

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Манахов Константин Михайлович

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК И РЕНОКАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ  
ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

3.1.22 – Инфекционные болезни

3.1.18 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Академик РАН, д.м.н., профессор Малеев В.В.

д.м.н., доцент Дударев М.В.

Ижевск – 2021

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Часть 1. Обзор литературы	
1.1 Клинико-функциональная характеристика поражения почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.....	18
1.2 Клинико-функциональная характеристика поражения сердечно-сосудистой системы при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.....	30
1.3 Некоторые аспекты терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом .....	37
Часть 2. Характеристика пациентов и методов исследования	
2.1 Общий дизайн исследования.....	41
2.2 Клиническая характеристика пациентов.....	42
2.3 Характеристика методов исследования.....	45
2.4 Статистические методы исследования.....	51
Часть 3. Результаты исследования	
3.1 Клиническая характеристика госпитального периода геморрагической лихорадке с почечным синдромом.....	52
3.2 Динамика жесткости и васкуляризации почечной паренхимы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом .....	64
3.3 Динамика парциального давления кислорода и углекислого газа в моче у больных ГЛПС при развитии острого повреждения почек .....	77
3.4 Ренокардиальный синдром у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом .....	81

3.5 Исследование эффективности назначения преднизолона при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.....	104
Часть 4. Заключение .....	109
Выводы .....	123
Практические рекомендации.....	125
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	126
Список сокращений.....	128
Список литературы.....	132

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Проблема геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) остается чрезвычайно 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) [5,35,44,72]. Клинический полиморфизм заболевания требует от врачей-специалистов, оказывающих помощь пациентам с ГЛПС (прежде всего – инфекционисты, терапевты, кардиологи, нефрологи), междисциплинарного взаимодействия.

Удмуртская Республика (УР) является активным природным очагом ГЛПС, показатели заболеваемости ежегодно превышают среднероссийские более чем в 10 раз [53]. В 2017 году был зарегистрирован самый высокий уровень заболеваемости ГЛПС в Республике за всю историю наблюдения – 147,7 на 100000 населения (2253 случая); в целом же по Российской Федерации в этот год показатель заболеваемости составил 5,62 на 100000 населения (8298 случаев). Иными словами, в 2017 году заболеваемость ГЛПС в УР превысила общероссийскую в 26 раз [2].

Как известно, ГЛПС – острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек по типу острого интерстициального нефрита. Заболевание вызывает вирус, принадлежащий семейству бунья-вирусов (Bunyaviridae) и относится к самостоятельному роду Hantaan. На территории УР наиболее распространен серотип Puumala [53].

Ведущим клиническим проявлением ГЛПС является поражение почек, соответствующее, у большинства заболевших, критериям острого почечного повреждения (ОПП). ОПП является современным понятием, пришедшим на смену термину острая почечная недостаточность, определяемым при повышении концентрации сывороточного креатинина на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов, или 1,5-кратном его увеличением в течение последних 7 дней, либо – при снижении диуреза менее 0,5 мл/кг/час в течение 6 часов [221,223]. ОПП при ГЛПС развивается более чем в 80% случаев [83,133]. По данным А.М. Шутова и соавторов ОПП при ГЛПС вызванной серотипом Ruumala, в соответствии с критериями RIFLE диагностируется в 96,1% случаев: ОПП класса R регистрировался в 13,7% случаев, класса I – в 46,1%, класса F - в 36,3% [83]. По данным D. Nan et al. ОПП, соответствующее критериями RIFLE, при ГЛПС, вызванной серотипом Hantaan, диагностируется в 84,2% случаев: ОПП класса R регистрировался в 7,5% случаев, класса I – в 13,3%, класса F - в 63,3% [133]. В дальнейшем у перенесших ГЛПС возможно формирование ХБП [35]. При наличии показаний (олигурия более 3-4 дней или анурия в течении суток, начинающийся отек мозга или отек легких, повышение сывороточного уровня мочевины более 30 ммоль/л, креатинина – 800 мкмоль/л, калия – более 6 ммоль/л) больным ГЛПС проводится гемодиализ [18]. В ранее проведенном исследовании было отмечено, что методы заместительной почечной терапии помогли снизить летальность среди больных ГЛПС с тяжелой острой почечной недостаточностью [29]. Результаты проведенного Дратцевым В.Н. и соавторами исследования, проведенного с 1984 по 2000 годы, указывают на необходимость проведения гемодиализа при ГЛПС, вызванном серотипом Ruumala, в 4,2% случаев [24]; в настоящее время потребность в заместительной почечной терапии, по данным разных авторов, составляет 4-5% [112,263].

Следует отметить, что ГЛПС может рассматриваться в качестве своеобразной модели для изучения ОПП. Заболевание имеет четкие критерии диагностики, острое нарушение функции почек является ключевым клиническим

проявлением ГЛПС. Среди заболевших преобладают практически здоровые лица молодого и среднего возраста. Четкие диагностические критерии ОПП являются основой проведения углубленных исследований различных аспектов данного состояния с использованием современных маркеров повреждения почек, таких как NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), KIM-1 (молекула повреждения почек – 1), L-FABP (белок печеночного типа, связывающий жирные кислоты), цистатин С и других, и, в последующем, принимать решение о целесообразности их внедрения в повседневную клиническую практику [116,158].

С другой стороны, клиническая характеристика ГЛПС в свете понятия, «через призму» ОПП представляется весьма актуальной задачей, решение которой может существенно дополнить современное представление о данном тяжелом заболевании.

Особого внимания к себе требует проблема своевременной диагностики ГЛПС и ее дифференциальной диагностики с другими инфекционными заболеваниями в начальном периоде, до развития ОПП и осложнений. Одним из доступных и чувствительных диагностических методов, позволяющих своевременно зафиксировать нарушения почечной гемодинамики, является эластометрия. Ранее в нефрологической практике метод эластометрии использовался, главным образом для оценки состояния почечного трансплантата [110,153,169,233]. Подчеркнем, что методика эластометрии достаточно проста и при оценке степени нарушения кровоснабжения почек у пациентов с ОПП может быть дополнена доплерографией почечных сосудов [149,251]. Можно предположить, что оценка кровоснабжения и жесткости паренхимы почек могут способствовать как ранней диагностике ГЛПС, так и прогнозированию тяжести ОПП. Поскольку развитию ОПП предшествует критическое снижение кровоснабжения почек [117,149,165,274], последнее может быть зафиксировано по данным оценки органной гемодинамики и, в конечном итоге, играть важную роль при проведении дифференциального диагноза ГЛПС с другими

заболеваниями, имеющими сходные проявления в начальном периоде. Кроме того, оценка кровоснабжения почек при ГЛПС с помощью эластометрии и доплерографии сосудов может иметь важное значение при динамическом наблюдении за пациентами.

Важным практическим аспектом проблемы рационального лечения больных с тяжелым ОПП, вызванным ГЛПС, является совершенствование подходов к динамической оценке состояния почек пациентов, находящихся в отделении реанимации. Одним из вариантов решения данной проблемы может стать исследование концентрации кислорода и углекислого газа мочи [58], что косвенно будет характеризовать степень нарушения и восстановления как почечной гемодинамики, так и состояние пациента в целом. Установлено, что в норме парциальное давление кислорода в моче составляет 65-85 мм рт.ст., а при нарушениях органной перфузии значение показателя уменьшается до 45-65 мм рт.ст. [58]. Показатель отражает степень ишемии органа и общую динамику заболевания. Наиболее вероятной причиной изменения показателей парциального давления кислорода и углекислого газа в моче можно считать нарушение кровоснабжения почек [196]. Исследование газового состава мочи позволяет не только оценить состояние и динамику почечного кровообращения, но имеет и прогностическое значение. Так, снижение парциального давления кислорода в моче рассматривается как предиктор развития ОПП у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство [148]. Требуется дальнейшего уточнения характеристика взаимосвязей уровня парциального давления кислорода в моче с рядом других параметров, характеризующих, как состояние почек (диурез, уровень углекислого газа мочи, креатинин и мочевины сыворотки крови), так и системы кровообращения (NTproBNP).

Как известно, ГЛПС характеризуется серьезными изменениями кровообращения, обусловленными как непосредственным поражением сердца и сосудов, так и являющимися следствием развития кардиоренального синдрома. Ряд авторов объясняют непосредственное поражение сердца при ГЛПС развитием

миокардита [17,67,160]. Вместе с тем, общность механизмов регуляции функционирования системы кровообращения и почек определяет и тесную сопряженность развивающихся патофизиологических процессов при первичном повреждении почек или сердца (кардиоренальные синдромы). Клинические проявления ГЛПС возможно рассматривать в рамках развития как острого ренокардиального синдрома 3 типа, когда первичное повреждение почек ведет к сердечно-сосудистым нарушениям, так и вторичного кардиоренального синдрома 5 типа, когда на фоне генерализованного поражения микроциркуляторного русла изменения в почках и системе кровообращения развиваются параллельно [14,43,108,161,224]. В этой связи требуют совершенствования подходы к оценке состояния сердечно-сосудистой системы при ГЛПС, в частности, исследование маркеров повреждения миокарда и оценки функционального состояния сердца (гормоны системы натрийуретического пептида), проведение эхокардиографии с использованием тканевого доплерографического исследования в импульсно-волновом режиме, а также технологии speckle-tracking, МРТ сердца и т.д. В ранее проведенных исследованиях уже была продемонстрирована динамика уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) в различные периоды ГЛПС [42,220], но требует оценки диагностическая значимость данного маркера в прогнозировании специфических осложнений заболевания, и его взаимосвязь, с точки зрения кардиоренальных отношений, с тяжестью почечной дисфункции. Кроме того, представляется актуальным углубленное изучение состояния сердца в полиурический период ГЛПС.

Отдельного внимания заслуживает проблема совершенствования подходов к терапии ГЛПС. Остается дискуссионным вопрос целесообразности назначения этиотропной терапии; так, при назначении уже на 5-6 день заболевания препарата рибавирин, демонстрируется его невысокая эффективность [55]. Кроме того, при назначении рибавирина отмечалась высокая частота нежелательных реакций, таких как бессонница, нарушение концентрации внимания, эмоциональная лабильность и раздражительность; описаны случаи развития гемолитической



анемия [186,227,256]. В условиях неоднозначности мнений о целесообразности назначения противовирусных препаратов больным ГЛПС, практически важным остается вопрос совершенствование патогенетической терапии заболевания. С учетом известной роли иммунного воспаления в поражении эндотелия сосудов при ГЛПС [145,199,205], наибольший интерес представляет разработка подходов (дозировка, длительность курса) к использованию глюкокортикостероидов при данном заболевании. По результатам ранее проведенного исследования высказывалось сомнение об эффективности глюкокортикостероидов в первые дни заболевания: назначение преднизолона не влияло на уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , но приводило к повышению артериального давления, большей выраженности протеинурии и геморрагического синдрома; авторы делают вывод о целесообразности использования глюкокортикостероидов только при развитии осложнений, таких как инфекционно-токсический шок (ИТШ), выраженная гипокоагуляция в рамках ДВС-синдрома [31].

#### 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 имеются новые, современные диагностические подходы, использование которых способно актуализировать представление о патогенезе и клинике ГЛПС, усовершенствовать практические аспекты ведения больных. Требуется особого внимания оценка изменений со стороны почек и системы кровообращения у больных ГЛПС в свете концепции кардиоренальных связей; при этом, для оценки состояния сердца целесообразно использовать современные возможности эхокардиографии (оценка процессов релаксации и сократимости левого желудочка сердца). Требуется разработки проблема совершенствования диагностики ГЛПС в ранний период заболевания (до серологического подтверждения диагноза), а также – динамическая оценка состояния почек по

данным исследования параметров их кровоснабжения. Важным представляется совершенствование методов оценки динамики состояния тяжелых больных, наблюдающихся в отделении реанимации (в этом плане перспективно определение парциального давления кислорода и углекислого газа в моче, как параметров, отражающих степень ишемии почек). Требуется дальнейшей разработки проблема подходов к патогенетической терапии ГЛПС, в частности, обоснование оптимальной схемы назначения глюкокортикостероидов.

На основании вышеизложенного представляется целесообразным продолжить исследования в направлении совершенствования ранней диагностики ГЛПС, оценки состояния почек и сердца, оптимизации терапии заболевания.

### 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 мозгового натрийуретического пептида и эхокардиографии во взаимосвязи с поражением почек.
5. Оценить эффективность использования преднизолона в лечении больных ГЛПС.

#### Научная новизна

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 NTproBNP коррелирует не только с показателями состояния центральной гемодинамики и миокарда, но и с параметрами, характеризующими тяжесть почечного повреждения. В полиурическом периоде заболевания зафиксированы нарушения продольной сократимости миокарда и признаки диастолической дисфункции левого желудочка, также 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 у пациентов сердечно-сосудистых осложнений.

Продемонстрировано, 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 ИТШ.

#### Теоретическая и практическая значимость работы

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), эхокардиографии (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 Бюджетное Учреждение Здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканская клиническая инфекционная больница Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики» (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 эхокардиография, 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 анализ включались данные пациентов, госпитализированных в первые 72 часа от начала, соответствующих на момент госпитализации средней степени тяжести ГЛПС, не имевших хронических заболеваний системы кровообращения и почек. По данным анализа медицинской документации, в период 2010-2012 г.г. преднизолон назначался только при ГЛПС тяжелой степени тяжести и развитии осложнений заболевания, а в 2017-2019 г.г. преднизолон назначался всем пациентам при поступлении в стационар, 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, практические рекомендации и 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 эхокардиографии.

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.

Результаты работы внедрены в практику БУЗ УР «РКИБ МЗ УР». Изданы и внедрены в практическое здравоохранение методические рекомендации для врачей «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом» (Ижевск, 2019 г.).

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.

Основные положения работы были доложены и обсуждены в рамках:

- XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (1-3 апреля 2019 года, Москва) (доклад, тезисы);

- X Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема - вчера, сегодня, завтра» (13-14 сентября 2019 года, Уфа) (доклад, тезисы);

- Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии» (13-14 ноября 2020 года, Уфа) (статья);

- XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире» (7-9 сентября 2020 года, Москва) (тезисы);

- Российского национального конгресса кардиологов 2020 (с международным участием). «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения» (29 сентября – 1 октября 2020 года) (тезисы);

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

Апробация работы проведена 04.06.2021 г. на совместном заседании кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП; внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии; пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела; госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП; фтизиатрии; инфекционных болезней и эпидемиологии; пропедевтики детских болезней с курсом поликлинической педиатрии; педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (Протокол №3 от 04.06.2021 г.) и 23.11.2021 г. на заседании комиссии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (Протокол №43 от 23.11.2021 г.).

### 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 (невключения), 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 таблицы, 10 рисунков. Состоит из введения, обзора современной 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.

## Часть 1. Обзор литературы

### 1.1 Клинико-функциональная характеристика поражения почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом

Патология почек занимает центральное место в клинике ГЛПС и характеризуется развитием острого, а в дальнейшем – хронического, тубулоинтерстициального нефрита [35,44,68,77]. Ключевым проявлением поражения почек в острый период заболевания является ОПП, развивающееся не менее, чем в 90% случаев [83,133]. ОПП диагностируют в соответствии с классификациями RIFLE и AKIN. Классификация RIFLE предполагает выделение 5 классов: R, I, F, L, E. При классе R (риск) происходит увеличение уровня креатинина в сыворотке крови в 1,5 раза, также происходит снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч длительностью 6-12 часов. I класс (повреждение) предполагает увеличение уровня креатинина в сыворотке крови в 2 раза, снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч длительностью более 12 часов. При классе F (недостаточность) в крови отмечается увеличение уровня креатинина в 3 раза или более 354 мкмоль/л, диурез снижается менее 0,3 мл/кг/ч за 24 часа, либо развивается анурия в течении 12 часов. Класс L (утрата функции) предполагает полную утрату функции почек более 4 недель, а класс E – развитие терминальной почечной недостаточности более чем на 3 месяца. Классификация AKIN включает 3 стадии ОПП. При 1-й стадии происходит увеличение уровня креатинина в сыворотке крови на 26,5 мкмоль/л или в 1,5-2 раза от исходного, диурез снижается менее 0,5 мл/кг/ч за 6 часов; 2-я стадия характеризуется увеличением креатинина в 2-3 раза, уменьшением диуреза менее 0,5 мл/кг/ч за более чем 12 часов; при 3-ей стадии наблюдается увеличение креатинина в 3 раза и более от исходного или выше 353 мкмоль/л, уровень диуреза – менее 0,3 мл/кг/ч за 24 часа или анурия в течение 12 часов, либо появляются показания к проведению гемодиализа [221,223].

Патогенетические механизмы поражения почек «запускаются» начиная с периода вирусемии и генерализации инфекции, когда происходит повреждение

сосудов микроциркуляторного русла и повышение их проницаемости [78,145]. В полной же мере поражение почек развивается в токсико-аллергическую фазу, вследствие усугубляющегося поражения сосудистой стенки, нарастания гиповолемия и гемоконцентрация, что приводит к глубоким нарушениям системной гемодинамики, микроциркуляторным расстройствам во внутренних органах, нарушениям метаболических процессов и некробиотическими изменениями в них; немаловажное значение имеют иммунно-опосредованные механизмы поражения [6,78,145]. Наибольший интерес исследователей, в части патогенеза ГЛПС, сфокусирован на изучение поражения эндотелия, нарушения в системе гемостаза, а также – процесс системного воспаления. Важную роль в патогенезе заболевания занимает эндотелиальная дисфункция, являющаяся естественной реакцией эндотелия на внедрение вируса, и имеющая как патологические, так и адаптивные стороны вызываемых эффектов. Исследователи указывают на снижение показателей антиагрегационной, антикоагуляционной и фибринолитической активности, а также повышение реологического индекса сосудистой стенки, особенно при малых скоростях, что свидетельствует о наличии наибольших нарушений в микрососудистом русле; при этом, выраженность изменения указанных нарастает с тяжестью течения заболевания [75]. Наиболее полно описание эндотелиальной дисфункции у больных ГЛПС представлено в работах Байгильдиной А.А., автором показана динамика эндотелина-1, сывороточного эндотелиального фактора роста, тканевого активатора плазминогена, ингибитора активации плазминогена, VE-кадгерина, сосудистой молекулы межклеточной адгезии (VCAM-1). В отношении эндотелина, установлено его снижение, особенно в период олигурии, причем, с нарастанием тяжести заболевания зафиксировано более выраженное снижение показателя. Кроме того, не было выявлено влияния локуса rs5370 гена эндотелина-1 на тяжесть течения ГЛПС [12]. Зафиксировано увеличение продукции оксида азота, повышение активности АПФ (ангиотензин-превращающего фермента), повышение активности ренина плазмы крови, наиболее выраженные в лихорадочный период заболевания [9,11]. Кроме

изменения параметров функционального состояния эндотелия, зафиксирована динамика концентрации маркеров его структурного повреждения – повышение уровня VCAM-1 и снижение VE-кадгерина; кроме того, установлено, что генотип \*Т/\*Т гена VE-кадгерина 1550 Т/С предрасполагает к тяжелому течению заболевания [8]. При оценке сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза выявлено снижение количества тромбоцитов и их повышенная активность [6] [162], увеличение активности интегрального цитоплазматического фермента 5-нуклеотидаза и тромбоцитарного фактора 4 [7]. Изучены нарушения прокоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза: зафиксировано увеличение протромбинового индекса (ПТИ), фибриногена, антитромбина III, растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК), продуктов деградации фибрина (ПДФ), уменьшение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в олигурическом периоде при средней степени тяжести заболевания; при тяжелой степени тяжести ПТИ и антитромбин III, напротив, снижаются, АЧТВ – увеличивается [7]. Большое внимание исследователями патогенеза ГЛПС уделялось маркерам воспаления; зафиксировано повышение уровня фактора некроза опухоли-а (ФНО-а), интерлейкина -1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина -2 (IL-2), интерлейкина – 6 (IL-6) [13,33,41,81].

В итоге развивается преренальное, вследствие нарушенного кровоснабжения, и/или ренальное, вследствие длительного нарушения микроциркуляции и иммунно-опосредованного поражения, ОПП [28,185,206]. Клубочковый аппарат почек поражается за счет отложения иммунных комплексов на базальной мембране. Серозно-геморрагический отек интерстиция почек, развивающийся при нарушении сосудистой проницаемости и плазмореи приводит к сдавлению канальцевого аппарата почек, следствием чего является дистрофия и слущивание канальцевого эпителия, пропотевание белка в канальцы и обтурация их просвета. Прогрессирующее снижение кровоснабжения паренхимы почки и иммунно-опосредованное поражение её структур приводит к падению скорости клубочковой фильтрации и нарушению канальцевой реабсорбции [28,185,206].

Клиническая картина олигурического периода ГЛПС характеризуется уменьшением диуреза, вплоть до анурии, болями в поясничной области, симптомами уремии – тошнота, рвота, возможно появление болей в животе (явления перитонизма) и появление жидкого стула. В анализах крови отмечается повышение концентрации креатинина и мочевины, в некоторых случаях электролитные расстройства, особенно опасным может быть повышение уровня калия, метаболический ацидоз. В анализах мочи выявляются признаки поражения клубочков – протеинурия, микро-макрогематурия, вакуолизированные клетки почечного эпителия, цилиндры; признаки поражения канальцев – клеточный детрит [77]. Проводятся исследования, посвященные изучению диагностических возможностей современных маркеров повреждения и оценки функционального состояния почек. Активность воспаления в почках можно оценить по увеличению концентрации IL-18 в лихорадочный и олигурический периоды [39,80]. Современным маркером функционального состояния почек является цистатин С, позволяющий более точно, в сравнении с креатинином сыворотки, оценить состояние азотовыделительной функции и прогнозировать необходимость проведения гемодиализа [1,22,52,178]. Современные маркеры позволяют характеризовать состояние клубочкового и канальцевого аппаратов. О поражении клубочков свидетельствует повышение концентрации цистатина С [37]. Индикаторами повреждения канальцев являются KIM-1, моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), NGAL в олигурический период [37], а также – кластерин и бета-2-микроглобулин [80].

Важное место в оценке состояния почек при ГЛПС занимают ультразвуковые методы исследования. Ультразвуковое исследование в олигурический период ГЛПС позволяет выявить увеличение размеров почек, толщины паренхимы, индекса резистентности сосудов, признаки перинефрита, нарушение кортико-медуллярной дифференцировки, повышение эхогенности паренхимы. Выраженность ультразвуковых изменений в почках ассоциирована с суточным диурезом и гематокритом в олигурический период, артериальным

давлением, уровнем креатинина и мочевины [208,209]. Ультразвуковые изменения почек у реконвалесцентов ГЛПС характеризуются понижением эхогенности пирамид, в пирамидах могут обнаруживаться участки усиления эхосигнала, имеющие линейную или овальную форму, расположенные в центре и реже – по периферии пирамид. Отмечаются признаки нарушения кровоснабжения почек: снижение пиковой систолической скорости кровотока в почечных артериях и замедление кровотока в дуговых артериях почечной паренхимы, а также снижение величины индекса резистентности, что указывает на нарушение тонуса в почечных сосудах [56].

Современными модификациями ультразвукового метода являются ультразвуковая доплерография сосудов почек, позволяющая оценить состояние микроциркуляции в паренхиме [16,149], и метод эластометрии, характеризующий жесткость паренхимы почек [127,132]. Данные методы позволяют более точно количественно оценить изменения, происходящие в почках в ранние периоды заболевания, что может помочь в дифференциальной диагностике ГЛПС и оценке тяжести состояния пациентов, а в динамике – контролировать эффективность проводимой терапии и прогнозировать возможные исходы заболевания.

В настоящее время метод эластометрии продемонстрировал высокую информативность в диагностике ряда заболеваний: новообразования и диффузные заболевания поверхностно расположенных органов (молочные железы, щитовидная железа, лимфатические узлы), новообразования и диффузные заболевания печени, новообразования органов малого таза (предстательной железы, матки и её придатков, лимфатических узлов); проводятся интервенционные вмешательства под контролем ультразвука, мониторинг изменений при лечении злокачественных образований, методы успешно используются в кардиологии (Myocardial elastography) и ангиологии (исследование характера и жесткости бляшек) [187,213,219,232,267].

В настоящее время методика эластометрии продемонстрировала свои возможности в диагностике новообразований и диффузных заболеваний

поверхностно расположенных органов, таких как молочные железы и щитовидная железа. Она позволяет выявить повышение жесткости ткани при раке молочной железы, причем жесткость увеличивается со стадией рака и лимфоваскулярной инвазией [122,249]. Повышение жесткости ткани наблюдается и при развитии рака щитовидной железы, дополнительно эластометрия позволяет оценить состояние лимфатических узлов [195], используется в диагностике хронического аутоиммунного тиреоидита, диффузного токсического зоба, подострого тиреоидита, при которых жесткость паренхимы органа повышена относительно нормальных значений [173].

Наиболее широкое применение метод эластометрии получил в диагностике заболеваний печени: повышение жесткости ткани печени характеризует развитие и прогрессирование фиброза [87,137], кроме того, методика позволяет дифференцировать онкологические процессы в печени [146].

Методика эластометрии используется в диагностике рака предстательной железы (повышение жесткости ткани свидетельствует о злокачественном процессе) [121,275], в частности, в исследовании Correas J-M. et al. чувствительность, специфичность, позитивная прогностическая ценность, негативная прогностическая ценность, площадь под кривой ошибок жесткости паренхимы простаты 35 кПа составили 96%, 85%, 48%, 99%, и 95% соответственно [105]. Исследование жесткости тканей органов может быть использовано в онко-гинекологии, позволяя дифференцировать доброкачественные поражения шейки матки от рака шейки матки, в частности, в исследовании Fu B. et al. показано, что при доброкачественном поражении шейки матки скорость распространения пульсовой волны в тканях составляет  $0,75 \pm 0,33$  м/сек, а при раке шейки матки –  $3,31 \pm 1,47$  м/сек. [120].

Методика эластометрии получила распространение и в кардиологии, в частности, при оценке состояния миокарда (Myocardial elastography); в исследовании Pernot M. et al. была установлена нормальная жесткость миокарда, составившая  $8,6 \pm 0,7$  кПа в систолу и  $1,7 \pm 0,8$  кПа в диастолу, а также связь

жесткости миокарда с его сократительной способностью (повышение жесткости миокарда при введении изопротеренола и увеличении изоволюмического систолического давления) [213]. Установлено повышение жесткости миокарда с возрастом, при наличии гипертрофической кардиомиопатии, зафиксированы положительные корреляции жесткости миокарда с параметрами диастолической функции ( $E/e'$ ,  $E/A$ , Объем ЛП/ППТ), маркерами фиброза миокарда при проведении МРТ сердца (отсроченным контрастированием гадолинием, раннее контрастирование миокарда в T1-режиме) [267]. Метод эластометрии позволяет оценить жесткость сосудистой стенки [187], при этом отмечается его высокая воспроизводимость [219].

Применение эластометрии при заболеваниях почек в настоящее время не является рутинным, но проводится оценка возможности использования данного метода в повседневной клинической практике. Установлено, что в норме жесткость правой и левой почек не отличаются [130], выявлена корреляция между жесткостью почки и расстоянием между кожей и почкой [92], показатели жесткости паренхимы почки не зависят от возраста, пола, индекса массы тела, размеров почек [243]. Значения нормы и патологии, приводимые в разных исследованиях, варьируют в зависимости от аппарата и нуждаются в дальнейшей стандартизации [95,130,177,217].

В исследовательских работах изучалась возможность использования метода для оценки состояния трансплантированной почки [95,177,273]. Развитие фиброза и, следовательно, увеличении жесткости трансплантированной почки указывало на снижение её функции [95,101,110,124,135,153,177]. Установлено, что жесткость трансплантата не всегда отражает интерстициальный фиброз, не коррелирует с общим показателем шкалы Банфф (международная стандартизированная классификация и система оценки патологии почечного аллотрансплантата) [277].

В литературе встречается противоречивая информация относительно жесткости почек при их хронических заболеваниях, в первую очередь при



диабетической нефропатии [93,126,134,157,174,278] и хронических гломерулонефритах [91,128,132], но большинство исследований указывают на увеличение жесткости паренхимы почек при данных заболеваниях и по мере прогрессирования ХБП [129,169,231,233]. В ряде исследований удалось установить отрицательную корреляцию между жесткостью почки и параметрами её функций – скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), уровнем креатинина и мочевины, а также взаимосвязь с гистологическими изменениями (интерстициальный фиброз и артериологиперплазия) [91,132,169].

Особую актуальность и практическую значимость представляет динамическое наблюдение за больными ГЛПС с тяжелым ОПП, как правило, находящимися в отделении реанимации. Исследование содержания кислорода и углекислого газа в моче может дать важную информацию о состоянии почек у этих пациентов.

Данные показатели свидетельствуют о степени ишемии органа и, в условиях динамической оценки, могут выступить в качестве предикторов восстановления почечной гемодинамики. Метод предполагает проведение катетеризации мочевого пузыря. Ранее установлено, что в норме парциальное давление кислорода в моче составляет 65 – 85 мм рт.ст., а в условиях почечной гипоперфузии может снижаться до 40-65 мм рт.ст. Как показало исследование Малеева В.В. и соавт. (2012 г.), динамическое исследование парциального давления кислорода в моче позволяет более детально оценить состояние пациента и, при необходимости, внести соответствующие коррективы в лечение [58].

В ранее проведенных исследованиях было установлено, что гипоксия, особенно медуллярной зоны почек, является ведущим фактором развития ОПП [114,138,244]. Проведенные исследования подтверждают взаимосвязь парциального давления кислорода в моче, полученной из мочевого пузыря, с таковым в корковом и мозговом веществе почек [239]. Кроме того, было установлено схожее влияние экспериментальных воздействий на показатели парциального давления кислорода в корковом и мозговом веществе почек и в

моче, полученной из мочевого пузыря: при искусственно вызванной системной гипоксии, введении V1-агониста вазопрессина, блокатора синтеза оксида азота [239]. Таким образом, исследование парциального давления кислорода в моче, полученной из мочевого пузыря, может быть использовано в клинической практике [114]. Исследование парциального давления кислорода в моче, полученной из мочевого пузыря, проводилось у больных во время операции на сердце; полученные результаты указывают на предиктивную роль исследуемого параметра на вероятность развития в дальнейшем ОПП и его тяжесть [204]. Кроме того, проведенное ранее исследование концентрации кислорода в моче у пациентов с хроническими заболеваниями почек продемонстрировало тесную корреляцию данного показателя с уровнем сывороточного креатинина и величиной диуреза [96,114].

Оценку уровня парциального давления кислорода в моче возможно дополнить определением мочевой концентрации углекислого газа. В ранее проведенных исследованиях парциальное давление углекислого газа в моче определялось для оценки кислотно-основного состояния организма, а именно – работы бикарбонатного буфера; было установлено, что при развитии ацидоза повышается парциальное давление углекислого газа в моче [131,152].

Тяжесть поражения почек у больных ГЛПС может варьировать от малосимптомного течения, не укладывающегося в понятие ОПП, до состояния, требующего необходимости перевода пациента на гемодиализ [77]; другим жизнеугрожающим осложнением заболевания является разрыв капсулы почек, при котором пациенты нуждаются в переводе в хирургическое (урологическое) отделение [77]. Указанный полиморфизм клинической картины и различная вероятность развития специфических осложнений теоретически можно связать с генетическими особенностями пациента; в частности, представляет интерес изучение полиморфизма генов, ответственных за патологию гемостаза. Изучение особенностей генотипа пациента может помочь в прогнозировании тяжести

течения заболевания и развития осложнений, а, следовательно, и внести коррективы в тактику ведения больных ГЛПС.

Результаты проведенных морфологических исследований при ГЛПС указывают на увеличение размеров и напряженность капсулы почек; на разрезе корковый слой расширен, имеет бледный цвет, пирамиды красного цвета; в ряде случаев выраженный отек паренхимы может приводить к разрыву капсулы почки [34]. По данным микроскопии, период разгара ГЛПС характеризуется процессом альтерации всех структурных элементов нефрона, наиболее выраженным в тубулярном отделе, в виде некротических изменений, а также зернистой и диффузной гидропической дистрофии. Наблюдается поражение стромально-сосудистого компонента, в виде отека, кровоизлияний, лимфоидно-макрофагальной инфильтрации, малокровия клубочков, отложения IgM и IgG в интерстиции. Также выявляется активная пролиферация эпителия собирательных трубочек, проксимальных и дистальных канальцев [17,27,57].

Восстановление функции почек при ГЛПС начинается в период полиурии, при этом, клубочковая фильтрация восстанавливается раньше, а о сохраняющихся канальцевых дисфункциях свидетельствует длительная полиурия, в отдельных случаях до 10 литров за сутки [62,71,78,145]. Данные обстоятельства предрасполагают к развитию гиповолемии, электролитным расстройствам, поэтому, даже при явной положительной клинической динамике (прекращение болей в пояснице и животе, отсутствие рвоты), пациенты все еще нуждаются во врачебном наблюдении. Серьезным осложнением полиурического периода является гипокалиемия, клинически проявляющаяся сухостью во рту, жаждой, выраженной слабостью в мышцах; на фоне гипокалиемии повышается риск аритмий. В периоде полиурии фиксируется восстановление функции эндотелия, о чем свидетельствует нормализация показателей антиагрегационной, антикоагуляционной и фибринолитической активности, реологического индекса сосудистой стенки [75]; отмечается тенденция к нормализации уровней эндотелина-1, сывороточного эндотелиального фактора роста, тканевого

активатора плазминогена, ингибитора активации плазминогена, VE-кадгерина, VCAM-1, оксида азота, активности АПФ, ренина плазмы крови [8,9,11,12]. Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [6,7,162] и содержание провоспалительных цитокинов [13,33,41,81] к полиурическому периоду заболевания тоже имеют тенденцию к нормализации.

Среди современных маркеров поражения почек, изучавшихся при ГЛПС, можно отметить IL-18 (к полиурическому периоду заболевания нормализации указанного показателя зафиксировано не было) [80], цистатин С [1,22,52], KIM-1, MCP-1, NGAL [37,80]. Уровни кластерина, бета-2-микроглобулин достигают наибольшей концентрации в полиурический период, глутатион-S-трансфераза повышается только в полиурический период [80].

В полиурический и реконвалесцентный периоды ГЛПС в почках выявляется интерстициальный склероз, дистрофические и атрофические изменения канальцев, в клубочках и эпителии проксимальных и дистальных канальцев – усиление регенераторной гиперплазии ультраструктур, запустевание микроциркуляторного русла [27,57].

Симптомы поражения почек, такие как боли и тяжесть в поясничной области, дизурические расстройства сохраняются длительное время после перенесенной ГЛПС (до 1 года). Длительно (до 6 месяцев) сохраняются изменения в моче – гипоизостенурия, эритроцитурия и лейкоцитурия. У 22,1% реконвалесцентов выявляются признаки хронического пиелонефрита [4]. В 13% случаев формируется хронический тубулоинтерстициальный нефрит с ХБП [4,25,35]. По данным Артамоновой И.В. и соавт., через 3 месяца после перенесенной ГЛПС ХБП 1-й стадии выявляется у 8,4%, ХБП 2-й стадии — у 31,6%, ХБП 3-й стадии — у 19% пациентов; через 1 год после перенесенной ГЛПС ХБП 1-й стадии определяется у 9,5%, ХБП 2-й стадии — у 17%, ХБП 3-й стадии — у 3,1% реконвалесцентов [5].

Анализ литературных данных свидетельствует, что поражение почек является ведущим клинико-патогенетическим и прогностическим аспектом ГЛПС. В практическом плане представляется важным совершенствование подходов к ранней диагностике заболевания с использованием высокочувствительных методов оценки состояния почек. В этой связи представляет интерес исследование возможностей оценки почечной гемодинамики с использованием эластометрии и доплерометрии. Кроме того, при развитии тяжелого ОПП, весьма важно, особенно, при ведении пациента в условиях отделения интенсивной терапии, оперативно и точно контролировать состояние почек («глубина» поражения, динамика, прогноз). С этой точки зрения заслуживает внимания один из современных и точных методов, характеризующих состояние почек у тяжелых пациентов – исследование парциального давления кислорода и углекислого газа мочи; исследование проводится с использованием газоанализатора доступного в клинической практике.

Принимая во внимание тесную сопряженность функционирования почек и сердечно-сосудистой системы, общность патогенетических механизмов при развитии патологических процессов (и, как следствие, близость подходов к терапии), представляется целесообразным отдельно остановиться на исследованиях, посвященных «кардиологическим аспектам» ГЛПС.

## 1.2 Клинико-функциональная характеристика поражения сердечно-сосудистой системы при геморрагической лихорадке с почечным синдромом

Одно из центральных мест в клинической картине ГЛПС принадлежит поражению сердечно-сосудистой системы. Данное обстоятельство связано с общими звеньями патогенеза заболевания, приводящими к нарушению микроциркуляции во всех органах, в том числе и в сердце, действием провоспалительных цитокинов; по-видимому, немаловажную роль при ГЛПС играет развитие ренокардиального синдрома.

При патоморфологическом исследовании умерших от ГЛПС на макроскопическом уровне выявляются дряблость миокарда, расширение полостей и увеличение массы миокарда, кровоизлияния, особенно выраженные в миокарде ушка правого предсердия. При микроскопическом исследовании выявляется венозное полнокровие и стазы в капиллярах, интерстициальный отек, очаговые лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты, очаговый распад мышечных волокон. В ряде случаев описываются отложения иммуноглобулинов в артериолах; в эндотелии мелких сосудов сердца выявляются антигены вируса ГЛПС [17,34,70].

Клиническая картина поражения сердечно-сосудистой системы складывается из кардиалгий, которые могут быть колющего или ноющего характера, не связанные с физической нагрузкой [71], одышки, возникающая при незначительной физической активности, чувства перебоев в работе сердца [17,45,67]. Объективно при исследовании сердца выявлялся мягкий систолический шум на верхушке, приглушение тонов, акцент II тона над легочной артерией [67]. Одним из патогномичных симптомов ГЛПС является брадикардия в олигурическом периоде, её причины – поражение синусового узла, повышение тонуса блуждающего нерва [45,67,155,211,216], гиперкалиемия [216]. Динамика артериального давления имеет особенности в зависимости от периода заболевания: в лихорадочном периоде характерна гипотония, что может быть следствием ИТШ, в начале периода олигурии давление стабилизируется, но в дальнейшем отмечается склонность к гипертензии; в период полиурии

гипертензия может сохраняться, что требует назначения антигипертензивной терапии [67]. Частота выявления изменений на ЭКГ зависит от периода – в лихорадочный период в 31% случаев, в олигурический период – 60% случаев, полиурический период – 21%, период реконвалесценции – 13% случаев [216]. Среди нарушений сердечного ритма и проводимости у больных ГЛПС в течение заболевания могут наблюдаться синусовая тахикардия или брадикардия, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, в единичных случаях пароксизмы фибрилляции предсердий, есть указание на развитие желудочковой тахикардии по типу «пируэт», атрио-вентрикулярной блокады 1 степени, редко выявляются сино-атриальные блокады, блокады ножек пучка Гиса [45,216]. Также в некоторых случаях выявлялись снижение вольтажа зубцов ЭКГ, удлинение интервала QT, неспецифические нарушения процесса желудочковой реполяризации [67,216,220], при тяжелом течении ГЛПС возможно появление инфарктоподобных изменений ЭКГ [216]. Исследователи отмечают, что частота выявления изменений на ЭКГ увеличивается по мере нарушения азотовыделительной функции почек (повышение уровня мочевины) [216]. Кроме того, у больных с сопутствующим поражением легких и признаками легочной гипертензии, на ЭКГ могут усугубляться признаки перегрузки правых отделов сердца [67]. По данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) у больных ГЛПС регистрировалось увеличение конечно-систолического, конечно-диастолического размеров сердца, конечно-систолического и конечно-диастолического объёмов, уменьшение фракции выброса и скорости циркулярного сокращения мышечных волокон [45]. Кроме того, у больных ГЛПС регистрировались дилатация правых отделов сердца, горизонтальное движение задней створки легочной артерии в диастолу, повышение систолического давления легочной артерии более 30 мм рт.ст. [45]. У отдельных пациентов при ультразвуковом исследовании сердца выявлялся выпот в перикардиальной полости [184]. В отдельных исследованиях у больных ГЛПС проводилась оценка динамики маркеров поражения миокарда, таких как тропонин I и магнитно-резонансная томография сердца [160].

Исследование центральной гемодинамики свидетельствуют, что для олигурического периода ГЛПС характерен гипокинетический тип кровообращения (снижается ударный объём, минутный объём, сердечный индекс, ударный индекс, возрастают общее и удельное периферическое сопротивление сосудистой системы). В полиурическую фазу отмечается гиперкинетический тип гемодинамики, а в период восстановления диуреза у большинства пациентов тип кровообращения вновь становится гипокинетическим [30,45].

Особый интерес представляют результаты исследования при ГЛПС содержания в крови мозгового натрийуретического фактора (BNP) и его метаболита – N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP). Авторами было установлено повышение NTproBNP при средней и тяжелой степенях тяжести заболевания, относительно здоровых и лиц с легким течением, что может указывать на развивающуюся дисфункцию миокарда [42]. Концентрация NTproBNP коррелировала с уровнем артериального давления: при средней степени тяжести заболевания – в лихорадочный и олигурический периоды, при тяжелой степени – только в лихорадочный период [42,220]. Представляется целесообразным продолжить исследования и предпринять попытки патогенетического толкования динамики уровня NTproBNP у больных ГЛПС. В частности, данный маркер может дополнить характеристику состояния эндотелия сосудов и косвенно характеризовать процесс выработки эндотелина; кроме того, система гормонов натрийуретического пептида обладает адаптационным эффектом – увеличивают почечный кровоток за счет расширения приносящей и сужения выносящей артериолы в клубочках почек [248], снижает реабсорбцию натрия и воды, приводя к уменьшению преднагрузки на сердце, а также ингибирует выработку ренина и альдостерона [183]. В тоже время, система гормонов натрийуретического пептида может приводить к повышению сосудистой проницаемости [179] и как следствие к тромбозам, что может приводить к нарушению микроциркуляции, например, в



миокарде, теоретически нарушая его сократительную и релаксационную функцию.

Ряд авторов предприняли попытки клинической интерпретации изменений в сердце при ГЛПС, утверждая о развитии у ряда пациентов (12,5%) миокардита, аргументируя это повышением концентрации тропонина I в крови пациентов, изменениями при проведении ЭКГ и ЭХО-КГ [45,216], а также – МРТ сердца [160]. Тропонин I является маркером некроза миокарда, его повышение может указывать на развитие миокардита [79,85]. Наиболее характерными электрокардиографическими изменениями при миокардите являются отрицательный зубец T, изменения сегмента ST, блокада ножек пучка Гиса, появление патологического зубца Q, возможно развитие фибрилляции предсердий, развитие атрио-вентрикулярной блокады [107]. При ЭХО-КГ миокардит может проявляться внутрисполостными тромбами, расширением ЛЖ и снижением ФИ ЛЖ [192,262,286]. Одним из методов диагностики миокардита является МРТ сердца в соответствии с критериями Lake Louise (2 из 3 перечисленных критериев в сочетании с клиническими признаками: локальное или диффузное усиление интенсивности T2-сигнала; увеличение отношения интенсивности раннего T1-сигнала от миокардита к сигналу от скелетных мышц; визуализация зон с повышенным накоплением гадолиний-содержащего контрастного вещества на отсроченных T1-взвешенных изображениях) [100,106,118,143,170].

Патологические процессы, происходящие в острый период ГЛПС могут стать основой дисфункции сердечно-сосудистой системы у реконвалесцентов заболевания (развития артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности) [44]. Данное обстоятельство можно рассматривать и с позиции кардиоренального синдрома, сущность которого заключается в развитии или утяжелении течения сердечно-сосудистой патологии на фоне почечной дисфункции [224]. Имеются данные, указывающие на высокий риск развития в реконвалесцентном периоде ГЛПС инфаркта миокарда и инсульта. По данным

шведского эпидемиологического исследования отмечено увеличение частоты развития инсульта у перенесших заболевание в первые 3 недели после выписки пациентов из стационара, что объясняется системной воспалительной реакцией и незавершенностью патологических процессов в системе гемокоагуляции [103]. Указанное обстоятельство определяет целесообразность детального исследования сердца и сосудов у больных ГЛПС с использованием высокочувствительных методов диагностики, в частности, ЭХО-КГ методика speckle-tracking. Одной из современных модификаций метода эхокардиографии является режим тканевого доплера, способный оценить движение (сократимость) миокарда. Для изучения движения миокарда анализируются эхосигналы с низкой скоростью (5-15 см/с) и высокой амплитудой, эхосигналы от потоков крови с высокой скоростью (100-150 см/с) и низкой амплитудой подавляются с помощью фильтров. В результате создается цветное доплеровское изображение ткани, наложенное на двухмерное изображение в режиме серой шкалы. Это позволяет выделять и дифференцировать тканевые структуры от артефактов и анализировать непосредственно движение стенки. Тканевой доплер отражает суммарную скорость движения миокарда в каждый момент времени. Импульсно-волновой режим тканевой доплерографии позволяет оценить движение любых структур сердца, в том числе и фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов. Более современным режимом тканевого доплера является постпроцессинговая количественная обработка двухмерной кинопетли скоростей, а именно режим анализа деформации миокарда (strain), позволяющий оценить продольную сократимость миокарда [48,176,181,182,194]. Анализ деформации миокарда может применяться для исследования поражения сердца при гипертонической болезни [136], ишемической болезни сердца [109,172,197], фибрилляции предсердий [99,188], клапанных пороках [175,230], амилоидозе сердца [254,269], поражении сердца при сахарном диабете 2 типа [270,271], хронической сердечной недостаточности [151,193], в том числе в случаях с сохранной фракцией выброса [139,159], и отслеживании функционального состояния сердца при ресинхронизирующей терапии [246,283], кардиомиопатиях [198,280],

миокардитах [168], констриктивном перикардите [180], оценке поражения сердца при кардиоренальном синдроме [281], вовлеченность сердца в патологический процесс при ревматологических заболеваниях, в частности при ревматоидном артрите [88], изучении состояния сердца после его пересадки [228,285]. Для диагностики миокардита представляется целесообразным исследование деформации миокарда, поскольку метод имеет более высокую чувствительность в оценке локальной сократимости миокарда относительно стандартной методики эхокардиографии, способной оценить только фракцию выброса левого желудочка. В сравнении с общепринятым методом диагностики миокардита при МРТ сердца, имеющим критерии диагностики Lake Louise, метод эхокардиографии является более доступным [141,168,255,261].

ГЛПС можно рассматривать в качестве модели, иллюстрирующей различные аспекты кардиоренальных взаимоотношений. Существует 5 типов кардиоренального синдрома: 1-й тип предполагает острое поражение сердечно-сосудистой системы приводящее к острому нарушению состояния почек, 2-й тип предполагает наличие хронической сердечно-сосудистой патологии приводящей к развитию хронической патологии почек, 3-й тип предполагает первоначальное острое повреждение почек, приводящее к острой сердечно-сосудистой недостаточности, 4-м типе имеющееся хроническое заболевание почек приводит к хронической сердечно-сосудистой патологии, при 5-м типе один патологический фактор приводит к одновременному поражению сердца и почек [161,224]. Возможными причинами острой дисфункции миокарда на фоне тяжелого ОПП (ренокардиальный синдром, 3 тип) могут быть гиперактивация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что ведет к гиперволемии, электролитным расстройствам (в первую очередь гиперкалиемии, способной спровоцировать развитие аритмий), уремической интоксикации и ацидозу, и, как следствие – снижение инотропной функции сердца. В то же время, дисфункция миокарда и почек в дебюте ГЛПС, вследствие генерализованных микроциркуляторных нарушений и органной гипоперфузии, можно расценить как

кардиоренальный синдром 5 типа (т.н., вторичный кардиоренальный синдром) [108,161,224]. Наконец, в периоде поздней реконвалесценции ГЛПС, на фоне длительной почечной дисфункции (а у ряда пациентов – хронической болезни почек) может повышаться риск развития сердечно-сосудистой патологии (хронический ренокардиальный синдром 4 типа) [25,44,45].

### 1.3 Некоторые аспекты терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом

Взгляды на этиотропную терапию ГЛПС (в т.ч., вызванной серотипом Пуумала) в настоящее время являются дискуссионными. Некоторые авторы указывают на эффективность назначения рибавирина в ранние сроки заболевания [38,50]. Результаты других исследователей свидетельствуют о недостаточной эффективности рибавирина, кроме того, на фоне приёма препарата увеличивалась частота гипербилирубинемии, кожной сыпи, синусовой брадикардии [186]. Имеются данные, что одним из вариантов этиотропного лечения ГЛПС может быть применение иммунобиологического препарата габриглобина; препарат способствовал уменьшению олигурии и снижению выраженности тромбоцитопении [49].

Патогенетическая терапия ГЛПС включает в себя дезинтоксикацию, коррекцию водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, антиоксидантные препараты, антибактериальные препараты, назначение глюкокортикостероидов, по показаниям проводится гемодиализ.

Использование глюкокортикостероидов при ГЛПС обосновано их противовоспалительным и иммунодепрессивным эффектами. Механизм действия данной группы обусловлен воздействием на специфические глюкокортикоидные внутриклеточные рецепторы, которые связываются с ДНК и регулируют образование м-РНК, что приводит к активации или подавлению синтеза регуляторных белков [98,113,252,259].

Противовоспалительный эффект глюкокортикостероидов связан с активацией генов, кодирующих синтез липомодулина, подавляющего активности фосфолипазы А<sub>2</sub>, что приводит к снижению выделения арахидоновой кислоты и нарушению синтеза простагландинов, лейкотриенов и других медиаторов воспаления. Глюкокортикостероиды способны стабилизировать мембраны лизосом клеток воспаления и снижать их концентрацию в очаге воспаления.

Вышеперечисленные обстоятельства уменьшают проявления альтеративной и эксудативной фаз воспаления. Иммунодепрессивный эффект связан с подавлением активности Т- и В- лимфоцитов, снижением выделения ИЛ-1, ИЛ-2, интерферона-гамма [98,222,252].

В ранее проведенных исследованиях была доказана целесообразность назначения преднизолона больным ГЛПС сроком на 5 дней; при более продолжительном курсе наблюдалось увеличение длительности головных болей, болей в поясничной области, более выраженное снижение уровня тромбоцитов [54]. В ряде случаев может потребоваться длительная терапия глюкокортикостероидами после перенесенной инфекции. Описан клинический случай хантавирусной инфекции, вызванной вирусом Dobrava, приведшего к поражению почек (гиперкалиемия 5,1 ммоль/л, креатинин 780 мкмоль/л, снижение диуреза 300 мл/сут), требующего проведения гемодиализа (4 процедуры), ренопаренхиматозной артериальной гипертензии (АД 155/95 мм рт.ст.), нефрогенному несахарному диабету. Нарушение функции почек сохранялось на протяжении 2 месяцев после перенесенной инфекции (креатинин 580 мкмоль/л, протеинурия 0,85 г/л), была проведена биопсия почки, показавшая тяжелый некротизирующий тубулоинтерстициальный нефрит. Был назначен метилпреднизолон в высоких дозах (500мг/сут 3 дня, затем 0,8 мг/кг/сут, через 1 месяц уменьшение дозировки) и в течении 2 следующих месяцев отмечено улучшение функции почек (креатинин 355 мкмоль/л). Через 2 месяца повторно проведена биопсия почек – сохранялись признаки активного некротизирующего тубулоинтерстициального нефрита, было принято решение отменить метилпреднизолон (принимал на тот момент 48 мг/сут) и назначить эплеренон в качестве антифибротического препарата. Через 9 месяцев состояние почек улучшилось (креатинин 227 мкмоль/л, СКФ по MDRD 31мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, протеинурия 0,156 г/л), нефрогенный несахарный диабет с диурезом 3-4 л/сут контролировался водной депривацией, пациент получал антигипертензивную терапию, терапию вторичного гиперпаратиреоза и нефрогенной анемии. Авторы

делают вывод о возможности персистирующего процесса воспаления в почках при хантавирусной инфекции и способности глюкокортикостероидных препаратов положительно влиять на почечную функцию [191].

Одним из современных аспектов патогенетической терапии ГЛПС является коррекция метаболических нарушений. Проводились исследования направленные на изучение эффективности назначения препаратов, действующими веществами которых являются инозин, меглюмин, метионин, никотинамид, янтарная кислота, рибофлавин – назначенная терапия позволяла снизить длительность периодов ГЛПС, уменьшить проявления интоксикации (наблюдалось снижение показателей концентрации молекул средней массы при длинах волн 254 и 280 нм), поражения печени (уменьшалась выраженность цитолитического синдрома), корректировалась активность иммунной системы, фагоцитарных клеток и подавлялась активность перекисного окисления липидов [66].

С учетом роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе ГЛПС, проводилось исследование эффективности назначения препарата трибенозид; показано, что препарат снижал проницаемость и ломкость сосудов, что способствовало снижению проявлений геморрагического синдрома [74].

В исследовательских работах отмечается необходимость дифференцированного подхода в назначении антибактериальных препаратов при ГЛПС, в частности, в одной из работ представлены данные о частоте возникновения бактериальных осложнений у 13 % пациентов ГЛПС при том, что антибиотики назначались в 38% случаев, сами исследователи объясняют это сложностью дифференциальной диагностики с пиелонефритом [65].

**Заключение.** Таким образом, несмотря на значительный объем знаний, накопленный за весь период изучения ГЛПС, остаются актуальными вопросы совершенствования диагностики (и ранней дифференциальной диагностики), динамическая оценка состояния почек при тяжелом ОПП, прогнозирование возможных осложнений заболевания. Учитывая общность механизмов регуляции

и повреждения, тесную функциональную взаимосвязь, у больных ГЛПС представляется важным проведение комплексной динамической оценки состояния почек и сердечно-сосудистой системы (в рамках концепции кардиоренальных взаимоотношений). Реализация указанных направлений исследования возможна только при использовании современных и доступных в условиях реальной клинической практики методов диагностики (эластометрия почек и доплерографии почечных сосудов, оценка содержания кислорода и углекислого газа в моче, исследование маркера гемодинамических нарушений – NTproBNP, ЭХО-КГ с использованием тканевого доплерографического исследования в импульсно-волновом режиме и технологии speckle-tracking). Важным представляется совершенствование патогенетической терапии заболевания на госпитальном этапе (в т.ч., оптимизация назначения глюкокортикостероидов) и диспансерного наблюдения за реконвалесцентами ГЛПС.

Не вызывает сомнения, что ответы на данные вопросы будут способствовать улучшению процесса оказания медицинской помощи пациентам с диагнозом ГЛПС.



## Часть 2. Характеристика пациентов и методов исследования

### 2.1 Общий дизайн исследования

Основная часть исследований выполнена в 2017-2020 годах на клинической базе кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, в поликлинике больничного комплекса №2 Бюджетного Учреждения Здравоохранения Удмуртской Республики «Городская Клиническая Больница №6 Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики» (БУЗ УР «ГКБ №6 МЗ УР»), БУЗ УР «РКИБ МЗ УР» (эластометрия паренхимы почек и доплерография сосудов почек, исследование парциального давления кислорода и углекислого газа мочи), ООО «Медсервис» (ЭХО-КГ), ООО «Новамед» (исследование NTproBNP).

Пациенты, включенные в исследование, наблюдались в течении всего периода пребывания в стационаре; при поступлении проводился подробный сбор жалоб, уточнение анамнеза, объективное обследование по системам, а затем – ежедневно оценивалось состояние в динамике.

Работа проводилась при наличии информированного согласия пациентов, в соответствии с международными этическими требованиями, предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека: Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации, требования Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Работа прошла экспертизу этического комитета при ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол заседания №654 от 23 апреля 2019 года).

## 2.2 Клиническая характеристика пациентов

Всего в исследование было включено 102 пациента с диагнозом «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом», диагноз во всех случаях был подтвержден методом ИФА, все пациенты поступали из активного природного очага. Возраст пациентов составил 39,0[32,0;48,0] лет; мужчин было 94 (92,16%), женщин – 8 (7,84%). Все пациенты с подтвержденным диагнозом ГЛПС проходили рутинное клинико-лабораторно-инструментальное обследование. Кроме того, в исследование включена контрольная группа из 19 практически здоровых человек в возрасте 37,0[32,0;43,0] лет, состоявшая из 15 мужчин (78,95%) и 4 женщин (21,05%); в контрольной группе проведено исследование жесткости и васкуляризации паренхимы почек, ЭХО-КГ, исследованы концентрация NTproBNP в сыворотке крови, парциальное давление кислорода и углекислого газа в моче. Следует отметить, что группа больных ГЛПС не отличалась от контрольной группы по возрасту ( $p=0,448$ ) и половому составу ( $p>0,05$ ). Дополнительно, в раздел, посвященный оценке жесткости и васкуляризации почек, включена группа сравнения, состоящая из 25 человек. В данную группу вошли пациенты с другими инфекционными заболеваниями, схожими с ГЛПС, протекающими с выраженным лихорадочным синдромом (4 пациента с ангиной, 3 – с острой кишечной инфекцией, 16 – с пневмонией и 2 – с острым респираторным заболеванием); возраст пациентов группы сравнения составил 42,0[29,0;46,0] года, из них – 23 мужчины (92,0%) и 2 женщины (8,0%). В сравнении с основной группой не было зафиксировано отличий ни по возрасту ( $p>0,05$ ), ни по половому составу ( $p>0,05$ ).

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, отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, патологии почек). В качестве критериев исключения выступили отсутствие серологического подтверждения ГЛПС (больные

переводились из основной группы в группу сравнения при оценке жесткости и васкуляризации паренхимы почек), легкая степень тяжести ГЛПС, впервые выявленная хроническая патология.

Для определения тяжести ГЛПС использовали бальную систему, включающую оценку нарушений гемодинамики, мочеобразования, геморрагического синдрома, уровня креатинина сыворотки, осложнений (отек мозга и легких, разрыв почки) [18]. В качестве осложнений регистрировали ИТШ, ОРДС, тяжелое ОПП (класс F и выше по классификации RIFLE), а также тромбэндокардит, выявляемый при проведении ЭХО-КГ.

Пациенты, включенные в раздел исследования, посвященный оценке парциального давления кислорода и углекислого газа в моче, проходили лечение в отделении реанимации (14 мужчин); всем больным была произведена катетеризация мочевого пузыря. Возраст пациентов составил 42,5[37,0;49,0] лет. Исследование газов мочи проводилось дважды: при поступлении в отделение реанимации (период олигурии) и в момент улучшения состояния (начало периода полиурии). Показанием к переводу в реанимацию была тяжелая степень заболевания вследствие ОПП с отсутствием мочеобразования. Исследование парциального давления газов мочи у 10 мужчин контрольной группы в возрасте 39,0[35,0;43,0] лет (возраст группы больных ГЛПС не отличался от возраста обследуемых контрольной группы ( $p>0,05$ )) проводилось однократно.

Исследование жесткости и васкуляризации паренхимы почек проведено у всех больных ГЛПС, пациентов групп сравнения и контроля. Эластометрия и ультразвуковая доплерография сосудов почек проводились на 4-5й и 15-17й дни от начала болезни (соответственно в лихорадочном и полиурическом периодах). Все больные, с неподтвержденным диагнозом ГЛПС, проходили рутинное клинико-лабораторно-инструментальное обследование, дополненное эластометрией и ультразвуковой доплерографией сосудов почек на 4-5й дни от начала болезни. Жесткость и васкуляризация паренхимы почек у обследуемых контрольной группы исследовались однократно.

Исследование NTproBNP было проведено у всех пациентов с диагнозом ГЛПС в олигурический (7-8й день заболевания) и полиурический (15-17й день заболевания) периоды заболевания. Исследование NTproBNP в контрольной группе проводилось однократно.

ЭХО-КГ проведена 27 пациентам основной группы возрасте 42,0[35,0;47,0] лет в полиурический период заболевания. Исследование ЭХО-КГ в контрольной группе проводилось однократно.

Исследование эффективности назначения преднизолона (внутривенно в дозе 120 мг (90 мг утром и 30 мг вечером) в течении первых 3-х дней заболевания и 90 мг (60 мг утром и 30 мг вечером) на 4-й и 5-й дни заболевания) проводилось ретроспективно по типу случай-контроль; проводилось сравнение частоты развития ГЛПС тяжелой степени тяжести, ОРДС, ИТШ, перевода пациентов в отделение реанимации, необходимости в проведении гемодиализа, летальности. Истории болезней анализировались в архиве БУЗ УР РКИБ МЗ УР. Проведен анализ 200 историй болезней пациентов с диагнозом ГЛПС (2017-2019 годы), получавших терапию преднизолоном по вышеуказанной схеме; для сравнения проанализировано 200 историй болезней (2010-2012 годы) пациентов с диагнозом ГЛПС не получавших в стационаре лечение преднизолоном. Критериями включения в исследование были: мужской пол, возраст 20-45 лет, поступление в стационар в первые 3 дня от начала заболевания, состояние средней степени тяжести на момент госпитализации (начало терапии преднизолоном), подтвержденный диагноз ГЛПС методом ИФА, отсутствие хронических заболеваний в анамнезе.

### 2.3 Характеристика методов исследования

Все включенные в исследование пациенты проходили стандартное клиническое обследование. При поступлении в стационар производилась оценка жалоб, в т.ч., характеризующих синдром интоксикации (общая слабость, сухость во рту, головные боли, тошнота, рвота, повышение температуры тела) и геморрагический синдром (носовые кровотечения, появление кровоподтеков на коже), снижение остроты зрения, состояния внутренних органов: чувство перебоев в работе сердца или сердцебиение, появление одышки, кашля, боли в животе и поясничной области, нарушение процесса мочевыделения. Уточнялось возможное место и время заражения, профессиональный анамнез, прицельно выяснялось наличие сопутствующих заболеваний и возможная непереносимость лекарственных препаратов. Проводилось объективное обследование органов и систем организма: исследовались дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, эндокринная, костно-мышечная системы [47].

Всем пациентам проводилось рутинное обследование, регламентированное клиническими рекомендациями по ГЛПС [18]. Параметры общего анализа крови (показатели эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, тромбоцита, скорости оседания эритроцитов), общего анализа мочи (белок, эритроциты, лейкоциты, эпителиальные клетки в моче), биохимического анализа крови (мочевина, креатинин) оценивались в олигурический и полиурический периоды. Проводилась рентгенография органов грудной клетки (с целью выявления пневмонии или ОРДС), ЭКГ, ультразвуковое исследование органов брюшинного пространства (исключение органической патологии почек и мочевыводящих путей).

Методической основой оценки парциального давления кислорода в моче было проведенное ранее исследование Малеева В.В. и соавт. [58], дополненное определением парциального давления углекислого газа мочи. Данная методика позволяет оценить динамику состояния почек при развитии тяжелого ОПП, косвенно характеризуя глубину нарушения ренальной перфузии.

Важным аспектом в оценке состояния почек являются методы ультразвуковой визуализации. В настоящее время ультразвуковую диагностику можно разделить на 3 метода: эхография (метод визуального изучения органов и тканей), доплерография (метод оценки движения жидкостей и тканей *in vivo*), эластометрия (метод качественного и количественного анализа механических свойств тканей с помощью модуля упругости Юнга).

Эластометрия, также известная как метод удаленной пальпации, является методом дифференциации тканей по их жесткости путем механического воздействия на них и анализа деформаций, получаемых с помощью ультразвуковых диагностических сканеров или магниторезонансных томографов. Физической основой эластометрии является модуль Юнга, характеризующий свойства мягких тканей сопротивляться растяжению и сжатию при упругой деформации. Модуль Юнга может быть рассчитан при использовании двух методик: компрессионная эластография и эластография сдвиговой волны. Эластометрия сдвиговой волны – представляет собой метод расчета модуля упругости Юнга как произведение плотности вещества к скорости распространения сдвиговой волны во второй степени и поправочного коэффициента 3. Физически сдвиговая волна представляет собой упругую поперечную волну. Смещение частиц среды при этом перпендикулярны направлению распространения волны. Принцип метода основан на генерации в тканях сдвиговой волны и последующей оценке скорости её продвижения, скорость прямо пропорциональна упругости ткани (чем выше скорость, тем выше упругость). Генерация сдвиговой волны осуществляется двумя способами: механическим и электронным. Механическое создание сдвиговой волны чаще используется при изучении состояния печени: наносится механический удар штифтом датчика, после чего с помощью М- и А- режима оценивается скорость продвижения сдвиговой волны. При электронном способе создания сдвиговой волны используется сила давления мощного импульса ультразвукового луча (ARFI – Acoustic Radiation Force Impulse). Это давление приобретает

максимальную величину в фокальной точке, которая и становится источником сдвиговых волн, распространяющихся от фокальной области в перпендикулярном направлении. Вслед за этим обычное ультразвуковое сканирование отслеживает продвижение сдвиговой волны, определяя её скорость (результат выдается в виде скорости или пересчитанный в кПа показатель упругости). При проведении ультразвуковой эластометрии результаты первично предоставляются в виде скорости – м/с, с дальнейшим пересчетом в кПа [123,207,241].

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. Исследование производили в положении лежа, зону интереса (ROI – region of interest)  $10 \times 5$  мм устанавливали рядом с нижним полюсом коркового вещества в среднем сегменте (в окончательной обработке результатов представлены результаты по исследованию паренхимы правой почки как наиболее доступной для исследования) [217,233], показатели регистрировали дважды (в дальнейшем учитывалось арифметическое среднее) при задержке вдоха. Регистрировали цифровой показатель жесткости ткани (кПа).

Основной причиной изменения жесткости паренхимы почки при острых заболеваниях следует считать изменение в кровоснабжении органа, поэтому дополнительно оценивалась степень васкуляризации паренхимы почки на той же ультразвуковой системе в режиме энергетического доплеровского картирования по пятибалльной шкале в баллах (от 0 до 4) по Bertolotto M. Нормальная степень васкуляризации оценивается в 4 балла, при этом междольковые сосуды прослеживаются до самой капсулы. При слабом определении междольковых артерий – кровоснабжение почки оценивается в 3 балла. При сниженном количестве визуализирующихся междольковых сосудов и их искаженном виде – степень васкуляризации почки соответствует 2 баллам. При определении единичных сигналов кровотока в корковом слое – степень васкуляризации

оценивается в 1 балл. При отсутствии паренхиматозного кровотока – степень васкуляризации оценивается в 0 баллов [19,89].

Оценка гемодинамических изменений, происходящих у больных ГЛПС, проводилась по сывороточному уровню N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP). Известно, что главная физиологическая роль натрийуретического пептида заключается в регуляции гемодинамической нагрузки на миокард [125,189]. Уровень NTproBNP определялся с помощью набора реагентов «NTproBNP – ИФА – БЕСТ», на спектрофотометре вертикального сканирования MINDRAY BS-300, позволяющего проводить измерения оптической плотности растворов в лунках стрипов при длине волны 450 нм.

Важным компонентом оценки состояния сердечно-сосудистой системы было использование методик визуализации, наиболее доступной из которых является ЭХО-КГ. В настоящем исследовании трансторакальная ЭХО-КГ проводилась в соответствии с рекомендациями Европейской и Американской ассоциации эхокардиографии на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) матричным секторным датчиком M4S с фазированной решёткой и частотой сканирования 1,5-4,3 МГц. В М-модальном режиме измерялись: конечно - диастолический размер ЛЖ (КДРЛЖ, мм), конечно – систолический размер ЛЖ (КСРЛЖ, мм). Рассчитывалась относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ), конечно - диастолический объём ЛЖ (КДО ЛЖ), конечно – систолический объём ЛЖ (КСО ЛЖ), фракция изгнания (ФИ) по L. Teichholtz, масса миокарда ЛЖ (согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии, ASE), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Объёмы предсердий рассчитывались методом площадь-длина, объёмы левого желудочка в диастолу и систолу по методу Simpson. Из апикального доступа в четырёхкамерной позиции сердца в режиме импульсно-волнового доплера измерялись показатели кровотока на митральном и трикуспидальном клапанах (МК, ТК): скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ, правого желудочка



(ПЖ) - VE (см/сек), скорости предсердного диастолического наполнения ЛЖ, ПЖ - VA(см/сек), время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ - dTE (мс), время изоволюмического расслабления ЛЖ – IVRT (мс), соотношение скоростей раннего и предсердного наполнения ЛЖ (VE/VA). В режиме цветового доплера оценивались наличие и степень регургитации на клапанах сердца, постоянно-волновым доплером измерялась скорость регургитации на ТК.

Используя тканевое доплерографическое исследование в импульсно-волновом режиме, измерялись скорости движения латеральной части фиброзных колец МК и ТК клапанов в систолу (s) и фазы раннего (e') и предсердного (a') диастолического наполнения, дополнительно определялась скорость движения медиальной части фиброзного кольца МК в фазу раннего наполнения диастолического наполнения, рассчитывалась усреднённая скорость движения фиброзного кольца МК в фазу раннего диастолического наполнения (E').

Тип диастолического наполнения ЛЖ определялся в соответствии с рекомендациями Американской ассоциацией эхокардиографии 2016 г.: I тип — нарушение релаксации; II тип — псевдонормальный; III тип — рестриктивный [202].

Рассчитывалось давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) по формуле:  $ДЗЛА = 1,9 + 1,24 \times (VE_{МК} / e'_{МК})$  [201]. Давление в правом предсердии (ДПП) рассчитывалось по формуле:  $ДПП = 0,8 + 1,7 \times (E_{ТК} / e'_{ТК})$  [200].

Допплерография коронарного кровотока проводилась в дистальном сегменте передней нисходящей артерии и соответствующей интрамиокардиальной (перфорантной) артерии верхушки ЛЖ. Дистальный отдел передней нисходящей артерии визуализировали в модифицированной двухкамерной позиции в области верхушки, в проекции передней межжелудочковой борозды. Перфорантные артерии визуализировались непосредственно в толщине верхушечного сегмента передней стенки ЛЖ и характеризовались отсутствием систолической фазы кровотока. В режиме

импульсно-волнового доплера измерялись показатели диастолической фазы кровотока: максимальная ( $V_{\max}$  см/с), средняя ( $V_{\text{mean}}$  см/с) скорости кровотока, интеграл площади потока (FVI, см).

С учётом градиента давления регургитации на ТК определялось систолическое давление в легочной артерии. Рассчитывалась максимальная скорость регургитации на ТК ( $V_{\max} = \sqrt{p/4}$ , где  $V_{\max}$  - максимальная скорость регургитации на ТК,  $p$  - градиента давления регургитации на ТК) [111,202].

Продольная систолическая деформация (Longitudinal Strain) ЛЖ оценивалась с использованием интегрированной в ультразвуковом сканере рабочей станции ECHOPAC версии VT-08 в приложении автоматизированного создания функциональных изображений. Работа программы основана на технологии speckle-tracking (отслеживание пятна). Из апикальной позиции записывались двухмерные изображения ЛЖ в пяти, четырёх и двухкамерной проекциях в виде кинопетель с частотой 70-90 кадров в секунду, синхронизированных с ЭКГ. В автоматическом режиме рассчитывалась систолическая продольная деформация по трём проекциям ЛЖ. По результатам анализа строилась 17 сегментная модель систолической продольной деформации ЛЖ, со значениями пиковой продольной систолической деформации для каждого сегмента. Корректность проведённого автоматического анализа оценивалась по графикам продольной систолической деформации сегментов ЛЖ. В качестве показателя глобальной продольной систолической функции ЛЖ рассматривалась усреднённая глобальная пиковая систолическая деформация (GLPS AVG).

## 2.4 Статистические методы исследования

Определение необходимого объема выборки проводили согласно формуле Загса:  $n = N/(1+\lambda^2N)$ , где  $n$  – численность выборочной совокупности,  $N$  – численность генеральной совокупности,  $\lambda$  – предельно допустимая ошибка [40,51]. При количестве пролеченных больных в РКИБ в 2018 году 637 человек [3] и ошибке 10% находим, что  $n = 99$  человек.

Статистический анализ проводили в соответствии с методиками, применяемыми в медико-биологической статистике [20]. Информационный массив исследования сохранялся в таблицах “Microsoft Excel”, его обработка и построение диаграмм производились в статистических программах Statistica 12, 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  $p < 0,05$ .

### Часть 3. Результаты исследования

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

Обобщенная характеристика динамики состояния пациентов основной группы, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Обобщенная характеристика динамики состояния пациентов группы

Параметры	Лихорадочный период	Олигурический период	Полиурический период	Уровень различий группами значимости между	
	1	2	3	1-2	2-3
<b>Клинические показатели</b>					
Температура, С°	38,8[38,2;39,2]	39,0[38,5;39,0]	36,6[36,6;36,6]	<0,05	<0,001
Головные боли, %	100,0	100,0	0	<0,001	<0,001
Общая слабость, %	100,0	100,0	0	<0,001	<0,001
Боли в поясничной области, %	31,37	71,57	11,76	<0,001	<0,001
Геморрагический синдром (подкожные кровоизлияния, носовые кровотечения), %	50,98	100,0	0	<0,001	<0,001
Диффузные влажные хрипы в легких, %	30,39	55,88	0	<0,001	<0,001
Чдд, мин <sup>-1</sup>	19,0[18,0;20,0]	20,0[18,0;22,0]	17,0[16,0;17,0]	<0,001	<0,001

Чсс, мин <sup>-1</sup>	96,5[88,0;100,0]	76,0[66,0;88,0]	74,0[70,0;84,0]	<0,001	>0,05
сАД, мм рт.ст	120,0[100,0;130,0]	100,0[90,0;110,0]	120,0[120,0;130,0]	<0,001	<0,001
дАД, мм рт.ст	80,0[70,0;80,0]	60,0[60,0;70,0]	80,0[70,0;80,0]	<0,001	<0,001
Лабораторные показатели					
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,89[4,57;5,11]	4,91[4,5;5,14]	4,51[4,12;4,71]	>0,05	<0,001
Гематокрит, %	40,7[38,9;43,3]	41,85[38,8;45,1]	40,6[38,7;42,7]	<0,01	<0,05
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,8[7,4;10,54]	9,2[7,6;13,1]	8,4[7,3;9,8]	<0,05	<0,01
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	147,5[108,0;207,0]	78,0[59,0;106,0]	226,0[186,0;277,0]	<0,001	<0,001
Суточный диурез, мл/сут	1400,0[1300,0;1600,0]	600,0[450,0;800,0]	4200,0[3000,0;5300,0]	<0,001	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	104,0[88,0;144,0]	210,5[138,0;332,0]	125,0[101,0;144,0]	<0,001	<0,001
Мочевина, ммоль/л	8,52[6,08;11,8]	18,59[10,94;26,0]	8,8[6,7;10,3]	<0,001	<0,001
Протеинурия, г/л	0,0[0,0;120,0]	1698,5[1016,0;2530,0]	0,0[0,0;0,0]	<0,001	<0,001
Гематурия, >2 эритроцита в поле зрения, %	13,73	67,65	7,84	<0,001	<0,001
Лейкоцитурия, >4 лейкоцитов в поле зрения, %	9,8	54,9	8,82	<0,001	<0,001
Клетки почечного эпителия, >2 клеток почечного эпителия в	0,98	72,55	0,98	<0,001	<0,001

поле зрения, %					
----------------	--	--	--	--	--

Как следует из представленных данных, у пациентов основной группы в лихорадочный и олигурический периоды отмечались симптомы интоксикации - повышение температуры на протяжении 7,0[6,0;9,0] дней, общая слабость, головная боль, проявления интоксикации исчезали лишь к периоду полиурии. Геморрагический синдром (петехиальная сыпь, инъецированные склеры глаз) регистрировался у всех больных, но наиболее тяжелые проявления (подкожные кровоизлияния и носовые кровотечения) наблюдались только в олигурический период у 28 обследованных пациентов (27,45% случаев). Почечный синдром проявлялся болями в поясничной области, снижением диуреза длительностью 2,0[1,0;3,0] суток, протеинурией, повышением уровня креатинина и мочевины сыворотки крови, патологическим мочевым осадком. К моменту полиурии отмечено снижение частоты дискомфорта в поясничной области (больше пациенты не отмечали), увеличение диуреза, нормализация азотовыделительной функции почек и параметров мочевого осадка.

Среди включенных в исследование пациентов у 45 была среднетяжелая ГЛПС, у 57 – тяжелая. В группе больных с тяжелым течением заболевания зафиксированы осложнения: ИТШ у 13 пациентов (12,75% лиц основной группы), ОРДС у 20 пациентов (19,61%); на фоне ОРДС зарегистрирован 1 летальный исход (0,98%) [21,76]. ОПП развивалось у 92 пациентов (в 90,2% случаев); проведение гемодиализа потребовалось 3 пациентам (2,94%). Клинико-лабораторная характеристика пациентов в зависимости от степени тяжести заболевания представлена в таблице 2.

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов в зависимости от степени тяжести.

Параметры	Больные средней степени ГЛПС	Больные тяжелой ГЛПС (n=57)	Уровень значимости различия между
-----------	------------------------------	-----------------------------	-----------------------------------

	тяжести (n=45)		группами
Возраст, лет	38,0[31,0;45,0]	40,0[33,0;50,0]	>0,05
Клинические показатели			
Температура тела (макс.), °С	39,0[38,5;39,0]	39,0[38,5;39,2]	>0,05
Геморрагический синдром (+ эндотелиальные пробы, геморрагическая сыпь, носовое кровотечение), %	8,89	42,11	<0,001
Боль в поясничной области, %	68,89	73,68	>0,05
Диффузные влажные хрипы в легких, %	24,44	80,7	<0,001
Чдд, мин <sup>-1</sup>	18,0[18,0;20,0]	22,0[20,0;22,0]	<0,001
Чсс, мин <sup>-1</sup>	68,0[62,0;76,0]	80,0[74,0;92,0]	<0,001
сАД, мм рт.ст	110,0[100,0;115,0]	90,0[80,0;100,0]	<0,001
дАД, мм рт.ст	70,0[70,0;80,0]	60,0[60,0;60,0]	<0,001
Суточный диурез, мл/сут	680,0[600,0;800,0]	500,0[300,0;650,0]	<0,001
Олигурия, сут	1,0[1,0;2,0]	3,0[2,0;4,0]	<0,001
Лабораторные показатели			
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,85[4,55;5,1]	4,79[4,3;5,07]	>0,05
Гематокрит, %	42,1[40,2;44,9]	40,2[38,2;45,1]	>0,05
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,8[7,6;10,9]	9,6[7,2;14,6]	>0,05
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	83,0[65,0;115,0]	76,0[56,0;92,0]	<0,05
Протеинурия, г/л	1050,0[502,0;1960,0]	2300,0[1500,0;3132,0]	<0,001
Лейкоцитурия, > 4 в поле зрения, %	44,44	63,16	>0,05
Эритроцитурия, > 2 в поле зрения, %	53,33	78,95	<0,01
Клетки почечного эпителия, > 2 в	55,56	85,96	<0,001

поле зрения, %				
Креатинин олигурический период, мкмоль/л	в	135,0[107,0;196,0]	285,0[207,0;439,0]	<0,001
Креатинин полиурический период, мкмоль/л	в	105,0[87,0;128,0]	138,0[118,0;159,0]	<0,001
Мочевина олигурический период, ммоль/л	в	10,8[7,5;15,78]	24,19[18,1;29,74]	<0,001
Мочевина полиурический период, ммоль/л	в	7,1[5,4;9,1]	9,65[8,3;11,25]	<0,001

Данные свидетельствуют, что сравниваемые группы пациентов отличаются, главным образом, по частоте регистрации тяжелых проявлений геморрагического синдрома, тахипноэ, гемодинамических нарушений (тахикардия, гипотензия), выраженности и длительности снижения диуреза. У лиц с тяжелой формой заболевания была более выраженная тромбоцитопения, протеинурия, гиперазотемия.

В таблице 3 представлены клинико-лабораторные параметры пациентов в зависимости от тяжести развившегося ОПП.

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика больных ГЛПС в зависимости от класса ОПП (RIFLE)

Параметры	Пациенты ГЛПС без ОПП (n=10)	Пациенты с ОПП класса R (n=32)	Пациенты с ОПП класса I (n=28)	Пациенты с ОПП класса F (n=32)	Уровень значимости различия между группами		
					1-2	1-3	1-4
Клинические показатели							
Температура тела	39,0[38,7;39,0]	38,95[38,1;39,0]	38,75[38,4;39,0]	39,0[38,55;39,4]	>0,05	>0,05	>0,05



(макс.), °С							
Длительность лихорадки, дни	7,0[5,0;7,0]	6,0[5,0;8,0]	8,0[6,5;8,5]	8,0[6,5;9,0]	>0,05	>0,05	>0,05
Геморрагический синдром (кровоподтеки на коже, носовые кровотечения), %	0	25,0	28,57	37,5	>0,05	>0,05	<0,05
Боль в поясничной области, %	70,0	78,13	60,71	75,0	>0,05	>0,05	>0,05
Суточный диурез, мл/сут	755,0[600,0;900,0]	700,0[475,0;800,0]	575,0[500,0;695,0]	500,0[250,0;600,0]	>0,05	>0,05	< 0,01
Олигурия, сут	1,0[1,0;1,0]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,5;3,0]	3,0[2,0;4,0]	>0,05	< 0,01	< 0,01
Чдд, мин <sup>-1</sup>	17,0[16,0;18,0]	19,0[17,0;20,0]	19,0[18,0;20,0]	20,0[19,0;20,0]	>0,05	< 0,01	< 0,01
Чсс, мин <sup>-1</sup>	60,0[60,0;70,0]	74,0[67,0;80,0]	80,0[67,0;96,0]	80,0[69,0;90,0]	>0,05	< 0,05	< 0,05
сАД, мм рт.ст.	110,0[110,0;120,0]	106,0[100,0;110,0]	90,0[80,0;102,0]	93,5[89,0;100,0]	>0,05	< 0,01	< 0,01
дАД, мм рт.ст.	75,0[70,0;80,0]	70,0[60,0;70,0]	60,0[50,0;60,0]	60,0[60,0;70,0]	>0,05	< 0,01	>0,05
Лабораторные показатели							

Эритроциты, $10^{12}/л$	4,75[4,33;5,07]	4,83[4,59;5,11]	5,07[4,7;5,26]	4,73[4,11;5,07]	>0,05	>0,05	>0,05
Гематокрит, %	42,75[41,9;45,9]	41,7[39,85;43,95]	42,3[39,35;45,75]	39,75[37,15;45,2]	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоциты, $10^9/л$	8,8[7,1;12,9]	9,1[7,5;10,7]	8,65[7,3;11,3]	11,3[7,7;16,25]	>0,05	>0,05	>0,05
Тромбоциты, $10^9/л$	77,0[66,0;96,0]	77,5[57,0;106,5,0]	90,5[67,5;114,0]	69,0[47,0;99,0]	>0,05	>0,05	>0,05
Протеинурия, г/л	502,0[290,0;686,0]	1288,5[807,0;1955,0]	2170,0[1352,0;2734,0]	2530,0[1602,0;3254,0]	>0,05	<0,01	<0,01
Лейкоцитурия, > 4 в поле зрения, %	40,0	50,0	67,86	53,13	>0,05	>0,05	>0,05
Гематурия, > 2 в поле зрения, %	40,0	68,75	71,43	71,88	>0,05	>0,05	>0,05
Клетки почечного эпителия, > 2 в поле зрения, %	50,0	65,63	75,0	84,38	>0,05	>0,05	< 0,05
Креатинин в олигурический период мкмоль/л	101,5[95,0;110,0]	140,5[121,0;165,0]	220,5[203,0;258,0]	408,0 [336,0;575,5]	>0,05	<0,01	<0,01

Мочевина в олигурический период, мкмоль/л	6,05[5,4; 8,9]	11,8[9,53;15,6]	19,31[16,7;24,49]	28,1[22,61;42,02]	>0,05	<0,01	<0,01
Креатинин в полиурический период, мкмоль/л	88,5[80,0;93,0]	107,0[88,5;128,5]	127,5[115,0;141,0]	149,0[129,0;185,0]	>0,05	<0,01	<0,01
Мочевина в полиурический период, мкмоль/л	4,6[3,8;5,4]	8,0[6,6;9,1]	9,6[8,05;10,3]	10,2[8,3;11,9]	<0,05	<0,01	<0,01

Как свидетельствуют представленные данные, у пациентов, по мере утяжеления ОПП нарастают дыхательные (тахипноэ) и гемодинамические нарушения (тахикардия, гипотония); отличия же по частоте проявлений геморрагического синдрома и выраженности лихорадки у больных с различными классами ОПП были недостоверными. Отмечена закономерность нарастания проявлений и стойкости почечного синдрома (снижение диуреза, выраженность мочевого синдрома и гиперазотемии) по мере нарастания тяжести ОПП.

Клинический пример №1. Больной В., 27 лет. Диагноз: ГЛПС, тяжелой степени тяжести. ОПП класса F по RIFLE. ОРДС.

Больной В., 27 лет, поступил в БУЗ УР РКИБ МЗ УР на 4-й день от начала заболевания. При поступлении (01.09.2019 г.) жаловался на выраженную общую

слабость, головную боль, повышение температуры тела до 39°C, чувство ломоты в теле, наиболее выраженную в поясничной области.

Заболел остро 29.08.2019 г.: в течении дня поднялась температура до 39,0°C, появилась головная боль и ломота в теле, принимал жаропонижающие препараты (эффект незначительный). 01.09.2019 г. сам обратился в БУЗ УР РКИБ МЗ УР, госпитализирован с диагнозом ГЛПС.

Пациент живет в г. Можга, регулярно бывает в сельской местности, видел мышей в лесу, укусы клещей отрицает. Хронические заболевания отрицает; служил в армии.

Объективно при поступлении: температура тела 39,0°C, кожные покровы бледные, влажные, гиперемия лица и шеи, петехиальные элементы в местах сдавления кожи, гиперемия задней стенки глотки, энантемы мягкого неба, инъецированность склер. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались, чдд – 16 в минуту. Сатурация кислорода в крови (SpO<sub>2</sub>) – 98%. Тоны сердца ритмичные, приглушены, чсс – 72 в минуту; АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания слабоположительный с обеих сторон. Отеков нет.

В общеклиническом анализе крови от 01.09.2019 г. – лейкоциты –  $14,7 \times 10^9$ /л, эритроциты  $5,76 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 50,2%, тромбоциты -  $59 \times 10^9$ /л, СОЭ – 8 мм/ч. В анализе мочи (01.09.2019 г.): белок – отрицательно, лейкоциты – 1-2-2 в поле зрения, эритроциты 1-1-2 в поле зрения, эпителиальные клетки 0-1-1 в поле зрения; суточный диурез 1000 мл. Уровень креатинина крови 177 мкмоль/л, мочевины – 14,2 ммоль/л. При проведении эластометрии почек – жесткость составила 2,1 кПа, васкуляризация паренхимы почек оценена в 1 балл. При УЗИ органов брюшинного пространства выявлено увеличение почек (правая почка 13,3x7,5 см, левая почка 13,0x7,4 см, контуры ровные, паренхима правой почки утолщена до 35 мм, левой – 34 мм, неоднородная, чашечно-лоханочная система не расширена, по латеральной поверхности правой и левой почек выпот толщиной 4-5 мм). При серологическом исследовании антител к вирусу ГЛПС (01.09.2019 г.) получен отрицательный результат (IgM 0,1, IgG 0,1).

С 02.09.2019 г. – снижение диуреза, усилились боли в пояснице, появились боли в животе и рвота несколько раз за день, отмечалось нарушение зрения. Объективно: тоны сердца приглушены, неритмичны, ассиметричный пульс, чсс 84 в минуту, дефицит пульса 12 в минуту, АД 110/70 мм рт.ст., дыхание везикулярное ослабленное, хрипов нет, чдд 22 в минуту, лицо отечно, кровоизлияние в склеру левого глаза, живот вздут, болезнен, печень выступает из под края правой реберной дуги на 2 см. Вечером 02.09.2019 г. – переведен в отделение реанимации в связи с нарушением ритма сердца и выраженным снижением диуреза – 450 мл за сутки и нарастанием уровня креатинина 703 мкмоль/л и мочевины 34,8 ммоль/л. Нарушение азотовыделительной функции почек соответствовало критериям ОПП класса F по классификации RIFLE. В анализе крови (02.09.2019 г.): лейкоциты –  $23,6 \times 10^9$ /л, эритроциты  $4,1 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 36,8%, тромбоциты -  $32 \times 10^9$ /л, СОЭ – 9 мм/ч. В анализе мочи (02.09.2019 г.): белок 3548 мг/л, лейкоциты 1-2-0 в поле зрения, эритроциты свежие 8-16-13 в поле зрения, эритроциты измененные 1-0-2 в поле зрения. При ЭКГ от 02.07.2019 г. – фибрилляция предсердий с чсс 100-35 в минуту. За время лечения в отделении реанимации (до 11.09.2019 г.) сохранялась общая слабость, была рвота до 1 раза за сутки, боли в животе, боли в мышцах и поясничной области значительно уменьшились, суточный диурез снизился до 150 мл. При повторном серологическом исследовании (06.09.2019 г.) – диагноз ГЛПС подтвердился (IgM 12,0, IgG 17,1). Объективно (11.09.2019 г.): кожные покровы бледные, АД 130/90 мм рт.ст., чсс 68 в минуту, тоны сердца приглушены, ритмичные, дыхание жесткое везикулярное, ослаблено в нижних отделах, чдд 20 в минуту, живот вздут, чувствителен по ходу кишечника, печень выступает из под края правой реберной дуги на 1 см, симптом поколачивания положителен с обеих сторон, отечность лица, голеней, стоп, кровоизлияния в склеры глаз. В общем анализе крови (11.09.2019 г.): лейкоциты –  $13,0 \times 10^9$ /л, эритроциты  $3,4 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 29,0%, тромбоциты -  $79 \times 10^9$ /л, СОЭ – 31 мм/ч. В биохимическом анализе крови (11.09.2019 г.): креатинин 889 мкмоль/л, мочевина 30,0 ммоль/л, калий 4,4 ммоль/л, натрий 127,8 ммоль/л. Был оценен уровень NTproBNP крови,

результат – 1930,0 пг/мл. Анализ мочи (11.09.2019 г.): белок 260 мг/л, лейкоциты 0-2-3 в поле зрения, эритроциты свежие 4-10-10 в поле зрения, эритроциты измененные 1-8-10 в поле зрения. При рентгенографии органов грудной клетки (06.09.2019 г.) выявлено усиление легочного, мономорфные очаговые тени средней интенсивности с нечеткими контурами, сосуды увеличены в калибре, интерстициальный компонент в виде мелкой ячеистости, что соответствует картине ОРДС 2 степени. В связи с нарастающей азотемией, сниженным суточным диурезом, сохраняющейся интоксикацией (рвота) – пациент 11.09.2019 г. был переведен в диализное отделение Бюджетного Учреждения Здравоохранения Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики» (БУЗ УР РКБ №1 МЗ УР), где находился до 02.10.2019 г.; проведено 5 процедуры гемодиализа (интермиттирующий гемодиализ длительностью до 3 часов со скоростью перфузии крови 200-250 мл/мин). К моменту выписки из отделения состояние пациента улучшилось – жалоб активно не предъявлял. Объективно: тоны сердца приглушены, ритмичны, чсс 68 в минуту, АД 130/90 мм рт.ст., дыхание везикулярное, хрипов нет, чдд 16 в минуту, живот мягкий, безболезнен, отеков нет. В общем анализе крови (01.10.2019 г.): лейкоциты –  $10,1 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$ , гематокрит 35,0%, тромбоциты -  $278 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 28 мм/ч. В анализе мочи (01.10.2019 г.): белок – отрицательно, патологического мочевого осадка не выявлено, диурез 1600 мл/сут. В биохимическом анализе крови (01.10.2019 г.): креатинин 142 мкмоль/л, мочевины 12,4 ммоль/л. Уровень NTproBNP – 143,0 пг/мл. По данным эластометрии почек, жесткость составила 24,1 кПа; васкуляризация паренхимы почек – 3,5 балла. При ультразвуковом исследовании органов брюшинного пространства отмечается увеличение размеров почек (правая почка 12,6х6,3 см, левая почка 12,3х6,0 см, контуры ровные, паренхима правой почки утолщена до 21 мм, левой – 22 мм, неоднородная, чашечно-лоханочная система не расширена).

За время лечения пациент получал: преднизолон 60-90-120 мг и дексаметазон 4-8 мг внутривенно в течении 8 дней, растворы электролитов (калия

хлорид, кальция хлорид, натрия хлорид, калия и магния аспарагинат), этамзилат 2,0 мл внутривенно, пентоксифиллин 5,0 мл внутривенно, цефотаксим 2,0 г внутривенно, фуросемид 2,0 мл внутривенно, метоклопрамид 0,5% 2 мл внутривенно, дротаверин 2% - 4 мл внутривенно, омепразол 40 мг внутривенно, метопролол тартрат 12,5 мг внутрь при тахикардии.

Пациент выписан под наблюдение участкового терапевта с открытым листом нетрудоспособности и рекомендациями контрольного исследования анализов крови (общего и биохимического) и мочи.

В описанном клиническом случае продемонстрировано развитие ОПП класса F по классификации RIFLE [185,221,223]: наблюдалось более чем 3-х кратное увеличение уровня сывороточного креатинина и снижение мочеобразования менее 0,3 мл/кг/час в течение более 24 часов. Необходимость перевода на гемодиализ была обусловлена сохраняющейся интоксикацией, гиперазотемией и снижением диуреза. Данный клинический случай демонстрирует возможность развития тяжелой ГЛПС с выраженным нарушением азотовыделительной функции почек (ОПП класса F) [18]. Кроме того, в данном клиническом случае у пациента наблюдалось снижение жесткости и васкуляризации паренхимы почек, раньше, чем произошло диагностически-значимое повышение антител к вирусу ГЛПС, что указывает на ценность методик оценки кровоснабжения почек в диагностическом поиске при лихорадочных состояниях.

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

В таблице 4 представлена общая клинико-лабораторная характеристика больных ГЛПС в начальный период заболевания в сопоставлении с пациентами, имеющую другую инфекционную патологию: пневмония, острые респираторные заболевания, ангина, острая кишечная инфекция (группа сравнения); данные приведены на момент поступления пациентов сравниваемых групп в стационар.

Таблица 4. Клинические и лабораторные показатели больных ГЛПС (основная группа) и больных другой инфекционной патологией (группа сравнения) в момент поступления в стационар

Параметры	Пациенты основной группы – ГЛПС в лихорадочный период (n=102)	Пациенты группы сравнения (n=25)	Уровень значимости различий
Возраст	39,0[32,0;48,0]	42,0[29,0;46,0]	>0,05
Клинические показатели			
Температура тела (макс.), °С	38,8[38,2;39,2]	38,7[38,0;39,0]	>0,05
Геморрагический синдром, %	14,71	8,0	>0,05
Боль в поясничной области, %	31,37	32,0	>0,05
Чдд, мин <sup>-1</sup>	19,0[18,0;20,0]	18,5[17,0;20,0]	>0,05
Чсс, мин <sup>-1</sup>	96,5[88,0;100,0]	94,0[92,0;96,0]	>0,05
сАД, мм рт.ст	120,0[100,0;130,0]	120,0[110,0;120,0]	>0,05
дАД, мм рт.ст	80,0[70,0;80,0]	70,0[70,0;80,0]	>0,05
Суточный диурез, мл/сут	1400,0[1300,0;1600,0]	1700,0[1400,0;1900,0]	<0,01
Лабораторные показатели			
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,89[4,57;5,11]	4,79[4,61;4,96]	>0,05



Гематокрит, %	40,7[38,9;43,3]	39,6[38,5;40,8]	>0,05
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,8[7,4;10,54]	8,7[8,4;9,1]	>0,05
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	147,5[108,0;207,0]	254,0[231,0;289,0]	<0,001
Протеинурия, мг/л	0,0[0,0;120,0]	0,0[0,0;90,0]	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	104,0[88,0;144,0]	88,0[81,0;95,0]	<0,001
Мочевина, ммоль/л	8,52[6,08;11,8]	7,6[6,8;8,0]	<0,05

Как видно из представленных данных клиническая картина дебюта заболевания пациентов основной группы и группы сравнения не различалась по большинству параметров: регистрировалась схожая температурная реакция и гемодинамические изменения, достоверно не отличались проявления геморрагического синдрома (инъецированность склер глаз, петехиальная сыпь) и частота болей в поясничной области; у пациентов сравниваемых групп не было выраженной протеинурии. Уровни суточного диуреза, тромбоцитов, креатинина и мочевины крови в начальный период ГЛПС не выходили за пределы нормы у большинства пациентов.

Пациентам были проведены эластометрия почек и ультразвуковая доплерография сосудов почек.

Значения параметров жесткости и васкуляризации почек в начальном периоде заболевания у пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 5.

Таблица 5. Показатели жесткости и степени васкуляризации паренхимы почек у обследованных пациентов в дебюте заболевания

Параметры	Контрольная группа (n=19)	ГЛПС – 4-5 день болезни и	ГЛПС – 15-17 день болезни и	Группа сравнения – 4-5 день	Уровень значимости различия между группами
-----------	---------------------------	---------------------------	-----------------------------	-----------------------------	--

		(n=102)	(полиурический период) (n=101)	болезни (n=25)				
	1	2	3	4	1-2	1-3	2-3	2-4
Значение жесткости, 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 представленных данных лихорадочный период ГЛПС характеризуется выраженным снижением кровенаполнения и жесткости паренхимы почек относительно контрольных значений. В лихорадочный период происходит снижение жесткости и васкуляризации паренхимы почек в отличие от показателей больных другой, схожей с ГЛПС, инфекционной патологией. Особо отметим, что снижение жесткости и васкуляризации почек у больных ГЛПС происходило до появления специфических антител в сыворотке крови. К полиурическому периоду значения жесткости и васкуляризации паренхимы почек больных ГЛПС не достигали уровня контрольной группы.

Установлена прямая высокой силы корреляция жесткости паренхимы почек с показателями их васкуляризации в лихорадочный период ( $r_s=0,839$ ;  $p<0,001$ ) и прямая умеренной силы корреляция в полиурический период ( $r_s=0,587$ ;  $p<0,001$ ) – диаграммы рассеяния представлены на рисунках 1 и 2.

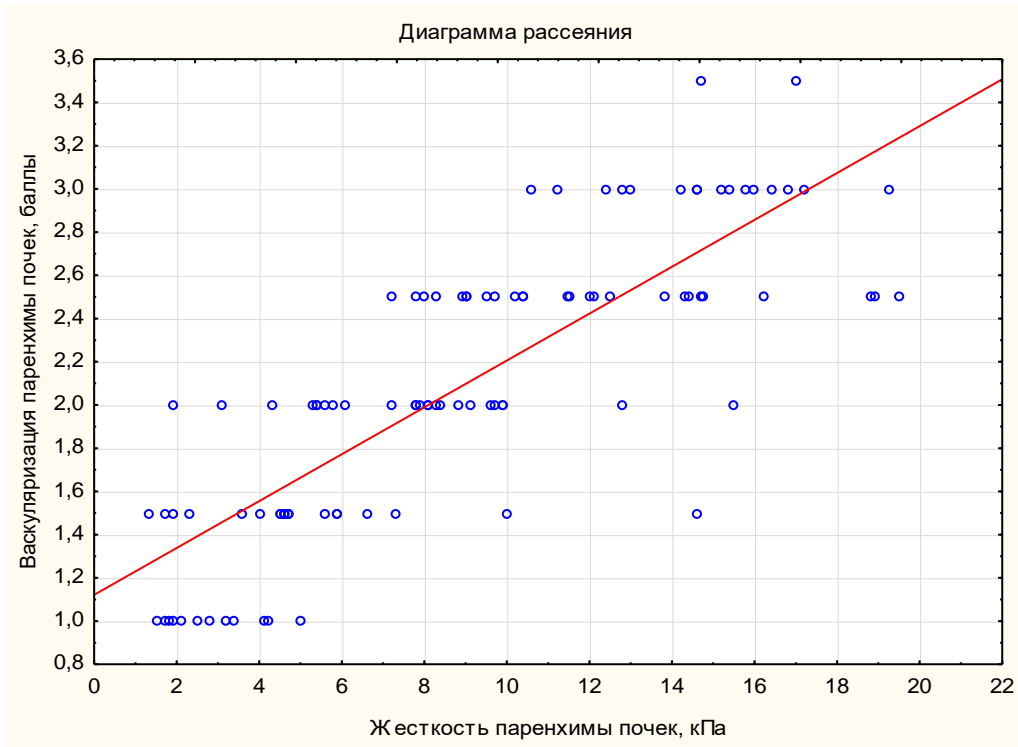


Рисунок 1. Диаграмма рассеяния показателей жесткости паренхимы почек и васкуляризации в лихорадочный период

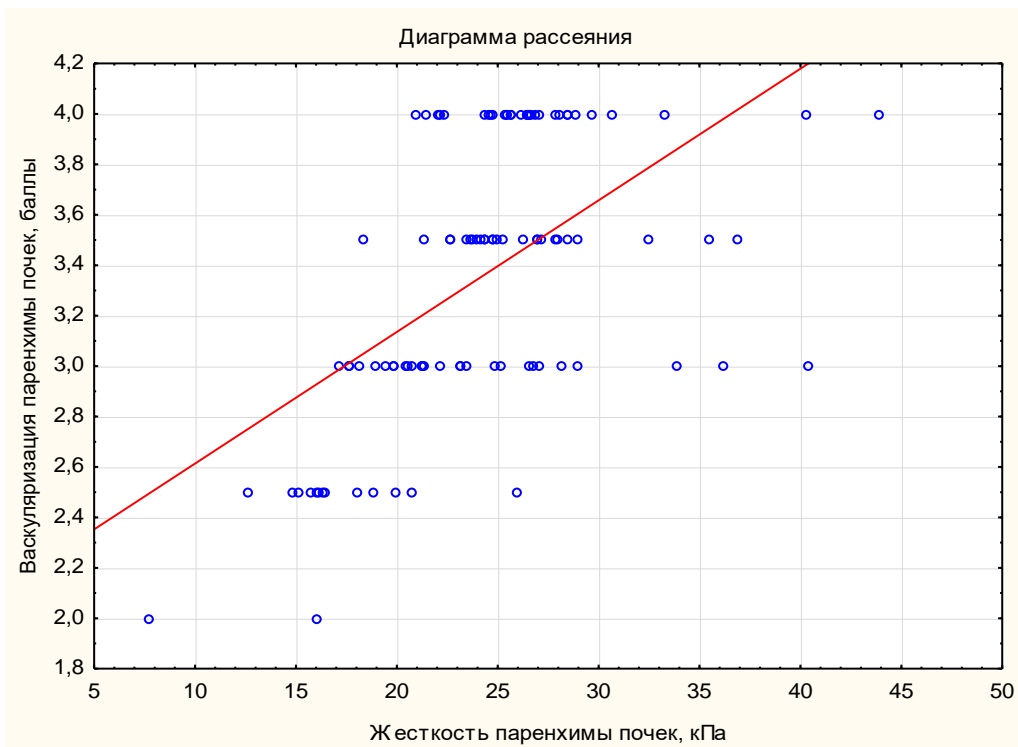


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния показателей жесткости паренхимы почек и васкуляризации в полиурический период

В таблице 6 представлены результаты исследования жесткости и васкуляризации паренхимы почек в зависимости от степени тяжести ГЛПС.

Таблица 6. Жесткость и васкуляризация паренхимы почек в зависимости от степени тяжести заболевания.

Параметры	Пациенты ГЛПС средней степени тяжести (n=45)	Пациенты ГЛПС тяжелой степени тяжести (n=57)	Уровень значимости различия между группами
Значение жесткости паренхимы правой почки в лихорадочный период, кПа	12,8[9,7;15,4]	5,0[3,4;7,8]	<0,001
Степень васкуляризации паренхимы правой почки в лихорадочный период, баллы	2,5[2,5;3,0]	1,5[1,5;2,0]	<0,001
Значение жесткости паренхимы правой почки в полиурический период, кПа	25,6[23,4;27,8]	23,1[19,15;26,45]	<0,01
Степень васкуляризации паренхимы правой почки в полиурический период, баллы	3,5[3,0;4,0]	3,0[3,0;3,5]	<0,01

В ходе исследования было установлено, что при тяжелой ГЛПС параметры эластометрии и доплерографии почечных артерий ниже, в сравнении с показателями при средней степени тяжести заболевания, причем, как в дебюте заболевания, так и в период полиурии.



	(n=10)	класса R (n=32)	класса I (n=28)	класса F (n=32)	различия между группами		
	1	2	3	4	1-2	1-3	1-4
Значение жесткости паренхимы почки в лихорадочный период, кПа	15,3[14,7;16,8]	12,6[9,25;15,13]	8,35[4,6;9,8]	4,65[3,7;6,25]	>0,05	<0,01	<0,01
Степень васкуляризации паренхимы почки в лихорадочный период, баллы	3,0[3,0;3,0]	2,5[2,5;3,0]	2,0[1,5;2,5]	1,5[1,0;2,0]	>0,05	<0,01	<0,01
Значение жесткости паренхимы почки в полиурический период, кПа	26,05[25,3;27,1]	25,15[22,45;28,23]	26,0[21,1;28,15]	21,3[18,1;24,1]	>0,05	>0,05	<0,05
Степень васкуляризации паренхимы почки в	4,0[3,5;4,0]	3,5[3,0;4,0]	3,5[3,0;4,0]	3,0[3,0;3,5]	>0,05	>0,05	<0,05

полиури ческий период, баллы							
---------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

В ходе исследования продемонстрировано, что у пациентов с тяжелым классом ОПП (I и F) уже в дебюте заболевания (лихорадочный период) регистрируются более низкие значения жесткости почечной паренхимы, по сравнению с параметрами лиц без ОПП. Схожая закономерность зафиксирована и при анализе показателей ультразвуковой доплерографии почечных сосудов.

В полиурический период наиболее низкие показатели жесткости и васкуляризации паренхимы почек регистрировались у лиц, перенесших ОПП F класса.

В таблице 8 представлены результаты исследования жесткости и васкуляризации паренхимы почек (правой и левой) у пациентов основной группы.

Таблица 8. Показатели жесткости и степени васкуляризации паренхимы правой и левой почек у в лихорадочный и полиурический периоды у больных ГЛПС

Параметры	Показатели правой почки (n=102)	Показатели левой почки (n=102)	Уровень значимости различия
Жесткость паренхимы почек в лихорадочный период, кПа	8,35[4,7;12,8]	9,3[6,1;14,6]	>0,05
Васкуляризация паренхимы почек в лихорадочный период, баллы	2,0[1,5;2,5]	2,0[2,0;2,5]	>0,05
Жесткость паренхимы почек в полиурический период, кПа	24,6[20,7;27,0]	24,1[20,3;27,4]	>0,05
Васкуляризация паренхимы почек	3,5[3,0;4,0]	3,0[3,0;3,5]	>0,05

в полиурический период, баллы			
-------------------------------	--	--	--

Поскольку изменение кровоснабжения и жесткости паренхимы почек у больных ГЛПС происходят симметрично, при проведении анализа ограничили сопоставлением у включенных в исследование пациентов (основная группа, группы сравнения и контроля) параметров только одной (правой) почки; по литературным данным правая почка более доступна для исследования [217,233].

Клинический пример №2. Больной К., 21 год. Диагноз: ГЛПС тяжелой степени. ОПП класса I по RIFLE. Внебольничная правосторонняя нижнедолевая S8+9 пневмония, тяжелая. Двухсторонний экссудативный плеврит. ДН I степени.

Больной К., 21 год, поступил в БУЗ УР РКИБ МЗ УР на 3 день от начала заболевания. При поступлении (02.11.2019 г.) жаловался на выраженную общую слабость, головную боль, повышение температуры тела до 39,8°C, чувство ломоты во всем теле, боли в животе, кашель с влажной мокротой.

Заболел остро 31.10.2019 г.: в течении дня поднялась температура тела до 37,5°C, появилась головная боль и ломота во всем теле, с вечера – боли в животе, принимал жаропонижающие препараты с незначительным положительным эффектом, ночью появился кашель. 01.09.2019 г. – состояние без динамики. 02.09.2019 г. вызвал бригаду СМП, доставлен в дежурную хирургию БУЗ УР ГКБ №6 МЗ УР с подозрением на острый живот, острый гастроэнтерит, после осмотра хирурга – исключена хирургическая патология и пациент перенаправлен в БУЗ УР РКИБ МЗ УР с диагнозом «острый гастроэнтерит, инфекционной этиологии».

Пациент живет в г. Ижевск, в сельской местности с начала осени не был. Хронические заболевания отрицает.

Объективно при поступлении: температура тела 39,8°C, кожные покровы бледные, влажные, гиперемия задней стенки глотки, энантемы мягкого неба, инъецированность склер. В легких дыхание жесткое везикулярное, сухие хрипы в



нижних отделах справа, частота дыхательных движений – 22 в минуту. Сатурация кислорода в крови ( $SpO_2$ ) – 95%. Тоны сердца ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений – 110 в минуту; АД 110/70 мм рт. ст. (ранее АД было на таком же уровне). Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Симптом поколачивания слабopоложительный с обеих сторон. Лицо пастозное.

В общеклиническом анализе крови от 02.11.2019 г. – лейкоциты –  $16,6 \times 10^9$ /л, эритроциты  $4,67 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 42,3%, тромбоциты -  $122 \times 10^9$ /л, СОЭ – 5 мм/ч. В анализе мочи (02.09.2019 г.): белок – отрицательно, лейкоциты – 1-2-2 в поле зрения, диурез 1100 мл. В биохимическом анализе крови (02.09.2019 г.): креатинин 112 мкмоль/л, мочеви́на 7,8 ммоль/л. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (02.11.2019 г.): участок затенения с четкими контурами в нижней доле S8+9 правого легкого, левый боковой и правый задний синусы облитерированы, что соответствует правосторонней нижнедолевой S8+9 пневмонии, двухстороннему экссудативному плевриту. При проведении эластометрии почек (03.11.2019 г.) – жесткость составила 3,4 кПа, при исследовании васкуляризации паренхимы почек – васкуляризация оценена в 1 балл (рисунки 3 и 4). Возникло предположение о ГЛПС. При УЗИ органов брюшинного пространства (03.11.2019 г.) определялось увеличение размеров почек (размеры правой почки 13,4x6,8 см, левой – 13,5x7,3 см), контуры ровные, паренхима утолщена (толщина паренхимы правой почки 32 мм, левой 33 мм), неоднородна, чашечно-лоханочная система не расширена.

Диагноз ГЛПС был подтвержден серологически (05.11.19 г.) IgM 14,0, IgG 14,0. С 06.11.2019 г. – снижение диуреза, появились боли в пояснице, боли в животе уменьшились. Объективно: тоны сердца приглушены, ритмичны, чсс 100 в минуту, АД 100/60 мм рт.ст., дыхание везикулярное ослабленное в нижних отделах справа, здесь же – влажные хрипы, чдд 22 в минуту, лицо отечно, живот умеренно вздут, болезнен. По данным При ЭКГ от 07.11.2019 г. – ритм синусовый с чсс 70 в минуту. В общеклиническом анализе крови от 02.11.2019 г. – лейкоциты –  $18,7 \times 10^9$ /л, эритроциты  $6,49 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 54,9%, тромбоциты -  $37 \times 10^9$ /л, СОЭ – 1 мм/ч. В анализе мочи (06.09.2019 г.): белок – 1205 г/л,

лейкоциты – 1-3-4 в поле зрения, эритроциты 0-0-1 в поле зрения, эпителиальные клетки 0-3-3 в поле зрения, диурез 800 мл. В биохимическом анализе крови (06.09.2019 г.): креатинин 191 мкмоль/л, мочевины 10,2 ммоль/л. Нарушение азотовыделительной функции почек соответствовало критериям ОПП класса I по классификации RIFLE. Уровень NTproBNP составил 117,8 пг/мл. Пациент был переведен в отделение реанимации в связи с выраженной гемоконцентрацией (06-08.11.2019 г.).

В полиурический период (с 08.11.2019 г.) состояние стабилизировалось, к 14.11.2019 г. (момент выписки из стационара) – жалоб активно не предъявлял, объективно – кожные покровы бледные, дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту, тоны сердца ритмичные, ЧСС 64 в минуту, АД 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий безболезненный. Отеков нет. В общеклиническом анализе крови от 13.11.2019 г. – лейкоциты –  $8,6 \times 10^9$ /л, эритроциты  $5,18 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 47,8%, тромбоциты -  $223 \times 10^9$ /л, СОЭ – 16 мм/ч. В анализе мочи от 13.09.2019 г. патологических изменений нет. В биохимическом анализе крови (13.09.2019 г.): креатинин 106 мкмоль/л, мочевины 6,6 ммоль/л. Уровень NTproBNP при выписке составил 108,0 пг/мл. При контрольной рентгенографии органов грудной клетки (13.11.2019 г.) – участков затенения не определяется, синусы свободны. По данным ультразвукового исследования почек (13.11.2019 г.) – диффузные изменения обеих почек. Эластометрия почек (14.11.2019 г.): жесткость паренхимы 21,3 кПа; васкуляризация паренхимы – 3,0 балла (рисунки 3, 4). При УЗИ органов брюшинного пространства (14.11.2019 г.) определялось увеличение размеров почек (размеры правой почки 12,1х6,6 см, левой – 12,4х6,1 см), контуры ровные, паренхима утолщена (толщина паренхимы правой почки 21 мм, левой 23 мм), неоднородна, чашечно-лоханочная система не расширена.

За время лечения пациент получал: преднизолон 90-180 мг внутривенно, дексаметазон 8-12 мг внутривенно 3 дня, растворы электролитов (калия хлорид, кальция хлорид, натрия хлорид, калия и магния аспарагинат), этамзилат 2,0 мл внутривенно, пентоксифиллин 5,0 мл внутривенно, цефоперазон-сульбактам 2,0 г. 2 раза в день внутривенно, ванкомицин 1,0 г. 2 раза в день внутривенно,

кларитромицин 0,5 мг г 2 раза в день внутрь, дротаверин 2% - 4 мл внутривенно, омепразол 40 мг внутривенно.

Пациент выписан под наблюдение у участкового терапевта с открытым листом нетрудоспособности и рекомендациями контрольного исследования анализов крови (общего и биохимического) и мочи.

В описанном клиническом примере продемонстрирована возможность методов оценки кровоснабжения почек (жесткость и васкуляризация паренхимы почек) в проведении дифференциальной диагностики ГЛПС с другими заболеваниями, и протекающими с синдромом лихорадки. Пациент в лихорадочный период ГЛПС предъявлял жалобы на боли в животе, чем была обусловлена необходимость исключения синдром «острого живота». Жалобы на кашель и одышку позволяли предполагать развитие пневмонии, что было подтверждено рентгенологически в дальнейшем. Выраженные же изменения, зарегистрированные при проведении эластометрии почек и ультразвуковой доплерография сосудов почек позволили заподозрить ГЛПС (на фоне пневмонии) еще до проведения исследования на специфические антитела. Кроме того, продемонстрирована динамика параметров кровоснабжения почек: уже начиная с лихорадочного периода ГЛПС происходит снижение жесткости и васкуляризации паренхимы почек; в полиурический период – значения показателей возвращаются к норме.

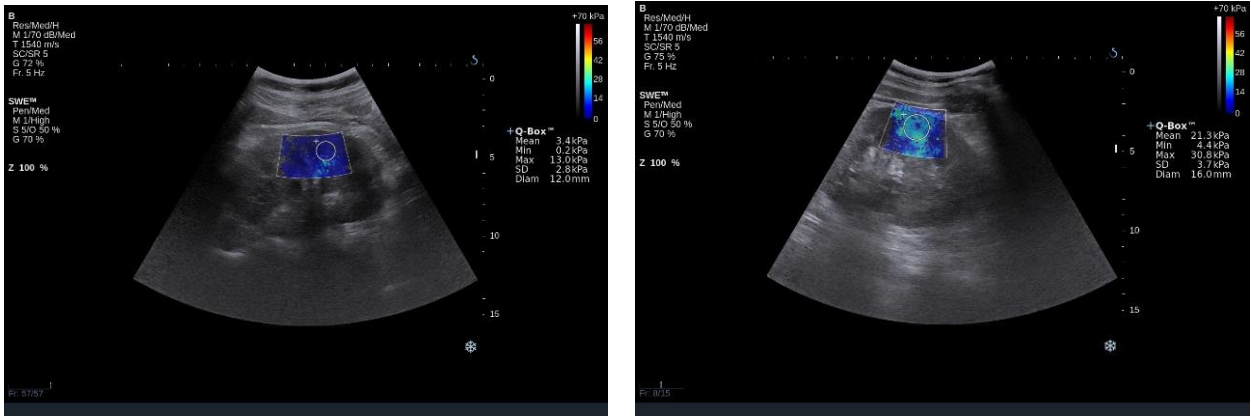


Рисунок 3. Больной К, ГЛПС, тяжелое течение. Ультразвуковая картина исследования жесткости паренхимы правой почки. Средний показатель жесткости на 4 день (лихорадочный период болезни (слева) составил 3,4 кПа, на 15 день (период полиурии) болезни (справа) – 21,3 кПа.

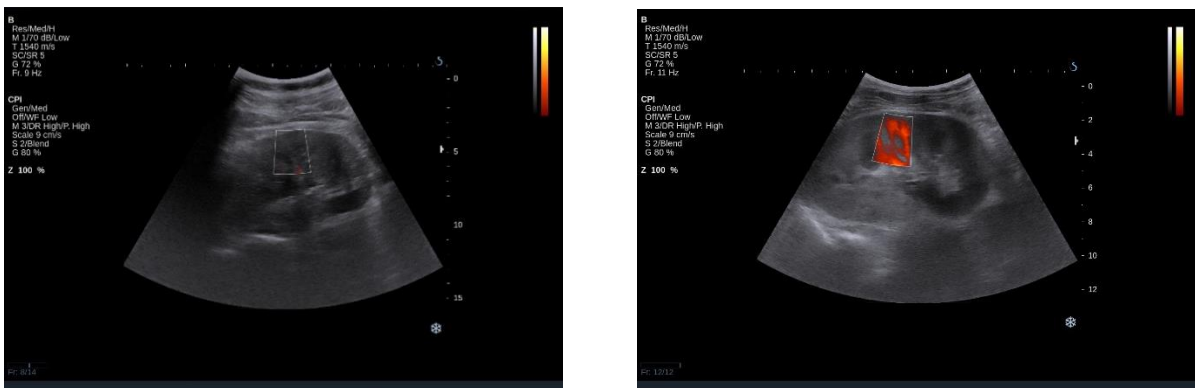


Рисунок 4. Больной К, ГЛПС, тяжелое течение. Цветное доплеровское картирование паренхимы правой почки, 4 день (лихорадочный период болезни (слева) – величина кровенаполнения составляет 1 балл, 15 день (период полиурии) болезни (справа) – величина кровенаполнения 3 балла.

### 3.3 Динамика парциального давления кислорода и углекислого газа в моче у больных ГЛПС при развитии острого повреждения почек

Больные ГЛПС, включенные в данный раздел исследования, часть госпитального периода наблюдались в отделении реанимации. Показаниями к переводу в отделение реанимации были: ОРДС, ИТШ I-II стадий, ОПП, у 50,0% пациентов соответствовавшее классу I, и у 50,0% - классу F; всем пациентам при переводе в отделение реанимации устанавливался мочевого катетер.

В таблице 9 представлены результаты определения парциального давления кислорода и углекислого газа в моче у больных ГЛПС в период нахождения в отделении реанимации, в совокупности с рядом других клинико-лабораторных параметров.

Таблица 9. Парциальное давление кислорода и углекислого газа мочи у больных ГЛПС с ОПП классов I и F, в совокупности с другими клинико-функциональными параметрами

Параметры	Контрольная группа (n=10)	Олигурический период (перевод в отделение реанимации) (n=14)	Увеличение диуреза (удаления мочевого катетера) (n=14)	Уровень значимости различия		
				1-2	1-3	2-3
Клинические показатели						
Чдд, мин <sup>-1</sup>	16,0[16,0; 16,0]	22,0[22,0; 24,0]	18,5[18,0; 19,0]	<0,001	<0,001	<0,01
Чсс, мин <sup>-1</sup>	72,0[70,0; 74,0]	99,0[92,0; 114,0]	72,0[66,0; 84,0]	<0,001	>0,05	<0,01
сАД, мм рт.ст.	130,0[128,0; 136,0]	90,0[80,0; 95,0]	132,0[130,0; 145,0]	<0,001	>0,05	<0,01
дАД, мм рт.ст.	80,0[76,0; 80,0]	60,0[50,0; 60,0]	81,0[80,0; 92,0]	<0,001	>0,05	<0,01

Лабораторны показатели						
Креатинин, мкмоль/л	86,5[84,0;96,0]	263,5[198,0;452,0]	176,5[136,0;285,0]	<0,001	<0,001	<0,01
Мочевина, ммоль/л	6,25[6,0;6,5]	22,0[16,9;33,1]	15,95[10,1;30,1]	<0,001	<0,001	<0,01
Протеинурия, г/л	0,0[0,0;0,0]	1810,0[1132,0;3188,0]	311,0[191,0;530,0]	<0,001	<0,001	<0,01
Суточный диурез, мл/сут	1650,0[1500,0;1800,0]	455,0[300,0;550,0]	1145,0[950,0;1250,0]	<0,001	<0,001	<0,001
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

Направленное исследование парциального давления газов мочи показало, что олигурический период ГЛПС характеризуется значимым снижением мочевого содержания кислорода относительно показателей практически здоровых лиц. В ходе проведения интенсивной терапии состояние пациентов стабилизировалось (уменьшение гемоконцентрации, нормализация центральной гемодинамики, улучшение состояния почек). Положительная динамика состояния пациентов сопровождалась достоверным увеличением мочевого содержания кислорода, не достигающим, однако, уровня здоровых лиц. Кроме того, проведенное впервые при данном заболевании исследование парциального давления углекислого газа мочи продемонстрировало значимое повышение данного параметра в

олигурический период ГЛПС и его нормализация на фоне увеличения диуреза. Зафиксированы обратные корреляции параметров парциального давления кислорода и углекислого газа в моче, как в олигурический период ГЛПС, при поступлении в отделение реанимации, ( $r_s=-0,845$ ;  $p<0,001$ ), так и при увеличении диуреза ( $r_s=-0,594$ ;  $p<0,05$ ).

В периоде олигурии установлена обратная корреляция показателей парциального давления кислорода в моче с уровнем креатинина ( $r_s=-0,772$ ,  $p<0,01$ ) и мочевины ( $r_s=-0,777$ ,  $p<0,01$ ), а также прямая – с суточным диурезом ( $r_s=0,853$ ,  $p<0,001$ ). Кроме того, параметры парциального давления кислорода мочи при поступлении в отделение реанимации коррелировали с уровнем креатинина и мочевины, как в период восстановления диуреза ( $r_s=-0,777$ ,  $p<0,01$  и  $r_s=-0,626$ ,  $p<0,05$  соответственно), так и в полиурический период заболевания ( $r_s=-0,698$ ,  $p<0,01$  и  $r_s=-0,578$ ,  $p<0,05$  соответственно).

При повторном исследовании (улучшение состояния пациентов) уровень парциального давления кислорода в моче коррелировал с суточным диурезом ( $r_s=0,638$ ,  $p<0,05$ ), при этом, его достоверных корреляций с параметрами азотовыделительной функции почек не зарегистрировано.

Уровень углекислого газа в моче при поступлении пациентов в отделение реанимации коррелировал с креатинином ( $r_s=0,685$ ,  $p<0,01$ ), мочевиной ( $r_s=0,647$ ,  $p<0,05$ ) и с суточным диурезом ( $r_s=-0,863$ ,  $p<0,001$ ); кроме того, параметры первого определения парциального давления углекислого газа в моче коррелировали с уровнем креатинина в период восстановления диуреза ( $r_s=0,647$ ,  $p<0,05$ ), а также – с креатинином ( $r_s=0,536$ ,  $p<0,05$ ) и мочевиной ( $r_s=0,665$ ,  $p<0,01$ ) крови в полиурический период.

В период восстановления диуреза уровень парциального давления углекислого газа в моче отрицательно коррелировали с суточным диурезом ( $r_s=-0,656$ ,  $p<0,05$ ); корреляции с параметрами азотовыделительной функции почек зарегистрировано не было.

Проанализированы корреляции параметров жесткости и васкуляризации паренхимы почек больных ГЛПС в лихорадочный период с показателями парциального давления кислорода и углекислого газа в моче в момент поступления пациентов в отделение реанимации (олигурический период); зафиксированы корреляции жесткости паренхимы с уровнями парциального давления кислорода ( $r_s=0,663$ ,  $p<0,05$ ) и углекислого газа ( $r_s=-0,794$ ,  $p<0,01$ ); кроме того, жесткость паренхимы почек в лихорадочный период заболевания коррелировала с уровнем креатинина ( $r_s=-0,664$ ,  $p<0,05$ ), мочевины ( $r_s=-0,638$ ,  $p<0,05$ ), суточным диурезом ( $r_s=0,634$ ,  $p<0,05$ ), оцененными в момент поступления пациентов в реанимацию, а также, с креатинином ( $r_s=-0,802$ ,  $p<0,01$ ) и мочевиной ( $r_s=-0,779$ ,  $p<0,01$ ) крови в полиурический период. Параметры васкуляризации паренхимы почек, оцененные в лихорадочный период ГЛПС, коррелировали с парциальным давлением кислорода ( $r_s=0,601$ ,  $p<0,05$ ) и углекислого газа ( $r_s=-0,754$ ,  $p<0,01$ ) в моче в момент поступления пациентов в отделение реанимации. Кроме того, зафиксированы корреляции васкуляризации паренхимы почек в лихорадочный период с уровнем креатинина ( $r_s=-0,725$ ,  $p<0,01$ ), мочевины ( $r_s=-0,589$ ,  $p<0,05$ ), суточным диурезом ( $r_s=0,661$ ,  $p<0,05$ ), оцененными в момент поступления пациентов в отделение реанимации, а также – с уровнем креатинина ( $r_s=-0,579$ ,  $p<0,05$ ) и мочевины ( $r_s=-0,716$ ,  $p<0,01$ ) в полиурический период.



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

У пациентов основной группы в динамике наблюдения регистрировались симптомы, в той или иной степени свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс системы кровообращения.

Артериальная гипотензия (САД 90 мм рт. ст. и менее) в олигурическом периоде заболевания фиксировалась у 37,25% пациентов. С развитием полиурии отмечена нормализация гемодинамики, а у 21,57% пациентов – тенденция к артериальной гипертензии. Кроме того, в олигурический период у пациентов основной группы при аускультации выявлялись диффузные влажные хрипы в нижних отделах легких; к периоду полиурии указанные нарушения не регистрировались. В олигурический период у 21,57% пациентов отмечалась глухость I тона сердца, в полиурический период глухости I тона не отмечалось.

Одышка отмечалась у 42,16% пациентов в олигурический период заболевания, в полиурический период одышки не наблюдалось.

В олигурический период заболевания у 16,67% пациентов при проведении ЭКГ зафиксированы наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, пароксизмальная фибрилляция предсердий. Рентгенологические признаки ОРДС в разгар заболевания фиксировались у 19,61% пациентов, у 8,82% рентгенологические изменения в легких соответствовали пневмонии. К периоду полиурии аритмий, по данным ЭКГ, а также патологических изменений при проведении рентгенографии органов грудной клетки не регистрировалось.

Особое внимание в исследовании было уделено оценке динамики сывороточного уровня NTproBNP. Олигурический период ГЛПС характеризовался значительным повышением содержания NTproBNP в крови – до 316,25[198,5;542,0] пг/мл, а к периоду полиурии происходило его закономерное снижение – до 65,2[33,0;132,1] пг/мл ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что уровень

NTproBNP у здоровых лиц (контрольная группа) составил 20,11[16,72;29,17] пг/мл, что было ниже, чем у больных ГЛПС как в олигурический ( $p<0,001$ ), так и в полиурический ( $p<0,001$ ) периоды.

Значение сывороточных уровней NTproBNP в зависимости от тяжести ГЛПС (в динамике наблюдения) представлены в таблице 10.

Таблица 10. Сывороточная концентрация NTproBNP в зависимости от степени тяжести ГЛПС

Параметры	Контрольная группа (n=19)	Больные ГЛПС средней степени тяжести (n=45)	Больные ГЛПС тяжелой степени тяжести (n=57)	Уровень значимости различия показателей между группами		
				1-2	1-3	2-3
NTproBNP в олигурический период, пг/мл	20,11[16,72;29,17]	218,4[125,4;318,2]	372,6[311,0;1026,0]	<0,001	<0,001	<0,001
NTproBNP в полиурический период, пг/мл	20,11[16,72;29,17]	38,1[27,1;104,0]	88,15[47,7;144,0]	<0,001	<0,001	<0,001

Уровень NTproBNP у больных как среднетяжелой, так и тяжелой ГЛПС в олигурический период был значительно выше такового в контрольной группе. Установлено, что повышение NTproBNP при тяжелой ГЛПС было более выражено, чем при среднетяжелом заболевании. У 64 пациентов (62,75% случаев) в олигурический период уровень NTproBNP превышал значение 300 пг/мл, что может рассматриваться в качестве маркера развития острой сердечной

недостаточности [64]; при этом, на фоне тяжелой ГЛПС значение NTproBNP выше 300 пг/мл в олигурический период регистрировалось у 46 пациентов (80,7%), а при ГЛПС средней степени тяжести – у 18 (40,0%) ( $p < 0,0001$ ).

Наиболее выраженное повышение уровня NTproBNP было зарегистрировано при ОРДС и составило 1119,0[419,45;1959,5] пг/мл, что было достоверно больше, чем при тяжести неосложненной тяжелой степени тяжести 316,05[277,15;368,95] пг/мл ( $p < 0,001$ ) и тяжелой степени, осложненной ИТШ 542,0[316,0;674,6] пг/мл ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что уровень NTproBNP в олигурический период у больных с тяжелой неосложненной, тяжелой, осложненной ИТШ, тяжелой, осложненной ОРДС формами ГЛПС был выше, чем у больных средней степени тяжести ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  соответственно).

В период полиурии содержание NTproBNP в крови у больных тяжелой ГЛПС достоверно превышало значение пациентов со среднетяжелым течением заболевания. Следует отметить, что ни при средней, ни при тяжелой степени тяжести ГЛПС показатели NTproBNP не достигали уровня пациентов контрольной группы ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно).

В полиурический период, несмотря на положительную динамику, уровень NTproBNP в группе пациентов тяжелой неосложненной ГЛПС составил 76,25[41,05;107,9] пг/мл ( $p < 0,001$ ), при ГЛПС, осложненной ИТШ – 102,5[65,2;183,6] пг/мл ( $p < 0,01$ ), при заболевании, осложненном ОРДС – 104,2[41,5;249,1] пг/мл ( $p < 0,001$ ); в этих группах уровень исследуемого параметра, по-прежнему, значительно превышал показатель здоровых ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем, следует отметить, что уровень NTproBNP в полиурический период у больных с тяжелой неосложненной формой ГЛПС не отличался от уровня NTproBNP больных средней степени тяжести ( $p > 0,05$ ), а при тяжелой, осложненной ИТШ и тяжелой, осложненной ОРДС формах ГЛПС был выше, чем у больных средней степени тяжести ( $p < 0,01$  и  $p < 0,01$  соответственно).

В период олигурии сывороточный уровень NTproBNP больных ГЛПС коррелировал с суточным диурезом ( $r_s=-0,454$ ,  $p<0,001$ ), длительностью олигурии ( $r_s=0,456$ ,  $p<0,001$ ), систолическим ( $r_s=-0,516$ ,  $p<0,001$ ) и диастолическим ( $r_s=-0,351$ ,  $p<0,001$ ) АД, уровнем протеинурии ( $r_s=0,377$ ,  $p<0,001$ ), концентрацией креатинина ( $r_s=0,662$ ,  $p<0,001$ ) и мочевины ( $r_s=0,541$ ,  $p<0,001$ ) крови.

Сывороточные уровни NTproBNP у больных ГЛПС в зависимости от глубины почечного повреждения представлены в таблице 11.

Таблица 11. Сывороточный уровень NTproBNP в зависимости от класса ОПП

Параметры	Контрольная группа (n=19)	Пациенты без ОПП (n=10)	Пациенты с ОПП класса R (n=32)	Пациенты с ОПП класса I (n=28)	Пациенты с ОПП класса F (n=32)	Уровень значимости различия между группами			
						1-2	1-3	1-4	1-5
NTproBNP в олигурический период, пг/мл	20,11[16,72; 29,17]	118,7[104,1; 249,5]	199,15[148,65; 312,45]	325,8[309,85; 381,05]	530,65[335,3; 1228,0]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
NTproBNP в полиурический период, пг/мл	20,11[16,72; 29,17]	31,95[22,8; 53,0]	36,4[25,85; 116,8]	80,45[46,4; 140,2]	91,5[50,0; 183,6]	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001

Уровень NTproBNP у больных ГЛПС в олигурический и полиурический периоды был выше чем в контрольной группе не зависимо от класса ОПП.

Как следует из представленных данных, уровень NTproBNP в олигурический период у больных ГЛПС с ОПП классов I и F был достоверно выше, чем у пациентов без ОПП ( $p < 0,01$  и  $p < 0,01$  соответственно), а также лиц с ОПП класса R ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно). В полиурический период, не смотря на положительную динамику, значение NTproBNP у перенесших ОПП классов I и F было выше такового у пациентов без ОПП ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно), а также определялся более высокий уровень NTproBNP у больных перенесших ОПП класса F относительно больных, перенесших ОПП класса R ( $p < 0,01$ ).

Было зафиксировано наиболее выраженное повышение уровня NTproBNP в олигурический период при развитии ОПП класса F относительно пациентов с ОПП классов R, I или без ОПП, составившее 285,05[171,4;328,5] пг/мл ( $p < 0,001$ ). Уровень показателя NTproBNP в полиурический период у больных, перенесших ОПП класса F был выше, чем у пациентов, перенесших ОПП классов R, I или без ОПП с уровнем NTproBNP 51,55[31,8;127,7] пг/мл ( $p < 0,01$ ).

Были установлены корреляции жесткости и васкуляризации паренхимы почек в лихорадочный период с уровнем NTproBNP в олигурический ( $r_s = -0,592$ ,  $p < 0,001$  и  $r_s = -0,563$ ,  $p < 0,001$  соответственно) и полиурический ( $r_s = -0,336$ ,  $p < 0,01$  и  $r_s = -0,384$ ,  $p < 0,001$  соответственно) периоды. Кроме того, показатели жесткости и васкуляризации почек коррелировали с уровнем NTproBNP в полиурический период ( $r_s = -0,326$ ,  $p < 0,01$  и  $r_s = -0,266$ ,  $p < 0,01$  соответственно).

Особое внимание было уделено группе пациентов, наблюдавшихся в отделении реанимации. При поступлении в реанимацию сывороточный уровень NTproBNP составлял 822,65[372,6;1160,0] пг/мл, при восстановлении диуреза – 227,3[151,0;302,7] ( $p < 0,01$ ); в этот период NTproBNP коррелировал с креатинином ( $r_s = 0,67$ ,  $p < 0,01$ ) и мочевиной ( $r_s = 0,582$ ,  $p < 0,05$ ) крови, диурезом ( $r_s = -0,735$ ,  $p < 0,01$ ), показателями жесткости и васкуляризации паренхимы почек в лихорадочный период –  $r_s = -0,638$ ,  $p < 0,05$  и  $r_s = -0,641$ ,  $p < 0,05$  соответственно.

Кроме того, зафиксирована корреляция NTproBNP с диурезом ( $r_s=-0,707$ ,  $p<0,01$ ) в период восстановления диуреза.

В исследовании установлены корреляции парциального давления кислорода и углекислого газа в моче с уровнем NTproBNP в момент перевода пациента в реанимацию ( $r_s=-0,772$ ,  $p<0,01$  и  $r_s=0,882$ ,  $p<0,001$  соответственно), а также – в периоде восстановления диуреза ( $r_s=-0,653$ ,  $p<0,05$  и  $r_s=0,552$ ,  $p<0,05$  соответственно).

Клинический пример №3. Больной С., 41 год. Диагноз: ГЛПС, тяжелая степень. ОПП класса F по RIFLE. ОРДС I стадии.

Больной С., 41 год, поступил в БУЗ УР РКИБ МЗ УР на 3й день от начала заболевания. При поступлении (29.10.2019 г.) жаловался на выраженную сухость во рту, общую слабость, головную боль, повышение температуры тела до  $38,0^{\circ}\text{C}$ , боли в поясничной области.

Заболел остро 27.10.2019 г. вечером поднялась температура до  $38,5^{\circ}\text{C}$ , нарастали головные боли, ночью спал плохо. 28.10.2019 г. лихорадка сохранялась, принимал жаропонижающие препараты (без эффекта), появились боли в поясничной области, ночью не спал. 29.10.2019 г. бригадой СМП доставлен в БУЗ УР РКИБ МЗ УР.

Пациент живет в г. Ижевск в частном доме, периодически видит мышей. Ранее хронических заболеваний не было.

Объективно при поступлении: температура тела  $38,7^{\circ}\text{C}$ , кожные покровы бледные, влажные, гиперемия задней стенки глотки. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, чдд – 20 в минуту. Сатурация кислорода в крови ( $\text{SpO}_2$ ) – 98%. Тоны сердца ритмичные, приглушены, чсс – 98 в минуту; АД 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Лицо пастозное.

В общеклиническом анализе крови от 29.11.2019 г. – лейкоциты –  $18,4 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $5,62 \times 10^{12}/\text{л}$ , гематокрит 49,9%, тромбоциты -  $111 \times 10^9/\text{л}$ ,

СОЭ – 12 мм/ч. В анализе мочи (30.10.2019 г.): белок – 90 мг/л, лейкоциты – 0-1-2 в поле зрения; суточный диурез 1200 мл. В биохимическом анализе крови (29.11.2019 г.): креатинин 149 мкмоль/л, мочевины 9,6 ммоль/л. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (30.10.2019 г.): наличие двухсторонних диффузных инфильтратов, расцененных как ОРДС I стадии. УЗИ почек (30.10.2019 г.) – диффузные изменения паренхимы обеих почек с явлениями ишемии коры и отека мозгового вещества, двухстороннего паранефрита. При проведении эластометрии почек – жесткость составила 4,5 кПа; оценка васкуляризации паренхимы почек – 1,5 балла.

Диагноз ГЛПС был подтвержден серологически (30.10.19 г.) IgM 9,6, IgG 1,0.

Вечером 30.10.2019 г. состояние ухудшилось – пациент переведен в отделение реанимации в виду нарастающей гипотензии и одышки. Жалобы на головную боль, боль в поясничной области, однократную рвоту, отмечал появление «пелены перед глазами», зафиксировано снижение диуреза до 400 мл/сут. Объективно (31.10.2019 г. – 03.11.2019 г.): тоны сердца ритмичные, глухость I тона, ЧСС 98 в минуту, АД 80/60 мм рт.ст., на фоне инотропной поддержки (норадреналин 0,05-0,1 мкг/кг/мин) – АД 120/90 мм рт.ст., дыхание везикулярное, крепитация в нижних отделах, ЧДД 22 в минуту, SpO<sub>2</sub> – 93% (на фоне респираторной поддержки), лицо отечно, живот мягкий, безболезненный. В общеклиническом анализе крови от 31.10.2019 г. – лейкоциты –  $18,8 \times 10^9$ /л, эритроциты  $5,2 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 46,0%, тромбоциты -  $29 \times 10^9$ /л, СОЭ – 2 мм/ч. В анализе мочи (31.10.2019 г.): белок – 3370 мг/л, лейкоциты – 0-1-2 в поле зрения, эритроциты 2-5-7 в поле зрения, эпителиальные клетки 0-1-3 в поле зрения, диурез 450 мл за сутки. В биохимическом анализе крови (31.10.2019 г.): креатинин 527 мкмоль/л, мочевины 63,5 ммоль/л. Нарушение азотовыделительной функции почек соответствовало критериям ОПП класса F по классификации RIFLE. Уровень NTproBNP (31.10.2019 г.) – 1160,0 пг/мл. Парциальное давление кислорода и углекислого газа в моче (31.10.2019 г.) – 45 мм рт.ст. и 70 мм рт.ст. соответственно. При лечении в отделении реанимации состояние

стабилизировалось – головные боли и боли в поясничной области значительно уменьшились, дыхание везикулярное, крепитация в нижних отделах, чдд 18 в минуту, SpO<sub>2</sub> – 94% (без респираторной поддержки), тоны сердца приглушены, ритмичны, чсс 80 в минуту, АД 100/70 мм рт.ст. (без инотропной поддержки), живот вздут, мягкий, безболезненный. В общеклиническом анализе крови от 03.11.2019 г. – лейкоциты –  $14,7 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,8 \times 10^{12}/\text{л}$ , гематокрит 42,0%, тромбоциты -  $61 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 10 мм/ч. В анализе мочи (03.11.2019 г.): белок – отсутствует, лейкоциты – 1-0-0 в поле зрения, эритроциты 2-3-5 в поле зрения, эпителиальные клетки 1-0-2 в поле зрения, диурез 710 мл за сутки. В биохимическом анализе крови (03.11.2019 г.): креатинин 322 мкмоль/л, мочевины 39,4 ммоль/л. Уровень NTproBNP (03.11.2019 г.) – 693,6 пг/мл. Парциальное давление кислорода и углекислого газа в моче (03.11.2019 г.) – 46 мм рт.ст. и 40 мм рт.ст. соответственно.

В полиурический период до выписки пациента из стационара (с 04.11.2019 г. – 25.11.2019 г.) наблюдалась положительная динамика.

К 25.11.2019 г. (выписка из стационара) – жалоб не предъявлял, объективно – кожные покровы бледные, дыхание везикулярное, хрипов нет, чдд 16 в минуту, тоны сердца ясные ритмичные, чсс 80 в минуту, АД 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий безболезненный. Отеков нет. В общеклиническом анализе крови от 24.11.2019 г. – лейкоциты –  $13,7 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,61 \times 10^{12}/\text{л}$ , гематокрит 39,3%, тромбоциты -  $194 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 20 мм/ч. В анализе мочи от 24.11.2019 г. патологических изменений нет. В биохимическом анализе крови (24.11.2019 г.): креатинин 299 мкмоль/л, мочевины 29,4 ммоль/л. Рентгенография органов грудной клетки 15.11.2019 г. – динамика положительная. УЗИ почек 15.11.2019 г. – динамика положительная. Уровень NTproBNP при выписке составил 91,5 пг/мл. Жесткость паренхимы почек – 28,9 кПа, васкуляризация паренхимы – 4 балла.

За время лечения пациент получал: преднизолон 60 мг и дексаметазон 4 мг внутривенно в течении 5 дней, растворы электролитов (калия хлорид, кальция хлорид, натрия хлорид, калия и магния аспарагинат), этамзилат 2,0 мл внутривенно, пентоксифиллин 5,0 мл внутривенно, цефтриаксон 2,0 г. 2 раза в



день внутривенно, левофлоксацин 0,5 г. 1 раз в день внутрь, омепразол 40 мг внутривенно.

Пациент выписан под наблюдение у участкового терапевта с открытым листом нетрудоспособности и рекомендациями контрольного исследования анализов крови (общего и биохимического) и мочи.

В описанном клиническом случае продемонстрирована важность динамического исследования NTproBNP у больных с ГЛПС с тяжелым ОПП, существенное повышение уровня маркера в сыворотке крови в олигурический период свидетельствует о тяжести нарушений центральной гемодинамики (и вероятном развитии острой сердечной недостаточности). Кроме того, продемонстрирована диагностическая возможность исследования парциального давления кислорода и углекислого газа в моче в комплексном динамическом наблюдении за состоянием пациента в отделении реанимации.

Как уже указывалось ранее, группе больных ГЛПС (27 пациентов) в полиурическом периоде заболевания проведена ЭХО-КГ; результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12. Результаты ЭХО-КГ у больных в полиурический период ГЛПС в сравнении с показателями здоровых лиц

Параметры	Больные ГЛПС (n=27)	Контрольная группа (здоровые) (n=19)	Уровень значимости различия между группами
Возраст, лет	42,0[35,0;47,0]	37,0[32,0;43,0]	>0,05
Мужчины	24	15	>0,05
Женщины	3	4	>0,05
КСР ЛЖ, мм	31,0[28,0;32,0]	29,0[26,0;32,0]	>0,05
КДР ЛЖ, мм	52,0[47,0;53,0]	48,0[46,0;51,0]	>0,05
КСО ЛЖ/ППТ Teichholtz, мл/м <sup>2</sup>	19,44[16,57;23,08]	17,14[14,09;22,58]	>0,05
КДО ЛЖ/ППТ Teichholtz, мл/м <sup>2</sup>	67,82[56,67;71,35]	60,57[57,14;68,36]	>0,05
ФИ ЛЖ, % Teichholtz	69,0[63,0;73,0]	71,0[66,0;77,0]	>0,05
ФИ ЛЖ, %	63,0[61,0;66,0]	66,0[63,0;68,0]	>0,05

Simpson			
ОТС ЛЖ	0,36[0,34;0,38]	0,36[0,34;0,38]	>0,05
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	88,0[74,0;99,8]	80,0[71,0;87,0]	>0,05
Объем ЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	22,49[18,18;27,12]	22,0[18,5;26,9]	>0,05
Объем ПП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	19,59[16,59;21,71]	20,3[15,8;23,2]	>0,05
DTE, мс	155,0[133,0;170,0]	148,0[133,0;170,0]	>0,05
IVRT, мс	59,0[52,0;67,0]	59,0[52,0;67,0]	>0,05
E/A на МК	0,89[0,78;1,19]	1,48[1,32;1,7]	<0,001
E', см/с (усреднённая)	12,0[10,0;13,0]	17,0[14,0;20,0]	<0,001
E/ E'	5,0[4,42;6,69]	4,83[4,0;5,56]	>0,05
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	1,72[1,5;1,87]	1,78[1,59;2,04]	>0,05
GLPS AVG, %	17,2[15,7;19,6]	19,15[18,3;20,9]	<0,01
ДЗЛА, мм рт.ст	8,1[7,4;10,2]	7,7[6,9;8,7]	>0,05
Pcp (ПП) мм рт.ст	7,9[6,26;8,9]	7,6[7,0;8,9]	>0,05
P sis (ЛА) мм рт.ст	19,6[17,26;23,6]	22,0[19,4;22,9]	>0,05
s' ФКМК, см/с	10,0[8,0;12,0]	14,0[11,0;15,0]	<0,01
s' ФКТК, см/с	14,0[12,0;16,0]	14,0[13,0;15,0]	>0,05
e'/ a' ФКМК	1,27[0,8;1,5]	1,78[1,57;2,0]	<0,001
e'/ a' ФКТК	0,87[0,72;1,0]	1,33[1,0;1,67]	<0,01
Признаки нарушения релаксация ЛЖ по I типу, %	29,63	0	<0,01
ПНА V diast max, см/с	19,0[18,0;20,0]	21,0[17,0;26,0]	>0,05
ПНА V diast mean, см/с	15,0[14,0;16,0]	16,0[13,0;17,0]	>0,05
ПНА V diast FVI, см	6,4 [5,7;7,6]	6,7[5,6;7,9]	>0,05
ПА V diast max, см/с	23,0[17,0;29,0]	21,0[18,0;25,0]	>0,05
ПА V diast mean, см/с	17,0[12,0;21,0]	15,0[12,0;19,0]	>0,05
ПА V diast FVI, см	6,2[4,7;8,8]	6,6[5,2;7,4]	>0,05
Недостаточность МК 1 степени, %	40,74	0	<0,01
Недостаточность ТК 1 степени, %	14,81	0	>0,05

Признаки перикардита, %	7,41	0	>0,05
-------------------------	------	---	-------

Примечания: ЛЖ – левый желудочек, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ, ППТ – площадь поверхности тела, ФИ – фракция изгнания левого желудочка, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, DTE - время замедления раннего диастолического трансмитрального кровотока, IVRT - время изоволюмического расслабления ЛЖ, E/A – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ, E' - усреднённая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения, GLPS AVG - усреднённая глобальная пиковая продольная систолическая деформация левого желудочка, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, Pcp (ПП) – среднее давление в правом предсердии, P<sub>sis</sub> (ЛА) - систолическое давление в легочной артерии, s' ФКМК – пиковая систолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, s' ФКТК - пиковая систолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, e'/ a' ФКМК - отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца МК в фазы раннего (e') и предсердного (a') диастолического наполнения, e'/ a' ФКТК - отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца ТК в фазы раннего (e') и предсердного (a') диастолического наполнения, ПНА V diast max – максимальная скорость кровотока в диастолу в просвете дистального участка передней нисходящей артерии, ПНА V diast mean – средняя скорость кровотока в диастолу в просвете дистального участка передней нисходящей артерии, ПНА V diast FVI - интеграл площади потока в диастолу в просвете дистального участка передней нисходящей артерии, ПА V diast max - максимальная скорость кровотока в диастолу в сосудах перфорантах, ПА V diast mean – средняя скорость кровотока

в диастолу в сосудах перфорантах, ПА V diast FVI - интеграл площади потока в диастолу в просвете сосудов перфорантах.

Полученные результаты свидетельствуют, что значения основных структурно-геометрических параметров сердца (ИММЛЖ, ОТС ЛЖ, индексированного объема предсердий и ЛЖ, КСР и КДР ЛЖ) у обследуемых сравниваемых групп не имели достоверных различий. У больных ГЛПС определялись изменения клапанного аппарата (недостаточность МК 1 степени и недостаточность ТК 1 степени) и признаки перикардита. Следует отметить, что, хотя все пациенты имели нормальные показатели ФВ ЛЖ, в группе больных ГЛПС фиксировалось более низкое, чем в контроле, значение GLPS AVG, у 55,6% обследованных зафиксировано снижение GLPS AVG менее -18%, а у 96,3% регистрировались сегменты миокарда со сниженной сократительной способностью, при этом, наиболее низкие значения сократимости среди больных достигали -7% [111]. Нарушение диастолического наполнения ЛЖ по I типу (нарушение релаксации), определялось в соответствие с критериями Американской ассоциацией эхокардиографии 2016г:  $E/A \leq 0,8$ ,  $E/E' < 10$ , скорость трикуспидальной регургитации менее 2,8 м/с, индексированный объем левого предсердия в норме или больше  $34 \text{ мл/м}^2$  [202].

Особо отметим, что у 7 больных ГЛПС (25,93%) выявлялись дополнительные подвижные эхосигналы на створках и фиброзном кольце аортального клапана (рисунки 6, 7, 8). Характеристика пациентов, разделенных на основании наличия или отсутствия дополнительных подвижных эхосигналов на створках и фиброзном кольце аортального клапана представлена в таблице 13.

Таблица 13. Характеристика пациентов основной группы относительно наличия дополнительных подвижных эхосигналов на створках и фиброзном кольце аортального клапана

Параметры	Больные ГЛПС,	Больные ГЛПС	Уровень
-----------	---------------	--------------	---------

	имеющие дополнительные подвижные эхосигналы на створках и фиброзном кольце аортального клапан (n=7)	без дополнительных подвижных эхосигналов на створках и фиброзном кольце аортального клапан (n=20)	значимости различия между группами
Возраст, лет	37,0[34,0;45,0]	43,5[38,0;49,5]	>0,05
Мужчины	6	18	>0,05
Женщины	1	2	>0,05
<b>Клинические показатели</b>			
Температура тела (макс.), °С	39,0[39,0;39,9]	39,0[38,95;39,35]	>0,05
Длительность лихорадки >37 °С, дни	5,0[3,0;8,0]	6,0[5,0;8,0]	>0,05
Геморрагический синдром носовые кровотечения, кровоподтеки на коже), %	0	0	-
Боль в поясничной области, %	100,0	75,0	>0,05
Суточный диурез в олигурический период, мл/сут	600,0[400,0;900,0]	575,0[402,5;775,0]	>0,05
Олигурия, дни	1,0[1,0;2,0]	1,5[1,0;3,0]	>0,05
Чдд, мин <sup>-1</sup>	17,0[17,0;18,0]	17,0[16,0;18,0]	>0,05
Чсс, мин <sup>-1</sup>	74,0[68,0;90,0]	72,0[70,0;78,0]	>0,05
сАД, мм рт.ст.	110,0[110,0;120,0]	126,0[120,0;135,0]	<0,01
дАД, мм рт.ст.	80,0[70,0;80,0]	80,0[80,0;90,0]	>0,05
<b>Лабораторные показатели</b>			
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,49[4,12;5,14]	4,49[4,16;4,73]	>0,05
Гематокрит, %	40,6[39,6;42,3]	40,55[38,6;42,1]	>0,05
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,4[8,3;11,7]	9,15[7,7;10,3]	>0,05
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	186,0[135,0;190,0]	255,5[161,0;295,5]	>0,05
Тромбокрит, %	0,16[0,12;0,2]	0,24[0,19;0,26]	<0,05
СОЭ, мм/час	18,0[17,0;23,0]	20,0[8,5;33,0]	>0,05
Протеинурия в олигурический период, г/л	1016,0[502,0;2240,0]	1152,0[516,5;1972,0]	>0,05

Лейкоцитурия в олигурический период, > 4 в поле зрения, %	28,57	35,0	>0,05
Эритроцитурия в олигурический период, > 2 в поле зрения, %	28,57	50,0	>0,05
Клетки почечного эпителия в олигурический период, > 2 в поле зрения, %	28,57	55,0	>0,05
Мочевина в период олигурии, ммоль/л	8,3[6,3;19,2]	13,95[7,25;17,9]	>0,05
Мочевина в период полиурии, ммоль/л	6,3[3,8;9,8]	7,4[6,35;10,95]	>0,05
Креатинин в период олигурии, мкмоль/л	124,0[98,0;198,0]	150,0[132,5;196,5]	>0,05
Креатинин в период полиурии, мкмоль/л	97,0[74,0;125,0]	115,5[88,5;133,0]	>0,05
Эхокардиографические показатели			
КСР ЛЖ, мм	30,0[27,0;31,0]	31,0[29,0;32,5]	>0,05
КДР ЛЖ, мм	51,0[41,0;53,0]	52,0[47,5;53,0]	>0,05
КСО ЛЖ/ППТ Teichholtz, мл/м <sup>2</sup>	17,01[16,57;21,43]	20,01[16,59;23,4]	>0,05
КДО ЛЖ/ППТ Teichholtz, мл/м <sup>2</sup>	64,43[44,97;68,13]	69,03[59,46;71,55]	>0,05
ФИ ЛЖ, % Teichholtz	69,0[62,0;73,0]	68,5[64,0;74,0]	>0,05
ФИ ЛЖ, % Simpson	61,0[59,0;63,0]	64,0[61,0;67,0]	>0,05
ОТС ЛЖ	0,35[0,34;0,4]	0,36[0,34;0,38]	>0,05
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	87,5[68,0;88,6]	89,1[78,5;100,1]	>0,05
Объем ЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	20,88[16,34;23,2]	23,23[18,54;27,39]	>0,05
Объем ПП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	19,23[11,76;20,62]	20,11[17,18;23,63]	>0,05
DTE, мс	133,0[111,0;170,0]	155,0[144,0;173,5]	>0,05
IVRT, мс	60,0[52,0;67,0]	59,0[55,5;67,0]	>0,05

Е/А на МК	0,88[0,73;1,19]	0,9[0,83;1,21]	>0,05
Е`, см/с (усреднённая)	11,0[8,0;12,0]	12,0[10,5;13,5]	>0,05
Е/ Е`	4,88[4,42;6,88]	5,09[4,53;6,45]	>0,05
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	1,53[1,38;1,72]	1,74[1,52;1,98]	>0,05
GLPS AVG %	16,5[14,7;17,2]	17,95[16,15;19,85]	>0,05
ДЗЛА, мм рт.ст	7,9[7,4;10,4]	8,2[7,55;9,9]	>0,05
Рср (ПП) мм рт.ст	7,9[6,1;8,5]	8,0[6,58;9,35]	>0,05
Р sis (ЛА) мм рт.ст	16,8[15,3;18,9]	22,3[17,95;24,85]	<0,05
s' ФКМК, см/с	10,0[8,0;12,0]	10,5[8,5;12,5]	>0,05
s' ФКТК, см/с	13,0[10,0;16,0]	14,0[12,5;16,5]	>0,05
e'/ a' ФКМК	1,2[0,8;1,33]	1,31[0,8;1,57]	>0,05
e'/ a' ФКТК	0,75[0,69;1,57]	0,88[0,74;0,92]	>0,05
Признаки нарушения релаксация ЛЖ по I типу, %	42,86	25,0	>0,05
ПНА V diast max, см/с	19,0[17,0;22,0]	19,0[18,0;20,0]	>0,05
ПНА V diast mean, см/с	14,0[14,0;17,0]	15,0[13,5;16,0]	>0,05
ПНА V diast FVI, см	6,6[5,9;7,9]	6,2[5,65;7,6]	>0,05
ПА V diast max, см/с	20,0[17,0;26,0]	24,0[17,5;29,0]	>0,05
ПА V diast mean, см/с	15,0[10,0;18,0]	17,0[13,0;21,5]	>0,05
ПА V diast FVI, см	6,2[3,7;6,7]	6,85[5,0;9,5]	>0,05
Недостаточность МК 1 степени, %	42,86	40,0	>0,05
Недостаточность ТК 1 степени, %	0	20,0	>0,05
Признаки перикардита, %	28,57	0	<0,05

Как свидетельствуют представленные данные, в группе пациентов с дополнительными подвижными эхосигналами на створках и фиброзном кольце аортального клапана регистрировался более низкий уровень систолического

артериального давления и более низкое значение тромбокрита. Также при наличии признаков тромбэндокардита чаще выявлялся перикардит.

Изображение показателей эхокардиографии с оценкой сократительной способности левого желудочка представлена на рисунке 5.

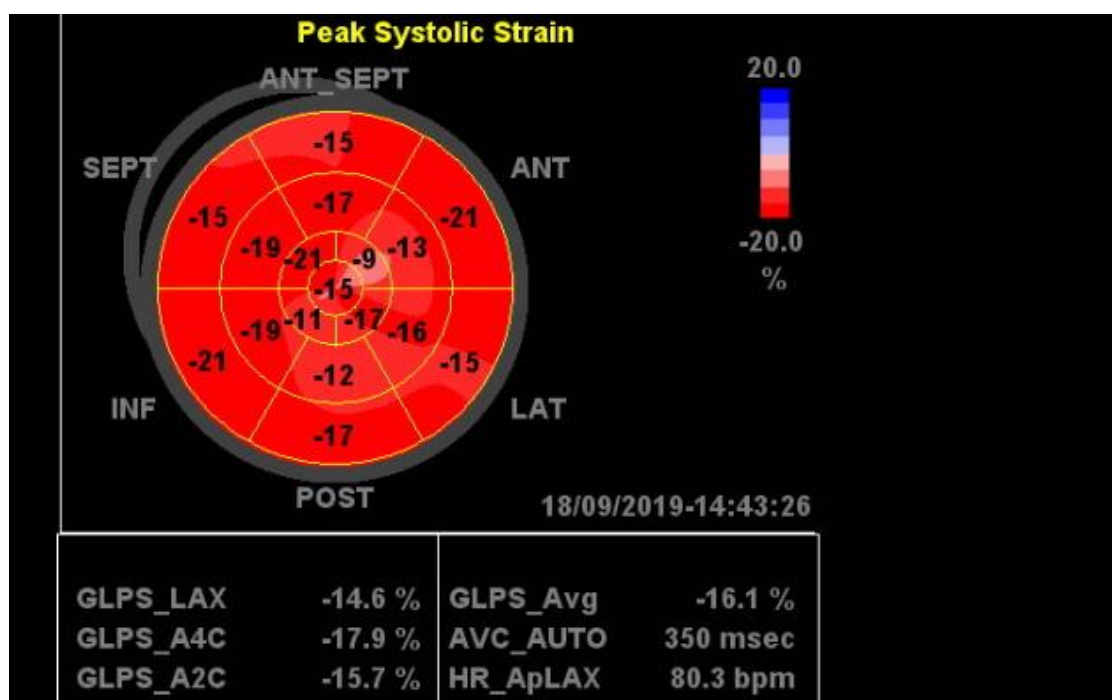


Рисунок 5. Нарушения сегментарной сократимости миокарда

Эхокардиографическое изображение тромбэндокардита представлено на рисунках 6, 7, 8.



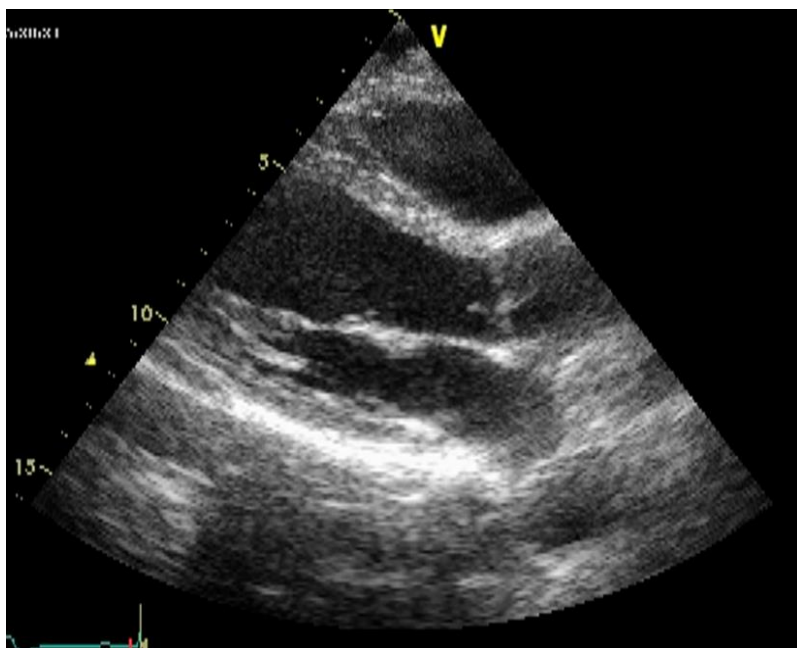


Рисунок 6. Тромботические/фибринозные наложения на аортальном клапане у больного ГЛПС в полиурический период

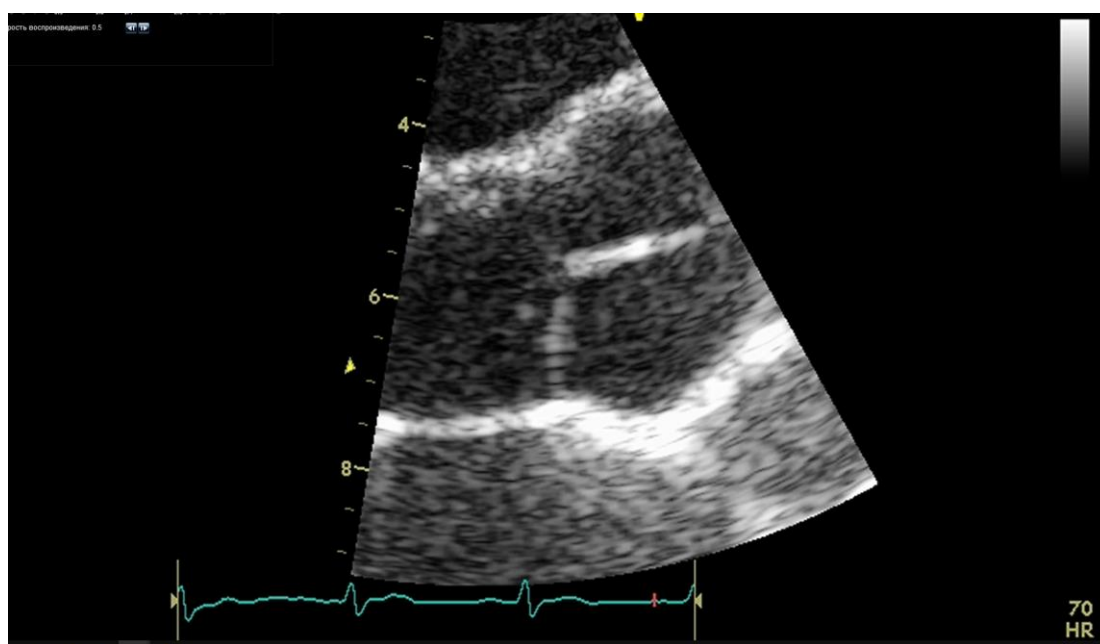


Рисунок 7. Тромботические/фибринозные наложения на аортальном клапане у больного ГЛПС в полиурический период

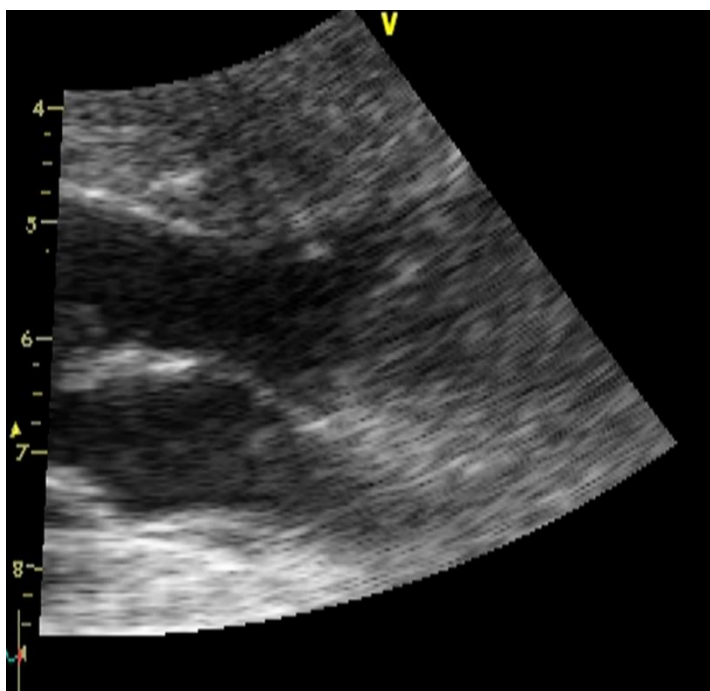


Рисунок 8. Тромботические/фибринозные наложения в выходном отделе левого желудочка у больного ГЛПС в полиурический период

В ходе исследования проанализирована зависимость эхокардиографических изменения у пациентов от тяжести перенесенного ОПП (RIFLE). При ОПП класса F ФИ ЛЖ по Techholtz составила 64,0[60,0;65,0] %, что было достоверно ниже показателей пациентов без ОПП, составивших 75,0[71,0;78,0] % ( $p < 0,05$ ), но следует отметить, что показатели соответствовали нормальным значениям [15,214]. Частота определения снижения сократительной способности миокарда по показателю GLPS AVG ниже 18% у больных ГЛПС без ОПП составила 80,0%, что достоверно не отличалось от пациентов с ОПП класса R 46,15% ( $p > 0,05$ ), класса I 50,0% ( $p > 0,05$ ), класса F 60,0% ( $p > 0,05$ ). Частота определения нарушенного наполнения ЛЖ по I типу у больных ГЛПС без ОПП составила 20,0%, что достоверно не отличалось от пациентов с ОПП класса R 23,08% ( $p > 0,05$ ), класса I 75,0% ( $p > 0,05$ ), класса F 20,0% ( $p > 0,05$ ). Частота определения тромбэндокардита у больных ГЛПС без ОПП составила 20,0%, что достоверно не отличалось от пациентов с ОПП класса R 30,77% ( $p > 0,05$ ), класса I 25,0% ( $p > 0,05$ ), класса F 20,0% ( $p > 0,05$ ).

В период полиурии зафиксированы корреляции сывороточного уровня NTproBNP с КСО/ППТ ( $r_s=0,408$ ,  $p<0,05$ ), DTE ( $r_s=-0,409$ ,  $p<0,05$ ), GLPS AVG ( $r_s=-0,403$ ,  $p<0,05$ ), ФИ ЛЖ по Simpson ( $r_s=-0,581$ ,  $p<0,05$ ).

Клинический пример №4. Больной С., 34 года. Диагноз: ГЛПС, средней степени тяжести. ОПП класса R по RIFLE. Вирусный миокардит. Нарушение ритма сердца по типу пароксизмальной мерцательной аритмии. Острый первичный эндокардит аортального клапана. Сердечная недостаточность I стадии: диастолическая дисфункция левого желудочка по I типу, ФК 2.

Больной С., 34 года, поступил в БУЗ УР РКИБ МЗ УР на 4-й день от начала заболевания. При поступлении (03.07.2019 г.) жаловался на слабость, озноб, головную боль, повышение температуры тела до  $38,5^{\circ}\text{C}$ , боль в поясничной области.

Заболел остро 31.06.2019 г.: внезапно поднялась температура тела до  $38,0^{\circ}\text{C}$ , появились вышеописанные симптомы, принимал жаропонижающие препараты без положительного эффекта. 03.07.2019 г. вызвал бригаду скорой медицинской помощи, доставлен в дежурную урологию БУЗ УР ГКБ №6 МЗ УР с подозрением на острый пиелонефрит, обследован, направлен в БУЗ УР РКИБ МЗ УР.

Пациент отрицает контакты с инфекционными больными. Укусов клещей не было. Проживает в городе Ижевск, за 2 недели до заболевания выезжал в село Завьялово. Ранее хронических заболеваний не было; служил в армии.

Объективно при поступлении: температура тела  $38,5^{\circ}\text{C}$ , гиперемия задней стенки глотки, инъектированность склер, умеренная гиперемия лица и шеи, петехиальные элементы в местах сдавления кожи. В легких дыхание жесткое везикулярное, хрипы не выслушиваются, чдд – 18 в минуту. Сатурация кислорода в крови ( $\text{SpO}_2$ ) – 97%. Тоны сердца ритмичные, приглушен I тон на верхушке, частота сердечных сокращений – 62 в минуту; АД 100/70 мм рт. ст.

Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю правой реберной дуги. Симптом поколачивания слабopоложительный с обеих сторон. Лицо пастозное.

В общеклиническом анализе крови от 03.07.2019 г. (лихорадочный период) – лейкоциты –  $10,4 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,17 \times 10^{12}/\text{л}$ , гематокрит 40,1%, тромбоциты –  $79 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 19 мм/ч. Патологических изменений мочи в лихорадочный период не отмечалось, суточный диурез – 1200 мл. С 04.07.2019 наряду с вышеперечисленными жалобами, отмечает перебои в работе сердца и дискомфорт в грудной клетке, одышку. Объективно: приглушен I тон сердца, ассиметричный неритмичный пульс, неритмичное сердцебиение, чсс 80 в минуту, дефицит пульса 10 в минуту, АД 100/70 мм рт.ст., дыхание везикулярное, хрипов нет, чдд 20 в минуту. Сывороточный уровень креатинина и мочевины в лихорадочный период (03.07.2019 г.) – 101 мкмоль/л и 5,1 ммоль/л соответственно. При ЭКГ от 04.07.2019 г. – фибрилляция предсердий с чсс 86 в минуту; 05.07.2019 г. – ритм правопредсердный эктопический, чсс 52 в минуту. Жесткость паренхимы почек – 16,2 кПа, васкуляризация – 2,5 балла. Диагноз ГЛПС был подтвержден серологически.

С 06.07.2019 г. усиление болей в поясничной области, дискомфорт в грудной клетке стал менее выражен. Объективно: пульс ритмичный, чсс 50 в минуту, АД 100/70 мм рт.ст., дыхание везикулярное, хрипов нет, чдд 18 в минуту. В общеклиническом анализе крови от 06.07.2019 г. – лейкоциты –  $13,3 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,55 \times 10^{12}/\text{л}$ , гематокрит 42,7%, тромбоциты –  $44 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 18 мм/ч. Сывороточный уровень креатинина и мочевины в олигурический период – 135 мкмоль/л и 8,3 ммоль/л соответственно. Уровень NTproBNP – 247,2 пг/мл. В анализе мочи (06.07.2019 г.): белок – 1498 мг/л, лейкоциты – 2-3-5 в поле зрения, эритроциты 1-1-3 в поле зрения, эпителиальные клетки 0-0-1 в поле зрения. Суточный диурез – 900 мл. ЭКГ от 08.07.2019 – ритм синусовый, чсс 46 в минуту, суправентрикулярные экстрасистолы. С 08.07.2019 – улучшение самочувствия: не беспокоят головные боли и боли в поясничной области, нет перебоев в работе сердца. Объективно: приглушен I тон сердца, пульс симметричный, чсс 90 в минуту, АД 110/70 мм рт.ст., дыхание везикулярное, хрипов нет, чдд 17 в минуту.

В анализе крови 09.07.2019 г. - лейкоциты –  $8,3 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,8 \times 10^{12}/\text{л}$ , гематокрит 42,3%, тромбоциты -  $188 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 29 мм/ч. Сывороточный креатинин - 97 мкмоль/л, мочевины - 6,3 ммоль/л, АЛТ – 111,5 ед/л, АСТ 76,6 ед/л, креатинкиназа – 19 ед/л, СРБ – 0 мг/дл, фибриноген 3 г/л. Анализ мочи - без патологии. ЭКГ 11.07.2019 – ритм правопредсердный эктопический, чсс 102 в минуту. NTproBNP – 170,5 пг/мл. Жесткость почечной паренхимы – 26,6 кПа, васкуляризация – 4 балла. 12.07.2019 пациент был направлен на ЭХО-КГ (рисунки 9 и 10). Заключение ЭХО-КГ: НМК I степени, дополнительные эхо-позитивные сигналы на аортальном клапане, диастолическая дисфункция левого желудочка I типа (E/A 0,73, E/E' 8, скорость трикуспидальной регургитации 1,52 м/с, индексированный объем левого предсердия  $11,83 \text{ мл}/\text{м}^2$ ). ФВ по Simpson 59%, GLPS Avg -15,7%.

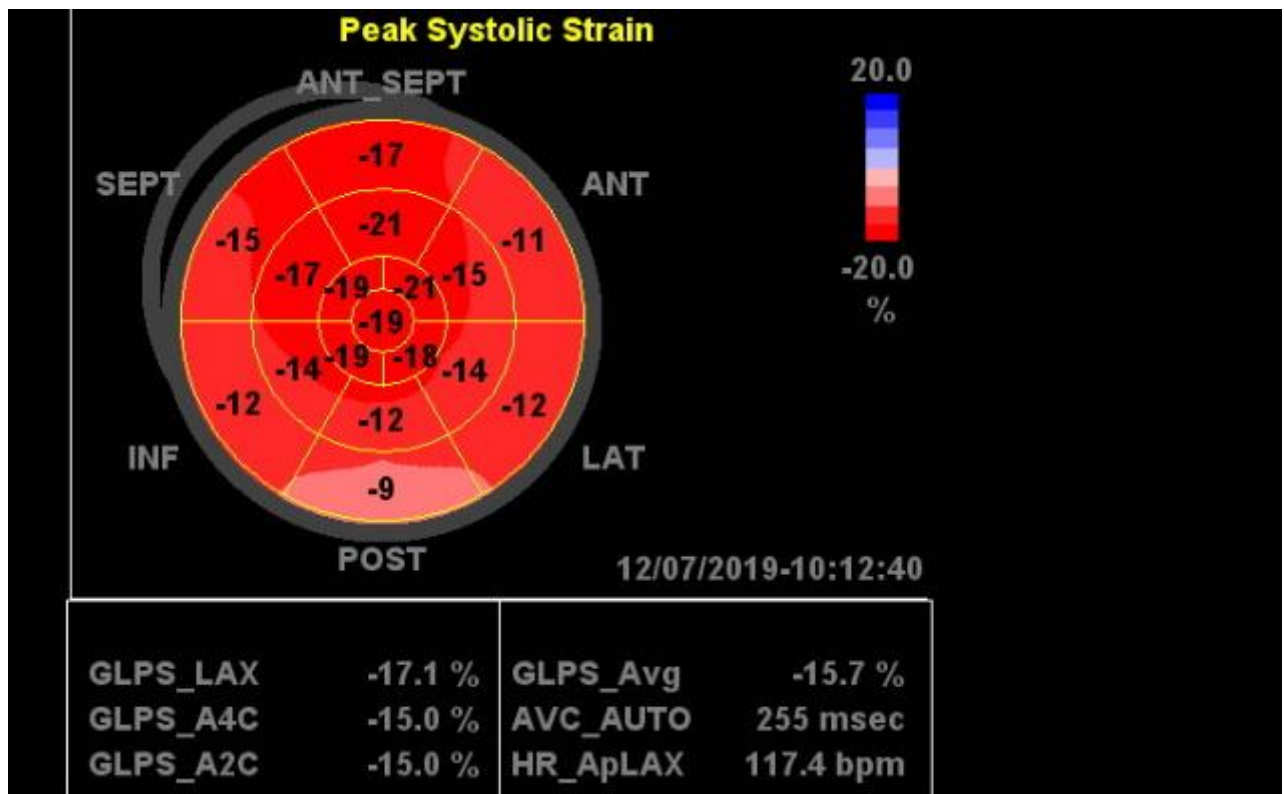


Рисунок 9. Больной М. 34 года. Нарушения сегментарной сократимости миокарда

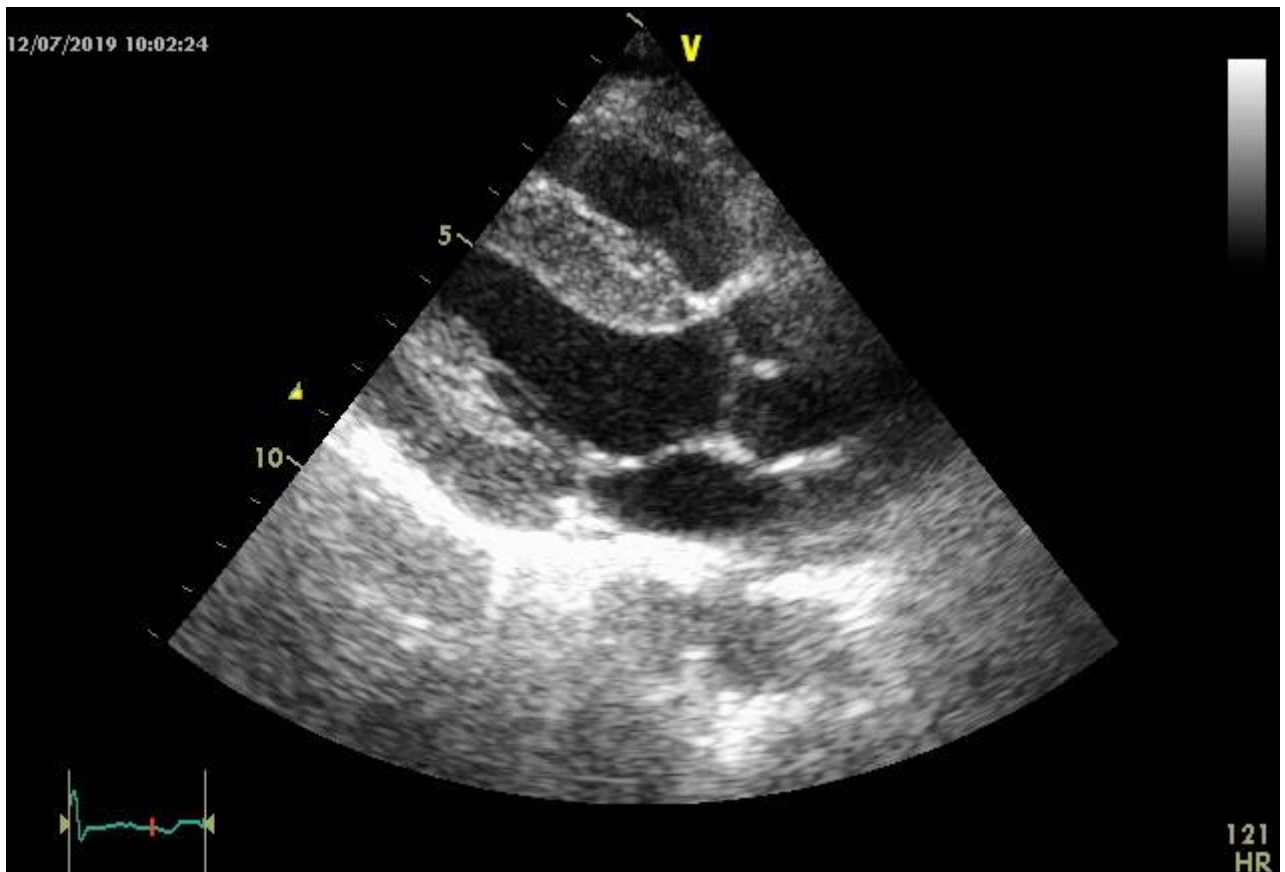


Рисунок 10. Больной М. 34 года. Тромботические/фибринозные наложения на аортальном клапане.

За время лечения пациент получал: преднизолон в дозе 120 мг/сут (90 мг/сут 4-й и 5-й день) в течении 5 дней, растворы электролитов (калия хлорид, натрия хлорид, магния сульфат, калия аспарагинат, магния аспарагинат), метопролол тартрат 25 мг (при тахикардии), парацетамол 500 мг (при температуре выше 38,5<sup>0</sup>С), омепразол 20 мг 2 раза в сутки.

Пациент был выписан 12.07.2019 г. в удовлетворительном состоянии с открытым листом нетрудоспособности и рекомендациями продолжить лечение у терапевта в поликлинике по месту медицинского обслуживания, консультация у кардиолога, контроль анализов крови (общий и биохимический), мочи (исследование микроальбуминурии), УЗИ почек, ЭКГ, ЭХО-КГ, приём препарата дипиридамола 25 мг 3 раза в день в течении 1 месяца.

Пациент был повторно приглашен на осмотр 07.11.2019 г. – жалоб не предъявлял, АД 120/70 мм рт.ст.; в анализах крови (общий и биохимический),

мочи (исследование альбуминурии), при проведении УЗИ почек – патологических изменений не выявлено (креатинин крови – 90 мкмоль/л, СКФ (СКД-ЕРІ) = 96 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, в моче – нормаальбуминурия; ЭКГ – ритм синусовый, чсс 70 в минуту, ЭХО-КГ – без особенностей).

Данный клинический пример демонстрирует возможность развития тромбэндокардита и миокардита у больного ГЛПС, при этом, у пациента заболевание протекало в среднетяжелой форме (ОПП класса R), не было значимого повышения уровня кардиоспецифичных маркеров; тем не менее, в олигурический период наблюдалось развитие фибрилляции предсердий, в полиурический период зарегистрированы выраженные изменения по результатам проведения ЭХО-КГ (нарушение наполнения ЛЖ по I типу и снижение сократительной способности по GLPS Avg).

### 3.5 Исследование эффективности назначения преднизолона при геморрагической лихорадке с почечным синдромом

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование эффективности использования преднизолона представлена в таблице 14.

Таблица 14. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование эффективности использования преднизолона

Параметры	Пациенты ГЛПС в 2010-2012 годах (n=200)	Пациенты ГЛПС в 2017-2019 годах (n=200)	Уровень значимости различия между группами
Возраст, лет	40,0[34,0;47,0]	41,0[34,0;48,0]	>0,05
Мужчины	122	124	>0,05
Женщины	78	76	>0,05
<b>Клинические показатели</b>			
Температура тела (макс.), °С	39,0[38,5;39,4]	38,8[38,5;39,3]	>0,05
Длительность лихорадки >37°С, дни	8,0[7,0;9,0]	7,0[6,0;8,0]	<0,001
Геморрагический синдром (носовые кровотечения, кровоподтеки на коже) в лихорадочный период, %	1,5	0,5	>0,05
Геморрагический синдром (носовые кровотечения, кровоподтеки на коже) в олигурический период, %	18,0	11,0	<0,05
Боль в поясничной области	18,0	15,0	>0,05



лихорадочный период, %			
Боль в поясничной области олигурический период, %	42,5	32,0	<0,05
Диффузные влажные хрипы в лихорадочный период, %	14,0	15,5	>0,05
Диффузные влажные хрипы в олигурический период, %	37,5	28,0	<0,05
Суточный диурез в лихорадочный период, мл/сут	1400,0[1250,0;1500,0]	1400,0[1300,0;1500,0]	>0,05
Суточный диурез в олигурический период, мл/сут	550,0[50,0;750,0]	600,0[500,0;800,0]	<0,05
Олигурия, дни	2,0[2,0;3,0]	1,0[1,0;3,0]	<0,001
Чдд лихорадочный период, мин <sup>-1</sup>	18,0[18,0;19,0]	18,0[18,0;19,0]	>0,05
Чсс лихорадочный период, мин <sup>-1</sup>	82,0[78,0;90,0]	82,0[76,0;88,0]	>0,05
сАД лихорадочный период, мм рт.ст.	110,0[100,0;120,0]	120,0[100,0;120,0]	>0,05
дАД лихорадочный период, мм рт.ст.	70,0[60,0;80,0]	70,0[60,0;80,0]	>0,05
Чдд олигурический период, мин <sup>-1</sup>	20,0[18,0;20,0]	18,0[18,0;20,0]	<0,01
Чсс олигурический период, мин <sup>-1</sup>	78,0[70,0;90,0]	70,0[63,0;80,0]	<0,001
сАД	100,0[88,0;100,0]	106,0[100,0;110,0]	<0,001

олигурический период, мм рт.ст.			
дАД олигурический период, мм рт.ст.	в 60,0[60,0;70,0]	70,0[60,0;70,0]	<0,001
Чсс полиурический период, мин <sup>-1</sup>	в 76,0[70,0;80,0]	74,0[70,0;80,0]	>0,05
сАД полиурический период, мм рт.ст.	в 120,0[120,0;140,0]	120,0[120,0;130,0]	>0,05
дАД полиурический период, мм рт.ст.	в 80,0[70,0;80,0]	80,0[70,0;80,0]	>0,05
Лабораторные показатели			
Тромбоциты лихорадочный период, 10 <sup>9</sup> /л	в 160,5[126,0;197,5]	180,0[130,0;225,0]	>0,05
Тромбоциты олигурический период, 10 <sup>9</sup> /л	в 90,0[76,0;102,0]	91,0[77,0;119,0]	<0,05
Тромбоциты полиурический период, 10 <sup>9</sup> /л	в 215,0[182,0;271,0]	253,0[182,0;284,0]	<0,05
Протеинурия лихорадочный период, мг/л	в 0,0[0,0;62,0]	0,0[0,0;176,0]	>0,05
Протеинурия олигурический период, мг/л	в 2250,0[1200,0;3251,0]	1928,5[1230,0;2586,0]	<0,05
Протеинурия полиурический период, мг/л	в 0,0[0,0;176,0]	0,0[0,0;15,0]	<0,05
Лейкоцитурия, > 4 в поле зрения, %	28	19,5	<0,05
Эритроцитурия, > 2 в поле зрения, %	30,5	21,0	<0,05
Клетки почечного эпителия, > 2 в поле зрения, %	33,5	24,0	<0,05

Мочевина лихорадочный период, ммоль/л	в	7,8[5,5;10,13]	8,1[5,5;10,22]	>0,05
Мочевина олигурический период, ммоль/л	в	173,0[131,0;251,0]	156,0[112,0;246,5]	<0,05
Мочевина полиурический период, ммоль/л	в	116,0[103,0;132,0]	111,0[92,0;130,0]	<0,05
Креатинин лихорадочный период, мкмоль/л	в	95,0[84,0;110,0]	96,0[80,0;113,0]	>0,05
Креатинин олигурический период, мкмоль/л	в	14,6[10,8;19,58]	14,3[9,0;19,3]	<0,05
Креатинин полиурический период, мкмоль/л	в	8,6[6,1;9,7]	7,3[5,8;9,5]	<0,05
Частота развития тяжелой степени тяжести, %		16,5	9,0	<0,05
Частота развития ИТШ, %		8,0	3,0	<0,05
Частота развития ОРДС, %		7,0	2,5	<0,05
Частота развития ОПП класса F по RIFLE, %		32,0	20,0	<0,05
Частота перевода в отделение реанимации, %		16,0	5,5	<0,001
Частота перевода на гемодиализ, %		3,5	0,5	<0,05
Частота летальных исходов, %		1,5	0,5	>0,05

В данной части исследования проведен анализ медицинской документации (истории болезней) 2 групп больных ГЛПС: пациентов, получавших в стационаре терапию преднизолоном (2017-2019 годы) и не имевших таковой (2010-2012 годы). У пациентов сравниваемых групп в лихорадочном периоде заболевания (до назначения преднизолона) не зафиксировано различий в частоте кожных проявлений геморрагического синдрома, болей в пояснице, диффузных влажных хрипов в легких, пациенты имели схожие показатели частоты дыхания и гемодинамические показатели в лихорадочный период ГЛПС, патологический мочевой осадок в лихорадочный период не определялся; группы не отличались по уровню тромбоцитов, протеинурии, азотемии. Как свидетельствуют полученные данные, назначение преднизолона не влияло на абсолютные цифры подъема температуры, но снижало длительность лихорадки. Назначение преднизолона снижало частоту геморрагических проявлений, болей в пояснице, диффузных влажных хрипов в легких в олигурический период. Терапия кортикостероидами была ассоциирована с меньшей выраженностью гипотония, меньшей частотой регистрации тахипноэ в олигурический период заболевания; вместе с тем, в полиурический период в группах не зафиксировано различий по уровню АД. Назначение преднизолона сопровождалось менее выраженным повышением уровня креатинина и мочевины как в олигурический, так и полиурический период заболевания.

Особо отметим что в группе больных ГЛПС, получавших в составе патогенетической терапии преднизолон в течение 5 дней по описанной выше схеме, реже развивалось тяжелое течение заболевания и его осложнения (ИТШ, ОРДС, ОПП класса F по RIFLE, случаи перевода в отделение реанимации и проведения гемодиализа).

#### Часть 4. Заключение

В соответствии с поставленными в работе целью и задачами анализ полученных результатов проводился, в первую очередь, с учетом оценки состояния почек и системы кровообращения у больных ГЛПС, в т.ч., рамках формирования патологических кардио-ренальных взаимосвязей. Клиническая картина ГЛПС на современном этапе характеризуется поражением почек, развитием интоксикационного и геморрагического синдромов. Патогенетическими основами заболевания являются системное воспаление (цитокиновый стресс) и нарушения в системе гемостаза (поражение эндотелия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови с признаками тромбообразования и геморрагиями). Поражение почек клинически проявлялось болями в поясничной области, снижением суточного диуреза. Поражение сердца проявлялось гипотонией в олигурический период заболевания и тенденцией к гипертензии в полиурический период, в отдельных случаях пациенты отмечали чувство перебоев в работе сердца, одышку; при объективном осмотре поражение сердца характеризовалось неритмичностью пульса, глухостью I тона, диффузными хрипами в легких. В группе больных с тяжелым течением заболевания зафиксированы осложнения: ИТШ у 13 пациентов (12,75% лиц основной группы), ОРДС у 20 пациентов (19,61%); на фоне ОРДС зарегистрирован 1 летальный исход (0,98%).

Постановка диагноза ГЛПС должна основываться на комплексном обследовании больных – включать в себя эпидемиологические данные (сезонность заболевания, отношение к наиболее подверженным контингентам по заболеванию), клинические данные (лихорадка, геморрагии, признаки поражения органов, в первую очередь почек), результаты рутинного лабораторно-инструментального обследования (тромбоцитопения, патологический мочевой осадок, диффузные изменения паренхимы почек), но главное, диагноз требует подтверждения специфическими методами лабораторной диагностики (выявление антител к вирусу методом ИФА или выявление антигена вируса методом ПЦР). В

ранние сроки заболевания могут возникнуть сложности в проведении дифференциальной диагностики ГЛПС ввиду отсутствия специфических антител, недоступности ПЦР, схожести клинической картины ГЛПС с прочими заболеваниями. Решающую роль в таких случаях может иметь эластометрия почек (оценка жесткости паренхимы почек в кПа) и доплерометрия сосудов почек (оценка кровоснабжение паренхимы почек в баллах). Известно, что ключевым патогенетическим звеном ГЛПС является развитие системного микроваскулита, вследствие этого нарушается кровоснабжение органов, в первую очередь, почек – развивается ОПП [77,83]. Почечные клубочки, каналцы и кровеносные сосуды в обычном состоянии заполнены жидкостью, в лихорадочном и олигурическом периодах ГЛПС они запустевают и это проявляется снижением жесткости паренхимы почки [19,82]. Эластометрия почек и ультразвуковая доплерография сосудов почек обладают определенной специфичностью и могут помочь в дифференциальной диагностике лихорадочных состояний, своевременно заподозрить ГЛПС, что несомненно должно положительно отразиться в тактике ведения больных. В проведенном исследовании было показано, что пациенты, поступавшие в инфекционную больницу с ведущим лихорадочным синдромом, не имели выраженных патогномоничных проявлений ГЛПС, позволяющих с абсолютной уверенностью говорить об окончательном диагнозе – температура тела, гемодинамические показатели, частота дыхания, показатели общего анализа крови не отличались между группами больных ГЛПС и пациентами с другой инфекционной патологией. Сложность дифференциальной диагностики ГЛПС с другими инфекционными заболеваниями отмечали другие исследователи, например, ГЛПС имеет схожую клиническую картину с лептоспирозом [32]. Существуют запатентованные методы дифференциальной диагностики ГЛПС с обострением хронического пиелонефрита, основанного на расчете показателя по формуле, включающей в себя ряд показателей общего и биохимического анализов крови и общего анализа мочи [59]. Существуют методики, позволяющие исключить ГЛПС на основании оценки диуреза и проведении ультразвукового исследования печени

и селезенки [60]. Изменение жесткости паренхимы почек в первую очередь при остром состоянии зависит от их нарушенного кровоснабжения [56], что было подтверждено корреляциями показателей эластометрии и доплерометрии сосудов почек, дополнительно была установлена симметричность патологических изменений в почках.

Выраженность нарушения васкуляризации почек и снижение жесткости их паренхимы в лихорадочный период позволяет прогнозировать тяжесть состояния больных в олигурический период заболевания – в ходе исследования было продемонстрировано более выраженное снижение кровоснабжения почек в лихорадочный период у больных ГЛПС, переносивших заболевание тяжелой степени тяжести. Кроме того, снижение жесткости и васкуляризации паренхимы почек в лихорадочный период отрицательно коррелировали с маркером поражения почек – протеинурией в олигурический период, т.е. позволяло прогнозировать выраженность структурного поражения почек. Дополнительно установлена отрицательная корреляция показателей кровоснабжения почек в лихорадочный период с показателями азотовыделительной функции почек (креатинином и мочевиной) и диурезом в олигурический период, что также указывает на прогностическую роль методов эластометрии паренхимы почек и ультразвуковой доплерографии сосудов почек в оценке тяжести ГЛПС. В ходе исследования была показана роль оценки кровоснабжения почек (показателей жесткости и васкуляризации паренхимы почек) в прогнозировании развития ОПШ класса F по классификации RIFLE, что также может помочь в определении тяжести состояния пациента.

Как указывалось ранее, одной из важнейших задач при работе с больными ГЛПС является оценка динамики их состояния, особенно остро данный вопрос стоит у больных, находящихся в тяжелом состоянии и требующих лечения в отделении реанимации. Динамика парциального давления кислорода и углекислого газа в моче отражает степень ишемии наиболее страдающих органов при ГЛПС – почек. В ходе исследования удалось зафиксировать снижение

показателей парциального давления кислорода в моче при поступлении пациента в отделение реанимации и дальнейшее повышение показателей при улучшении состояния, что указывает на возможность рассматривать уровень парциального давления кислорода в моче как маркера состояния пациентов. Кроме того, в исследовании установлена корреляция парциального давления кислорода в моче с маркерами поражения почек – уровнем креатинина, мочевины, протеинурией и суточным диурезом, что также отражает тяжесть состояния пациента. Корреляция парциального давления кислорода в моче с суточным диурезом в момент улучшения согласуется с результатами ранее проведенных исследований [115].

Установлена прогностическая значимость исследования парциального давления кислорода в моче в восстановлении функции почек – парциальное давление кислорода в моче в момент поступления пациента в отделение реанимации коррелировало с уровнем креатинина на момент улучшения состояния пациента, а также с уровнем креатинина и мочевины в полиурический период, что теоретически может указывать на медленное восстановление функционального состояния почек и возможность развития почечной патологии в дальнейшем, проявляющейся ХБП [35,44]. Также следует отметить, что уровень парциального давления кислорода в моче в момент восстановления диуреза не достигал уровня контрольной группы, что свидетельствует о длительном периоде восстановления функционального состояния почек. В исследовании впервые проанализирована динамика парциальное давление углекислого газа в моче у больных ГЛПС. Теоретически, можно было ожидать, что повышение парциального давления углекислого газа в моче у пациентов свидетельствует о развитии ацидоза, гипоксии тканей, в том числе паренхимы почек, и тяжелом состоянии пациента. Оценка динамики парциального давления углекислого газа в моче и снижение его уровня может свидетельствовать о коррекции ацидоза и стабилизации состояния пациента. В ходе проведенного исследования получено подтверждение взаимосвязи показателей функционального состояния почек с парциальным давлением углекислого газа в моче. Необходимо отметить, что



парциальное давление углекислого газа коррелировало с суточным диурезом при поступлении в отделение реанимации, что характеризовало тяжесть поражения почек. Кроме того, парциальное давление кислорода и углекислого газа мочи коррелировали между собой как в момент поступления в отделение реанимации, так и в момент улучшения состояния, что говорит о том, что они взаимодополняют характеристику процесса ишемии и восстановления кровоснабжения паренхимы почек. Отметим, что парциальное давление газов мочи в ранее проведенных исследованиях оценивалось с предиктивной целью – определить вероятность развития повреждения почек [204]; в настоящем исследовании пациенты поступали в отделение реанимации с уже развившимся ОПП. Оценка парциального давления кислорода и углекислого газа в моче в рамках проведенного исследования была более интересна с позиции возможности динамического наблюдения состояния пациента, что и было продемонстрировано – парциальное давление кислорода и углекислого газа коррелировали с диурезом и не коррелировали с креатинином и мочевиной при улучшении состояния пациента, что указывает на способность данных маркеров (парциальное давление кислорода и углекислого газа в моче) раньше реагировать на изменения в состоянии функции почек. Установленные корреляции между показателями парциального давления кислорода и углекислого газа в моче с показателями, отражающими тяжесть состояния больных ГЛПС, нуждающихся в лечении в отделении реанимации указывает на перспективность данного исследования в интегральной оценке тяжести и динамики состояния больных.

Кроме того, были установлены корреляции жесткости и васкуляризации паренхимы почек в лихорадочный период с показателями кислорода и углекислого газа в олигурический период, что также указывает на прогностическую роль исследования нарушения кровоснабжения почек, а также говорит о том, что главной причиной изменения показателей парциального давления кислорода и углекислого газа в моче являются микроциркуляторные нарушения в паренхиме почек.

Состояние системной гемодинамики является одним из определяющих факторов течения любого инфекционного заболевания, в частности ГЛПС. Одним из интегральных маркеров, оценивающих гемодинамику больных ГЛПС, тяжесть их состояния, развитие специфических осложнений может быть NTproBNP. Натрийуретический пептид вырабатывается в правом предсердии и левом желудочке в виде прогормона (proBNP), который попадая в кровоток под действием сериновых протеаз (корин и фурин) расщепляется на активный гормон (натрийуретический пептид BNP) и неактивный фрагмент (N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретический пептида NTproBNP) [73]. Выработка proBNP происходит при повышенном давлении в камерах сердца, повышении симпатической стимуляции, гипернатриемии [215]. В целом конечной точкой действия BNP является сосудистая стенка - происходит вазодилатация за счет стимуляции синтеза оксида азота, снижения активности барорецепторов сосудов, снижения активности работы симпатoadреналовой системы, снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиции секреции антидиуретического гормона и адренокортикотропного гормона. В итоге его основным физиологическим эффектом является снижение гемодинамической нагрузки на миокард, посредством эффектов, оказываемых на сердечно-сосудистую, выделительную, нервную, эндокринную системы [90,119,125,189,282]. Также гормоны системы натрийуретического пептида повышают проницаемость сосудистой стенки на уровне микроциркуляторного русла [258] и улучшают дренажную функцию лимфатической системы [235].

Исследование натрийуретических пептидов в общеклинической практике получило распространение при хронической сердечной недостаточности и свидетельствует о развитии заболевания, его декомпенсации (развитие острой декомпенсации сердечной недостаточности), указывает на динамику состояния при терапии [214].

В течении ГЛПС характерна лабильность артериального давления, нарушение кровоснабжения органов. Кроме того, в течении заболевания

характерен геморрагический синдром – нередко происходит кровоизлияние в ушко правого предсердия, следствием этого является нарушение выработки proBNP [17,26,61]. Необходимо отметить, что в норме клиренс NTproBNP происходит за счет рецепторного клиренса, метаболического разрушения, в результате действия специфических протеаз (нейтральная эндопептидаза, дипептидилпептидаза-IV, инсулин-разрушающий энзим) и незначительная часть удаляется из организма с участием почек и печени [69,73,125,189]; в условиях острого повреждения почек снижается мочеобразование и NTproBNP может задерживаться в организме.

Зафиксированное в исследовании существенное повышение сывороточной концентрации NTproBNP в олигурическом периоде ГЛПС, в совокупности с клиническими данными, указывает на вероятное нарушение сократительной способности миокарда. При этом, у большинства больных тяжелой ГЛПС и у трети пациентов со средней степенью тяжести заболевания значение параметра достигает уровня более 300 пг/мл, что указывает на развитие острой сердечной недостаточности [64]. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, фиксировавшим повышение уровня NTproBNP начиная с лихорадочного периода ГЛПС с достижением максимального значения в олигурический период [42]. На вовлеченность системы натрийуретических пептидов в патологию системы кровообращения у больных ГЛПС указывают зафиксированные в ходе исследования отрицательные корреляции NTproBNP с уровнем систолического и диастолического АД в олигурическом периоде, приводящие к гипотонии, что согласуется с результатами других исследователей [42,45].

В ходе исследования было выявлено более выраженное повышение сывороточного уровня NTproBNP при тяжелой степени тяжести ГЛПС относительно средней степени тяжести, что не согласуется с результатами исследования Мухетдиновой Г.А., не зафиксировавшей отличий по содержанию данного маркера в крови в указанных группах больных [42]. Особого внимания

требует выявления значительного повышения уровня NTproBNP в крови (более 300 пг/мл) у 40,0% больных среднетяжелой ГЛПС. Данное обстоятельство свидетельствует о выраженной дисфункции ЛЖ, что указывает на тяжесть состояния; целесообразно рассматривать повышение уровня NTproBNP в крови в качестве маркера тяжелого течения ГЛПС. Ранее уже проводились исследования, целью которых было оценить возможность NTproBNP использовать для оценки тяжести состояния пациента - было выявлено, что высокие показатели NTproBNP приводили к более длительной госпитализации больных [218]. По представленным данным, наиболее выраженное повышение уровня NTproBNP регистрировалось у больных ГЛПС, осложненной ОРДС, что может учитываться при диагностике данного состояния. Исходя из вышеперечисленного, можно утверждать, что определение уровня NTproBNP сыворотки крови является перспективным маркером оценки тяжести ГЛПС.

В ходе исследования установлена положительная корреляция между NTproBNP и уровнями креатинина, мочевины и протеинурией в олигурическом периоде, а также отрицательная корреляция с величиной суточного диуреза, что согласовывалось с ранее проведенным исследованием, в котором была установлена связь между уровнем NTproBNP и азотовыделительной функцией почек – концентрация NTproBNP положительно коррелировала с уровнем креатинина в лихорадочном, олигурическом и полиурическом периодах ГЛПС [45]. Кроме того, установленные различия сывороточного содержания NTproBNP у больных ОПП класса F и пациентов с менее тяжелым нарушением азотовыделительной функции почек, дополнительно указывают на роль ренального повреждения и дисфункции почек в развитии гемодинамических нарушений при ГЛПС (в т.ч., развитие острой сердечной недостаточности), что необходимо расценивать как развитие кардиоренального синдрома 3 типа. При ОПП происходит прямое (дисфункция митохондрий, активация иммунной и нейроэндокринной систем – симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой) и опосредованное (гиперволемиа, уремическая интоксикация,

электролитные нарушения, ацидоз) поражение сердца, приводящее к нарушению энергетического гомеостаза кардиомиоцитов, их повреждению, что, в итоге, приводит к нарушениям систолической и диастолической функции миокарда [108,224].

Процесс воспаления является одним из ключевых звеньев формирования ренокардиального синдрома 3 типа [102,171]. Провоспалительные цитокины, вырабатываемые в процессе воспаления обладают повреждающими свойствами на миокард [226]. В частности, в эксперименте было продемонстрировано снижение сократительной способности миокарда при введении ИЛ-1 $\beta$  [260]. Повышение уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 в тканях сердца приводит к снижению сократительной способности миокарда, увеличению камер сердца, ишемии и апоптозу кардиомиоцитов [140,150,240,266]. При ОПП установлена связь уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 с прогрессированием сердечной патологии и увеличением смертности [163,190,234]. В ранее проведенных исследованиях был установлен активный воспалительный процесс при ГЛПС – изучена динамика цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  [33,36,41].

Активация симпатoadреналовой нервной системы приводит при ренокардиальном синдроме 3 типа приводит к повышенной потребности миокарда в кислороде, нарушению кальциевого гомеостаза, апоптозу кардиомиоцитов [210,257]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы проявляется повышением концентрации ангиотензина II в сыворотке крови, что приводит к вазоконстрикции, формированию интерстициальных отеков, гипертрофии, фиброзу и в дальнейшем апоптозу кардиомиоцитов [86,212,264,272]. В ранее проведенном исследовании была установлена активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [63].

Расстройства метаболизма кардиомиоцитов связаны с дисфункцией митохондрий, проявляющейся недостаточной выработкой аденозинтрифосфата, нарушением кальциевого гомеостаза, оксидативным стрессом [84,94,144,245].

Развивающийся при ОПП метаболический ацидоз может привести к нарушению сократительной способности миокарда за счет снижения чувствительности сократительных белков к ионам кальция [154], а также снижения чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов [236,253]. Кроме того, ацидоз может провоцировать развитие аритмии [276].

Уремические токсины, накапливающиеся в организме при ОПП имеют неблагоприятное воздействие на сердце. Например, асимметричный диметиларгинин снижает сердечный выброс, провоцирует развитие фиброза в миокарде и повышает сосудистое сопротивление [279,284]. Другой пример уремического токсина - фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) указывает на тяжелое поражение почек, значительно повышается у пациентов, состояние которых требует проведения гемодиализа и указывает на высокую вероятность летального исхода [166], также провоцирует гипертрофию и фиброз миокарда [265], развитие аритмий [147], снижение сократительной способности сердца [203].

Среди электролитных расстройств наибольшую опасность представляет гиперкалиемия, способная привести желудочковым аритмиям и асистолии [142]. Перегрузка жидкостью приводит к интерстициальному отеку, ишемии и фиброзированию миокарда, развитию аритмий [225].

В ранее проведенных исследованиях были зарегистрированы признаки нарушения систолической (снижение ФВ ЛЖ) [45,220] и диастолической (удлинение IVRT) [220] функции сердца в олигурический период ГЛПС. Фиксировалось повышение систолического давления в легочной артерии, увеличение сопротивления легочных сосудов, что свидетельствовало о легочной гипертензии в олигурический период ГЛПС, причем, наиболее высокий уровень NTproBNP в крови регистрировался при наличии поражения легких [220].

Следует отметить, что в полиурический период происходило достоверное снижение концентрации NTproBNP, не достигающее показателей практически

здоровых обследуемых, что указывает на сохраняющуюся у них дисфункцию миокарда. Дисфункция миокарда выявлялась и по результатам эхокардиографии в периоде полиурии: снижение GLPS AVG и нарушение диастолической функции миокарда по I типу. Установленные корреляции между значениями концентрации NTproBNP крови с параметрами эхокардиографии (DTE, GLPS AVG, ФИ по Simpson) подтверждают предположение о стойкости гемодинамических нарушений, незавершенности патологических процессов в сердце к моменту полиурии и необходимости последующего наблюдения за перенесшими ГЛПС.

Дополнительно было установлено, что уровень NTproBNP коррелировал с показателями жесткости и васкуляризации паренхимы почек как в олигурический, так и в полиурический периоды. Кроме того, были установлены корреляции показателей парциального давления кислорода и углекислого газа в моче с уровнем NTproBNP как в момент поступления в реанимационное отделение, так и при улучшении состояния. Корреляции между показателями NTproBNP, жесткостью и васкуляризацией паренхимы почек, уровнем кислорода и углекислого газа в моче, уровнем креатинина, мочевины и суточного диуреза позволяют оценить взаимосвязь поражения почек с гемодинамическими изменениями в организме и являются иллюстрацией развития ренокардиального синдрома 3 типа.

Вовлеченность сердца в патологический процесс при ГЛПС, кроме уже ранее указанного маркера поражения почек – NTproBNP, подтверждается проведенным эхокардиографическим исследованием. Более чем у половины пациентов фиксировалось снижение сократительной способностью миокарда, выявленной по нарушению GLPS AVG, причем фракция выброса у всех больных была в нормальных пределах. Кроме того, почти у одной третьей части больных фиксировалось нарушение диастолического наполнения ЛЖ по I типу. Выявленные изменения имеют наиболее логичным объяснением, перенесенный миокардит, хотя и необходимо признать, что данное утверждение требует подтверждения динамикой маркеров поражения миокарда,

электрокардиографических изменений, магнитно-резонансных исследований сердца, в диагностически-сложных случаях – биопсии миокарда [97,118,242]. В целом предположение о миокардите согласуется с исследованиями других авторов [17,159,216]. Поражение миокарда, выявляемое в полиурический период ГЛПС, могут стать предрасполагающими факторами к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем, таким как артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность [23,44]. Принципиально новой находкой при проведении эхокардиографии стало выявление дополнительных подвижных эхосигналов на створках и фиброзном кольце аортального клапана, данное изменение наблюдалось примерно у одной четверти обследованных больных. Возможность формирования тромботических и фибринозных наложений на аортальном клапане и выходном отделе левого желудочка согласуются с ключевыми патогенетическими механизмами ГЛПС, а именно - диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и дисфункцией эндотелия [62,78,145,199]. Проведенные ранее исследования указывают на развитие фазы гиперкоагуляции синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания у 95,4 % больных ГЛПС при среднетяжелой форме заболевания в лихорадочном периоде [7]. Известно, что при данном заболевании развиваются нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, что проявляется снижением количества тромбоцитов при их повышенной активности [46,104], нарушение структуры и функции эндотелия [10,13,41], нарушения прокоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза [7].

Косвенные признаки тромбэндокардита могут объяснять статистические данные о повышенной частоте сосудистых катастроф у больных ГЛПС в ранний реконвалесцентный период [103].

Развитие тромбэндокардита и косвенные указания на миокардит в сочетании с ОПП могут также расцениваться как кардиоренальный синдром 5 типа. Причиной развития кардиоренального синдрома 5 типа при ГЛПС можно



считать системное воспаление, приводящее к повреждающему действию цитокинов на клетки сердца и почек [250,268], высокая активность воспалительного процесса была изучена ранее [33,36,41].

Особенностями ренокардиального синдрома при ГЛПС стало возможность развития 3 или 5 типа в острый период заболевания в связи с иммуноопосредованным патогенезом, а также тесной корреляцией параметров, характеризующих поражение к и сердечно-сосудистой системы в динамике заболевания.

Самостоятельный раздел работы был посвящен вопросу обоснования применения глюкокортикостероидов для оптимизации терапии больных ГЛПС. Назначение преднизолона обосновано данными об иммуноопосредованном поражением эндотелия сосудов при данном заболевании [145,167,247]. Как показало проведенное исследование, раннее курсовое назначение преднизолона больным ГЛПС в течение 5 дней способствовало снижению частоты развития тяжелого течения заболевания, и развития его осложнений – ОРДС, ИТШ, ОПП класса F по RIFLE. Полученный результат можно объяснить способностью глюкокортикостероидов ингибировать продукцию цитокинов и миграцию клеток в тканях [98,113,222,252,259]. Необходимо отметить и минералокортикоидную активность преднизолона, следствием которой может быть не только задержка натрия и жидкости в интерстициальной ткани органов, но и повышение системного сосудистого сопротивления. Кроме того, глюкокортикостероиды могут предотвращать десенсбилизацию адренергических рецепторов на фоне длительного использования вазопрессоров, что способствует контролю артериальной гипотензии [229].

Назначение преднизолона в лихорадочный период ГЛПС (при поступлении пациента в стационар) способствовало снижению выраженности лихорадочного синдрома (снижалась длительность лихорадки), геморрагического синдрома (реже определялись кровоподтеки на коже, носовые кровотечения, менее выражена тромбоцитопения), поражения почек (снижалась частота выявления

болей в пояснице, менее выражено повышение креатинина и мочевины), гемодинамических изменений (гипотония в олигурический период была менее выражена, реже определялись диффузные хрипы в легких). Кроме того, назначение преднизолона снижало частоту развития тяжелой степени тяжести ГЛПС, реже развивалось ОПП класса F и пациенты реже нуждались в проведении процедуры гемодиализа. Также в группе пациентов, получавших лечение преднизолоном в лихорадочный период заболевания, реже отмечалось развитие ОРДС и ИТШ. Полученные результаты относительно эффективности использования преднизолона согласуются с данными других исследователей, которые акцентировали внимание на лечении наиболее тяжелых случаев инфекции. В частности, назначение глюкокортикостероидов показало высокую эффективность при развитии хантавирусного легочного синдрома [156,164,237,238].

## 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 (преднизолона) 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 преднизолона 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 привнести 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 привнести 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, флавипиравир.

## Список сокращений

AKIN – классификация острого повреждения почек (рабочая группа по острому повреждению почек Acute Kidney Injury Network)

BNP – мозговой натрийуретический фактор

DTE - время замедления раннего диастолического трансмитрального кровотока,

e'/ a' ФКМК - отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца МК в фазы раннего (e') и предсердного (a') диастолического наполнения,

e'/ a' ФКТК - отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца ТК в фазы раннего (e') и предсердного (a') диастолического наполнения,

E/A – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (E) к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (A),

E` - усреднённая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения,

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

HLA II класса - гены гистосовместимости

IL-1 – интерлейкин - 1

IVRT - время изоволюмического расслабления ЛЖ,

KIM-1 – молекула повреждения почек – 1

L-FABP - белок печеночного типа, связывающий жирные кислоты

MCP-1 - моноцитарный хемотаксический фактор - 1

NGAL – липокалин, ассоциированный желатиназой нейтрофилов

NOS – синтаза оксида азота



NTproBNP - N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида

P<sub>sis</sub> (ЛА) - систолическое давление в легочной артерии,

P<sub>ср</sub> (ПП) – среднее давление в правом предсердии,

RIFLE – классификация острого повреждения почек (Risk [риск], Injury [повреждение], Failure [недостаточность], Loss of kidney function [утрата почечной функции], End-stage kidney disease [терминальная стадия болезни почек])

s' ФКМК – пиковая систолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана,

s' ФКТК - пиковая систолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана,

speckle-tracking эхокардиография – количественная методика оценки функции миокарда путем анализа движения спеклов

Tei ПЖ - параметр, который рассчитывается как сумма времен изоволюметрического сокращения и изоволюметрического расслабления, деленная на время выброса желудочка.

VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия

VE-кадгерин – кадгерин сосудистого эндотелия

АПФ - ангиотензин-превращающий фермент

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

дАД – диастолическое артериальное давление

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии,

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка,

ИТШ – инфекционно-токсический шок

ИФА - иммунно-ферментный анализ

КДО – конечно-диастолический объем,

КДР – конечно-диастолический размер,

КСО – конечно-систолический объём,

КСР – конечно-систолический размер,

ЛЖ – левый желудочек,

ЛП – левое предсердие,

МК – митральный клапан,

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОПП – острое повреждение почек

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка,

ПА V diast FVI - интеграл площади потока в диастолу в просвете сосудов перфорантах,

ПА V diast max - максимальная скорость кровотока в диастолу в сосудах перфорантах,

ПА V diast mean – средняя скорость кровотока в диастолу в сосудах перфорантах,

ПДФ - продукты деградации фибрина

ПНА V diast FVI - интеграл площади потока в диастолу в просвете дистального участка передней нисходящей артерии,

ПНА V diast max – максимальная скорость кровотока в диастолу в просвете дистального участка передней нисходящей артерии,

ПНА V diast mean – средняя скорость кровотока в диастолу в просвете дистального участка передней нисходящей артерии,

ПП – правое предсердие,

ППТ – площадь поверхности тела,

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РФМК - растворимый фибрин-мономерный комплекс

сАД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТК – трикуспидальный клапан,

УР – Удмуртская Республика

ФИ – фракция изгнания левого желудочка,

ФНО- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – фактор некроза опухоли- $\alpha$  (Tumor necrosis factor-alpha)

ХБП – хроническая болезнь почек

Чсс – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

## Список литературы

1. Алексеев, А.В. Современные биомаркеры острого повреждения почек / А.В. Алексеев, А.Ж. Гильманов, Р.С. Гатиятуллина, И.Г. Ракипов // Практическая медицина. – 2014. - №3(79). – С. 22-27.
2. Анализ работы инфекционной службы Удмуртской Республики за 2017 год: информационный бюллетень / сост. И.И. Дьяченко, Н.С. Кирпичева – Ижевск.: Республиканская инфекционная больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики. 2018. – 66 с.
3. Анализ работы инфекционной службы Удмуртской Республики за 2018 год: информационный бюллетень / сост. И.И. Дьяченко, О.С. Поздеева, Н.С. Кирпичева – Ижевск.: Республиканская инфекционная больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики. 2019. – 67 с.
4. Анисимова, Т.А. Резидуальный синдром у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Т.А. Анисимова, Э.В. Ефимова // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. - №1. - С. 107.
5. Артамонова, И.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: всегда ли происходит выздоровление? / И.В. Артамонова, Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазлыева, Г.Д. Борис // Практическая медицина. – 2014. – №7(83). – С. 108–110.
6. Афанасьева, В.И. Характеристика гемокоагуляционных нарушений и иммунных механизмов их регуляции при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в регионе циркуляции нескольких серотипов Хантавируса / В.И. Афанасьева, И.Г. Максёма, В.А. Иванис, Р.А. Слонова // Бюллетень Сибирского отделения российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 33. - №2. – С. 33-38.
7. Бабушкина Ф.А. Состояние гемостаза и коррекция его нарушений при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ф.А. Бабушкина, В.Х. Фазылов // Практическая медицина. – 2006. - №4(18). - С. 35-37.
8. Байгильдина А.А. Патогенетическое значение VE-кадгерина при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.А. Байгильдина //

- Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Наука о Земле. – 2017. – Т. 27. - №3. – С. 322-331.
9. Байгильдина, А.А. Вазомодулирующая функция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.А. Байгильдина // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93. - №3. – С. 421-426.
  10. Байгильдина, А.А. Деэндотелизация сосудов и уровень экспрессии VE-кадгерина: взаимосвязь при осложненном течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А.А. Байгильдина, А.И. Лебедева // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2011. – Т. 18. - №2. – С. 26-27.
  11. Байгильдина, А.А. Молекулярно-генетическая оценка риска детерминированности повышенной активности ангиотензинпревращающего фермента при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.А. Байгильдина, Д.В. Исламгулов, Ф.Х. Камилов и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2010. – Т. 6. - №1. – С. 14-17.
  12. Байгильдина, А.А. Патогенетическая роль эндотелина-1 при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.А. Байгильдина // Наука молодых – Eruditio Juvenium. - 2016. - №1. – С. 12-16.
  13. Байгильдина, А.А. Патогенетическое значение некоторых цитокинов и белка клеточной адгезии VCAM-1 в развитии воспалительных изменений эндотелия сосудов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.А. Байгильдина, А.Т. Галиева, Ф.Х. Камилов // Морфологические ведомости. - 2008. - №3-4. - С. 158-161.
  14. Барбук, О.А. Кардиоренальный синдром: основные проблемы диагностики и лечения / О.А. Барбук // Медицинские новости. – 2018. - №3(282). – С. 60-65.
  15. Бобров, А.Л. Клинические нормы. Эхокардиография / А.Л. Бобров. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 80 с.
  16. Борзунова, Н.С. Ультразвуковая доплерография как метод диагностики нарушений почечной гемодинамики при хронической болезни почек и

- артериальной гипертензии / Борзунова Н.С. // Уральский медицинский журнал. – 2013. - №7(112). – С. 142-149.
17. Галиева, Г.А. Клинико-морфологические параллели поражения внутренних органов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.А. Галиева, Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14. - №6(84). – С. 13-18.
18. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых. Клинические рекомендации / Д.А. Валишин, И.В. Шестакова, Р.Т. Мурзабаева и др. – Москва, 2014. – 74 с.
19. Глазун, Л.О. Ультразвуковая оценка нарушений внутрипочечной гемодинамики у больных с острой почечной недостаточностью / Л.О. Глазун, В.В. Митьков, М.Д. Митькова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. - №3. – С. 10-19.
20. Гржибовский, А.М. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и здравоохранение. - 2016. - №4. – С. 5-37.
21. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / А.И. Ярощцкий, А.И. Грицан, С.Н. Авдеев и т.д. // Анестезиология и реаниматология. – 2020. - №2. – с. 5-39. doi:10.17116/anaesthesiology20200215.
22. Дмитриев, А.С. Изменение концентрации цистатина с в сыворотке крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / А.С. Дмитриев, Г.Р. Абдулова, Д.А. Валишин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6. - №1. – С. 42-45.
23. Довгалюк, Т.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: диагностика, лечение, диспансерное наблюдение в условиях повышенной

- заболеваемости / Т.И. Довгалюк, С.Н. Орлова, В.Ф. Чернобровый и др. // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2007. - Т. 12. - №3-4. - С. 89-90.
24. Дратцев, В.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) на территории Вологодской области. / В.Н. Дратцев, Н.А. Рыбакова, Л.Б. Лаунер. // Нефрология. - 2000. - Т. 4. - №2. - С. 104-105.
25. Дударев, М.В. Отдаленные исходы и формирование хронической почечной недостаточности у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом / М.В. Дударев, Л.Т. Пименов // Терапевтический архив. - 2008. - Т. 80. - №6. - С. 59-62.
26. Евсеев, А.Н. Патоморфологические изменения в сердце при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.Н. Евсеев // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. - 2000. - №3. - С. 69-72.
27. Евсеев, А.Н. Патоморфология почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: морфологические, морфометрические, гистохимические и ультраструктурные изменения / А.Н. Евсеев // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2006. - №8(8). - С. 20-23.
28. Ермоленко, В.М. Острая почечная недостаточность: руководство / В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 240 с.
29. Загидуллин, И.М. Заместительная почечная терапия при лечении острой почечной недостаточности у больных тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом. / И.М. Загидуллин, В.И. Никуличева, Ш.З. Загидуллин, и др. // Практическая медицина. - 2011. - №3-2(51). - С. 75.
30. Ибрагимова, Л.А. Сравнительная оценка показателей центральной гемодинамики и взаимосвязь гемодинамических изменений с вегетативной

- регуляцией у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Л.А. Ибрагимова, Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – Т. 3. - №2. – С. 50-54.
- 31.Иванис В.А. Глюкокортикостероиды в терапии больных ГЛПС. / В.А. Иванис, Ю.Г. Образцов, А.Ф. Попов, Л.Ю. Перевертень. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра сибирского отделения российской академии медицинских наук. – 2005. - №4(42). – С. 72а-72.
- 32.Калинина, Э.Н. Трудность дифференциальной диагностики тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острым почечным повреждением. / Э.Н. Калинина, Емельянова А.Н., Нахапетян Н.А., Бурдинская Ж.С. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 135. - №4. – С. 104-107.
- 33.Карзакова, Л.М. Особенности продукции цитокинов в различные периоды геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Л.М. Карзакова, Т.А. Анисимова, Э.В. Ефимова и др. // Acta medica eurasica. - 2016. - №3. – С. 22-28.
- 34.Кирьянов, Н.А. Патоморфология геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Н.А. Кирьянов, А.Г. Мокрецов, С.А. Суханов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2019. - №1-1(79). - С. 128-131.
- 35.Кузнецова, Л.В. Хроническая болезнь почек у больных, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом / Л.В. Кузнецова, Е.В. Хрусталева, А.М. Шутов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. - №3(23). – С. 60-66.
- 36.Мартыненко, А.Ю. Динамика цитокинов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.Ю. Мартыненко, Г.С. Томилка, Г.Г. Обухова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 47-50.
- 37.Мингазова, Э.М. Анализ изменений показателей сывороточного цистатина С, креатинина и ренального липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов у больных геморрагической лихорадкой с почечным



- синдромом / Э.М. Мингазова, Д.А. Валишин, А.Ж. Гильманов, Л.Р. Шайхуллина // Журнал Инфектологии. – 2015. – Т.7. - №3. – С. 64-71.
38. Мингазова, Э.М. Современные аспекты этиотропной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Э.М. Мингазова, Л.Р. Шайхуллина, Д.А. Валишин, Д.Х. Хунафина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10. – № 1. – С. 108-113.
39. Мингазова, Э.М. Традиционные и инновационные биохимические маркеры нарушения функции почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Э.М. Мингазова, Д.А. Валишин, А.Ж. Гильманов // Актуальные вопросы экологии человека. Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 3-х томах. - 2015. – Т. 2. - С. 62-64.
40. Молчанова, Л.Ф. Статистическая оценка достоверности результатов научных исследований. Учебное пособие, издание 2-е дополненное и переработанное / Сост. Молчанова Л.Ф., Злобина Г.М., Дунаев С.М. - Ижевск, 2013. – 123 с.
41. Мурзабаева, Р.Т. Взаимосвязи между системой гемостаза и провоспалительными цитокинами при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Р.Т. Мурзабаева, Д.А. Валишин, Ф.Г. Кутлугужина // Международный академический вестник. – 2016. - №2(14). – С. 12-16
42. Мухетдинова, Г.А. Диагностическое значение определения мозгового натрийуретического пептида у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазлыева, Л.Ю. Исламова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. - №6. - С. 25-27.
43. Мухетдинова, Г.А. Клинико-патогенетические особенности поражения легких и сердца у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.01.04, 14.01.09 / Мухетдинова Гузель Ахметовна; Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ. - Москва, 2013. - 47 с.

44. Мухетдинова, Г.А. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова, Г.Д. Борис, Р.М. Фазлыева и др. // Практическая медицина. - 2019. – Т. 17. - №2. – С. 94-98.
45. Мухетдинова, Г.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазлыева, Л.А. Ибрагимова и др. // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16. - №4. - С. - 48–54. doi: 10.20953/1729-9225-2018-4-48-54.
46. Мухетдинова, Г.А. Тромбоцитопения и дисфункция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазлыева, Д.А. Валишин и др. // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. - №4. - С. 48-52.
47. Мухин, Н. А. Пропедевтика внутренних болезней: учебник / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев. - 2-е изд., доп. и перераб. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 848 с.
48. Никифоров, В.С. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике / В.С. Никифоров, Ю.В. Никищенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. - №2. – С. 248-255.
49. Николаева, И.В. Клинико-лабораторная эффективность иммунозаместительной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом / И.В. Николаева, О.С. Михайлова, С.В. Ткачева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 4. – С. 81-85. – doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-81-85.
50. Образцов, Ю.Г. Этиотропная терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Ю.Г. Образцов, А.Ф. Попов, В.А. Иванис, Т.В. Кушнарера // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 2(32). – С. 69-71.

51. Платонов, А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А.Е. Платонов. - М: Издательство РАМН. - 2000. - 52 с.
52. Прокопьева, Н.Э. Современные биомаркеры повреждения почек / Н.Э. Прокопьева, В.П. Новикова // Медицина: теория и практика. - 2018. - Т. 3. - №5. - С. 29-35.
53. Савицкая, Т.А. Оценка эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в мире и России, прогноз на 2020 г. / Т.А. Савицкая, А.В. Иванова, Г.Ш. Исаева и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - 2020. - №2. - С. 62-70. doi: 10.21055/0370-1069-2020-2-62-70.
54. Сидельников, Ю.Н. Глюкокортикостероидные гормоны в комплексном лечении больных ГЛПС без осложнений. / Ю.Н. Сидельников. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2005. - Т. 6. - №6. - С. 50-51.
55. Сидельников, Ю.Н. Раннее лечение больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. / Ю.Н. Сидельников // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2008. - №13(13). - С. 153-156.
56. Сиротин, Б.З. Значение ультрасонографии в выявлении патологии почек у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. / Б.З. Сиротин, С.Л. Жарский, И.М. Жарская и др. // SonoAce International. - 2001. - №9. - С. 36-39.
57. Сомова Л.М. Патоморфогенетические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в дальневосточном регионе / Л.М. Сомова, Р.А. Слонова, В.А. Фигурнов и др. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2008. - №2(32). - С. 72-75.
58. Способ определения динамики состояния больного по содержанию кислорода в моче / Малеев В.В., Малинин О.В., Дьяченко И.И., Сарксян Д.С., Малинин И.Е., Шахов В.И. // Патент РФ 2011107907/15, 2011.03.01 // Патент № 2453847. 2012 г.

59. Способ ранней дифференциальной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом и обострения хронического пиелонефрита. / Любушкина А.В., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю., Недугов Г.В., Стулова М.В. // Патент РФ 2019114927, 15.05.2019 // Патент № 2698320. 2019 г.
60. Способ ранней дифференциальной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Суздальцев А.А., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю., Недугов Г.В., Стулова М.В., Любушкина А.В. // Патент РФ 2018142703, 03.12.2018 // Патент № 2683955. 2019 г.
61. Старостина, В.И. Патофизиологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.И. Старостина, Д.А. Валишин, Р.Т. Мурзабаева и др. // Забайкальский медицинский вестник. - 2016. - №4. – С. 142-150.
62. Старостина, В.И. Современное представление о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.И. Старостина, В.В. Сперанский, Д.А. Валишин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – Т. 3. - №3. - С. 57-62.
63. Старостина, В.И. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / В.И. Старостина, Д.А. Валишин, Р.Т. Мурзабаева и др. // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 4. – С. 75-83.
64. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Том 25, № 11. - С. 311-374. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
65. Титев, О.Н. Фармакотерапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом в период эпидемического подъема в Саратовском регионе. / О.Н. Титев. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. - №5. – С. 825.

66. Ускова, Ю.Г. Возможности патогенетической терапии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. / Ю.Г. Ускова, В.Ф. Павелкина // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18. - №2. – С. 24–32. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-24-32.
67. Фазлыев, М.М. Клинико-функциональное состояние кардиореспираторной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / М.М. Фазлыев, Г.А. Мухетдинова // Медицинский вестник МВД. – 2012. - №5(60). - С. 14-17.
68. Фазлыева, Р.М. Интерстициальное поражение почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева, Г.А. Мухетдинова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т. 2. - №5. – С. 46-50.
69. Федотова, И.Н. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных. / И.Н. Федотова, А.А. Белопольский, Н.В. Стуров // Трудный пациент. – 2013. – Том 11. - №7. – С. 32-35.
70. Фигурнов, В.А. Изменения сосудистого русла сердца, легкого и почки у умерших от геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.А. Фигурнов, Н.А. Марунич, М.Р. Сатуров и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2005. - №1. – С. 73-76.
71. Фигурнов, В.А. Особенности клинического проявления и некоторые закономерности патогенеза при тяжелом течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.А. Фигурнов, Н.А. Марунич, А.В. Гаврилов, Е.В. Фигурнова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. - №2(32). – С. 76-78.
72. Фигурнов, В.А. Отдаленные исходы геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.А. Фигурнов, Н.А. Марунич, А.В. Гаврилов // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - №15(15). – 2009. – С. 129-132.

73. Хирманов, В.Н. Натрийуретические пептиды – семейство регуляторов кровообращения / В.Н. Хирманов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 10. - № 1-2. - С. 3-25.
74. Хорошун Е.В. Клиническое, диагностическое и прогностическое значение нарушений функции эндотелия у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, оптимизация терапии. / Хорошун Е.В., Шульдяков А.А., Рамазанова К.Х., Мажуга Ю.А. // Успехи современного естествознания. – 2007. - №4. – С. 87f.
75. Хорошун, Е.В. Клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Е.В. Хорошун, А.А. Шульдяков, В.Ф. Киричук // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2007. – Т. 8. - №1. – С. 81-84.
76. Хунафина, Д.Х. Инфекционно-токсический шок в клинике инфекционных болезней / сост.: Д.Х. Хунафина, Т.А. Хабелова, О.И. Кутуев и др. – Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситета Росздрава». – 2011 г. - 35 с.
77. Хунафина, Д.Х. Острая почечная недостаточность при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Д.Х. Хунафина, А.Т. Галиева, А.Н. Бурганова и др. // Вестник башкирского государственного медицинского университета. – 2012. - №1. – С. 144-147.
78. Цыплихин, Н.О. Особенности этиологии, патогенеза и клиники геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Российской Федерации / Н.О. Цыплихин, Н.Н. Митрофанова, В.Л. Мельников // Вестник пензенского государственного университета. – 2019. - №3(27). - С. 63-70
79. Чаулин А.М. Некоронарогенные причины повышения сердечных тропонинов в практике врача (литературный обзор). / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, И.Н. Милютин, Д.В. Дупляков. // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. - №1-2. – С. 49-61. doi: 10.17816/2072-2354.2020.20.1.49-61.
80. Шакирова, В.Г. Анализ маркеров почечного повреждения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / В.Г. Шакирова, Е.В.

- Мартынова, А.Р. Саубанова и др. // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17. – №8. – С. 97-102. doi:10.32000/2072-1757-2019-8-97-102.
81. Шмагель, К.В. Иммунные комплексы больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / К.В. Шмагель, Л.Б. Королевская // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8(17). – №3. – С. 889-891.
82. Шраменко, Е.К. Сравнительная оценка изменений почечного кровотока при различных вариантах острого повреждения почек / Е.К. Шраменко, Л.И. Шкарбун // Медицина неотложных состояний. – 2014. – №4(59). – С. 78-82.
83. Шутов, А.М. Современные критерии диагностики острого повреждения почек у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / А.М. Шутов, Е.А. Астапенко, Г.А. Савинова и др. // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – №1 – С. 49-54.
84. Abate, M. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence. / M. Abate, A. Festa, M. Falco et al. // Semin Cell Dev Biol. – 2020. – Vol. 98. – P. 139-153. doi:10.1016/j.semcdb.2019.05.022.
85. Agewall, S. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. / S. Agewall, E. Giannitsis, T. Jernberg, H. Katus. // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32. – №4. – P. 404-411. doi:10.1093/eurheartj/ehq456.
86. Bagshaw, S.M. Cardiorenal syndrome type 3: pathophysiologic and epidemiologic considerations. / S.M. Bagshaw, E.A. Hoste, B. Braam et al. // Contrib Nephrol. – 2013. – Vol. 182. – P. 137-157. doi:10.1159/000349971.
87. Barr, R.G. Shear wave liver elastography / R.G. Barr // Abdom Radiol (NY). – 2018. – Vol. 43. – №4. – P. 800-807. doi:10.1007/s00261-017-1375-1.
88. Benacka, O. Speckle tracking can detect subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis patients / O. Benacka, J. Benacka, P. Blazicek et al. // Bratisl Lek Listy. – 2017. – Vol.118. – №1. – P. 28-33. doi: 10.4149/BLL\_2017\_006.
89. Bertolotto, M. Color Doppler sonographic appearance of renal perforating vessels in subjects with normal and impaired renal function / M. Bertolotto, E. Quaia, G. Galli et al. // J. Clin. Ultrasound. – 2000. – Vol. 28. – № 6. – P. 267–276. doi: 10.1002/1097-0096(200007/08)28:6<267::aid-jcu1>3.0.co;2-p.

90. Bie, P. Natriuretic Peptides and Normal Body Fluid Regulation / P. Bie // *Compr Physiol.* – 2018. - Vol. 8. - №3. – P. 1211-1249. doi: 10.1002/cphy.c180002.
91. Bob, F. Is there a correlation between kidney shear wave velocity measured with VTQ and histological parameters in patients with chronic glomerulonephritis? A pilot study. / F. Bob, I. Grosu, I. Sporea, et al. // *Med Ultrason.* – 2018. - Vol. 1. - №1. - P. 27-31. doi:10.11152/mu-1117.
92. Bob, F. Kidney shear wave speed values in subjects with and without renal pathology and inter-operator reproducibility of acoustic radiation force impulse elastography (ARFI) - preliminary results / F. Bob, S. Bota, I. Sporea et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. - №11. - e113761. doi:10.1371/journal.pone.0113761.
93. Bob, F. Ultrasound-Based Shear Wave Elastography in the Assessment of Patients with Diabetic Kidney Disease / F. Bob, I. Grosu, I. Sporea et al. // *Ultrasound Med Biol.* – 2017. - Vol. 43. - №10. – P. 2159-2166. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2017.04.019.
94. Bock, F.J. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. / F.J. Bock, S.W.G. Tait. // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2020. – Vol. 21. - №2. – P. 85-100. doi:10.1038/s41580-019-0173-8.
95. Bolboacă, S.D. Shear-Wave Elastography Variability Analysis and Relation with Kidney Allograft Dysfunction: A Single-Center Study / S.D. Bolboacă, F.I. Elec, A.D. Elec et al. // *Diagnostics (Basel).* – 2020. - Vol. 10. - №1. - P. 41. doi:10.3390/diagnostics10010041.
96. Burra, V. Role of urinary PO<sub>2</sub> analysis during conventional versus conventional and modified ultrafiltration techniques in adult cardiac surgery. / V. Burra, P.K. Sunil, N.B. Praveen et al. // *Ann Card Anaesth.* – 2020. – Vol. 23. - №1. – P.43-47. doi:10.4103/aca.ACA\_2\_19.
97. Caforio, A.L.P. Myocarditis: A Clinical Overview / A.L.P. Caforio, G. Malipiero, R. Marcolongo, S. Iliceto // *Curr Cardiol Rep.* – 2017. - Vol. 19. - №7. – P. 63. doi: 10.1007/s11886-017-0870-x.



98. Cain, D.W. Immune regulation by glucocorticoids. / D.W. Cain, J.A.Cidlowski // Nat Rev Immunol. – 2017. – Vol. 17. - №4. – P. 233-247. doi:10.1038/nri.2017.1.
99. Cameli, M. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation / M. Cameli, G.E. Mandoli, F. Loiacono et al. // Int J Cardiol. – 2016. – Vol. 220. - P. 208-213. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.197.
100. Chen, W. Assessment of Myocarditis: Cardiac MR, PET/CT, or PET/MR?. / W. Chen, J. Jeudy. // Curr Cardiol Rep. – 2019. – Vol. 21. - №8. – P. 76. doi:10.1007/s11886-019-1158-0.
101. Chiocchini, A.L.C. Correlation Between Renal Cortical Stiffness and Histological Determinants by Point Shear-Wave Elastography in Patients With Kidney Transplantation / A.L.C. Chiocchini, C. Sportoletti, G. Comai et al. // Prog Transplant. – 2017. - Vol. 27. - №4. - P.346-353. doi:10.1177/1526924817731882.
102. Cho, E. Role of inflammation in the pathogenesis of cardiorenal syndrome in a rat myocardial infarction model. / E. Cho, M. Kim, Y.S. Ko, et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2013. – Vol. 28. - №11. – P. 2766-2778. doi:10.1093/ndt/gft376.
103. Connolly-Andersen, A.M. Increased risk of acute myocardial infarction and stroke during hemorrhagic fever with renal syndrome: a self-controlled case series study / A.M. Connolly-Andersen, E. Hammargren, H. Whitaker et al. // Circulation. – 2014. - Vol. 129. - №12. – P. 1295-1302. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001870.
104. Connolly-Andersen, A.M. Increased Thrombopoiesis and Platelet Activation in Hantavirus-Infected Patients / A.M. Connolly-Andersen, E. Sundberg, C. Ahlm et al. // J Infect Dis. – 2015. - Vol. 212. - №7. – P. 1061-1069. doi: 10.1093/infdis/jiv161.
105. Correas, J.M. Prostate cancer: diagnostic performance of real-time shear-wave elastography / J.M. Correas, A.M. Tissier, A. Khairoune et al. // Radiology. – 2015. - Vol. 275. - №1. - P. 280-289. doi:10.1148/radiol.14140567.

106. Cundari, G. Use of the new Lake Louise Criteria improves CMR detection of atypical forms of acute myocarditis. / G. Cundari, N. Galea, G. De Rubeis et al. // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2021. – Vol. 37. - №4. – P. 1395-1404. doi:10.1007/s10554-020-02097-9.
107. Deluigi, C.C. ECG findings in comparison to cardiovascular MR imaging in viral myocarditis. / C.C. Deluigi, P. Ong, S. Hill, et al. // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 165. - №1. – P. 100-106. doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.090.
108. Di Lullo, L. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury / L.Di Lullo, P.B. Reeves, A. Bellasi, C. Ronco // *Semin Nephrol*. – 2019. - Vol. 39. - №1. – P. 31-40. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.10.003.
109. Dogdus, M. 3D-speckle tracking echocardiography for assessment of coronary artery disease severity in stable angina pectoris. / M. Dogdus, E. Simsek, C.S. Cinar // *Echocardiography*. – 2019. - Vol. 36. - №2. - P. 320-327. doi: 10.1111/echo.14214.
110. Early, H.M. Utility of Shear Wave Elastography for Assessing Allograft Fibrosis in Renal Transplant Recipients: A Pilot Study / H.M. Early, E.C. Cheang, J.M. Aguilera et al. // *J Ultrasound Med*. – 2018. - Vol. 37. - №6. - P.1455-1465. doi:10.1002/jum.14487.
111. *Echocardiography. Oxford specialist handbooks in cardiology* / P. Leeson, D. Augustine, A.R.J. Mitchell, H. Becher. - Oxford university press., 2012. – 688 p.
112. Echterdiek, F. Clinical course of hantavirus-induced nephropathia epidemica in children compared to adults in Germany-analysis of 317 patients. / F. Echterdiek, D. Kitterer, M.D. Alscher et al. // *Pediatr Nephrol*. – 2019. – Vol. 34. - №7. – P. 1247-1252. doi:10.1007/s00467-019-04215-9.
113. Escoter-Torres, L. Anti-inflammatory functions of the glucocorticoid receptor require DNA binding. / L. Escoter-Torres, F. Greulich, F. Quagliarini et al. // *Nucleic Acids Res*. – 2020. – Vol. 48. - №15. – P. 8393-8407. doi:10.1093/nar/gkaa565.

114. Evans, R.G. Haemodynamic influences on kidney oxygenation: clinical implications of integrative physiology / R.G. Evans, C. Ince, J.A. Joles et al. // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2013. – Vol. 40. - №2. – P. 106-122. doi: 10.1111/1440-1681.12031.
115. Evans, R.G. Urinary oxygen tension: a clinical window on the health of the renal medulla? / R.G. Evans, J.A. Smith, C. Wright et al. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2014. – Vol. 306. - №1. – P. 45-50. doi: 10.1152/ajpregu.00437.2013.
116. Fassett, R.G. Biomarkers in chronic kidney disease: a review / R.G. Fassett, S.K. Venuthurupalli, G. Gobe et al. // *Kidney International.* - 2011. - Vol. 80. - №8. - P. 806–821. doi:10.1038/ki.2011.198.
117. Faubel, S. Renal relevant radiology: use of ultrasonography in patients with AKI. / S. Faubel, N.U. Patel, M.E. Lockhart, M.A. Cadnapaphornchai. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2014. – Vol. 9. - №2. – P. 382-394. doi:10.2215/CJN.04840513.
118. Ferreira, V.M. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. / V.M. Ferreira, J. Schulz-Menger, G. Holmvang et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 72. - №24. – P. 3158-3176. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.072.
119. Forte, M. Cardiovascular Pleiotropic Effects of Natriuretic Peptides / M. Forte, M. Madonna, S. Schiavon et al. // *Int J Mol Sci.* – 2019. - Vol. 20. - №16. - P. 3874. doi: 10.3390/ijms20163874.
120. Fu, B. Value of shear wave elastography in the diagnosis and evaluation of cervical cancer / B. Fu, H. Zhang, Z.W. Song et al. // *Oncol Lett.* – 2020. - Vol. 20. - №3. - P. 2232-2238. doi:10.3892/ol.2020.11759.
121. Gandhi, J. The Evolving Role of Shear Wave Elastography in the Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer / J. Gandhi, S. Zaidi, J. Shah et al. // *Ultrasound Q.* – 2018. - Vol. 34. - №4. - P. 245-249. doi:10.1097/RUQ.0000000000000385.

122. Gavard J. Endothelial permeability and VE-cadherin: a wacky comradeship / J. Gavard // *Cell Adh Migr.* – 2013. – Vol. 7. - №6. - P.455-461. doi: 10.4161/cam.27330.
123. Gennisson, J.L. Ultrasound elastography: principles and techniques / J.L. Gennisson, T. Deffieux, M. Fink, M. Tanter // *Diagn Interv Imaging.* - 2013. – Vol. 94. - №5. – P. 487-495. doi: 10.1016/j.diii.2013.01.022.
124. Ghonge, N.P. Renal Allograft Dysfunction: Evaluation with Shear-wave Sonoelastography / N.P. Ghonge, M. Mohan, V. Kashyap, S. Jasuja // *Radiology.* – 2018. - Vol. 288. - №1. - P. 146-152. doi:10.1148/radiol.2018170577.
125. Goetze, J.P. Cardiac natriuretic peptides. / J.P. Goetze, B.G. Bruneau, H.R. Ramos et al. // *Nat Rev Cardiol.* – 2020. – Vol. 17. - №11. – P. 698-717. doi:10.1038/s41569-020-0381-0.
126. Goya, C. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of renal parenchyma elasticity in diabetic nephropathy / C. Goya, F. Kilinc, C. Hamidi et al. // *AJR Am J Roentgenol.* – 2015. - Vol. 204. - №2. - P. 324-329. doi:10.2214/AJR.14.12493.
127. Grenier, N. Renal ultrasound elastography / N. Grenier, J.L. Gennisson, F. Cornelis et al. // *Diagn Interv Imaging.* – 2013. – Vol. 94. - №5. - P. 545-550. doi: 10.1016/j.diii.2013.02.003.
128. Grossmann, M. US Time-Harmonic Elastography for the Early Detection of Glomerulonephritis / M. Grossmann, H. Tzschätzsch, S.T. Lang et al. // *Radiology.* 2019. - Vol. 292. - №3. - P. 676-684. doi:10.1148/radiol.2019182574.
129. Grosu, I. Correlation of Point Shear Wave Velocity and Kidney Function in Chronic Kidney Disease / I. Grosu, F. Bob, I. Sporea et al. // *J Ultrasound Med.* – 2018. - Vol. 37. - №11. – P. 2613-2620. doi:10.1002/jum.14621.
130. Grosu, I. Two-Dimensional Shear-Wave Elastography for Kidney Stiffness Assessment / I. Grosu, F. Bob, I. Sporea et al. // *Ultrasound Q.* – 2019. - Vol. 10. - P. 1097. doi:10.1097/RUQ.0000000000000461.
131. Guerra-Hernández, N.E. Distal Renal Tubular Acidosis Screening by Urinary Acidification Testing in Mexican Children. / N.E. Guerra-Hernández,

- K.V. Ordaz-López, L. Escobar-Pérez, C. Gómez-Tenorio, García-Nieto VM. // *Rev Invest Clin.* – 2015. Vol. 67. - №3. – P. 191-198.
132. Gungor, O. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases / O. Gungor, F.B. Guzel, M.A. Sarica, et al. // *Ultrasound Q.* - 2019 – Vol. 35. - №2. – P. 169-172. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000404.
133. Han, D. Acute kidney injury in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantaan virus: comparative evaluation by RIFLE and AKIN criteria / D. Han, Z. Liu, Q. Han, et al. // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2011. – Vol. 11. - №6. – P. 723-730.
134. Hassan, K. Shear wave elastography imaging for assessing the chronic pathologic changes in advanced diabetic kidney disease / K. Hassan, N. Loberant, N. Abbas et al. // *Ther Clin Risk Manag.* – 2016. - Vol. 12. – P. 1615-1622. doi: 10.2147/TCRM.S118465.
135. He, W.Y. Tissue elasticity quantification by acoustic radiation force impulse for the assessment of renal allograft function / W.Y. He, Y.J. Jin, W.P. Wang et al. // *Ultrasound Med Biol.* – 2014. - Vol. 40. - №2. - P. 322-329. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2013.10.003.
136. Hennawy, B. Role of speckle tracking echocardiography in detecting early left atrial dysfunction in hypertensive patients / B. Hennawy, W. El Kilany, H. Galal, A. Mamdouh // *Egypt Heart J.* – 2018. - Vol. 70. - №3. - P. 217-223. doi: 10.1016/j.ehj.2018.05.004.
137. Herrmann, E. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis / E. Herrmann, V. de Lédinghen, C. Cassinotto et al. // *Hepatology.* – 2018. - Vol. 67. - №1. - P. 260-272. doi: 10.1002/hep.29179.
138. Heyman, S.N. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy / S.N. Heyman, S. Rosen, C. Rosenberger // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2008. – Vol. 3. - №1. – P. 288-296. doi: 10.2215/CJN.02600607.

139. Hiebert, J.B. Use of speckle tracking to assess heart failure with preserved ejection fraction / J.B. Hiebert, J. Vacek, Z. Shah et al. // *J Cardiol.* – 2019. - Vol. 74. - №5. – P. 397-402. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.06.004.
140. Homsí, E. TNF- $\alpha$ -mediated cardiorenal injury after rhabdomyolysis in rats. / E. Homsí, D.D. Andreazzi, J.B. Faria, P. Janino // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2015. – Vol. 308. - №11. – P.1259-1267. doi:10.1152/ajprenal.00311.2014.
141. Hsiao, J.F. Speckle tracking echocardiography in acute myocarditis / J.F. Hsiao, Y. Koshino, C.R. Bonnicksen et al. // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2013. - Vol. 29. - №2. – P. 275-284. doi: 10.1007/s10554-012-0085-6.
142. Hunter, R.W. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. / R.W. Hunter, M.A. Bailey. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2019. – Vol. 34. - Suppl 3. - iii2-iii11. doi:10.1093/ndt/gfz206.
143. Imbriaco, M. Assessment of acute myocarditis by cardiac magnetic resonance imaging: Comparison of qualitative and quantitative analysis methods. / M. Imbriaco, C. Nappi, M. Puglia et al. // *J Nucl Cardiol.* – 2019. – Vol. 26. - №3. P. 857-865. doi:10.1007/s12350-017-1109-3.
144. Jeong, S.Y. The role of mitochondria in apoptosis. / S.Y. Jeong, D.W. Seol // *BMB Rep.* – 2008. – Vol. 41. - №1. – P. 11-22. doi:10.5483/bmbrep.2008.41.1.011.
145. Jiang, H. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture / H. Jiang, H. Du, L.M. Wang et al. // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2016. - Vol. 6. – P. 1. doi: 10.3389/fcimb.2016.00001.
146. Jiao, Y. Shear wave elastography imaging for detecting malignant lesions of the liver: a systematic review and pooled meta-analysis / Y. Jiao, F. Dong, H. Wang et al. // *Med Ultrason.* – 2017. - Vol. 19. - №1. - P. 16-22. doi:10.11152/mu-925.
147. Kao, Y.H. FGF-23 dysregulates calcium homeostasis and electrophysiological properties in HL-1 atrial cells. / Y.H. Kao, Y.C. Chen, Y.K. Lin et al. // *Eur J Clin Invest.* – 2014. – Vol. 44. - №8. – P. 795-801. doi:10.1111/eci.12296.

148. Kato, T. Intermittent Urine Oxygen Tension Monitoring for Predicting Acute Kidney Injury After Cardiovascular Surgery: A Preliminary Prospective Observational Study. / T. Kato, Y. Kawasaki, K. Koyama. // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13. - №7. - e16135. doi:10.7759/cureus.16135.
149. Kelahan, L.C. Ultrasound Assessment of Acute Kidney Injury / L.C. Kelahan, T.S. Desser, M.L. Troxell, A. Kamaya // *Ultrasound Q*. – 2019. - Vol. 35. - №2. – P. 173-180. doi:10.1097/RUQ.0000000000000389.
150. Kelly, K.J. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. / K.J. Kelly // *J Am Soc Nephrol*. – 2003. – Vol. 14. - №6. – P. 1549-1558. doi:10.1097/01.asn.0000064946.94590.46.
151. Khan, U.A. Cardiac ultrasound imaging in heart failure: recent advances / U.A. Khan, G.P. Aurigemma // *Curr Heart Fail Rep*. – 2012. - Vol. 9. - №2. – P. 154-161. doi: 10.1007/s11897-012-0085-9.
152. Khandelwal, P. Phenotypic variability in distal acidification defects associated with WDR72 mutations. / P. Khandelwal, V. Mahesh, V.P. Mathur et al. // *Pediatr Nephrol*. – 2021. – Vol. 36. - №4. – P. 881-887. doi:10.1007/s00467-020-04747-5.
153. Kim, B.J. Non-invasive evaluation of stable renal allograft function using point shear-wave elastography / B.J. Kim, C.K. Kim, J.J. Park // *Br J Radiol*. – 2018. - Vol. 91. - №1081. - P. 20170372. doi:10.1259/bjr.20170372.
154. Kimmoun, A. New conclusive data on human myocardial dysfunction induced by acidosis. / A. Kimmoun, N. Ducrocq, B. Levy. // *Crit Care*. – 2012. – Vol. 16. - №5. – P. 160. doi:10.1186/cc11520.
155. Kitterer, D. Electrocardiographic abnormalities and relative bradycardia in patients with hantavirus-induced nephropathia epidemica. / D. Kitterer, S. Greulich, S. Grün et al. // *Eur J Intern Med*. – 2016. – Vol. 33. – P. 67-73. doi:10.1016/j.ejim.2016.06.001.
156. Klempa, B. Occurrence of renal and pulmonary syndrome in a region of northeast Germany where Tula hantavirus circulates. / B. Klempa, H. Meisel, S.

- Räth et al. // *J Clin Microbiol.* – 2003. – Vol. 41. - №10. – P. 4894-4897. doi:10.1128/JCM.41.10.4894-4897.2003.
157. Koc, A.S. Increased renal cortical stiffness in patients with advanced diabetic kidney disease / A.S. Koc, H.E. Sumbul, E. Gülümsek // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2019. – Vol. 30. - №1. – P. 138-150.
158. Kokkoris, S. Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury in the General Adult ICU: A Review / S. Kokkoris, C. Pipili, E. Grapsa et al. // *Renal Failure.* – 2013. - Vol. 35. - №4. - P. 579–591. doi:10.3109/0886022x.2013.773835.
159. Kraigher-Krainer, E. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction / E. Kraigher-Krainer, A.M. Shah, D.K. Gupta, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. - Vol. 63. - №5. – P. 447-456. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.052.
160. Krumm, P. Young patient with hantavirus-induced myocarditis detected by comprehensive cardiac magnetic resonance assessment / P. Krumm, T. Zitzelsberger, M. Gawaz, S. Greulich // *BMC Infect Dis.* – 2019. - Vol. 19. - №1. - P. 15. doi: 10.1186/s12879-018-3658-8.
161. Kumar, U. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology / U. Kumar, N. Wettersten, P.S. Garimella // *Cardiol Clin.* – 2019. - Vol. 37. - №3. - P. 251-265. doi: 10.1016/j.ccl.2019.04.001.
162. Laine, O. Hantavirus infection-induced thrombocytopenia triggers increased production but associates with impaired aggregation of platelets except for collagen / O. Laine, L. Joutsu-Korhonen, R. Lassila et al. // *Thromb Res.* – 2015. – Vol. 136. - №6. – P. 1126-1132. doi:10.1016/j.thromres.2015.10.003.
163. Lassus, J.P. Cystatin C, NT-proBNP, and inflammatory markers in acute heart failure: insights into the cardiorenal syndrome. / J.P. Lassus, V.P. Harjola, K. Peuhkurinen et al. // *Biomarkers.* – 2011. – Vol. 16. - №4. – P. 302-310. doi:10.3109/1354750X.2011.555822.
164. Launay, D. Pulmonary-renal syndrome due to hemorrhagic fever with renal syndrome: an unusual manifestation of puumala virus infection in France. / D.



- Launay, Ch. Thomas, D. Fleury et al. // *Clin Nephrol.* – 2003. – Vol. 59. - №4. – P. 297-300. doi:10.5414/cnp59297.
165. Le Dorze, M. Renal Doppler ultrasound: a new tool to assess renal perfusion in critical illness. / M. Le Dorze, A. Bouglé, S. Deruddre, J. Duranteau. // *Shock.* – 2012. – Vol. 37. - №4. – P. 360-365. doi:10.1097/SHK.0b013e3182467156.
166. Leaf, D.E. FGF-23 levels in patients with AKI and risk of adverse outcomes. / D.E. Leaf, M. Wolf, S.S. Waikar et al. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2012. – Vol. 7. - №8. – P. 1217-1223. doi:10.2215/CJN.00550112.
167. Lebecque, O. Puumala hantavirus: an imaging review / O. Lebecque, M. Dupont // *Acta Radiol.* – 2020. - Vol. 61. - №8. – P. 1072-1079. doi: 10.1177/0284185119889564.
168. Leitman, M. Speckle tracking imaging in inflammatory heart diseases / M. Leitman, Z. Vered, V. Tyomkin et al. // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2018. - Vol. 34. - №5. - P. 787-792. doi: 10.1007/s10554-017-1284-y.
169. Leong, S.S. Shear wave elastography in the evaluation of renal parenchymal stiffness in patients with chronic kidney disease / S.S. Leong, J.H.D Wong, M.N. Md Shah et al. // *Br J Radiol.* – 2018. – Vol. 91. - №1089. - P.20180235. doi:10.1259/bjr.20180235.
170. Liguori, C. Myocarditis: imaging up to date. / C. Liguori, D. Farina, F. Vaccher et al. // *Radiol Med.* – 2020. – Vol. 125. - №11. – P. 1124-1134. doi:10.1007/s11547-020-01279-8.
171. Linhart, C. Systemic inflammation in acute cardiorenal syndrome: an observational pilot study. / C. Linhart, C. Ulrich, D. Greinert et al. // *ESC Heart Fail.* – 2018. – Vol. 5. - №5. – P. 920-930. doi:10.1002/ehf2.12327.
172. Liou, K. Detection of Obstructive Coronary Artery Disease Using Peak Systolic Global Longitudinal Strain Derived by Two-Dimensional Speckle-Tracking: A Systematic Review and Meta-Analysis. / K. Liou, K. Negishi, S. Hott et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. - Vol.29. - №8. - P. 724-735.e4. doi: 10.1016/j.echo.2016.03.002.

173. Liu, J. The value of shear wave elastography in diffuse thyroid disease / J. Liu, Y. Zhang, Y. Ji et al. // *Clin Imaging*. – 2018. - Vol. 49. - P. 187-192. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.03.019.
174. Liu, Q.Y. Value of elastography point quantification in improving the diagnostic accuracy of early diabetic kidney disease / Q.Y. Liu, Q. Duan, X.H. Fu, et al. // *World J Clin Cases*. – 2019. - Vol. 7. - №23. - P. 3945-3956. doi: 10.12998/wjcc.v7.i23.3945.
175. Lorenzo, N. Mid-Term Results of Surgical Treatment of Atrial Fibrillation in Valvular Heart Disease Assesed by Speckle Tracking Echocardiography / N. Lorenzo, I. Mendez, M. Taibo et al. // *Arq Bras Cardiol*. – 2018. – Vol. 110. - №4. – P. 312-320. doi: 10.5935/abc.20180040.
176. Luis, S.A. Is Speckle Tracking Imaging Ready for Prime Time in Current Echo Clinical Practice? / S.A. Luis, P.A. Pellikka // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2018. - Vol.61. - №5-6. - P. 437-445. doi: 10.1016/j.pcad.2018.11.001.
177. Ma, M.K. Non-invasive assessment of kidney allograft fibrosis with shear wave elastography: A radiological-pathological correlation analysis / M.K. Ma, H.K. Law, K.S. Tse et al. // *Int J Urol*. - 2018. – Vol. 25. - №5. - P. 450-455. doi:10.1111/iju.13536.
178. Ma, Y. Cystatin C, a novel urinary biomarker for sensitive detection of acute kidney injury during haemorrhagic fever with renal syndrome / Y. Ma, Q. Li, J. Wang et al. // *Biomarkers*. - 2010. - Vol. 15. - №5. – P. 410-417. doi: 10.3109/1354750X.2010.482214.
179. Maack, T. The Broad homeostatic role of natriuretic peptides. / T. Maack // *Arq. Bras.Endocrinol. Metab*. – 2006. – Vol. 50. - №2. - P. 198—207. doi: 10.1590/s0004-27302006000200006.
180. Madeira, M. Two-dimensional speckle tracking cardiac mechanics and constrictive pericarditis: systematic review / M. Madeira, R. Teixeira, M. Costa et al. // *Echocardiography*. – 2016. - Vol. 33. - №10. – P. 1589-1599. doi: 10.1111/echo.13293.

181. Mądry, W. Physiological basis in the assessment of myocardial mechanics using speckle-tracking echocardiography 2D. Part I. / W. Mądry, M.A. Karolczak // *J Ultrason.* – 2016. - Vol. 16. - №65. - P. 135-144. doi: 10.15557/JoU.2016.0015.
182. Mądry, W. Physiological basis in the assessment of myocardial mechanics using speckle-tracking echocardiography 2D. Part II. / W. Mądry, M.A. Karolczak // *J Ultrason.* – 2016. - Vol. 16. - №66. - P. 304-316. doi: 10.15557/JoU.2016.0031.
183. Makaritsis, K.P. Adaptation of renal function in heart failure. / K.P. Makaritsis, V. Liakopoulos, K. Leivaditis et al. // *Ren Fail.* – 2006. - Vol. 28. - №7. - P. 527-35. doi: 10.1080/08860220600839522.
184. Makela, S. More than half of the patients with acute Puumala hantavirus infection have abnormal cardiac findings / S. Makela, L. Kokkonen, I. Ala-Houhala et al. // *Scand J Infect Dis.* – 2009. - Vol. 41. - №1. – P. 57-62. doi: 10.1080/00365540802502629.
185. Makris K. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes / K. Makris, L. Spanou // *Clin Biochem Rev.* – 2016. - Vol. 37. - №2. - P. 85-98.
186. Malinin, O.V. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. / O.V. Malinin, A.E. Platonov. // *Infect Dis (Lond).* – 2017. – Vol. 49. - №7. – P. 514-520. doi:10.1080/23744235.2017.1293841.
187. Marais, L. Arterial Stiffness Assessment by Shear Wave Elastography and Ultrafast Pulse Wave Imaging: Comparison with Reference Techniques in Normotensives and Hypertensives / L. Marais, M. Pernot, H. Khettab et al. // *Ultrasound Med Biol.* – 2019. - Vol. 45. - №3. - P. 758-772. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.10.032.
188. Mares, R.G. Usefulness of left atrial speckle-tracking echocardiography in patients with atrial fibrillation / R.G. Mares, D.O. Nistor, M.V. Golu // *Anatol J*

- Cardiol. – 2017. – Vol. 18. – №5. – P. 377-378. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.8070.
189. Maries, L. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). / L. Maries, I. Manitiu // *Cardiovasc J Afr.* – 2013. – Vol. 24. – №7. – P. 286-289. doi:10.5830/CVJA-2013-055.
190. Markousis-Mavrogenis, G. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSSTAT-CHF study. / G. Markousis-Mavrogenis, J. Tromp, W. Ouwerkerk et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21. – №8. – P. 965-973. doi:10.1002/ejhf.1482.
191. Martinuč Bergoč, M. Successful treatment of severe hantavirus nephritis with corticosteroids: a case report and literature review. / M. Martinuč Bergoč, J. Lindič, D. Kovač et al. // *Ther Apher Dial.* – 2013. – Vol. 17. – №4. – P. 402-406. doi:10.1111/1744-9987.12086.
192. Matshela, M.R. The role of echocardiography in acute viral myocarditis. / M.R. Matshela. // *Cardiovasc J Afr.* – 2019. – Vol. 30. – №4. – P. 239-244. doi:10.5830/CVJA-2018-069.
193. Minatoguchi, S. Evaluation of systolic and diastolic properties of hypertensive heart failure using speckle-tracking echocardiography with high volume rates / S. Minatoguchi, M. Kawasaki, R. Tanaka et al. // *Heart Vessels.* – 2017. – Vol. 32. – №10. – P. 1202-1213. doi: 10.1007/s00380-017-0995-2.
194. Mondillo, S. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function / S. Mondillo, M. Galderisi, D. Mele et al. // *J Ultrasound Med.* – 2011. – Vol. 30. – №1. – P. 71-83. doi: 10.7863/jum.2011.30.1.71.
195. Monpeyssen, H. Elastography of the thyroid / H. Monpeyssen, J. Tramalloni, S. Poirée et al. // *Diagn Interv Imaging.* – 2013. – Vol. 94. – №5. – P. 535-544. doi: 10.1016/j.diii.2013.01.023.
196. Morelli, A. Monitoring renal oxygen supply in critically-ill patients using urinary oxygen tension. / A. Morelli, M. Rocco, G. Conti et al. // *Anesth Analg.* –

2003. – Vol. 97. -№6. – P. 1764-1768.  
doi:10.1213/01.ANE.0000087037.41342.4F.
197. Moustafa, S. The correlation between speckle tracking echocardiography and coronary artery disease in patients with suspected stable angina pectoris. / S. Moustafa, K. Elrabat, F. Swailem, A. Galal // *Indian Heart J.* - 2018 - Vol.70. - №3. - P. 379-386. doi: 10.1016/j.ihj.2017.09.220.
198. Murtaza, G. Role of Speckle Tracking Echocardiography in Dilated Cardiomyopathy: A Review / G. Murtaza, H.U.H. Virk, M. Khalid et al. // *Cureus.* – 2017. - Vol.9. - №6. - e1372. doi: 10.7759/cureus.1372.
199. Mustonen, J. The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions / J. Mustonen, S. Mäkelä, T. Outinen et al. // *Antiviral Res.* – 2013. - Vol. 100. - №3. – P. 589-604. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.10.001.
200. Nageh H. Estimation of mean right atrial pressure using tissue doppler imaging / H. Nageh, H.A. Kopelen, W.A. Zoghbi // *Am.J. Cardiol.* – 1999. - Vol. 84. - №12. - P. 203-208. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00595-0.
201. Nagueh, S.F. Doppler tissue Imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures / S.F. Nagueh, K.J. Middleton, H.A. Kopelen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. - №6. – P. 1527 – 1533. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00344-6.
202. Nagueh, S.F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. - Vol. 29. - №4. - P. 277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
203. Navarro-García, J.A. Fibroblast growth factor-23 promotes rhythm alterations and contractile dysfunction in adult ventricular cardiomyocytes. / J.A. Navarro-García, C. Delgado, M. Fernández-Velasco et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2019. – Vol. 34. - №11. – P. 1864-1875. doi:10.1093/ndt/gfy392.
204. Ngo, J.P. Factors that confound the prediction of renal medullary oxygenation and risk of acute kidney injury from measurement of bladder urine

- oxygen tension / J.P. Ngo, Y.R. Lankadeva, M.Z L. Zhu et al. // *Acta Physiologica*. – 2019. – Vol. 227. - №1. - e13294. doi: 10.1111/apha.13294.
205. Noack, D. Orthohantavirus Pathogenesis and Cell Tropism. / D. Noack, M. Goeijenbier, C.B.E.M. Reusken et al. // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2020. - №10. – P. 399. doi:10.3389/fcimb.2020.00399.
206. Ostermann, M. Pathophysiology of AKI / M. Ostermann, K. Liu // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. – 2017. - Vol. 31. - №3. - P. 305-314. doi: 10.1016/j.bpa.2017.09.001.
207. Ozturk, A. Principles of ultrasound elastography / A. Ozturk, J.R. Grajo, M. Dhyani et al. // *Abdom Radiol (NY)*. – 2018. – Vol.43. - №4. - P. 773-785. doi: 10.1007/s00261-018-1475-6.
208. Paakkala, A. Renal ultrasound findings and their clinical associations in nephropathia epidemica. Analysis of quantitative parameters. / A. Paakkala, T. Kallio, H. Huhtala et al. // *Acta Radiol*. – 2002. - Vol. 43. - №3. – P. 320-325. doi: 10.1080/j.1600-0455.2002.430315.x.
209. Paakkala, A. Value of ultrasonography in acute renal failure: analysis of qualitative features in patients with nephropathia epidemica. / A. Paakkala, T. Kallio, H. Huhtala et al. // *Acta Radiol*. – 2004. – Vol. 45. - №7. – P. 785-790.
210. Panico, K. Cardiac Inflammation after Ischemia-Reperfusion of the Kidney: Role of the Sympathetic Nervous System and the Renin-Angiotensin System. / K. Panico, M.V. Abrahão, M. Trentin-Sonoda et al. // *Cell Physiol Biochem*. – 2019. - Vol. 53. - №4. – P. 587-605. doi:10.33594/000000159.
211. Pastissier, A. Severe Sinus Bradycardia in Puumala virus infection. / A. Pastissier, S. Humbert, P. Naudion et al. // *Int J Infect Dis*. – 2019. – Vol. 79. – P. 75-76. doi:10.1016/j.ijid.2018.11.019.
212. Paul, M. Physiology of local renin-angiotensin systems. / M. Paul, A. Poyan Mehr, R. Kreutz. // *Physiol Rev*. – 2006. – Vol. 86. - №3. – P. 747-803. doi:10.1152/physrev.00036.2005.

213. Pernot, M. Real-time assessment of myocardial contractility using shear wave imaging / M. Pernot, M. Couade, P. Mateo et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. - Vol. 58. - №1. - P. 65-72. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.042.
214. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker et al. // *Eur Heart J.* – 2016. - Vol. 37. - №27. – P. 2129-2200. doi: 10.1002/ehf.592.
215. Potter, L.R. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications / L.R. Potter, A.R. Yoder, D.R. Flora et al. // *Handb Exp Pharmacol.* – 2009. - Vol. 191. - P.341-366. doi: 10.1007/978-3-540-68964-5\_15.
216. Puljiz, I. Electrocardiographic changes in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome / I. Puljiz, I. Kuzman, A. Markotić et al. // *Scand J Infect Dis.* - 2005. - Vol. 37. - №8 – P. 594-598. doi:10.1080/00365540510036606.
217. Radulescu, D. Supersonic Shear Wave Ultrasonography for Assessing Tissue Stiffness in Native Kidney / D. Radulescu, I. Peride, L.C. Petcu et al. // *Ultrasound in Medicine&Biology.* - 2018. – Vol. 44. - №12. - P. 1-9. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.001.
218. Rajaniemi, S.M. Plasma B-type natriuretic peptide (BNP) in acute Puumala hantavirus infection / S.M. Rajaniemi, N. Hautala, T. Sironen et al. // *Ann Med.* – 2014. – Vol. 46. - №1. - P. 38-43. doi:10.3109/07853890.2013.862960.
219. Ramnarine, K.V. Shear wave elastography assessment of carotid plaque stiffness: in vitro reproducibility study / K.V. Ramnarine, J.W. Garrard, K. Dexter et al. // *Ultrasound Med Biol.* – 2014. - Vol. 40. - №1. - P. 200-209. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2013.09.014.
220. Rasmuson, J. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection / J. Rasmuson, P. Lindqvist, K. Sörensen, et al. // *BMC Infect Dis.* – 2013. - Vol. 13. - P.501. doi: 10.1186/1471-2334-13-501.

221. Ricci, Z. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Classification in Adults and Children. / Z. Ricci, S. Romagnoli // *Contrib Nephrol.* – 2018. – Vol. 193. – P. 1-12. doi:10.1159/000484956
222. Ronchetti, S. Defining the role of glucocorticoids in inflammation. / S. Ronchetti, G. Migliorati, S. Bruscoli, C. Riccardi // *Clin Sci (Lond).* – 2018. – Vol. 132. - №14. – P. 1529-1543. doi:10.1042/CS20171505.
223. Ronco, C. Acute kidney injury. / C. Ronco, R. Bellomo, J.A. Kellum // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394. - №10212. – P. 1949-1964. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2.
224. Ronco, C. Cardiorenal Syndrome: An Overview / C. Ronco, A. Bellasi, L. Di Lullo // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2018. – Vol. 25. - №5. – P. 382-390. doi:10.1053/j.ackd.2018.08.004.
225. Ronco, C. Volume overload and cardiorenal syndromes. / C. Ronco, A. Maisel. // *Congest Heart Fail.* – 2010. – Vol. 16 - Suppl 1. doi:10.1111/j.1751-7133.2010.00176.x.
226. Rosner, M.H. The role of inflammation in the cardio-renal syndrome: a focus on cytokines and inflammatory mediators. / M.H. Rosner, C. Ronco, M.D. Okusa // *Semin Nephrol.* – 2012. – Vol. 32. - №1. – P. 70-78. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.11.010.
227. Russmann, S. Ribavirin-induced anemia: mechanisms, risk factors and related targets for future research. / S. Russmann, I. Grattagliano, P. Portincasa et al. // *Curr Med Chem.* – 2006. – Vol. 13. -№27. – P. 3351-3357. doi:10.2174/092986706778773059.
228. Sade, L.E. T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance and Multidimensional Speckle-Tracking Strain by Echocardiography for the Detection of Acute Cellular Rejection in Cardiac Allograft Recipients / L.E. Sade, T. Hazirolan, H. Kozan et al. // *JACC Cardiovasc Imaging.* - 2019 - Vol. 12. - №8 Part 2. – P. 1601-1614. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.022.



229. Saigal, S. Steroids in septic shock: Magic bullet or hype? / S. Saigal, B. Poddar // *Natl Med J India*. – 2018. – Vol. 31. - №6. – P. 353-355. doi:10.4103/0970-258X.262904.
230. Salas-Pacheco, J.L. Left atrium function by 2D speckle tracking in aortic valve disease / J.L. Salas-Pacheco, N. Ávila-Vanzzini, R.M. Eugenia, J.A. Arias-Godínez // *Echocardiography*. – 2016. - Vol. 33. - №12. - P. 1828-1834. doi: 10.1111/echo.13368.
231. Samir, A.E. Shear wave elastography in chronic kidney disease: a pilot experience in native kidneys / A.E. Samir, A.S. Allegretti, Q. Zhu, et al. // *BMC Nephrol*. - 2015. –Vol. 16. - 119. doi:10.1186/s12882-015-0120-7.
232. Santos, P. Natural Shear Wave Imaging in the Human Heart: Normal Values, Feasibility, and Reproducibility / P. Santos, A.M. Petrescu, J.P. Pedrosa et al. // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. – 2019. – Vol. 66. - №3. – P. 442-452. doi: 10.1109/TUFFC.2018.2881493.
233. Sasaki, Y. Measurements of renal shear wave velocities in chronic kidney disease patients / Y. Sasaki, Y. Hirooka, H. Kawashima et al. // *Acta Radiologica*. – 2018. – Vol. 59. - №7. - P. 884-890. doi:10.1177/0284185117734417.
234. Savic-Radojevic, A. The role of serum VCAM-1 and TNF- $\alpha$  as predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. / A. Savic-Radojevic, S. Radovanovic, T. Pekmezovic et al. // *J Clin Lab Anal*. – 2013. Vol. 27. - №2. – P. 105-112. doi:10.1002/jcla.21570.
235. Scallan, JP. Permeability and contractile responses of collecting lymphatic vessels elicited by atrial and brain natriuretic peptides / J.P. Scallan, M.J. Davis, V.H.Huxley // *J Physiol*. – 2013. – Vol. 591. - №20. – P. 5071-5081. doi: 10.1113/jphysiol.2013.260042.
236. Schotola, H. Mild metabolic acidosis impairs the  $\beta$ -adrenergic response in isolated human failing myocardium. / H. Schotola, K. Toischer, A.F. Popov et al. // *Crit Care*. – 2012. – Vol. 16. - №4. – P. 153. doi:10.1186/cc11468.

237. Schütt, M. Life-threatening Dobrava hantavirus infection with unusually extended pulmonary involvement. / M. Schütt, H. Meisel, D.H. Krüger et al. // *Clin Nephrol.* – 2004. – Vol. 62. - №1. – P. 54-57. doi:10.5414/cnp62054.
238. Seitsonen, E. Corticosteroids combined with continuous veno-venous hemodiafiltration for treatment of hantavirus pulmonary syndrome caused by Puumala virus infection. / E. Seitsonen, M. Hynninen, E. Kolho et al. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2006. Vol. 25. - №4. – P. 261-266. doi:10.1007/s10096-006-0117-z.
239. Sgouralis, I. Bladder urine oxygen tension for assessing renal medullary oxygenation in rabbits: experimental and modeling studies / I. Sgouralis, M.M. Kett, C.P. Ow et al. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2016. – Vol. 311. - №3. – P. 532-544. doi: 10.1152/ajpregu.00195.2016.
240. Shen, Y. Pathways involved in interleukin-1 $\beta$ -mediated murine cardiomyocyte apoptosis. / Y. Shen, J. Qin, P. Bu. // *Tex Heart Inst J.* – 2015. – Vol. 42. - №2. – P. 109-116. doi:10.14503/THIJ-14-4254.
241. Sigrist, R.M.S. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications / R.M.S. Sigrist, J. Liao, A.E. Kaffas et al. // *Theranostics.* - 2017. - Vol. 7. - №5. – P. 1303-1329. doi: 10.7150/thno.18650.
242. Sinagra, G. Myocarditis in Clinical Practice / G. Sinagra, M. Anzini, N.L. Pereira et al. // *Mayo Clin Proc.* – 2016. - Vol. 91. - №9. – P. 1256-1266. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.05.013.
243. Singh, H. Renal Cortical Elastography: Normal Values and Variations / H. Singh, O.B. Panta, U. Khanal, R.K. Ghimire // *J Med Ultrasound.* – 2017. - Vol. 25. - №4. – P. 215-220. doi:10.1016/j.jmu.2017.04.003.
244. Singh, P. Renal oxygenation and haemodynamics in acute kidney injury and chronic kidney disease / P. Singh, S.E. Ricksten, G. Bragadottir et al. // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2013. – Vol. 40. - №2. – P. 138-147. doi: 10.1111/1440-1681.12031.
245. Sinha, K. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis. / K. Sinha, J. Das, P.B. Pal, P.C. Sil. // *Arch*

- Toxicol. – 2013. – Vol. 87. - №7. – P. 1157-1180. doi:10.1007/s00204-013-1034-4.
246. Sipula, D. Optimization of cardiac resynchronization therapy based on speckle tracking / D. Sipula, M. Kozak, J. Sipula et al. // Bratisl Lek Listy. - 2019. - Vol. 120. - №8. – P. 552-557. doi: 10.4149/BLL\_2019\_089.
247. Sironen, T. Fatal Puumala Hantavirus Disease: Involvement of Complement Activation and Vascular Leakage in the Pathobiology. / T. Sironen, J. Sane, M.L. Lokki et al.// Open Forum Infect Dis. – 2017. – Vol. 4. - №4. doi:10.1093/ofid/ofx229.
248. Smilde, T.D. Prognostic importance of renal function in patients with early heart failure and mild left ventricular dysfunction / T.D. Smilde, H.L. Hillege, A.A. Voors et al. // Am J Cardiol. – 2004. – Vol. 94. - №2. – P. 240-243. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.03.075.
249. Song, E.J. Tumor stiffness measured by quantitative and qualitative shear wave elastography of breast cancer / E.J. Song, Y.M. Sohn, M. Seo // Br J Radiol. – 2018. – Vol. 91. - №1086. – 20170830. doi: 10.1259/bjr.20170830.
250. Soni, S.S. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology, and treatment. / S.S. Soni, C. Ronco, R. Pophale et al. // Semin Nephrol. – 2012. – Vol. 32. - №1. – P. 49-56. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.11.007.
251. Spatola, L. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up. / L. Spatola, S. Andrulli. // J Ultrasound. – 2016. – Vol. 19. - №4. – P. 243-250. doi:10.1007/s40477-016-0201-x.
252. Spies, C.M. Glucocorticoids. / C.M. Spies, C. Strehl, M.C. van der Goes et al. // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2011. – Vol. 25. - №6. – P. 891-900. doi:10.1016/j.berh.2011.11.002.
253. Stengl, M. Effects of clinically relevant acute hypercapnic and metabolic acidosis on the cardiovascular system: an experimental porcine study. / M. Stengl, L. Ledvinova, J. Chvojka et al. // Crit Care. – 2013. – Vol. 17. - №6. – P. 303. doi:10.1186/cc13173.

254. Stricagnoli, M. Speckle tracking echocardiography in cardiac amyloidosis / M. Stricagnoli, M. Cameli, E. Incampo et al. // *Heart Fail Rev.* – 2019. - Vol. 24. - №5. – P. 701-707. doi: 10.1007/s10741-019-09796-z.
255. Sturmberger, T. Acute myocarditis with normal wall motion detected with 2D speckle tracking echocardiography / T. Sturmberger, J. Niel, J. Aichinger, C. Ebner // *Echo Res Pract.* – 2016. - Vol. 3. - №1. – P. 15-19. doi: 10.1530/ERP-16-0013.
256. Szabó, R. Antiviral therapy and prevention against hantavirus infections. / R. Szabó. // *Acta Virol.* – 2017. – Vol. 61. -№1. – P. 3-12. doi:10.4149/av\_2017\_01\_3.
257. Szymanski, M.K. Animal models of cardiorenal syndrome: a review. / M.K. Szymanski, R.A. de Boer, G.J. Navis et al. // *Heart Fail Rev.* – 2012. – Vol. 17. - №3. – P. 411-420. doi:10.1007/s10741-011-9279-6.
258. Tian, X. Control of vascular permeability by atrial natriuretic peptide via a GEF-H1-dependent mechanism / X. Tian, Y. Tian, G. Gawlak et al. // *J Biol Chem.* – 2014. – Vol. 289. - №8. – P. 5168-5183. doi: 10.1074/jbc.M113.493924.
259. Timmermans, S. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. / S. Timmermans, J. Souffriau, C. Libert // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. P. 1545. doi:10.3389/fimmu.2019.01545.
260. Toldo, S. Interleukin-18 mediates interleukin-1-induced cardiac dysfunction. / S. Toldo, E. Mezzaroma, L. O'Brien, et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2014. – Vol. 306. - №7. – P. 1025-1031. doi:10.1152/ajpheart.00795.2013.
261. Uppu, S.C. Two-dimensional speckle-tracking-derived segmental peak systolic longitudinal strain identifies regional myocardial involvement in patients with myocarditis and normal global left ventricular systolic function / S.C. Uppu, A. Shah, J. Weigand et al. // *Pediatr Cardiol.* – 2015. - Vol. 36. - №5. – P. 950-959. doi: 10.1007/s00246-015-1105-9.
262. Uziębło-Życzkowska, B. Myocarditis successfully diagnosed and controlled with speckle tracking echocardiography. / B. Uziębło-Życzkowska, M.

- Mielniczuk, R. Ryczek, P. Krzesiński. // *Cardiovasc Ultrasound*. – 2020. – Vol. 18. - №1. – P. 19. doi:10.1186/s12947-020-00203-4.
263. Vaheri, A. Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. / A. Vaheri, H. Henttonen, L. Voutilainen, et al. // *Rev Med Virol*. – 2013. – Vol. 23. - №1. – P. 35-49. doi:10.1002/rmv.1722.
264. Van Thiel, B.S. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease. / B.S. van Thiel, I. van der Pluijm, L. te Riet et al. // *Eur J Pharmacol*. – 2015. – Vol. 763(Pt A). – P. 3-14. doi:10.1016/j.ejphar.2015.03.090.
265. Vázquez-Sánchez, S. An Overview of FGF-23 as a Novel Candidate Biomarker of Cardiovascular Risk. / S. Vázquez-Sánchez, J. Poveda, J.A. Navarro-García et al. // *Front Physiol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 632260. doi:10.3389/fphys.2021.632260.
266. Vecile, E. Intracellular function of interleukin-1 receptor antagonist in ischemic cardiomyocytes. / E. Vecile, A. Dobrina, F.N. Salloum, et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. - №1. - e53265. doi:10.1371/journal.pone.0053265.
267. Villemain, O. Myocardial Stiffness Evaluation Using Noninvasive Shear Wave Imaging in Healthy and Hypertrophic Cardiomyopathic Adults / O. Villemain, M. Correia, E. Mousseaux et al. // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2019. - Vol. 12. - №7 Part 1. - P. 1135-1145. doi:10.1016/j.jcmg.2018.02.002.
268. Virzì, G.M. Cardiorenal Syndrome Type 5 in Sepsis: Role of Endotoxin in Cell Death Pathways and Inflammation. / G.M. Virzì, A. Clementi, A. Brocca et al. // *Kidney Blood Press Res*. – 2016. – Vol. 41. - №6. – P. 1008-1015. doi:10.1159/000452602.
269. Vitarelli, A. Dataset on the use of 3D speckle tracking echocardiography in light-chain amyloidosis / A. Vitarelli, M.T. Petrucci, S. Lai et al. // *Data Brief*. – 2018. - Vol. 18. – P. 1239-1246. doi: 10.1016/j.dib.2018.04.013.
270. Wang, Q. Left ventricular structural alterations are accompanied by subclinical systolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients with concomitant hyperlipidemia: An analysis based on 3D speckle tracking

- echocardiography / Q. Wang, K. Tan, H. Xia, Y. Gao // *Echocardiography*. – 2018. - Vol. 35. - №7. – P. 965-974. doi: 10.1111/echo.13858.
271. Wang, Q. Nonalcoholic Fatty Liver Is Associated With Further Left Ventricular Abnormalities in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A 3-Dimensional Speckle-Tracking Study / Q. Wang, W. Ma, J. Xia // *J Ultrasound Med*. – 2018. - Vol. 37. - №8. – P. 1899-1911. doi: 10.1002/jum.14536.
272. Wang, Y. Angiotensin II induces apoptosis of cardiac microvascular endothelial cells via regulating PTP1B/PI3K/Akt pathway. / Y. Wang, Y. Fan, Y. Song et al. // *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. – 2019. – Vol. 55. - №10. P. 801-811. doi:10.1007/s11626-019-00395-8.
273. Wang, Z. Application of Ultrasound Elastography for Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplantation / Z. Wang, H. Yang, C. Suo et al. // *J Ultrasound Med*. – 2017. – Vol. 36. - №9. - P. 1759-1769. doi: 10.1002/jum.14221.
274. Wiersema, R. Diagnostic accuracy of arterial and venous renal Doppler assessment for acute kidney injury in critically ill patients: A prospective study. / R. Wiersema, T. Kaufmann, H.N. van der Veen et al. // *J Crit Care*. – 2020. - №59. – P. 57-62. doi:10.1016/j.jcrc.2020.05.012.
275. Yang, Y. Value of shear wave elastography for diagnosis of primary prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / Y. Yang, X. Zhao, X. Zhao et al. // *Med Ultrason*. – 2019. - Vol. 21. - №4. - P. 382-388. doi:10.11152/mu-2051.
276. Yenigun, E.C. Effect of metabolic acidosis on QT intervals in patients with chronic kidney disease. / E.C. Yenigun, C. Aypak, D. Turgut et al. // *Int J Artif Organs*. - 2016. – Vol. 39. - №6. – P. 272-276. doi:10.5301/ijao.5000509.
277. Yoo, M.G. Usefulness of Multiparametric Ultrasound for Evaluating Structural Abnormality of Transplanted Kidney: Can We Predict Histologic Abnormality on Renal Biopsy in Advance? / M.G. Yoo, D.C. Jung, Y.T. Oh et al. // *AJR Am J Roentgenol*. - 2017. - Vol. 209. - №3. - P. 139-144. doi:10.2214/AJR.16.17397.

278. Yu, N. Value of virtual touch tissue quantification in stages of diabetic kidney disease / N. Yu, Y. Zhang, Y. Xu // *J Ultrasound Med.* – 2014. - Vol. 33. - №5. - P. 787-792. doi:10.7863/ultra.33.5.787.
279. Zanolli, L. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. / L. Zanolli, P. Lentini, M. Briet et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2019. –Vol. 30. - №6. – P. 918-928. doi:10.1681/ASN.2019020117.
280. Zegkos, T. The Prognostic Implications of Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Hypertrophic Cardiomyopathy: Current and Future Perspectives / T. Zegkos, D. Parcharidou, D. Ntelios et al. // *Cardiol Rev.* - 2018. - Vol. 26. - №3. – P. 130-136. doi: 10.1097/CRD.000000000000172.
281. Zhang, H. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography for evaluating myocardial motion in patients with cardiorenal syndrome / H. Zhang, S. Qiu, F. Chen, Z. Zhu // *J Clin Ultrasound.* – 2019. - Vol. 47. - №7. – P. 412-418. doi: 10.1002/jcu.22749.
282. Zhang, S. Cardiovascular and renal effect of CNAAC: An innovatively designed natriuretic peptide / S. Zhang, X. Geng, L. Zhao et al. // *Eur J Pharmacol.* – 2015. – Vol. 761. – P. 180-188. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.002.
283. Zhang, X. Speckle tracking echocardiography: clinical applications in cardiac resynchronization therapy / X. Zhang, S. Ha, X. Wang et al. // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. - Vol. 8. - №5. – P. 6668-6676.
284. Zhao, W.C. Asymmetric dimethylarginine: An crucial regulator in tissue fibrosis. / W.C. Zhao, G. Li, C.Y. Huang, J.L. Jiang. // *Eur J Pharmacol.* – 2019. – Vol. 854. – P. 54-61. doi:10.1016/j.ejphar.2019.03.055.
285. Zhu, S. Diagnostic value of myocardial strain using two-dimensional a new technique for assessing myocardial function in acute cardiac allograft rejection: A systematic review and meta-analysis / S. Zhu, M. Li, F. Tian et al. // *Echocardiography.* – 2020. - Vol. 37. - №4. – P. 561-569. doi: 10.1111/echo.14637.

286. Zuo, H. Temporal echocardiography findings in patients with fulminant myocarditis: beyond ejection fraction decline. / H. Zuo, R. Li, F. Ma et al. // *Front Med.* – 2020. – Vol. 14. - №3. – P. 284-292. doi:10.1007/s11684-019-0713-9.