрольная группа (n=19)	ГЛПС – 4-5 день болезни (n=102)	ГЛПС – 15-17 день болезни (n=101)	Группа сравнения – 4-5 день болезни (n=25)	Уровень значимости различий между группами			
					1-2	1-3	2-3	2-4
Жесткость паренхимы, кПа	25,4[24,6;26,8]	8,35[4,7;12,8]	24,6[20,7;27,0]	26,8[25,4;28,5]	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
Степень васкуляризации, баллы	3,5[3,5;4,0]	2,0[1,5;2,5]	3,5[3,0;4,0]	4,0[3,5;4,0]	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001

Как следует из данных, представленных в табл. 1, лихорадочный (начальный) период ГЛПС характеризуется выраженным снижением кровенаполнения и жесткости паренхимы почек относительно показателей здоровых лиц (контрольная группа); в данный период заболевания параметры почечной гемодинамики больных ГЛПС существенно ниже таковых в группе сравнения. Показатели жесткости и васкуляризации почечной паренхимы у больных ГЛПС нормализуются лишь к полиурическому периоду. Выраженность снижения васкуляризации и жесткости паренхимы почек в лихорадочный период заболевания может иметь прогностическое значение: зафиксирована более низкая почечная жесткость в дебюте заболевания у пациентов с тяжелыми проявлениями олигурического периода относительно больных со среднетяжелой ГЛПС

(5,0[3,4;7,8] кПа и 12,8[9,7;15,4] кПа соответственно,  $p < 0,001$ ). Схожая закономерность установлена и при оценке почечной васкуляризации: у пациентов с тяжелой и среднетяжелой ГЛПС значения исследуемых параметров в дебюте заболевания составляли 1,5[1,5;2,0] баллов и 2,5[2,5;3,0] баллов соответственно ( $p < 0,001$ ). Более того, лица с ОПП классов I и F имели в дебюте заболевания более низкую жесткость почечной паренхимы в сравнении с пациентами без развития ОПП (8,35[4,6;9,8] кПа, 4,65[3,7;6,25] кПа и 15,3[14,7;16,8] кПа соответственно,  $p < 0,01$ ). Аналогичная закономерность зафиксирована в сравниваемых группах и при оценке васкуляризации паренхимы в лихорадочном периоде ГЛПС: 2,0[1,5;2,5] балла, 1,5[1,0;2,0] баллов и 3,0[3,0;3,0] балла соответственно,  $p < 0,01$ ). В период полиурии у лиц с тяжелой ГЛПС жесткость почечной паренхимы оставались ниже таковой у больных со среднетяжелой формой: 23,1[19,15;26,45] кПа и 25,6[23,4;27,8] кПа соответственно ( $p < 0,01$ ); подобные отличия зафиксированы и при оценке васкуляризации почек в указанный период заболевания: 3,0[3,0;3,5] балла и 3,5[3,0;4,0] баллов соответственно ( $p < 0,01$ ). Параметры жесткости паренхимы почек в лихорадочный период ГЛПС коррелировали с уровнем суточного диуреза ( $r_s = 0,402$ ,  $p < 0,001$ ), длительностью олигурии ( $r_s = -0,491$ ,  $p < 0,001$ ), сывороточными уровнями креатинина ( $r_s = -0,731$ ,  $p < 0,001$ ) и мочевины ( $r_s = -0,729$ ,  $p < 0,001$ ), протеинурией ( $r_s = -0,52$ ,  $p < 0,001$ ) в олигурический период, а также – с уровнями креатинина ( $r_s = -0,568$ ,  $p < 0,001$ ) и мочевины крови ( $r_s = -0,541$ ,  $p < 0,001$ ) в полиурический период. Параметры васкуляризации паренхимы в лихорадочный период коррелировали с уровнем диуреза ( $r_s = 0,446$ ,  $p < 0,001$ ), длительностью олигурии ( $r_s = -0,544$ ,  $p < 0,001$ ), креатинином ( $r_s = -0,728$ ,  $p < 0,001$ ) и мочевиной крови ( $r_s = -0,729$ ,  $p < 0,001$ ), протеинурией ( $r_s = -0,49$ ,  $p < 0,001$ ) в олигурический, а также – с сывороточными уровнями креатинина ( $r_s = -0,576$ ,  $p < 0,001$ ) и мочевины ( $r_s = -0,465$ ,  $p < 0,001$ ) в полиурический периоды.

### **Динамика парциального давления кислорода и углекислого газа в моче у больных ГЛПС с острым повреждением почек**

Данный раздел исследования выполнен у больных тяжелой ГЛПС в период их пребывания в отделении реанимации; ОПП у 50% пациентов соответствовало критериям класса I, у 50% – класса F (табл. 2).

Таблица 2

Парциальное давление кислорода и углекислого газа мочи у больных ГЛПС

	Контрольная	Олигурический	Восстановление	Уровень значимости различий
--	-------------	---------------	----------------	-----------------------------

Параметры	группа (n=10)	период (n=14)	диуреза (n=14)			
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Парциальное давление кислорода в моче, мм рт.ст.	70,0[69,0; 73,0]	46,0[45,0; 46,0]	48,0[48,0; 49,0]	<0,001	<0,001	<0,01
Парциальное давление углекислого газа в моче, мм рт.ст.	20,0[20,0; 20,0]	65,0[48,0; 70,0]	20,0[20,0; 40,0]	<0,001	>0,05	<0,01

Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 2, олигурический период тяжелой ГЛПС характеризуется снижением парциального давления кислорода и повышением парциального давления углекислого газа в моче. В динамике, с восстановлением диуреза, концентрация кислорода в моче пациентов увеличивается, а углекислого газа – снижается. Вместе с тем, уровень парциального давления кислорода в моче к моменту восстановления диуреза не достигает значения параметра контрольной группы. В ходе исследования зафиксированы обратные корреляции между значениями парциального давления исследуемых газов мочи, как в олигурический период ГЛПС ( $r_s = -0,845$ ;  $p < 0,001$ ), так и при увеличении диуреза ( $r_s = -0,594$ ;  $p < 0,05$ ), что, вероятно, свидетельствует о их взаимодополняющем значении в плане характеристики как глубины ишемии, так и восстановления кровоснабжения паренхимы почек. Кроме того, в периоде олигурии зарегистрированы корреляции между парциальным давлением кислорода в моче с уровнями сывороточного креатинина ( $r_s = -0,772$ ,  $p < 0,01$ ) и мочевины ( $r_s = -0,777$ ,  $p < 0,01$ ), с величиной суточного диуреза ( $r_s = 0,853$ ,  $p < 0,001$ ); к периоду восстановления диуреза сохранилась его сильная корреляция только с уровнем диуреза ( $r_s = 0,638$ ,  $p < 0,05$ ). Парциальное давление углекислого газа мочи коррелировало с уровнями креатинина ( $r_s = 0,685$ ,  $p < 0,01$ ), мочевины ( $r_s = 0,647$ ,  $p < 0,05$ ) крови, а также – с величиной суточного диуреза ( $r_s = -0,863$ ,  $p < 0,001$ ) в период олигурии; на момент восстановления диуреза сохранилась лишь его

корреляция с диурезом ( $r_s=-0,656$ ,  $p<0,05$ ). Установленные корреляции между показателями парциального давления кислорода и углекислого газа в моче с параметрами функционального состояния почек указывают на возможность их использования в интегральной оценке тяжести и динамики состояния больных; можно предположить, что парциальное давление кислорода и углекислого газа в моче являются более чувствительными маркерами изменения (восстановления) азотовыделительной функции почек.

По видимому, ведущей причиной изменения газового состава мочи у больных ГЛПС является динамика почечного кровоснабжения, что подтверждают зафиксированные корреляции параметров жесткости паренхимы почек в лихорадочный период заболевания с парциальным давлением кислорода ( $r_s=0,663$ ,  $p<0,05$ ) и углекислого газа ( $r_s=-0,794$ ,  $p<0,01$ ) в моче в олигурический период; аналогичные корреляции установлены между показателями васкуляризации паренхимы почек и парциальным давлением кислорода ( $r_s=0,601$ ,  $p<0,05$ ) и углекислого газа ( $r_s=-0,754$ ,  $p<0,01$ ) в моче. Наши данные указывают на информативность исследования газового состава мочи для интегральной оценки тяжести ОПП и динамики состояния больных ГЛПС.

### **Ренокардиальный синдром у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом**

Тесная взаимная сопряженность поражения почек и системы кровообращения при ГЛПС, обусловленная особенностями ее патогенеза, позволяет рассматривать данное заболевание в качестве своеобразной модели, иллюстрирующей различные варианты кардиоренальных взаимоотношений. Состояние системной гемодинамики, наряду с почечными проявлениями, является важным фактором, определяющим тяжесть течения ГЛПС. Клинические признаки, указывающие на поражение системы кровообращения, наиболее часто регистрировались в олигурический период. Так, в этот период 42,16% пациентов жаловались на одышку, у 37,25% отмечалась артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление 90 мм рт. ст. и менее), у 55,88% – влажные мелкопузырчатые хрипы в легких, у 21,57% – глухость I тона на верхушке сердца.

Одним из интегральных маркеров, позволяющих оценить как состояние центральной гемодинамики больных ГЛПС, так и тяжесть заболевания в целом, является NTproBNP. По данным проведенного исследования, олигурический период ГЛПС характеризуется повышением сывороточного уровня NTproBNP до 316,25[198,5;542,0] пг/мл; к периоду полиурии происходит его снижение до 65,2[33,0;132,1] пг/мл ( $p<0,001$ ), не достигающее, однако, значения контрольной группы – 20,11[16,72;29,17] пг/мл.

Сывороточный уровень NTproBNP отражает и тяжесть ГЛПС. Так, в олигурическом периоде при тяжелом течении заболевания уровень NTproBNP составил 372,6[311,0;1026,0] пг/мл, что было выше, чем при средней степени тяжести ГЛПС – 218,4[125,4;318,2] пг/мл ( $p < 0,001$ ). В период полиурии, не смотря на положительную динамику, значение исследуемого параметра у лиц с тяжелой ГЛПС, по прежнему, превышало таковое у пациентов со среднетяжелым течением заболевания (88,15[47,7;144,0] пг/мл и 38,1[27,1;104,0] пг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ). Особо отметим, что у 64 пациентов (62,75%) в олигурическом периоде заболевания уровень NTproBNP превышал значение 300 пг/мл, что косвенно указывает на развитие острой сердечной недостаточности [Терещенко, С.Н., 2020]. Наиболее значимое увеличение уровня NTproBNP фиксировалось при развитии ОРДС – 1119,0[419,45;1959,5] пг/мл, что существенно выше такового при тяжелой неосложненной ГЛПС (316,05[277,15;368,95] пг/мл;  $p < 0,001$ ), а также у пациентов с признаками ИТШ (542,0[316,0;674,6] пг/мл;  $p < 0,05$ ).

В период олигурии сывороточный уровень NTproBNP больных ГЛПС коррелировал с величиной суточного диуреза ( $r_s = -0,454$ ,  $p < 0,001$ ), длительностью олигурии ( $r_s = 0,456$ ,  $p < 0,001$ ), систолическим ( $r_s = -0,516$ ,  $p < 0,001$ ) и диастолическим ( $r_s = -0,351$ ,  $p < 0,001$ ) артериальным давлением, уровнем протеинурии ( $r_s = 0,377$ ,  $p < 0,001$ ), креатинином ( $r_s = 0,662$ ,  $p < 0,001$ ) и мочевиной крови ( $r_s = 0,541$ ,  $p < 0,001$ ). Зафиксированы корреляции параметров жесткости и васкуляризации паренхимы почек в лихорадочный период с уровнями NTproBNP в олигурический ( $r_s = -0,592$ ,  $p < 0,001$  и  $r_s = -0,563$ ,  $p < 0,001$  соответственно) и полиурический ( $r_s = -0,336$ ,  $p = 0,001$  и  $r_s = -0,384$ ,  $p < 0,001$  соответственно) периоды.

У тяжелых больных, требовавших ведения в условиях отделения реанимации, в период олигурии уровень NTproBNP достигал 822,65[372,6;1160,0] пг/мл, при восстановлении диуреза – 227,3[151,0;302,7] пг/мл ( $p < 0,01$ ). У данных пациентов в олигурический период исследуемый маркер коррелировал с креатинином ( $r_s = 0,67$ ,  $p < 0,01$ ) и мочевиной крови ( $r_s = 0,582$ ,  $p < 0,05$ ), с уровнем диуреза ( $r_s = -0,735$ ,  $p < 0,01$ ), а также – с парциальным давлением кислорода и углекислого газа в моче ( $r_s = -0,772$ ,  $p = 0,001$  и  $r_s = 0,882$ ,  $p < 0,001$  соответственно).

Указанные корреляции свидетельствуют о тесной взаимосвязи нарушений центральной гемодинамики и почечной дисфункции у больных ГЛПС, что являются иллюстрацией развития при данном заболевании ренокардиального синдрома 3 типа.

О вовлеченности сердца в патологический процесс при ГЛПС свидетельствуют и результаты ЭХО-КГ. По нашим данным, у 55,6% пациентов основной группы зафиксировано снижение глобальной пиковой продольная

систолическая деформация левого желудочка (GLPS AVG); значения фракция изгнания левого желудочка у всех обследованных были в пределах нормы, однако, у пациентов, перенесших тяжелую ОПП (класс F), фракция изгнания левого желудочка по Techholtz оказалась достоверно ниже таковой у лиц без признаков ОПП (64,0[60,0;65,0]% и 75,0[71,0;78,0]% соответственно;  $p<0,05$ ). Кроме того, почти у трети пациентов регистрировались признаки нарушения диастолического наполнения левого желудочка по I типу (нарушение релаксации), определяемые в соответствие с критериями Американской ассоциацией эхокардиографии [Nagueh S.F. et al., 2016]; указанные изменения могут свидетельствовать о миокардите. Принципиально новой находкой при проведении ЭХО-КГ больным ГЛПС стало выявление дополнительных подвижных эхосигналов на створках и фиброзном кольце аортального клапана (у 25,93% обследованных), что может быть расценено как тромбэндокардит. Возможность формирования тромботических и фибриновых наложений на аортальном клапане и выходном отделе левого желудочка согласуются с ключевыми звеньями патогенеза ГЛПС – диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и повреждением эндотелия. Развитие тромбэндокардита и косвенные указания на миокардит в сочетании с ОПП могут расцениваться в качестве проявлений кардиоренального синдрома 5 типа. Зарегистрированные признаки тромбэндокардита могут служить объяснением высокой частоты развития инсультов у реконвалесцентов ГЛПС [Connolly-Andersen, A.M., 2014].

### **Эффективность раннего назначения преднизолона при геморрагической лихорадке с почечным синдромом**

Как показало наше исследование, раннее курсовое назначение преднизолона больным ГЛПС способствовало, в сравнении с пациентами, не получавшими данную терапию, снижению продолжительности лихорадки (7,0[6,0;8,0] дней и 8,0[7,0;9,0] дней соответственно,  $p<0,05$ ), уменьшению частоты развития геморрагических проявлений в олигурическом периоде (носовые кровотечения и подкожные кровоизлияния) (11,0% и 18,0% соответственно,  $p<0,05$ ), снижению длительности периода олигурии (1,0[1,0;3,0] день и 2,0[2,0;3,0] дня соответственно,  $p<0,001$ ), уменьшению выраженности протеинурии (1928,5[1230,0;2586,0] мг/л и 2250,0[1200,0;3251,0] мг/л соответственно,  $p<0,05$ ) и гиперкреатинемии (156,0[112,0;246,5] мкмоль/л и 173,0[131,0;251,0] мкмоль/л соответственно,  $p<0,05$ ). В группе пациентов, получавших терапию глюкокортикостероидами, реже развивалась тяжелая форма ГЛПС (9,0% и 16,5% соответственно,  $p<0,05$ ) и осложнения заболевания: ОРДС (2,5% и 7,0% соответственно,  $p<0,05$ ), ИТШ (3,0% и 8,0% соответственно,  $p<0,05$ ), ОПП класса F (20,0% и 32,0% соответственно,

$p < 0,05$ ); пациентам, получавшим терапию преднизолоном, реже требовалось проведение гемодиализа (0,5% и 3,5% случаев соответственно,  $p < 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Клиника ГЛПС определяется формированием патологических кардиоренальных взаимосвязей. ОПП, являясь облигатным проявлением ГЛПС и приобретая у 37% заболевших тяжелую форму (класс F), способствует развитию ренокардиального синдрома 3 типа, имеющего характерные особенности у больных ГЛПС; при этом, ИТШ развивается в 13%, ОРДС - в 20% случаев.
2. Выраженное снижение кровенаполнения и жесткости паренхимы почек по данным доплерографии почечных сосудов и эластометрии регистрируются в начальном периоде заболевания (на 4-5-й день); отмечена корреляция данных показателей с тяжестью развивающегося ОПП и их нормализация в периоде полиурии.
3. Парциальное давление кислорода и углекислого газа в моче – чувствительные маркеры состояния и динамики азотовыделительной функции почек у больных ГЛПС с тяжелым ОПП.
4. Значительное повышение сывороточного уровня NTproBNP в олигурическом периоде ГЛПС (у 63% пациентов - более 300 пг/мл) может свидетельствовать о развитии острой сердечной недостаточности; наиболее высокие значения показателя зафиксированы при тяжелом течении заболевания, особенно, при развитии ОРДС и ОПП класса F. Уровень маркера коррелирует с величиной диуреза и параметрами азотовыделительной функции почек, что указывает на развитие при ГЛПС ренокардиального синдрома 3 типа.
5. По данным эхокардиографии, в полиурическом периоде ГЛПС более чем у половины пациентов регистрируется снижение продольной систолической деформации левого желудочка в сочетании с нарушением диастолического наполнения; установлены корреляции уровня NTproBNP с временем замедления раннего диастолического трансмитрального кровотока, усреднённой глобальной пиковой продольной систолической деформации левого желудочка, фракцией выброса левого желудочка по Simpson. Впервые выявленные у 26% пациентов дополнительные подвижные эхо-сигналы на аортальном клапане и выходном отделе левого желудочка могут свидетельствовать о развитии тромбэндокардита и рассматриваться как проявление вторичного кардиоренального синдрома 5 типа.

6. Раннее включение глюкокортикостероидов (преднизолон) в терапию ГЛПС уменьшает вероятность тяжелого течения и снижает частоту развития осложнений заболевания (ОПП, требующее проведения гемодиализа, ИТШ, ОРДС).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для проведения дифференциальной диагностики ГЛПС со сходными по клинической картине состояниями рекомендуется использование методов эластометрии почек и доплерографии почечных сосудов; указанные методики позволяют оценить состояние почечного кровоснабжения в динамике.
2. Для оценки функционального состояния почек при тяжелом ОПП целесообразно в динамике наблюдения проводить определение парциального давления кислорода и углекислого газа в моче.
3. При тяжелом и осложненном течении ГЛПС для исключения развития острой сердечной недостаточности следует оценивать сывороточный уровень NTproBNP.
4. Учитывая высокую частоту регистрации систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, а также – признаки тромбэндокардита, больным ГЛПС рекомендуется проведение эхокардиографии в полиурическом и реконвалесцентном периодах.
5. Целесообразно раннее включение преднизолон в комплексную терапию ГЛПС по следующей схеме: 120 мг/сут внутривенно (90 мг утром и 30 мг вечером) в 1-й, 2-й и 3-й дни пребывания в стационаре, далее – по 90 мг/сут внутривенно (60 мг утром и 30 мг вечером) на 4-й и 5-й день.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. С учетом центрального места поражения почек в клинике ГЛПС перспективно дальнейшее изучение состояния почек в течении заболевания, в частности изучение маркеров поражения почек, таких как молекула повреждения почек 1 (KIM-1), белок печеночного типа, связывающие жирные кислоты (L-FABP), калибиндин D28, остеопонтин и других, установление их взаимосвязи (корреляций) с функциональными маркерами почечной функции (креатинин, цистатин С) и ранее уже исследованными маркерами структурного поражения почек (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL)), маркерами воспалительной реакции (интерлейкин -18 (IL-18)) для выработки наилучшей тактики в диагностике

заболевания и мониторингования его динамики, оценки состояния почек, прогнозировании почечных исходов заболевания.

2. Требуется дальнейшее изучение состояния сердечно-сосудистой системы в динамике острого периода заболевания, применение техники с большей разрешающей способностью, таких как МРТ сердца (для выявления признаков тромбэндокардита), проведение длительного наблюдения за реконвалесцентами ГЛПС в плане оценки риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф.
3. Свертывающая система крови является динамичной системой и её исследование может привести дополнительную информацию. Кроме того, представляет интерес исследование тех белков, за выработку которых ответственны уже изученные гены свертывающей системы крови и фолатного цикла. Дополнительный вклад в изучение особенностей течения заболевания может привести исследование маркеров эндотелиальной дисфункции и соответствующих генов.
4. Наиболее перспективным направлением в изучении особенностей течения ГЛПС, тяжести течения заболевания, возникновении специфических осложнений, сохранении остаточных явлений после формального выздоровления необходимо признать генетические особенности пациента. Именно влияние генов имеет решающее значение в патологическом процессе заболеваний. Необходимо дальнейшее изучение генов ответственных за работу иммунной системы, метаболизма и других для выработки наиболее рациональных подходов к диагностике и лечению заболеваний, не только инфекционных.
5. Представляет актуальным исследование эффективности назначения этиотропного лечения при ГЛПС (серотип Puumala) – препаратов рибавирин, икатибант, флавипиривир.

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ И ПАТЕНТОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в патогенезе интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. / Бородина Ж.И., Каменщикова Т.М., Малинин О.В., Манахов К.М. // Медицинский вестник Башкортостана. - 2017г. – Том 12. - №6 (72). – С. 11-15.**
2. **Показатели микроциркуляции и жесткости паренхимы почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, исследованные**

- методом эластометрии. / Каменщикова Т.М., Манахов К.М., Бабочкин А.В., Малинин О.В., Дударев М.В., Бородина Ж.И., Багаутдинова Л.И., Шкляев А.Е., Сарксян Д.С., Платонов А.Е., Малеев В.В. // **Инфекционные болезни.** – 2019. - Том 17. - №1. – С. 52–57.
3. Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом при сахарном диабете. / Манахов К.М., Каменщикова Т.М., Царенко О.Е., Бородина Ж.И., Багаутдинова Л.И., Сарксян Д.С., Малинин О.В., Дударев М.В., Шкляев А.Е., Платонов А.Е., Малеев В.В. // **Терапевтический архив.** - 2019. - Том 91. - №11. - С. 10-15.
  4. Молекулярно-генетическая характеристика гемостаза пациентов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. / Манахов К.М., Сарксян Д.С., Дударев М.В., Толстолуцкая Т.О., Пономаренко Н.С., Малеев В.В. // **Казанский медицинский журнал.** - 2020. - Т. 101. - №6. - С. 812-819.
  5. Способ ранней дифференциальной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом. / Малеев В.В., Платонов А.Е., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Малинин О.В., Царенко О.Е., Манахов К.М., Багаутдинова Л.И., Бородина Ж.И., Бабочкин А.Б. // **Патент № 2735810.** 2020г.
  6. К характеристике острого повреждения почек у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. / Манахов К.М., Дударев М.В. // **Труды ижевской государственной медицинской академии: сборник научных статей.** - Том 55. – Ижевск, 2017. – С. 69-70.
  7. К вопросу об исходах тяжелого острого повреждения почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. / Манахов К.М., Дударев М.В., Сарксян Д.С. // **Вестник Башкирского государственного медицинского университета.** – 2019. - №1. С. 186-191.
  8. Влияние беременности на течение геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Манахов К.М., Багаутдинова Л.И., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Бородина Ж.И. // **Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии: сборник научных статей участников Международной научно-практической конференции.** - Уфа. - 13-14 ноября 2020 г. - С. 90-99.
  9. Исследование состояния почек методом ультразвуковой эластометрии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. / Манахов К.М., Багаутдинова Л.И., Царенко О.Е., Дударев М.В., Малинин О.В., Каменщикова Т.М., Сарксян Д.С., Малеев В.В. // **Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов**

- XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва. - 1-3 апреля 2019 г. - С. 123.
10. Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у больных сахарным диабетом. / Манахов К.М., Багаутдинова Л.И., Царенко О.Е., Дударев М.В., Малинин О.В., Каменщикова Т.М., Бородина Ж.И., Сарксян Д.С., Малеев В.В. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва. - 1-3 апреля 2019 г. – С. 123-124.
  11. Возможности энергетической доплерографии и ультразвуковой эластометрии в оценке тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. / Манахов К.М., Багаутдинова Л.И., Царенко О.Е., Дударев М.В., Малинин О.В., Сарксян Д.С. // Актуальные вопросы практической медицины: сборник научных трудов, посвященный 80-летию БУЗ УР «ГКБ №6 МЗ УР». - Ижевск, 2019г. – С. 39-40.
  12. Случай тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненный разрывом почки / Атаманова А.А., Бородина Ж.И., Кирьянов Н.А., Зеленина С.В., Малинина Г.А., Манахов К.М., Царенко О.Е. // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва. - 07-09 сентября 2020г. – С. 20.
  13. Возможности эхокардиографии в оценке состояния сердца у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Манахов К.М., Багаутдинова Л.И., Царенко О.Е., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Тюлькина Л.А., Дремичева Н.В., Березина В.В. // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва. - 07-09 сентября 2020г. – С. 142-143.
  14. Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом при ВИЧ-инфекции / Манахов К.М., Багаутдинова Л.И., Царенко О.Е., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Юминова С.В., Рахматуллина С.А., Атаманова А.А. // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва. 07-09 сентября 2020г.- С. 143.
  15. Особенности клинических проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом у беременных / Манахов К.М., Багаутдинова Л.И.,

Дударев М.В., Царенко О.Е., Сарксян Д.С., Зимина В.В., Мамонова Н.П. // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва. - 07-09 сентября 2020г. – С. 143-144.

- 16.Случай разрыва почки при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Манахов К.М., Багаутдинова Л.И., Дударев М.В., Царенко О.Е., Сарксян Д.С., Варечкина Е.М., Могилева О.Д. // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва. 07-09 сентября 2020г. - С. 144.
- 17.Эхокардиографическая характеристика сердца у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Манахов К.М., Багаутдинова Л.И., Дударев М.В., Сарксян Д.С. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2020. «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения». – Казань. - 29 сентября – 1 октября 2020г. - С. 577.
- 18.Оценка кровоснабжения миокарда у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Манахов К.М., Мельников А.В., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Короткова О.Н. // Труды ижевской государственной медицинской академии: сборник научных статей. - Том 58. – Ижевск, 2020. – С. 96-97.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GLPS AVG - усреднённая глобальная пиковая продольная систолическая деформация левого желудочка,

NTproBNP - N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ИТШ – инфекционно-токсический шок

ИФА - иммуноферментный анализ

ОПП – острое повреждение почек

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ЭХО-КГ – эхокардиография