

Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ШАКИРОВА Венера Гусмановна

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ
И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

3.1.22. инфекционные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
Хаертынова Ильсияр Мансуровна,
доктор медицинских наук, профессор;
Хайбуллина Светлана Францевна,
доктор медицинских наук

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО- ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	12
1.1. Современные эпидемиологические и этиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом.....	14
1.2. Клинические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом на современном этапе	23
1.3. Современные аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом.....	27
1.4. Роль цитокинов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом.....	32
1.6. Маркеры острого повреждения почек	37
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Клиническая характеристика больных	44
2.2. Методы исследования.....	47
2.3. Статистическая обработка данных.....	58
Глава 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН	59
3.1. Эпидемиологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Татарстан.....	59
3.2. Клинико-гематологические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом при различных формах тяжести	72
3.2.1. Клинические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом при различных формах тяжести	73
3.2.2. Гематологические проявления у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом при различных формах тяжести	78
3.2.3 Сравнительный анализ клинической картины и лабораторных данных больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, вызванных штаммами PUUV линиями «Финляндия» и «Россия»	84
3.2.4. Клинический случай летального исхода геморрагической лихорадки с почечным синдромом	88
Глава 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ.....	100
4.1. Характеристика цитокинового статуса у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.....	100
4.2. Характеристика цитокинового статуса у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в зависимости от пола	120

4.3. Изменения в липидном профиле у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом	144
4.4. Анализ маркеров почечного повреждения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.....	152
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ	158
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	170
ВЫВОДЫ	170
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	171
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	173
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	174
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	225

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является актуальной проблемой в медицине, имеющая высокую распространенность в мире с региональными клинико-эпидемиологическими особенностями. В мире ежегодно регистрируется более 100 тыс. случаев ГЛПС. Россия занимает одно из лидирующих мест по заболеваемости, где диагностируется до 5–6 тыс. случаев в год (Суздальцев А. А. и др., 2014). Республика Татарстан входит в число регионов Российской Федерации с наиболее высокими показателями заболеваемости ГЛПС. Возбудителем ГЛПС являются ортохантавирусы, принадлежащие к семейству Bunyaviridae, представляющие собой оболочечные вирусы с одноцепочечной РНК отрицательной полярности. ГЛПС характеризуется лихорадкой, повышенной проницаемостью сосудов, тромбоцитопенией и острым повреждением почек. При этом течение болезни в зависимости от серотипа вируса может иметь многообразие клинических проявлений (Суздальцев А. А. и др., 2014; Рощупкин В. И., Суздальцев А.А., 1995; Сидельников Ю. Н. и др., 1998; Lee H. W. et al., 1998). Так, «Puumala orthohantavirus (PUUV) вызывает эпидемическую нефропатию – лёгкую форму ГЛПС в Европейских странах» (Mustonen J. et al., 2013). Природным резервуаром PUUV является рыжая полёвка (*Myodes glareolus*), которая обитает в Европе и Западной Сибири. Эпидемическая нефропатия является эндемичной для Приволжского федерального округа России, в который входит республика Татарстан.

Несмотря на многочисленные исследования, молекулярные патогенетические механизмы ГЛПС остаются недостаточно изученными. На основании приобретенных за последние годы данных для объяснения патогенеза хантавирусной инфекции «была предложена гипотеза *цитокинового шторма*» (Figueiredo L. T. et al., 2014). «Хантавирусная инфекция вызывает активацию провоспалительных цитокинов, стимулируя иммунный ответ и эндотелиальные клетки, что приводит к нарушению регуляторных механизмов гемодинамики. В результате происходит нарушение гемостаза с агрегацией тромбоцитов и развитием коагулопатии, клинически проявляющейся геморрагическим синдромом» (Хайбуллина С. Ф., 2015).

Известно, что ведущим клиническим синдромом ГЛПС является почечный синдром. Гистологически хантавирусная инфекция определяется как тубулоинтерстициальный нефрит с инфильтрацией лейкоцитов и интерстициальными кровоизлияниями (Mustonen J. et al., 1994; Groen J. et al., 1996). Наиболее значительные патологические изменения при ГЛПС были выявлены в почечных канальцах нефрона и меньшие повреждения – в клубочковой области. (Temonen M. et al., 1996).

Поиск рациональных неинвазивных методов ранней диагностики острого почечного повреждения (ОПП) при ГЛПС приобретает особую актуальность, так как классические способы оценки функциональной активности почек, которые включают измерение мочевины и креатинина крови имеют ряд недостатков, ограничивающих ценность их применения.

Таким образом, высокие показатели заболеваемости, отсутствие глубокого понимания молекулярных основ патогенеза хантавирусной инфекции, вызывает необходимость дальнейшего изучения циркуляции хантавирусов, особенностей клинического течения в зависимости от типа вируса и определения четких критериев диагностики ОПП и формирования тяжелого течения ГЛПС.

Степень разработанности темы диссертации

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе существуют обзоры включающие изучение циркуляции хантавирусов среди грызунов и людей. Однако на территории Республики Татарстан эта проблема остается не изученной. В настоящий момент отсутствуют сведения о взаимосвязи развития клинической картины ГЛПС с серотипами хантавируса, циркулирующих на территории РТ.

Несмотря на проведение большого количества исследований при ГЛПС, остается не изученной роль хемокинов, интерлейкинов, ростовых факторов, липидов в патогенезе заболевания и их взаимосвязь с иммунным воспалением. Не решены вопросы прогнозирования тяжести ГЛПС в ранние сроки заболевания. В настоящий момент в клинической практике для диагностики ОПП используются традиционные методы с исследованием уровня мочевины и креатина, хотя существуют более специфичные методы диагностики нарушения функции почек на основе применения уренальных маркеров.

Цель исследования: определить клинико-патогенетические и эпидемиологические характеристики ГЛПС с учетом генетических вариантов хантавирусов, имеющих прогностическое значение в формировании тяжести заболевания.

Задачи исследования

1. Провести генотипирование и филогенетический анализ хантавирусов, циркулирующих на территории Республики Татарстан среди людей и грызунов с оценкой гетерогенности популяций хантавирусов, формирующих природные очаги инфекции.

2. Выявить клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в зависимости от серотипа PUUV.

3. Оценить цитокиновый статус больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в зависимости от тяжести течения в динамике инфекционного процесса.

4. Провести анализ липидного профиля у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в зависимости от тяжести течения в динамике инфекционного процесса.

5. Изучить диагностическую значимость маркеров острого почечного повреждения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

6. Определить прогностические факторы формирования тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Научная новизна полученных результатов

Использование молекулярно-генетических методов (на основе ПЦР-анализа и секвенирования фрагментов генома) позволило впервые изучить генетическое разнообразие популяций PUUV, циркулирующих среди людей и грызунов на территории Республики Татарстан. Впервые доказано, что на территории Республики Татарстан циркулирует только PUUV двух генетических линий – «Россия» и «Финляндия», единственным переносчиком которого является рыжая полевка (*Myodes glareolus*).

Показаны возможности применения ПЦР-анализа для совершенствования задач, связанных с верификацией клинического диагноза ГЛПС, выявлением ос-

новых источников инфекции. Дана клинико-лабораторная характеристика ГЛПС в зависимости от серотипов PUUV.

На основании определения цитокинового, липидного профиля и серотипов PUUV выявлены факторы формирования тяжести течения заболевания у больных ГЛПС.

Выявлены патологические изменения в почечной ткани на основании исследования 12 биомаркеров в моче больных ГЛПС, указывающие на разные уровни повреждения нефрона.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложена научная идея генотипирования и филогенетического анализа хантавирусов, циркулирующих на территории Республики Татарстан, позволяющая построить прогноз тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом и разработать персонализированный подход к выбору тактики ведения пациентов.

Получены данные о циркуляции нескольких штаммов PUUV среди грызунов и людей на территории Республики Татарстан. Сиквенсы штаммов PUUV, выделенные от больных ГЛПС, могут быть использованы в качестве молекулярных маркеров для определения территории заражения и могут быть применены в практике работы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) с целью оптимизации прогнозирования и профилактики заболеваемости ГЛПС.

Выявленная генетическая неоднородность PUUV вирусов определяет различные клинические варианты течения ГЛПС.

Установлено, что тяжелое течение ГЛПС сопровождается активацией хемокинов CCL3, CCL4, CCL5 в сочетании с активацией Th17 иммунного ответа с повышением IL-17, активацией Th2 с повышением IL-4, IL-5 и IL-13 и выраженной эндотелиальной дисфункцией с повышением ростовых факторов FGF-b, VEGF, PDGF-bb, GM-CSF. Наиболее значимыми маркерами формирования тяжелого течения ГЛПС в начальном периоде заболевания могут служить хемокины CCL5 и CCL4.

Выявлены особенности липидного профиля у больных ГЛПС в динамике инфекционного процесса. Показано, что ГЛПС сопровождается повышением уровня холестерина, триглицеридов и снижением ЛПВП. Повышение уровня триглицеридов и снижение ЛПВП в начале заболевания могут служить прогностическими маркерами тяжелого течения ГЛПС.

Дана характеристика биомаркеров токсического поражения почек, указывающих на повреждение различных отделов нефрона у больных ГЛПС. Повышение активности уренальных маркеров: кластерина, КИМ-1, NGAL, IL-18, цистатина С свидетельствуют о поражении проксимальных, а GST-π – дистальных отделов канальцев нефрона. Определение кластерина, КИМ-1 в моче, может служить маркером острого почечного повреждения у больных ГЛПС.

На основании полученных результатов разработаны практические рекомендации по совершенствованию клинико-эпидемиологической и иммунологической диагностики ГЛПС, рекомендован индивидуализированный подход в тактике ведения больного с учетом оценки иммуновоспалительных нарушений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Территория Республики Татарстан является эндемичной по геморрагической лихорадке с почечным синдромом с циркуляцией генетически неоднородных штаммов PUUV, природным резервуаром которых является рыжая полёвка (*Myodes glareolus*). Выявлены различные серотипы PUUV, определяющие клинические особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, требующие разработки персонализированного подхода к тактике ведения больного.

2. Установлено, что геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, вызванная заражением хантавирусом штаммов PUUV, характеризуется развитием динамических изменений воспалительных цитокинов, хемокинов, ростовых факторов, отражающих иммуновоспалительную реакцию организма, формированием эндотелиальной дисфункции, дислипидемии. При этом выявляется тесная корреляционная связь между маркерами эндотелиальной дисфункции и биомаркерами токсичности почек, что может быть использовано в качестве потенциальных пре-

дикторов ранней диагностики и прогнозирования тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Степень достоверности и апробация диссертации

Апробация докторской диссертации в завершённом виде состоялась на расширенном заседании кафедры инфекционных болезней, кафедры эпидемиологии и дезинфектологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры инфекционных болезней, кафедры детских инфекций, кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, протокол № 5 от 21 мая 2021 г.

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, (протокол № 5 от 19 мая 2021 года).

По теме диссертации опубликовано 53 печатные работы, из них 23 печатные работы в ведущих рецензируемых научных журналах, в том числе включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России - 7 и 16 – в иностранных журналах из перечней Scopus и Web of Science, а также 3 учебно-методических пособия и 1 патент на изобретение.

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 5 от 19 мая 2021 года).

По теме диссертации опубликовано 53 печатные работы, из них 7 печатных работ в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, и 16 – в иностранных журналах из перечней Scopus и Web of Science, а также 3 учебно-методических пособия и 1 патент.

Материалы диссертации представлены в виде научных докладов на VII Международной научно-практической конференции «Новые концепции механизмов воспаления, аутоиммунного ответа и развития опухоли» (г. Казань, 2017); VII Ежегодной Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г. Казань, 2017), Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в 21 веке» (г. Казань, 2018), Республиканской научно-практической конференции «Методы традиционной медицины в решении актуальных вопросов практического здравоохранения», (г. Ка-

зань, 2018), Первом Всероссийском конгрессе с международным участием им. С.П. Зимницкого (г. Казань, 2018), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г. Благовещенск, 2018), Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в 21-м веке» (г. Казань, 2019), Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в 21-м веке» (г. Казань, 2020), X Ежегодной Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г. Казань, 2020), Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в 21-м веке» (г. Казань, 2021).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы используются в практической деятельности ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (акт внедрения от 18.05.2021).

Новые научные данные, касающиеся этиологии, патогенеза, клиники и диагностики ГЛПС, включены в программу ординатуры по специальности «Инфекционные болезни» и в учебные планы циклов дополнительного профессионального образования и профессиональной переподготовки, проводимых кафедрой инфекционных болезней КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 11.05.2021).

Личный вклад автора в получении результатов

Автор непосредственно принимал участие во всех этапах планирования и проведения диссертационного исследования: научно-информационный поиск, клиническое обследование больных, заполнение первичной документации, рассмотрение клинических и лабораторных данных, статистический анализ полученной информации. Самостоятельно произведено научное обобщение результатов, сформулированы научная концепция, положения, выводы, практические рекомендации, подготовлены материалы к публикации.

Соответствие диссертации требованиям, установленным п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней». В соответствии с Заключением об

оригинальности № 291121-1, проведенным «Экспертно-аналитическим центром РАН», установлено, что «оригинальный текст, за исключением корректных заимствований, в проверяемом документе составляет 91,87%, оставшимся 8,13% соответствуют использованные ссылки на литературные источники, часто повторяющиеся устойчивые выражения, наименования учреждений, термины, цитирования текста, выдержки из документов и т. п. Таким образом, по результатам экспертного анализа на использование заимствования материала без ссылки на автора и источник заимствования, диссертация признана оригинальной (обладает высокой степенью оригинальности)».

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Клинико-эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом» соответствует формуле специальности 3.1.22. Инфекционные болезни и областям исследования п. № 2 «Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов» и п. № 3 «Диагностика инфекционных болезней с использованием клинических, микробиологических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика с другими болезнями инфекционной и неинфекционной природы».

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 228 страницах компьютерного текста, состоит из введения, литературного обзора, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 129 отечественных и 323 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 27 рисунками.

Глава 1. ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

«Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая природно-очаговая вирусная инфекция, в основе патогенеза которой лежат иммуноопосредованные механизмы с преимущественным вовлечением эндотелия сосудов и развитием полиорганной патологии. Характеризуется циклическим течением, инфекционно-токсическим, геморрагическим синдромами и развитием острого почечного повреждения» (Сиротин Б. З. 1994; Рощупкин В. И., Суздальцев А. А., 1995; Хабелова Т. А., 2007; Хунафина Д. Х. и др., 2008).

Хантавирусная инфекция была известна более ста лет назад, описывалась в прошлом под разными названиями и наблюдалась в виде спорадической и вспышечной заболеваемости во многих странах мира.

В 1976 году в Южной Корее Н. W. Lee со своими коллегами выделили из тканей легких и почек полевой мыши – *Apodemusagrariuskoreae* возбудителя ГЛПС (Lee H. W., Lee P. W., Johnson K., 1978).

В 1993 году в США идентифицировали возбудителя хантавирусного легочного синдрома (ХЛС) как «вирус Син-Номбре, который отличался от ГЛПС другим симптомокомплексом и высокой (40–60%) летальностью» (Nichol S. T., Spiropoulou C. F., 1993).

Эпидемиологические наблюдения выявили распространенность хантавирусной инфекции в разных странах Америки, Азии, Европы (Тютликова Л. А. и др., 2009; Павелкина В. Ф. и др., 2017; Tamura M., 1983; Jonsson C. B. et al., 2010; Khismatullina N. A. et al., 2016; Heyman P. et al., 2011; Guterres A. et al., 2018; Monchatre-Leroy E. et al., 2017).

В мире ежегодно регистрируется около 150–200 тыс. случаев ГЛПС. Ежегодно в Китае диагностируется до 100 000 случаев ГЛПС (Liu X. et al., 2012; Zhang W. Y. et al., 2014), в Корее и на Дальнем Востоке Россиерегистрируется около 900 случаев (Zhang Y. Z. et al., 2010).

В Европе, наибольшее количество заболевших ГЛПС приходится на Россию (более 3000 случаев в год), Финляндию (до 3000), Швецию (до 2000) и до 100 случаев на другие страны (Olsson G. E. et al., 2009; Tkachenko E. A. et al., 2013).

ГЛПС в России занимает первое место среди природно-очаговых инфекций и является ведущим среди зоонозов как по показателям заболеваемости, так и летальности (Онищенко Г. Г., Ежлова Е. Б., 2013; Морозов В. Г. и др., 2017; Khismatullina N. A. et al., 2016; Компанец Г. Г., Иунихина О. В., 2014; Алехин Е. К. и др., 2013; Павелкина В. Ф. и др., 2017; Иванис В. А. и др., 2015; Ткаченко Е. А., и др. 2016).

С момента начала официальной регистрации заболеваемости ГЛПС в Минздраве России – с 1978 г. по 2019 г. включительно зарегистрировано более 280 тыс. случаев ГЛПС. В европейской части страны было выявлено более 98% от общего числа случаев ГЛПС, а в азиатской части, в основном на Дальнем Востоке всего 3% (Магазов Р. Ш., 2006; Морозов В. Г. и др., 2017; Иванис В. А. и др. 2015; Khismatullina N. A. et al., 2016).

В Приволжском, Центральном, Уральском федеральных округах находятся 9 основных субъектов, в том числе Республика Татарстан с наиболее высокими показателями заболеваемости, где ежегодно регистрируются до 60–90% всей заболеваемости в России (Савицкая Т. А. и др., 2019, Магазов Р. Ш., 2006; Khismatullina N. A. et al., 2016).

Впервые ГЛПС «как отдельная нозологическая форма была описана на Дальнем Востоке В. А. Таганской в 1935 году и А. В. Чуриловым в 1941 году под названием «геморрагический нефрозонефрит», хотя заболевания с идентичной клинической картиной встречались приморским врачам еще в 1913–1914 годах» (Таганская В. А., 1935; Чурилов М. П., 1941).

«В последующие годы клинические и эпидемиологические исследования ученых экспедиции Наркомздрава СССР под руководством А. А. Смородинцева (1944) установили вирусную природу заболевания, выявлены основные клинические симптомы, дана характеристика морфологических, эпидемиологических

признаков инфекции, доказана ее идентичность с эпидемической нефропатией скандинавских стран Европейской части России» (Сморозинцев А. А., 1944).

В дальнейшем изучение ГЛПС продолжили М. П. Чумаков и его школа (1949, 1956), Ш. И. Ратнер (1962), К. В. Бунин (1980), Г. С. Ковальский (1985), Р. М. Фазлыева (1988), А. А. Суздальцев (1992), Б. З. Сиротин (1994), Морозов В. Г. (2002), Магазов Р. Ш. (2006) и другие отечественные ученые (Чумаков М. П. и др., 1982; Ратнер Ш. И. 1962; Бунин К. В. и др., 1980; Фазлыева Р. М., 1988; Рощупкин В. И., Суздальцев А. А., 1995; Сиротин Б. З., 1994; Морозов В. Г., 2002; Магазов Р. Ш., 2006).

Несмотря на многочисленные исследования, «остаются неизученными вопросы патогенеза, роль иммунной системы в развитии инфекционного процесса, не решены проблемы диагностики различных клинических вариантов течения, а также вопросы этиотропной и патогенетической терапии, которые требуют дальнейшего изучения» (Иванис В. А., 2004).

1.1. Современные эпидемиологические и этиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом

Род хантавирусов (Hantavirus) по современной классификации относится к семейству Bunyaviridae, включающий около 30 вирусов, отличающихся друг от друга по серологическим и генетическим характеристикам (Avsic-Zupanc T., 1998; Schmaljohn C., Hjelle B., 1997; Peters C. J., Khan A. S., 2002).

Основные представители рода Hantavirus представлены в Таблице 1.1.

Хантавирус «представляет собой вирион сферической или овальной формы размером 80–120 нм в диаметре» (Goldsmith C. S. et al., 1995).

«В своем составе вирусы имеют трёхсегментную одноцепочечную геномную РНК отрицательной полярности, сегменты большой (L), средний (M) и малый (S), которые кодируют РНК-зависимую РНК-полимеразу, гликопротеиновый белок предшественник, два оболочечных гликопротеина (G1 и G2) и нуклеокапсидный белок (N)» (Jonsson C. B. et al., 2001).

Таблица 1.1 – Основные представители рода Hantavirus

Вирус	Природный резервуар	Заболевание	Летальность %	Территория ареалов хантавирусов
Вирус Хантаан (Lee H.W. et al., 1982)	<i>Apodemus agrarius</i>	ГЛПС	10–15	Азия, Дальний Восток России
Вирус Сеул (Lee H.W. et al., 1982)	<i>Rattus norvegicus</i>	ГЛПС	3–15	Азия
Вирус Добрава (DOBV) (Avsic-Zupanc T. et al., 1992; Plyusnin A. et al., 2001)	<i>Apodemus flavicolis</i>	ГЛПС	9–12	Балканы, Европа
DOBV-подобный вирус (Aliamovskaia G.A. et al., 2005)	<i>Apodemus (S.) ponticus</i>	ГЛПС	Низкая	Европа (Северный Кавказ)
Вирус Пуумала (Brummer-Korvenkontio M. et al., 1999)	<i>Clethrionomys glareolus</i>	ГЛПС	0,1–1	Европа
Вирус Сарема и другие DOBV-подобные штаммы вируса (Klempa B. et al., 2003; Plyusnin A. et al., 2003; Sibold C. et al., 2001; Vapalahti O. et al., 2003)	<i>Apodemus agrarius</i> (Европейские подвиды)	ГЛПС	Низкая	Европа
Вирус Тула (Plyusnin A., et al., 2001; Schultze D. et al., 2002)	<i>Microtus arvalis</i>	ГЛПС	Сероположительность регистрируется в редких случаях	Европа
Вирус Амур (Yashina L.N. et al., 2000)	<i>Apodemus peninsulae</i>	ГЛПС	Среди людей регистрируются редкие случаи	Азия (Сибирь, Дальний Восток России)
Вирус Хабаровск (Yashina L.N. et al., 2000)	<i>Microtus fortis</i>	ГЛПС	Сероположительность регистрируется в редких случаях	Азия (Сибирь, Дальний Восток России)
Вирус Син Номбре (Duchin J.S. et al., 1994; Nolte K.B. et al., 1995)	<i>Peromyscus maniculatus</i> (пастбищные подвиды)	ХЛС	40–60	Северная Америка
Вирус Нью-Йорк (Hjelle B. et al., 1995)	<i>Peromyscus leucopus</i>	ХЛС	Среди людей регистрируются редкие случаи	Северная Америка
Вирус Мононгахела (Plyusnin A., et al., 2001; Rhodes L.V. et al., 2000)	<i>Peromyscus maniculatus</i> (лесные подвиды)	ХЛС	Среди людей регистрируются редкие случаи	Северная Америка

Продолжение таблицы 1.1

Вирус	Природный резервуар	Заболевание	Летальность %	Территория ареалов хантавирусов
Вирус Байоу (Khan A.S. et al., 1995)	<i>Oryzomys palustris</i>	ХЛС	Среди людей регистрируются редкие случаи	Северная Америка
Вирус канала Блэк Крик (Khan A.S. et al., 1996)	<i>Sigmodon hispidus</i>	ХЛС	Среди людей регистрируются редкие случаи	Северная Америка
Вирус Анд (Enria D.A. et al., 2001; Lopez N. et al., 1996)	<i>Oligoryzomys Longicaudatus</i>	ХЛС	43–56	Аргентина, Чили
Вирус Мулшу (Rawlings J.A. et al., 1996)	<i>Sigmodon hispidus</i>	ХЛС	Среди людей регистрируются редкие случаи	Северная Америка
Вирус Лечигуанос (Enria D.A., et al., 2001)	<i>Oligoryzomys Flavescens</i>	ХЛС	26	Парагвай, Боливия
Вирус Оран (Bohlman M.C. et al., 2002; Enria D.A., et al., 2001; Levis S. et al., 1998; Padula P.J. et al., 2000)	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	ХЛС	18–40	Южная Америка (Северная Аргентина)
Hu 39694 (Enria D.A., et al., 2001)	<i>Oligoryzomys flavescens(?)</i>	ХЛС	Среди людей регистрируются редкие случаи	Южная Америка (Аргентина)
Вирус Лагуна Негра (Enria D.A., et al., 2001; Johnson A.M. et al., 1997)	<i>Calomys laucha</i>	ХЛС	9–29	Южная Америка
Вирус Чокло (Vincent M.J. et al., 2000)	<i>Oligoryzomys fulvescens</i>	ХЛС	25	Южная Америка
Вирус Джуквитиба (Suzuki A. et al., 2004; Vasconcelos M.I. et al., 1997)	<i>Oligoryzomys nigripes</i>	ХЛС	Среди людей регистрируются редкие случаи	Южная Америка (Бразилия)
Вирус Арарахара (Johnson A.M. et al., 1999)	<i>Bolomys lasiurus</i>	ХЛС	Среди людей регистрируются редкие случаи	Южная Америка (Бразилия)
Вирус Кастело Дос Сонхос (Johnson A.M. et al., 1999)	<i>Oligoryzomyys ssp. (?)</i>	ХЛС	Среди людей регистрируются редкие случаи	Южная Америка (Бразилия)
Вирус Араукария (Raboni S.M. et al., 2005)	<i>Bolomys lasiurus (?)</i> или <i>Akodon ssp. (?)</i>	ХЛС	39	Южная Америка (Бразилия)

Геномный L-сегмент – кодирует вирусную РНК-полимеразу и осуществляет транскрипцию и репликацию вируса, М-сегмент кодирует два поверхностных гликопротеида G1 с молекулярной массой 72 кД и G2 с молекулярной массой 56 кД и малый S-сегмент – нуклеокапсидный белок N с молекулярной массой 45 кД (Лукашевич И. С., Ткаченко Е. А., Лемешко Н. И., 1990; Иванов А. П., 1996; Ткаченко Е. А. и др., 2003; Schmaljon C. S., 1990; Schmaljon C. S., Schmaljon A. L., Dalrymple J. M., 1987, Schmaljon C. S. et al., 1986). Хантавирус реплицируется только в цитоплазме.

«Сегменты хантавирусной РНК малый (S сегмент); средний (М сегмент) и большой (L сегмент) охвачены нуклеокапсидным белком, образуя рибонуклеопротеин. Рибонуклеопротеин располагается внутри липидной оболочки, в которую погружены поверхностные гликопротеины G1 и G2» (Хайбуллина С. Ф., 2015).

«Вирусная РНК в вирионе формирует комплекс с N-белком, образуя отдельные рибонуклеокапсидные структуры (L, М и S)» (Hutchinson K. L. et al., 1996).

«На ранней стадии инфекции N-белок экспрессируется в наибольших количествах по сравнению с другими вирусными белками. Обнаружен, что мРНК, кодирующая N-белок, определяется в инфицированных клетках через 6 часов после заражения хантавирусом» (Hutchinson K. L. et al., 1996), а «вскоре после этого в цитоплазме выявляется хантавирусный N-белок» (Jonsson C. B. et al., 2001). «Это послужило основанием предположить, что хантавирусный N-белок, является ключевым в цикле репликации вируса» (Blakqori G. et al., 2003; Flick K. et al., 2003; Flick R., Pettersson R.F. et al., 2001).

Исследования последних лет выявили, что хантавирусный N-белок не только участвует в репликации хантавирусов, но и взаимодействует с белками клетки хозяина (Kaukinen P. et al., 2003; Maeda A. et al., 2003, Li X.D. et al., 2002). Механизм этих взаимодействий в настоящее время не достаточно изучен. Возможно, что «N-белок, связываясь с белками клетки-хозяина, участвует в процессах репликации вируса и оказывает влияние на жизнеспособность клетки-хозяина. Так, хантавирус блокирует активацию противовирусных белков клетки-хозяина и препятствует апоптозу инфицированных клеток, тем самым способствует собствен-

ной репликации. В тоже время белки клетки-хозяина могут связываться с хантавирусным N-белком, таким образом, снижая внутриклеточный уровень N-белка необходимого репликации вируса» (Хайбуллина С. Ф., 2015).

«Хантавирусный гликопротеиновый предшественник синтезируется в рибосомах цитоплазмы» (Schmaljohn C. S. et al., 1987; Pensiero M. N., et al. 1992). «Сигнальные пептиды гликопротеинового предшественника осуществляют перенос гликопротеина в эндоплазматический ретикулум, где происходит онкотрансляционное расщепление на 2 гликопротеина, G1 и G2» (Lober C. et al., 2001).

Особенность строения вирионов и высокая рекомбинантная способность вирусной РНК, а также способ распространения вирусной инфекции посредством грызунов-переносчиков, многие из которых являются синантропными, определяют высокий эпидемический потенциал хантавирусов (Кушнарева Т. В. и др., 2006; Магазов Р. Ш., 2006).

Основными природными резервуарами хантавируса являются мелкие мышевидные грызуны. Персистенция вируса в организме грызунов происходит в течение длительного времени, при этом периодическая активация репликации вируса не вызывает видимых признаков инфекции у животных. Инфицированность грызунов может колебаться от 5% до 20% и более (Слонова Р. А. и др., 2009; Balakirev A. E., Bashkirtsev V. N., Sedova N. S., 2006; Lee J. S., 1999).

Каждому хантавирусу соответствует определённый вид грызунов, обитающих в своеобразных климато-географических и ландшафтных зонах (Ткаченко Е. А. и др., 2016; Ляшенко Н. Л., 2006; Только Ж. С. и др., 2008; Khaiboullina S. F., 2005; Souza W. M. et al., 2014; Kariwa H. et al., 2009).

Так, природным резервуаром вируса Пуумала служит рыжая полёвка (Avsic-Zupanc T., 1998; Schmaljohn C., 1997; Niklasson B., 1998), носителем вируса Добрава-Белград является желтогорлая мышь (Апекина Н. С. и др., 1999; Avsic-Zupanc T. et al., 1992). Природным резервуаром вируса Хантаан в природных чагах Китая, Кореи, Дальнего Востока России – восточноазиатская и полевая мыши (Сокотун С. А., 2002; Слонова Р. А., Компанец Г. Г., Кушнарева Т. В., 2009; Lee H. W., 1982). Серая крыса является носителем вируса Сеул, доминирующего в

этиологии ГЛПС в некоторых странах азиатского региона (Слонова Р. А., Компанец Г. Г., Кушнарцева Т. В., 2009; Chen L., Yang W., 1992) (Таблица 1.1).

Известно лишь незначительное количество «случаев обнаружения хантавируса в грызунах, не являющихся основными хозяином. Так, например, в серой полевке (*Microtus*) обнаружен вируса Хабаровск, природным резервуаром которого являются лемминги» (Varalahti O. et al., 1999); «в популяции белоногий мыши (*Peromyscus leucopus*) – вирус Нью-Йорк, который обычно циркулирует среди *P. maniculatus*» (Morzunov S. P. et al., 1998) и среди *Apodemus Agrarius* выявлен вирус Сарема, природным резервуаром которого считается *Apodemus flavicollis* (Nemirov K. et al., 1999; Plyusnin A. et al., 1997).

Вероятно, «совместная эволюция хантавирусов и их хозяев из разных подсемейств грызунов оказывает влияние на способность вируса вызывать характерные клинические проявления у человека» (Хайбуллина С. Ф., 2015). Например, хантавирусы, связанные с грызунами подсемейства Sigmadontinae, распространённых в Южной и Северной Америке, известны как возбудители тяжёлого заболевания человека с высокой летальностью до 40–50% (ХЛС).

Хантавирусы Хантаан, Доброва, Сеули и другие, «которые эволюционировали совместно со своими хозяевами из подсемейства Murinae, распространённые в Евразии вызывают тяжёлое заболевание ГЛПС, но с более низкой летальностью (до 10–15%). Тем не менее, несмотря на более низкую летальность, это заболевание представляет серьёзную угрозу» (Хайбуллина С. Ф., 2015).

«Среди хантавирусов, природными резервуарами которых являются грызуны подсемейства Arvicolinae, только Пумала (PUUV), резервуаром которого является рыжая полевка (*Clethrionomys glareolus*), вызывает ГЛПС, часто называемую эпидемический нефропатией» (Linderholm M., Elgh F., 2001). Пумала вирус «вызывает лёгкую форму заболевания у человека (с летальностью менее 1%), распространена по всей Европе – от Скандинавии до Балкан и от Франции до Уральских гор в России» (Хайбуллина С. Ф., 2015). Другие хантавирусы (Тула, Топограф, Хабаровск, Исла Виста и др.), резервуаром которых являются полевки рода

Microtus, представляются непатогенными для человека (Слонова Р. А. и др., 2009; Апекина Н. С. и др., 2007; .Clement J. et al., 2007; Plyusnin A. et al., 2001).

У грызунов инфекция протекает в виде бессимптомного носительства, не влияющего на их жизнедеятельность (Бернштейн А. Д. и др., 2001; Clement J. et al., 2007; Mills J. et al., 2007; Бернштейн А. Д. и др., 2010).

Инфицированные грызуны могут выделять вирус с мочой и другими выделениями в течение нескольких месяцев или лет после заражения. Распространения вируса происходит без участия членистоногих переносчиков путём вдыхания аэрозоля, содержащего вирус. В настоящее время не вызывает сомнения нетрансмиссивный характер хантавирусных зоонозов, хотя присутствие вируса отмечали у гамазовых и краснотелковых клещей (Слонова Р. А. и др., 2003; Якименко В. В. и др., 2008).

Ряд исследований показали, что вирус может передаваться через укус (Otteson E. W. et al., 1996; Kuenzi A. J. et al., 2001; Hutchinson K. L. et al., 2000). «Чаще вирус обнаруживается у самцов по сравнению с самками» (Kuenzi A. J. et al., 2001; Otteson E. W. et al., 1996). Самцы, в отличие от самок, «могут преодолевать большие расстояния и инфицировать незаражённые популяции» (Bernshtein A. D. et al., 1999). «Появление новых штаммов хантавирусов, в популяции грызунов инфицированных другим штаммом вирусов может приводить к появлению рекомбинантных вирусов» (Bernshtein A. D. et al., 1999).

«Экспериментальные исследования показали, что молодые животные более восприимчивы к вирусу с развитием хронической инфекции» (Nakamura T. et al., 1985; Kim G. R. et al., 1985). «Взрослые особи менее восприимчивы, инфекция носит преходящий характер, и животные, в конечном итоге, избавляются от вируса» (Nakamura T. et al., 1985; Kim G. R. et al., 1985). «Среди грызунов хантавирусная инфекция может передаваться горизонтально» (Yanagihara R. et al., 1985). «Однако новорождённые животные защищены материнскими антителами» (Vorucki M. K. et al., 2000; Bernshtein A. D., et al., 1999). «Инфицирование для новорожденных животных является смертельным, поэтому эта защита очень важна для выживаемости» (Kim G. R. et al., 1985; Kurata T. et al., 1983). Экспериментальные исследования показали, что в защите животных от фатальных хантавирусных инфекций

имеет большое значение Т-клеточный иммунитет (Nakamura T. et al., 1985» Asada H. et al., 1987).

На распространенность хантавирусной инфекции большое влияние оказывает хищники, которые питаются грызунами, тем самым регулируя их численность. Есть немногочисленные исследования о распространенности хантавирусной инфекции среди хищников (Guterres A. et al., 2018). Обнаружены антитела к хантавирусам крови красных лисиц (*Vulpes voles*) (Escutenaire S. et al., 2000). Ряд исследований подтвердили обнаружение антител к хантавирусам в крови кошек и собак (Malecki T. M. et al., 1998; Noworny N. et al., 1994; Leighton F. A. et al., 2001; Dobby A. et al., 2012).

Многочисленными исследованиями было установлено, «что на территории одного очага могут циркулировать одновременно антигенно различающиеся вирусы» (Слонова Р. А. и др., 2009; Апекина Н. С. и др., 1999; Морозов В. Г. и др. 2004; Яшина Л. Н., 2006; Xu Z. Y. et al., 1999; Kariwa H. et al., 2004; Meisel H. et al., 2004; Khaiboullina S. F., 2005). Совместная циркуляция нескольких штаммов одного и того же хантавируса в одной популяции грызунов может приводить к возникновению рекомбинантных штаммов. Рекомбинантные штаммы могут обладать большей вирулентностью и адаптироваться к новым животным-хозяевам (Webster R. G. et al., 1971 Peng G. et al., 1996; Li D. et al., 1995).

Основным путем инфицирования хантавирусами человека является аэрогенный, путем вдыхания пыли, содержащей сухие выделения грызунов, контаминированные вирусом. Вне организма в природных условиях вирус сохраняет жизнеспособность до 14 дней, что означает, что для распространения инфекции не требуется восприимчивых особей и тесного контакта зараженных (Kallio E. et al., 2006). Реже наблюдается фекально-оральный или контактный механизм заражения (Сомов Г. П., Беседнова Н. Н., 1981; Магазов Р. Ш., 2006). Нельзя исключить в отдельных случаях и алиментарный путь инфицирования – при употреблении в пищу продуктов, контаминированных экскрементами грызунов (Ткаченко Е. А. и др., 2003; Johnson K., 1999). Ряд исследований доказали, что вирус Син Номбре способен при укусе инфицированным животным передаваться человеку (Lobas J. et al., 2000). Есть со-

общения о возможной передачи вируса Андерс от человека к человеку при ХЛС у детей (Padula P. et al., 1998; Khaiboullina S.F. et al., 2004).

Принято считать, что группами риска, подверженных заражению являются лица, чья работа связана с пребыванием в лесу и на сельскохозяйственных работах. «Чаще болеют мужчины, чем женщины. Основной возраст пациентов от 20 до 50 лет. заболеваемость у детей регистрируется редко (3-5%). Чаще заболеваемость регистрируется в летне-осенние месяцы. Это связано с большей активностью грызунов и более частым посещением эндемичных районов населением» (Сиротин Б. З., 1994; Ткаченко Е. А. и др., 2016; Онищенко Г. Г., Ежлова Е. Б., 2013; Khismatullina N. A. et al., 2016).

ГЛПС является природно-очаговой инфекцией и в отношении нее предложено несколько вариантов градации природных очагов. «На Европейской части РФ предложена градация очагов в зависимости от ландшафта и с учётом характера растительности на конкретной территории. Рыжая полевка *Clethrionomys glareolus* является основным резервуаром хантавируса Пуумала PUUV, преимущественно обитающая в лесных районах. Природные чаги разделяются на зоны широколиственных лесов и лесостепные зоны, а также на границы между широколиственными, таежными и смешанными лесами, степями и лесостепями» (Магазов Р. Ш., 2006).

«По интенсивности эпизоотии хантавирусной инфекции в популяции рыжей плевки выделяют чаги, которые напрямую зависят от численности грызунов и т. типа леса» (Колпачихин Ф. Б. и др., 1989; Корнеев В. А., Бойко В. А., 1990; Ляшенко Н. Л., 2006). По условию, в которых произошло заражение в Республике Татарстан, «различают шесть основных типов нозоочагов ГЛПС (лесной, производственный, лагерный, аграрный, садово-дачный, бытовой). Для каждого из них характерны сезонность, состав заболевших по полу, возрасту, роду занятий и свои комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий» (Мухутдинов И. З., Гончарова М. И., Горловская Э. М., 1985). Главным образом, заболеваемость преобладает в районах с широколиственными лесами, в которых обитают

рыжие полёвки – основные источники инфекции на нашей территории (Утенкова Е. О., Ястребов В. К., Хмелевская Н. С., 2003; Магазов Р. Ш., 2006).

1.2. Клинические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом на современном этапе

«В клинической картине ГЛПС, описанной многочисленными авторами в разных регионах мира, следовательно, ассоциированной с различными хантавирусами, в настоящее время показано сходство основных проявлений болезни. Клиническую картину ГЛПС отличает яркость, динамизм, разнообразие симптоматики и цикличность течения болезни. Типичными проявлениями болезни являются острое начало, лихорадка с общетоксическими проявлениями, ДВС-синдром, острое почечное повреждение (ОПП) и симптомы функциональных нарушений различных органов и систем. Однако, следует отметить, что набор характерных синдромов, составляющий суть общепринятого названия болезни редко встречается у одного и того же больного» (Иванис В. А., 2004), (см. также: Рошупкин В. И., Суздальцев А. А., 1995; Алехин Е. К. и др., 2013; Иванис В. А. и др., 2015; Морозов В. Г. и др., 2017; Хунафина Д. Х. и др., 2008; Lähdevirta J., 1982; Lee J. S., 1999; Papa A., Vojovic B., Antoniadis A., 2006; Song J. Y. et al., 2006; Seo J. H. et al., 2007).

Различают 4 формы хантавирусной инфекции «в зависимости от клинических проявлений заболевания, вызываемого различными серотипами вируса:

1) ГЛПС, вызываемая вирусом Хантаан, характеризующаяся лихорадкой, геморрагическим и почечным синдромами;

2) ГЛПС, ассоциированная с вирусом Сеул, сопровождаемая лихорадкой, редко геморрагиями, частым поражением печени и почечным синдромом;

3) ГЛПС, обусловленная вирусом Пуумала, характеризуется относительно легким течением и проявляется лихорадкой с почечным синдромом;

4) ХЛС (хантавирусный лёгочный синдром), этиологическим агентам которой является вирус Син-Номбре, характеризуется лихорадкой и тяжелой лёгочной симптоматикой» (Lee H. W., 2003).

Независимо от этиологии, «типичнее течение ГЛПС отличает цикличность. Различают следующие периоды болезни: инкубационный (в среднем продолжительностью 2–3 недели), лихорадочный (начальный, общетоксический), продолжающийся в среднем от 3 до 5 дней, олигурический (в среднем 6–12 дней), полиурический (6–14 дней), период реконвалесценции» (Иванис В. А., 2004). «Дополнительно выделяют фазу гипотензии в конце лихорадочного периода» (Grevska L., Polenakovic M., Onsevski A., 1990; Lee J. S., 1999). «Комплексная оценка степени выраженности токсикоза, геморрагического и почечного синдромов служит отражением тяжести и прогноза инфекции» (Гавриловская И. Н., Бойко В. А., 1985; Суздальцев А. А., 1992; Хунафина Д. Х. и др., 2008; Алехин Е. К. и др., 2013; Павелкина В. Ф., Ускова Ю. Г., 2017; Морозов В. Г. и др., 2017).

Особое значение в проблеме ГЛПС, «занимают тяжелые формы, обуславливая возможные осложнения и неблагоприятный исход болезни. Тяжесть клинических проявлений ГЛПС связывают с разными факторами: вирулентностью отдельных серотипов хантавируса, генетически предрасположенностью и более пожилым возрастом, наличием сопутствующей хронической печечной патологии, экологическими проблемами внешней среды» (Иванис В. А., 2004), сезонностью (Суздальцев А. А., 1992; Морозов В. Г., 2002; Яшина Л. Н., 2006; Хабелова Т. А., 2007; Хайбуллина С. Ф., 2015; Мухетдинова Г. А., 2013; Wichmann D., Gröme H. J., Frese M., 2002). «Тяжёлые формы ГЛПС, вызванные известными серотипами хантавируса зафиксированы во всех регионах мира, однако удельный вес их гораздо выше в Азии (30–46%) и Дальневосточном регионе России (36–48%), где доминирует вирус Хантаан и Амур» (Сиротин Б. З., 1994; Петричко М. И., Гатцук В. Л., Езерский Д. В., 2003; Слонова Р. А. и др., 2003; Фигурнов В. А., 2006; Kim G. H., Han L., Earm J., 1998). О тяжелых формах Сеул-инфекции известно мало (Компанец Г. Г., 2003; Перевертень Л. Ю., 2007).

«Несмотря на сходство ведущих клинических симптомов болезни, отмечают особенности клиники и характера течения ГЛПС, в зависимости от разных серотипов хантавируса в разных регионах мира» (Иванис В. А., 2004); (см. также: Рощупкин В. И., Суздальцев А. А., 1995; Слонова Р. А., Компанец Г. Г.,

Кушнарева Т. В., 2009; Яшина Л. Н., 2006; Childs J. E., Bryan R. T., 1999; Bahr U., Zeier M., Muranyi W., 2006; Mansilla C., Tapia M., Nolte K., 1998; Lopez N., Padula P., Rossi C., 1996; Lähdevirta J., 1999; Lähdevirta J., 1982; Clement J., 2004). Ряд авторов, «сравнивая клиническую картину ГЛПС, ассоциированную с определёнными серотипами хантавируса, установили достоверные различия клинической картины ГЛПС не только на различных континентах, но и внутри каждого эндемичного региона. Проведение серологического тестирования позволило убедительно доказать зависимость клинических проявлений ГЛПС от антигенной вариабельности возбудителя» (Lee J. S., 1999; Морозов В. Г., 2002). При изучении ГЛПС, вызываемой вирусом Пуумала, который доминирует в Европе и западной части России, отмечается преобладание легких форм, редкость летальных исходов, четкая цикличность у большинства больных (Алехин Е. К. и др., 2013; Суздальцев А.А., 1992; Морозов В. Г., 2002; Морозов В. Г. и др. 2017; Нафеев А. А., 2005; Ратникова Л. И., Тер-Багдасарян Л. В., Кононова И. Т., 2007; Павелкиина В. Ф., Ускова Ю. Г., 2017; Lähdevirta J., 1999; Muranyi W. et al., 2005; Bahr U., Zeier M., Muranyi W., 2006; Khismatullina N. A., et al., 2016). «Описаны серонегативные формы инфекции, но с характерными клиническими проявлениями» (Морозов В. Г. и др., 2003; Морозов В. Г., 2002).

По некоторым источникам, «начальный период ГЛПС, ассоциированной с серотипом/генотипом Пуумала, характеризуется наличием респираторного синдрома в виде насморка у 78%, кашля у 60%, фарингита у 36% больных, что свойственно многим лихорадочным инфекциям» (Иванис В. А., 2004) (см. также: Убоженко И. В., Дадалова О. Б., Мадич Е. А., 2009). «Олигурический период проявляется признаками строго почечного повреждения в виде болевого синдрома в животе у 67%, в поясничной области у 82%, тошнотой и рвотой у 75%, протеинурией у 100%, микрогематурией у 74%, лейкоцитурией у 67% больных» (Lähdevirta J., 1999; Морозов В. Г., 2002;). Также «отмечается поражение печени, проявляющееся гепатомегалией, цитолизом» (Бабушкина Ф. А., Фазылов В. Х., Хамидулина З. Л., 2006; Ибрагимов Б. А., 2014; Савельева Т. В., 2000; Убоженко И. В., Иванис В. А., Клепцова И. П., 2009).

Описаны и тяжелые формы ГЛПС вызванные вирусом Пуумала, «проявляющиеся синдромом полиорганной недостаточности в виде различного сочетания гемодинамических нарушений с дисфункциями почек, печени, сердца, легких, нервной системы» (Иванис В. А., 2004); см. также (Малинин Г. А., Платонов А. Е., Гаранин С. Б., 2009; Ратникова Л. И., Тер-Багдасарян Л. В., Кононова И. Т., 2007; Киселева Л. М. и др., 2013; Павелкина В. Ф., 2013; Ибрагимов Б. А., 2014; Мухетдинова Г. А., 2013). «Тяжелые формы Пуумала-инфекции зарегистрированы у 14,4% больных в Самаре, у 23,7% в Пермский области, у 13% в Кировский области, у 19–69% в Удмуртии, у 9–18% в Татарстане, у 18,4% взрослых и 31% детей в Башкортостане» (Иванис В. А., 2004); (см. также: Суздальцев А. А., Стребкова А. А., Киндалова Е. С. 2008; Осинцева В. С. и др., 1998; Бабушкина Ф. А., Фазылов В. Х., 2006; Утенкова Е. О., Бондаренко А. Л., Зыкова Н. А., 2005; Khismatullina N. A. et al., 2016). Причиной летальности явились типичные осложнения ГЛПС – шок и ДВС-синдром, ОПП (Иванис В. А., 2004; Бабушкина Ф. А., Фазылов В. Х., 2006). Есть сообщения о тяжёлом течении Пуумала-инфекции в Финляндии, в Австрии, в Бельгии, в Швеции (Marcotic A., Anderson K., Schmaljohn C., 2001; Krause R., Aberle S., Haberl R., 2003; Colson P. et al., 1995; Clement J., 2004).

«Описаны такие невралгические проявления, как менингоэнцефалит, эпиплептиформные судороги, энцефалопатии, психозы, кардиопатии» (Новикова Л. Б., 2000; Магазов Р. Ш., 2006).

В. А. Петров (1993), J. Lähdevirta (1999) наблюдали «изменения в легких («застойные легкие» в виде полнокровия и периваскулярной инфильтрации, снижения пневматизации), сходные с Син-Номбре-синдромом при среднетяжелых формах Пуумала-инфекции» (Lähdevirta J., 1999; Петров В. А., 1993). «Наличие плеврального выпота, альвеолярного отёка, очаговой пневмонии отмечены многими авторами у больных с тяжелыми случаями Пуумала-инфекции» (Иванис В. А., 2004); (см. также Мухетдинова Г. А., 2013; Убоженко И. В. и др., 2009; Суздальцев А. А. и др. 2008). «Наряду с тяжелыми фермами многие авторы отмечает

наличие стертых и атипичных форм, особенно во время эпидемических вспышек инфекции» (Морозов В.Г. et al., 2017; Нафеев А. А., 2005).

1.3. Современные аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом

Вопросы патогенеза ГЛПС изучали многие ученые в разные годы (Башкирев Т. А., 1980; Гавриловская И. Н., Бойко В. А., 1985; Рощупкин В. И., Суздальцев А. А., 1995; Фазлыева Р. М., 1988; Мурзабаева Р. Т., Валишин Д. А., Рабинович В. И., 2007; Иванис В. А., 2004; Байгильдина А. А., 2014; Хайбуллина С. Ф., 2015; Marcotic A., Rabatic S., Gargo A., 1999; Vaheri A. et al., 2004). Однако до сих пор «механизмы развития инфекционного процесса окончательно не выяснены и требуют дальнейших разработок.

Известно несколько гипотез патогенеза ГЛПС, которые высказаны отечественными учеными на основе анализа аутопсийных материалов и отражали научные направления, господствующие в определенное время» (Иванис В. А., 2004).

«А. Н. Шаповал (1941), Ю. А. Сергеев (1947) и другие в 40–60-е годы XX столетия ведущим в патогенезе считали нейротропное действие вируса, проявляющееся в развитии геморрагического менингоэнцефалита» (Кестнер А. Г., 1960). «И. В. Давыдовский придавал первостепенное значение в патогенезе ГЛПС изменения в области гипоталамуса и гипофиза с последующими гемодинамическими нарушениями, в том числе, в почках» (Кестнер А. Г., 1960).

А. И. Чурилов, А. И. Казбинцев, А. А. Смородинцев, В. Г. Чудаков утверждали о сосудистой тропности вируса (Чурилов М. П., 1941; Смородинцев А. А., Альтшуллер И. С., Дунаевский М. Н., 1944; Казбинцев Л. И., 1947; Чудаков В. Г., 1957). Эта гипотеза стала находить все больше сторонников (Гавриловская И. Н., Бойко В. А., 1985; Ковальский Г. С., 1985; Рощупкин В. И., Суздальцев А. А., 1995). «Сосудистая дисфункция при ГЛПС, характеризующаяся высокой капиллярной проницаемостью эндотелия, с последующим «запуском» ДВС-синдрома по праву признана центральным патофизиологическим синдромом инфекции, определяющим тяжесть и прогноз болезни» (Иванис В. А., 2004), (см. также: Бабуш-

кина Ф. А., Фазылов В. Х., 2006; Давидович И. М., 1996; Ибрагимова Л. А., 2003; Сидельников Ю. Н., Мартыненко А. Ю., 2000; Сиротин Б. З., 1994; Фазлыева Р. М., 1988; Хорошун Е. В., 2007). «Изучение морфопатогенеза в аутопсийном материале при тяжелых формах ГЛПС, а в последнее время в биоптатах почек, печени, кишечника, в исследованиях *in vivo* при использовании современных методик убедительно доказал, что основой патогенеза ГЛПС является развитие универсального деструктивного поражения микрососудов с последующим некрозом паренхимы различных органов и тканей» (Иванис В. А., 2004), (см. также: Евсеев А. Н., 2001; Dimitrijevic J., Skataric V., Aleksic A., 2001; Grevska L., Polenakovic M., Onsevski A., 1990; Zaki S. R., Nolte K. B., 1999).

«В 1980–90-е годы бурное развитие инфекционной иммунологии дало толчок к изучению иммунных механизмов в патогенезе ГЛПС. В работах А. А. Суздальцева, В. И. Рощупкина, О. А. Алексеева, В. Г. Морозова, И. Н. Гавриловской, Р. М. Фазлыевой обосновывается преимущественное значение нарушений гуморального звена иммунитета и участие в патогенезе ГЛПС токсико-аллергических и иммунных реакций» (Иванис В. А., 2004), (см. также: Гавриловская Н. И., Подгороденко В. Н., Апекина Н. С., 1987; Морозов В. Г., 2002; Рощупкин В. И., Суздальцев А. А., 1995; Суздальцев А. А., 1992; Фазлыева Р. М., 1988). «Существенным фактором повреждения сосудистого эндотелия считают циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), оседающие на цитоплазматических мембранах с последующим развитием деструктивного иммунокомплексного панваскулита» (Иванис В. А., 2004), (см. также: Пиотрович Л. Т., Сиротин Б. З., 1988; Гавриловская Н. И., Подгороденко В. Н., 1987; Гавриловская И. Н., Бойко В. А., 1985; Башкирев Т. А., 1980).

«Иммуннокомплексную патологию при ГЛПС расценивали, как гиперчувствительность немедленного типа, применимую к понятию *иммунной травмы*» (Адо А. Д., 1977). Ряд исследователей полагает, что «ЦИК играет ключевую роль в патогенезе инфекции» (Морозов В. Г. и др., 2003; Морозов В. Г., 2002). По мнению же Б. З. Сиротина, «во-первых, само по себе обнаружение ЦИК в сыворотке и тканях больных не является абсолютным доказательством их повреждающего

эффекта. Во-вторых, многолетнее изучение патофизиологии в остром и отдаленном периодах ГЛПС показало, что ГЛПС не несет черты аутоиммунного заболевания даже в случае формирования хронического тубуло-интерстициального нефрита или пиелонефрита» (Сиротин Б. З., 1994).

«К настоящему времени накоплено много фактов, ставящих под сомнение ведущее значение в патогенезе хантавирусной инфекции, как вирусного фактора, так и иммунных комплексов. Серией экспериментальных исследований последних лет было выяснено, что хантавирус, обладает уникальным свойством реплицироваться в клетках, не повреждая их» (Temonen M., Mustonen J., Helin H., 1996; Vaheri A. et al., 2004; Zaki S. R., Nolte K. B., 1999). При этом «самым большим парадоксом ранних стадий хантавирусной инфекции называют резчайшие нарушения сосудисто-тканевой проницаемости эндотелия без видимого цитопатического эффекта с наличием внутриклеточно реплицирующегося вируса» (Иванис В. А., 2004), (см. также: Sundstrom J. B. et al., 2001; Zhang C., Fan W., 1992; Marcotic A., Anderson K., Schmaljohn C., 2001; Ennis F.A., 1999). Это свидетельствует о неспособности хантавируса к прямому цитопатогенному эффекту и инициации некроза тканей (Khaiboullina S. F. et. al., 2004; Kraus A. A., Raftery M. J., Giese T., 2004; Vaheri A. et. al., 2004).

«В настоящее время в патогенезе ГЛПС признается роль хантавируса, как инициатора иммунного ответа, играющего критическую роль в активации эндотелиальных клеток и развитии деструктивных процессов в органах-мишенях» (Niikura M. et. al., 2004; Vaheri A. et. al., 2004; Guo J. et al., 2017; Yan D. et. al., 1981; Kraus A. A., Raftery M. J., Giese T., 2004).

«В последние годы вопросы патогенеза различных инфекционных болезней рассматриваются с позиции клинической иммунологии. Все разнообразные варианты течения инфекционного процесса от инаппарантной до фульминантных, расцениваются как своеобразный баланс между возбудителем и макроорганизмом. Клиническая форма, тяжесть, прогноз, осложнения и другие аспекты болезни определяются в большей мере не инициатором-возбудителем и механизмами

инфицирования» (Черешнев В.А., Юшков Б.Г., 2002; Иванис В.А., 2004), а особенностями иммунных реакций организма.

А. Marcotic и др. (1999), «анализируя возможные иммунные механизмы при ГЛПС, приводят перечень наиболее вероятных «участников» патогенеза: эндотелиальные клетки и тромбоциты, как мишени хантавируса и источники синтеза разнообразных медиаторов иммунного воспаления, моноциты-макрофаги (место репликации и транспорта хантавируса), дендритные клетки и В-клетки, как антиген-представляющие клетки (АПК), Т-клетки (продуценты цитокинов, иницирующие цитотоксичность и тип гиперчувствительности), а также антитела и циркулирующие иммунные комплексы. А. Kraus и др. (2004) придают ведущее значение дендритным клеткам не только в качестве АПК, но и фактора трансмиссии и диссеминации инфекции» (Marcotic A. et al., 1999). «Перинуклеарный Регион и комплекс Гольджи являются мишенью N-протеина хантавирусов разных серотипов/генотипов реплицирующего хантавируса» (Maeda A. et al., 2003).

«Безусловно, виремия и внутриклеточный паразитизм хантавируса имеют огромное значение для дебюта иммунных реакций 2-х типов: против вируса (преимущественно гуморальные) и против инфицированных клеток (преимущественно клеточные), хотя абсолютно разделить два вида иммунитета невозможно, учитывая тесную связующую роль разнообразных клеток и интегральность иммунных реакций при вирусных инфекциях» (Робсон А. et al., 2006; Фрейдлин И. С., 1998).

«Виремия наблюдается при инфицировании альвеолярных макрофагов, что приводит к инфекции эндотелиальных клеток легких, почек и других органов, где вирус реплицируется. В результате виремии диапазон инфицированных клеток достаточно велик, что объясняет многообразие патофизиологических эффектов» (Xiao R. et al., 2004; Park S. W. et al., 2004; Choi Y. et al., 2004).

В. Г. Морозов «рассчитал методом полимеразной цепной реакции РНК продолжительность присутствия геномного материала (РНК хантавируса) с момента появления первых признаков заболевания до 15-го дня болезни. По наблюдениям, у пациентов с более длительным наличием вирусной РНК в крови заболевание

протекало тяжелее» (Морозов В. Г., 2002). Отчетливая корреляция вирусной нагрузки с тяжестью органных повреждений, давала основание предполагать прямое цитопатическое действие вируса на эндотелий (Zhang C., Fan W., 1992; Varalahti O. et al., 2003; Tang Y. et al., 1992). «Допускается прямое действие хантавируса на нефрон, клетки крови и нервной системы» (Wichmann D. et al., 2002; Ахматова Н. К. и др., 2002; Krause R. et al., 2003).

«Предполагается, что инфицирование эндотелиальных клеток играет ключевую роль в патогенезе ГЛПС и ХЛС. Это предположение базируется на том, что хантавирусные антигены зачастую обнаруживаются в эндотелиальных клетках при исследовании тканей умерших от ГЛПС и ХЛС» (Хайбуллина С. Ф., 2015), (см. также: Zhang X. L. et al., 1987; Zaki S. R. et al., 1995). «Кроме того, в этих тканях были обнаружены признаки повышения проницаемости микрососудистого эндотелия» (Fedorchenko L. et al., 1990; Zaki S. R. et al., 1995).

В. А. Иванис «показал, что ГЛПС, обусловленная разными серотипами Ханта, Амур и Сеул, является иммуноопосредованным заболеванием, в патогенезе которого, независимо от серотипа вируса, преобладают нарушения клеточного иммунного ответа. Выявлена системная гиперцитокинемия TNF- α , IL-1 α , IL 12p70 в ранние сроки болезни и стойкий дефицит продукции IFN- γ и IL-2 на протяжении всего заболевания. Полученные данные позволили говорить о преимущественной активации сосудистого эндотелия легких и почек и назвать эти органы основными мишенями для хантавирусов» (Иванис В. А., 2004).

ГЛПС характеризуется выраженным геморрагическим и почечным синдромами, с развитием во многих случаях острого почечного повреждения (ОПП) и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

«Вызывающие ГЛПС и ХЛС хантавирусы не оказывают цитопатического действия на большую часть типов клеток. Поэтому патологические изменения органов при ГЛПС и ХЛС не являются обусловленными вирус-индуцированным некрозом клеток. Наиболее вероятно, что клеточные изменения развиваются в результате косвенных механизмов, таких как иммунные реакции, ингибирующее

или активирующее влияние цитокинов и хемокинов, иммунными комплексами (ИК) и активация комплемента» (Хайбуллина С. Ф., 2015).

«Совокупно эти данные указывают на то, что патогенез ГЛПС наиболее вероятно является многофункциональным и включает повреждение эндотелия, активацию иммунного ответа, цитокинов и хемокинов» (Хайбуллина С. Ф., 2015).

Развивающийся при ГЛПС почечный синдром по клинико-лабораторной характеристике и механизмам формирования поражения почек укладывается в картину ОПН преренального типа. Вирус поражает сосудистый эндотелий почек повышая ее проницаемость и вызывая интерстициальный отек паренхимы, ее плазматическое пропитывание, за счет чего повышается внутрпочечное давление и «происходит сдавление канальцев, капилляров, что приводит к нарушению микроциркуляции, клубочковой фильтрации и прогрессирующей гипоксии органа, особенно ее коркового слоя» (Зеленский А. И. и др., 1979) «При адекватном лечении ОПН быстро регрессирует с восстановлением всех функций почек» (Бунин К.В. и др., 1980). «При длительных системных нарушениях гемодинамики и ишемии почек поражение тубулоинтерстициальной ткани может иметь затяжной характер и явиться основой формирования ренальной почечной недостаточности и хронической патологии у реконвалесцентов» (Иванис В. А., 2004), (см. также: Комисарова М. М., Мохова О.Т., Гришкин И. Г., 2002; Фигурнов В.А., Марунич Н. А., Тарасов А. В., 2006).

1.4. Роль цитокинов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом

Цитокины представляют собой универсальную регуляторную систему медиаторов, контролирующую процессы пролиферации и дифференцировки клеточных элементов в кроветворной, иммунной и других гомеостатических системах организма (Сенников С. В., Силков А. Н., Козлов В. А., 2002; Симбирцев А. С. 2004; Семенинский И. Ж. и др., 2014). Нарушение регуляторных механизмов является условием развития патологических состояний и заболеваний (Титов В. Н.,

2003), и в этих случаях цитокины играют роль патогенетических факторов (Васильева Г. И. и др., 2000).

Цитокины являются небольшого размера белками (не более 30 кДа), играющими важную роль в установлении и поддержании межклеточных связей. Семейство цитокинов включает более 200 молекул.

Цитокины продуцируются практически всеми видами клеток и биологически активны в малых концентрациях. Биологический эффект цитокинов реализуется через связывание с рецептором на поверхности клетки мишени. К группе цитокинов относятся: интерлейкины, монокины, интерфероны и хемокины. В зависимости от структуры и биологической активности выделяют группу противовоспалительных, провоспалительных и регуляторных цитокинов. Цитокины различаются по аминокислотному составу, аминокислотной последовательности, наличию углеводных остатков и по степени полимеризации молекулы. Цитокины участвующих главным образом в формировании и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей, а также в регуляции ряда нормальных физиологических функций.

Цитокины, продуцируемые Т-хелперами 1-го типа (Th1) – IL-2, IFN-g, IL-3, TNF-а (Орданова А. Ш. и др., 2017), являются важнейшими индукторами клеточного иммунного ответа (Кетлинский С. А., 2002; Крылова Н. В. и др., 2008; Поддубняк О. П. и др., 2007), гемопоэза и репаративных процессов (Демин Д. Б. и др., 2009).

Цитокины, продуцируемые Т-хелперами 2-го типа (Th2) – IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-3 (Орданова А. Ш. и др., 2017), способствуют активации В-клеток и продукции антител (Заргарова Т. А. и др., 1999), т.е. они активируют гуморальный иммунный ответ (Кетлинский С. А., 2002; Крылова Н. В. и др., 2008). Th2-цитокины принимают участие в развитии аллергических реакций и оказывают противовоспалительное действие (Козлов В. А. и др., 2008). Недостаток Th1-цитокинов в совокупности с высоким уровнем Th2-цитокинов является признаком иммуносупрессии и анергии иммунного ответа (Демин Д.Б. и др., 2009). В некоторых случаях критерием дисрегуляции иммунной системы является именно дис-

баланс цитокинов оппозитных пулов, а не уровень гиперцитокинемии отдельно взятого медиатора (Козлов В. К., 2006).

Чрезмерная продукция цитокинов приводит к развитию системной воспалительной реакции и вовлечению отдаленных органов (Кнорринг Г. Ю., 2005). Классические провоспалительные цитокины: TNF-а, IL-1, IL-6 – в избыточных концентрациях за счет системных эффектов участвуют в формировании полиорганной недостаточности (Козлов В. К., 2008; Черешнев В. А. и др., 2001), продромального синдрома, проявляющегося снижением аппетита, сонливостью, лихорадкой, повышением болевой чувствительности (Антонов В. Г. и др., 2004). Высокий уровень секреции IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IFN-g, CCL2 и TNF-а служит непосредственной причиной развития септического шока (Шичкин В. П., 1998; Bozza F. A. et al., 2007).

Бактериемия приводит к избыточной стимуляции моноцитов/макрофагов и гиперпродукции TNF-а, IL-1, IL-6, вызывающих запредельную активацию нейроэндокринной системы, избыточное образование метаболитов цикла арахидоновой кислоты и оксида азота, внутрисосудистое свертывание крови. Клинически это проявляется в характерных симптомах септического шока, нарушении микроциркуляции и снижении артериального давления (Симбирцев А. С. 1998). Изменения сывороточных уровней IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, CCL2 и G-CSF у больных с сепсисом коррелировало с вероятностью развития смертельного исхода. В другом исследовании было показано, что высокий сывороточный уровень IL-6 и IL-10 у больных с лептоспирозом может свидетельствовать о развитии осложнений (Reis E. A. et al., 2013). Повышенное соотношение TNF-а, и IFN-g, было обнаружено у больных геморрагической лихорадкой денге по сравнению с больными, у которых был диагностирован денге шок (Collan Y. et al., 1991). В другом исследовании было показано одновременное увеличение IL-6 и IL-10 при тяжелой форме лихорадке Денге, что свидетельствовало о дисрегулированном иммунном ответе (Flores-Mendoza L. K. et al., 2017).

В результате преобладания системного эффекта провоспалительных цитокинов происходит резкое снижение функций регулирующих систем, поддержи-

вающих гомеостаз, в результате которого реакция организма на воспаление становится системной (Лобанов С. Л. и др., 2012). При тяжелой травме (Пичугина Л. В. и др., 2008), тяжелом сепсисе (Кузнецов В. П. и др., 2001) возможен сдвиг баланса в сторону Th2-цитокинов, максимально выраженный у пациентов с септическим шоком (Козлов В. К., 2006). Ряд авторов в данном ракурсе называют «ведущий» Th2-цитокин IL-10 «интерлейкином смерти» (Демин Д. Б. и др., 2009).

Повышение уровня провоспалительных цитокинов, свободных окислительных радикалов, активация системы комплемента в месте повреждения запускают продукцию хемокинов – большой группы цитокиновых молекул, отвечающих за рекрутирование лейкоцитов в очаг поврежденной ткани (Саватеев А. В. 2013; Kinsey G.R. et al., 2008) и в места проникновения инфекции (Ляшенко А. А. и др., 2001).

Таким образом, цитокины играют важную роль в патогенезе различных заболеваний, и их изучение является перспективным для понимания механизмов развития патологических процессов с возможностью лечебной коррекции.

Изменение уровней сывороточных цитокинов было показано у больных ГЛПС. Является общепризнанным, что активация цитокинов играет ключевую роль в патогенезе хантавирусных инфекций. Считается, что увеличение проницаемости сосудов у больных ГЛПС связано с цитокиновой активацией иммунного ответа. При этом, высказывается мнение, что цитокины совместно с активированными лейкоцитами нарушают целостность эндотелиального слоя увеличивая проницаемость сосудистого ложа. Ранняя активация воспалительных цитокинов обнаружена в крови больных ГЛПС (Khaïboullina S. F. et al., 2014). Например, сывороточные уровни TNF-а достигают максимальных к 3–5-му дню после начала заболевания и остаются повышенными в течение 7–10 дней (Krakauer T. et al., 1995).

Среди всех исследованных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-g и GM-CSF) в крови госпитализированных пациентов с ГЛПС повышаются только концентрации IL-6, IL-10 (Zajac A.J. et al., 1998). Эти данные согласуются с хорошо известным фактом регуляторного влияния IL-6, IL-10 на TNF-а. TNF-а и IL-10 образуют авторегуляторную петлю, в которой TNF-а индуцирует продукцию IL-10, в то время как IL-10 выступает ингибитором продукции TNF-а (Vander

Poll T. et al., 1994). TNF-а и IL-10 имеют много схожего в физиологических процессах, запускаемых при повышении продукции этих цитокинов; известно, что эти цитокины имеют синергичный эффект (Vander Poll T. et al., 1994). Повышенное содержание TNF-а в сыворотке крови больных ГЛПС и ХЛС указывает на важную роль этого цитокина в патогенезе этих заболеваний. Кроме того, большое число TNF-а положительных клеток обнаруживается в биопсийных образцах почки и лёгких от больных ГЛПС и ХЛС, соответственно (Mori M. et al., 1999; Temonen M. et al., 1996). Морфологическое исследование показало, что клетки, продуцирующие TNF-а возможно состоят из лимфоцитов, моноцитов и макрофагов. Повышенное производство TNF-а может способствовать привлечению лейкоцитов в ткани пораженные вирусами. Однако, привлечение лейкоцитов в область инфицированных тканей не является единственной функцией TNF-а. Например, было показано, что TNF-а значительно снижает репликацию респираторно-синцитиального вируса (Neuzil K.M. et al., 1996). Таким образом, можно сделать заключение, что TNF-а обладает плеiotропным эффектом, активируя лейкоциты, стимулируя иммунный ответ, повышая проницаемость эндотелия и ингибируя вирусную репликацию.

Повышение уровня IL-1ra, IL-12p70, IL-10, CXCL10, IL-17 связано с тяжелыми проявлениями ГЛПС (Guo J. et al., 2017) Повышенная концентрация сывороточного уровня IL-6, IL-8 и IL-10 у больных ГЛПС была показана многими авторами (Borges A. A. et al., 2008; Kyriakidis I. et al., 2013; Linderholm M. et al., 1996). Было обнаружено, что повышенный уровень IL-6 в сыворотке больных ГЛПС коррелирует с вероятностью смертельного исхода. Увеличение продукции IL-10 зачастую происходит одновременно с повышением сывороточной концентрации TNF-а. Поэтому было высказано предположение, что ГЛПС характеризуется одновременной активацией Th 1 и Th2 типов иммунного ответа. Однако активация Th1 иммунитета коррелирует с тяжестью заболевания (Borges A. A. et al., 2008). Th1 тип иммунного ответа характеризуется повышенной сывороточной концентрацией цитокинов IFN-g и IL-12, которые способствуют активации цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ). Исследования выявили повышение уровней IFN-g и IL-

12 в крови у больных ГЛПС (Saksida A. et al., 2011; Wang M. et al., 2009). Эти данные свидетельствуют о роли Th1 в патогенезе ГЛПС. Циркулирующий ЦТЛ были обнаружены у больных ГЛПС, таким образом, указывая на активацию Th1 типа иммунного ответа. В исследованиях Хайбуллиной С. Ф. выявлено, что случаи ГЛПС характеризующиеся высокими уровнями сывороточного IFN-g, как правило, имеют более мягкое течение заболевания и меньшую частоту серьезных осложнений (Хайбуллина С. Ф., 2015).

Таким образом, можно заключить, что цитокиновый профиль сыворотки больных ГЛПС способен активировать Th1 тип иммунного ответа, и N белок, возможно, является ключевым антигеном в его активации.

1.6. Маркеры острого повреждения почек

Традиционным маркерами острого повреждения почек (ОПП) являются исследование мочевины сывороточного креатинина.

Впервые сывороточный креатинин «описан в 1904 г., молекулярный вес его составляет 113 а. е. м., синтезируется из фосфокреатинина, который, в свою очередь, является продуктом метаболизма креатина после его высвобождения из мышцы. Креатинин свободно фильтруется клубочком и затем экскретируется без значительного метаболизма или реабсорбции почкой. Эти свойства сделали креатинин полезным суррогатным маркером для оценки функции почки, а реципрокная взаимосвязь между креатинин и скоростью клубочковой фильтрации хорошо известна» (Осипова Т. В., Бухман В. М., 2015; Nusslag C. et al., 2017).

Мочевина, «азот мочевины крови – конечный продукт белкового катаболизма, описанный в 1952 г., в норме синтезируется в печени, оттуда направляется в кровь и выводится почками: свободно фильтруется клубочком, пассивно реабсорбируется в проксимальных и дистальных канальцах нефрона и экскретируется в мочу в высокой концентрации. СКр и АМК считаются, до настоящего времени, «золотым стандартом» при использовании минимально инвазивного клинико-химического анализа» (Осипова Т. В. и др., 2015; Nusslag C. et al., 2017). «В связи с высокой способностью почек компенсировать потерю своей ткани и восстано-

ливаться чувствительность СКр и АМК очень слабая. Было продемонстрировано, что ослабление функциональной активности почек происходит только после потери двух третей почечной биомассы» (Fuchs T. C. et al., 2011). «На параметры уровней этих двух биомаркёров влияют многие факторы. Уровень СКр, являющегося продуктом распада мышечной ткани, зависит от возраста, пола, мышечной массы и веса тела. Показано, что желудочно-кишечное кровотечение ведёт к увеличению уровня СКр при отсутствии какого-либо отрицательного влияния на почки» (Осипова Т. В. и др., 2015; Nusslag C. et al., 2017). «Уровень АМК также возрастает в сыворотке при патологических процессах типа усиленного катаболизма белков.

Непочечные причины изменения уровня АМК – застойная сердечная недостаточность, кардиальный приступ, повышенное потребление белка с пищей, желудочно-кишечное кровотечение, гиповолемия, шок, обезвоживание. Непочечные причины изменения уровня СКр – застойная сердечная недостаточность, шок, обезвоживание, эклампсия, преэклампсия, рабдомиолиз (острый некроз скелетных мышц)» (Fuchs T. C. et al., 2011; Осипова Т. В. и др., 2015). «Но этим традиционным маркёрам присущи недостатки. Достоверные изменения уровней наступают только после поражения 30–50% клеток (определяется с помощью гистопатологического исследования или функциональных тестов)» (Coca S. G. et al., 2008) и «варьируют в зависимости от мышечной массы, возраста, пола, медикации и состояния гидратации» (Martensson J. et al., 2012). «Считается, что традиционные сывороточные маркёры сохраняют важность для оценки функционирования почек у больных со стабильной хронической болезнью почек, но плохи в случае острого заболевания» (Coca S. G. et al., 2008). «СКр и АМК являются функциональными маркёрами почек, но не маркёрами поражения почечных структур» (Chiusolo A. et al., 2010; Martensson J. et al., 2012; Nusslag C. et al., 2017). «Поэтому продолжается поиск новых более эффективных биомаркёров, прежде всего – для ранней диагностики ОПП» (Осипова Т. В., Бухман В. М., 2015).

«В настоящее время известно, что первые признаки развития ОПП появляются очень рано. Поэтому актуальным является поиск новых, более информатив-

ных маркёров, которые бы свидетельствовали даже о небольших, носящих обратимый характер поражениях рано и независимо от фильтрационной функции почек» (Осипова Т. В. и др., 2015). «В последние годы благодаря развитию молекулярных методов анализа открыто большое количество биологических маркёров, позволяющих оценить функцию почек, возникающие поражения и предсказать их развитие. Большинство из этих маркёров можно разделить на две основные группы» (Tesch G. H. 2010; Осипова Т. В. и др., 2015). «В первую входят маркёры, связанные со специфическим локусом поражения (клубочки, канальцы, собирательные трубки). Во вторую – маркёры, ассоциированные с механизмом поражения (воспаление, иммунная реакция, оксидативный стресс, фиброз и т.д.)» (Осипова Т. В., Бухман В. М., 2015).

Характеристика биомаркеров, применяемых для ранней диагностики острого почечного повреждения

«Альбумин (Albumin) – один из основных белков крови (приблизительно половина белка сыворотки крови). Размер и отрицательный электрический заряд не позволяют ему экскретироваться через клубочки. Поэтому альбуминурия указывает на поражение клубочков. Увеличенная экспозиция клеток проксимальных канальцев крыс к альбумину может индуцировать апоптоз путём воздействия на пограничные жирные кислоты, уровень которых повышается под действием цисплатина, гентамицина, карбапенема А, тиацетамида, гексахлоробутадиона и D-серинеина» (Fuchs T. C., Hewitt P. 2011).

«Молекула повреждения почек-1 (МПП-1, Kidney injury molecule-1, KIM-1) – трансмембранный гликопротеин, кодируемый геном KIM1/TIM1/NAVCR, который не определяется в нормальной ткани почек. Однако его экспрессия резко возрастает и достигает высоких уровней в дедифференцированных эпителиальных клетках S3 сегмента проксимальных канальцев почек человека и грызунов после ишемических и токсических поражений» (Amin R. P. et al., 2004; Han W. K. et al. 2002). «Основным преимуществом данного белка является стабильность в моче при комнатной температуре в течение длительного времени. Несмотря на то, что участие и роль этого белка в процессах повреждения и восстановления почечной

ткани окончательно не изучена, KIM-1 признан полезным маркёром диагностики ранних поражений проксимальных отделов почечных канальцев» (Han W. K. et al., 2002). «Увеличение экспрессии KIM-1 в ткани почек и в моче наблюдается значительно раньше, чем проявляются функциональные нарушения почек, определяемые измерением уровней СКр и АМК. KIM-1 – первый маркёр, рекомендованный регуляторными властями США, Европы и Японии для доклинической оценки потенциальной нефротоксичности кандидатов в новые лекарства» (Осипова Т. В., Бухман В. М., 2015).

«Ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин или липокалин 2 (АНЖЛ, Neutrophile gelatinase-associated lipocalin, NGAL) – низкомолекулярный гликопротеин с молекулярной массой 25 кДа, принадлежит к семейству липокалинов. В нормальной ткани почек белок определяется в клетках дистальных канальцев и собирательных трубок нефрона и его уровень в моче очень низкий» (Mishra J. et al., 2004). «Наблюдается многократное увеличение синтеза мРНК ренального NGAL в клетках восходящей петли Генле и в собирательных трубочках» (Mishra J. et al., 2004). «При повреждении клеток проксимальных канальцев уровень NGAL в сыворотке возрастает в 7–16 раз, а в моче в 25–1000 раз» (Mishra J. et al. 2004). «Нарастание уровня NGAL происходит на 1–2 дня раньше, чем увеличение СКр и отражает степень тяжести поражения почек» (Honore P. M. et al., 2007). «Результаты многочисленных исследований показали, что NGAL является эффективным ранним маркёром и предиктором большого числа почечных патологий, в том числе и ОПП, связанных с нефротоксичностью фармпрепаратов» (Вельков В. В., Резникова О. И., 2010).

«Цистатин С – низкомолекулярный негликозилированный белок с молекулярной массой 13 кДа, являющийся ингибитором протеаз. Синтезируется всеми ядерными клетками организма. В норме цистатин С легко фильтруется клубочками, полностью реабсорбируется и катаболизируется клетками проксимальных канальцев. При отсутствии патологии в моче регистрируется минимальная концентрация этого белка. Однако при нарушении процесса реабсорбции в проксимальных отделах почечных канальцев его уровень в моче может возрасть до двухсот

раз. Соотношение уренального цистатина С к СКр является хорошим индикатором дисфункции почечных канальцев. Вследствие этого уренальный цистатин С рассматривается, как один из важных маркёров ОПП» (Mårtensson J. et al. 2012; Uchida K., Gotoh A. 2002).

«Интерлейкин 18 (IL-18) – провоспалительный цитокин с молекулярной массой 18 кДа. Продуцируется макрофагами и эпителиальными клетками проксимальных канальцев после поражения. В экспериментах на животных было показано, что IL-18 является важным медиатором в развитии ОПП разной этиологии» (Coca S. G., Parikh C. R., 2008; deGeus H. R. et al., 2012) «и его уровень в моче рассматривается как потенциальный маркёр ранней диагностики почечных поражений. IL-18 начинает увеличиваться через 6 часов после поражения, к 12 часам его значения превышают нормальный уровень в 25 раз. Ряд исследователей указывают, что IL-18 по своей чувствительности и специфичности схож с NGAL, но уступает иным маркёрам, таким как KIM-1 и цистатин С» (Coca S. G., Parikh C. R., 2008; Lisowska-Mujak B. 2010).

«β2-микроглобулин – белок с молекулярной массой 11,8 кДа является легкой цепью антигенов 1 класса главного комплекса гистосовместимости, экспрессированных на поверхности всех ядерных клеток. При развитии у пациентов аминоглицозидной нефротоксичности увеличение экстракции этого белка в моче происходит на 4–5 дней раньше повышения уровня СКр. Однако у значительной части пациентов изменения уровней были незначительны» (Khan E. et al., 2010). «Как маркёр этот белок имеет существенные недостатки – нестабильность в моче, быстрая деградация при комнатной температуре и в моче с pH < 6,0» (Khan E. et al., 2010).

«Глутатион-S-трансфераза (Г-S-T, Glutathione -S-transferase, GST). В 1998 г. ферменты семейства глутатион-S-трансфераз были предложены в качестве биомаркёров почечных поражений» (Kilty C. et al., 1998). «Существует несколько изомеров GST. Изомер GST-α локализован в эпителиальных клетках проксимальных канальцев как у человека, так и у крыс, а GST-μ (или GSTY1b) – в дистальных отделах канальцев у крыс. У человека аналогом GST-μ является GST-π. GST-α считается лучшим маркёром раннего тубулярного некроза» (Harpur E. et al.,

2011). «Одновременное определение концентраций GST- α и GST- μ (или GST- π) позволяет проводить дифференциальную диагностику нарушений проксимальных и дистальных отделов канальцев» (Harrison D. J. et al., 1989).

«Трилистниковый фактор 3 (Тф3, Trefoil factor 3, TFF3) – небольшой пептидный гормон, продуцируемый эпителиальными клетками. в почках – эпителиальными клетками собирательных трубок» (Chinery R. et al., 1993). «Одновременное измерение уровней TFF3 и альбумина в моче способствовало выявлению ранних признаков поражения почечных канальцев» (Yu Y. et al., 2010).

«Остеопонтин (Osteopontin, OPN) – фосфорилированный гликопротеин, обильно представленный в костных тканях. Он ответственен за остеогенез и остеокластогенез, обнаруживается на остеобластах и остеокластах, слабо экспрессирован в нормальных почечных канальцах, особенно в петле Генле, и может играть определённую роль в пролиферации почечных фибробластов и синтезе внеклеточного матрикса. Экспрессия его мРНК в почках крыс увеличивается под воздействием цисплатина в процессе индукции последним интерстициального фиброза почек. Почечный фиброз особенно часто проявляется при ХПН. Он развивается в результате прогрессирующих болезней, характеризуемых чрезмерным смещением внеклеточного матрикса, вырабатываемого, главным образом, миофибробластами. Остеопонтин рассматривается в качестве фактора индукции макрофагов, которые играют существенную роль в развитии почечного фиброза, используется в качестве биомаркера повреждения почек; его экспрессия коррелирует с интенсивностью почечного повреждения» (Yamate J. et al., 1995; Yano R. et al., 2015).

Кальбиндин является витамин-D зависимым регулятором гомеостаза кальция, обнаружен в дистальных канальцах и является маркером их повреждения (Kamijo A. et al., 2004).

Моноцитарный хемотаксический пептид 1 (monocyte chemotactic peptide 1, MCP-1), открытый несколько лет назад, продемонстрировал способность к экспрессии после ишемически-реперфузионного повреждения (Homsí E. et al., 2007). Впоследствии MCP-1 исследовался как потенциальный биомаркер мононуклеарного воспаления и преренальной ОПН (Rice J. et al., 2002; Sargentini V. et al.,

2012). В настоящее время литературных данных, необходимых для метаанализа моноцитарного хемотаксического пептида 1 как потенциального биомаркера ОПП, не найдено.

Кластерин – «гетеродимерный белок с молекулярной массой 75–80 кДа, который экспрессирован в эпителии многих органов» (Pereira R.M. et al., 2018; Correa-Roffer R. et al., 1998; Rosenberg M.E. et al., 1995). Кластерин недавно квалифицирован как потенциальный биомаркер ОПП (Uchino H. et al., 2017; O'Donnell J. N. et al., 2017). «В почках он сильно экспрессирован на ранних стадиях развития. Напротив, в здоровой зрелой почке не определяются ни сам белок, ни его мРНК. Но кластерин появляется в почках и в моче крыс, собак и человека в ответ на токсическое воздействие и при различных заболеваниях почек» (Uchino H. et al., 2017; Wagoner M.P. et al., 2017; Harpur E. et al., 2011). «Предполагают, что функции этого белка связаны с регуляцией апоптоза. Он обладает антиапоптотическими свойствами и способствует клеточной адгезии и агрегации» (Rosenberg M. E. et al., 1995). «Кластерин не фильтруется клубочками и в связи с этим повышение его в моче свидетельствует о повреждении клеток почечных канальцев. Показано, что уринальный кластерин является более информативным маркером острых поражений проксимальных канальцев, чем АМК и СКр» (O'Donnell J. N. et al., 2017; Wagoner M. P. et al., 2017; Uchino H. et al., 2017; Chen Y. et al., 2017).

Таким образом, изучив данные отечественной и зарубежной литературы по проблеме хантавирусной инфекции, можно сделать вывод, что геморрагическая лихорадка с почечным синдромом имеет ярко выраженные клинико-эпидемиологические особенности. Хантавирус попадая в организм хозяина запускает целый комплекс иммунологических реакций. В тоже время, молекулярные основы патогенеза остаются недостаточно изученными. Не разработаны четкие критерии диагностики и прогнозирования тяжелых форм на ранних стадиях заболевания.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Для выполнения поставленных задач в течение 2015–2019 гг. на базе ГАУЗ Республиканской клинической инфекционной больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан было обследовано 417 больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

В зависимости от тяжести течения болезни все больные были разделены на 3 группы (Таблица 2.1). Первую группу составили 125 человека имеющих легкое течение болезни, средний возраст которых был 33,06 (9,79) лет, вторую группу – 241 человек со среднетяжелым течением, возрастом 42,47 (15,12) лет и третью группу – 51 человек с тяжелым течением с возрастом 40,25 (9,96) лет.

Таблица 2.1 – Распределение больных ГЛПС в зависимости от пола, возраста, дня госпитализации и формы тяжести

Тяжесть заболевания	Пол				Средний возраст (лет)	День поступления в стационар от начала заболевания	к/д
	мужчин		женщин				
	абс.	%	абс.	%			
Легкая (n = 125)	86	27,1	39	39	33,06 (9,97)	4,86 (1,68)	11,09 (2,87)
Средняя (n = 241)	189	59,6	52	52	42,47 (15,12)	5,36 (2,09)	12,95 (3,93)
Тяжелая (n = 51)	42	13,3	9	9	40,25 (9,96)	7,78 (2,00)	13,71 (3,77)
Всего(n = 417)	317	76,0	100	24,0	40,22 (14,07)	5,6 (2,17)	12,64 (3,77)
Контрольная группа (n = 56)	37	66,1	19	33,9	38,21 (14,55)		

В контрольную группу вошли 56 практически здоровых человека (добровольные доноры), в анамнезе у которых не было указаний на перенесенный ГЛПС в возрасте от 18 до 54 лет. Статистически значимых различий по возрасту в группах не было выявлено (Рисунок 2.1).

Следует отметить, что подавляющее большинство пациентов – 80,3% были лица работоспособного (18–50 лет) возраста (Рисунок 2.1). Большую часть больных составили мужчины – 317 (76,9%) человек, меньшую женщины – 100 (23,1%) человек.

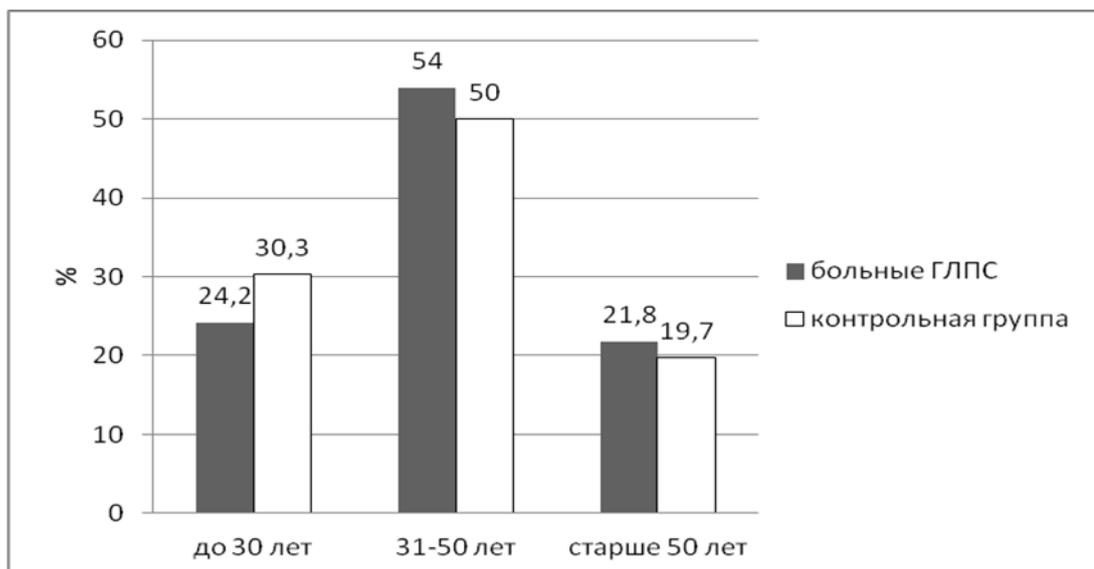
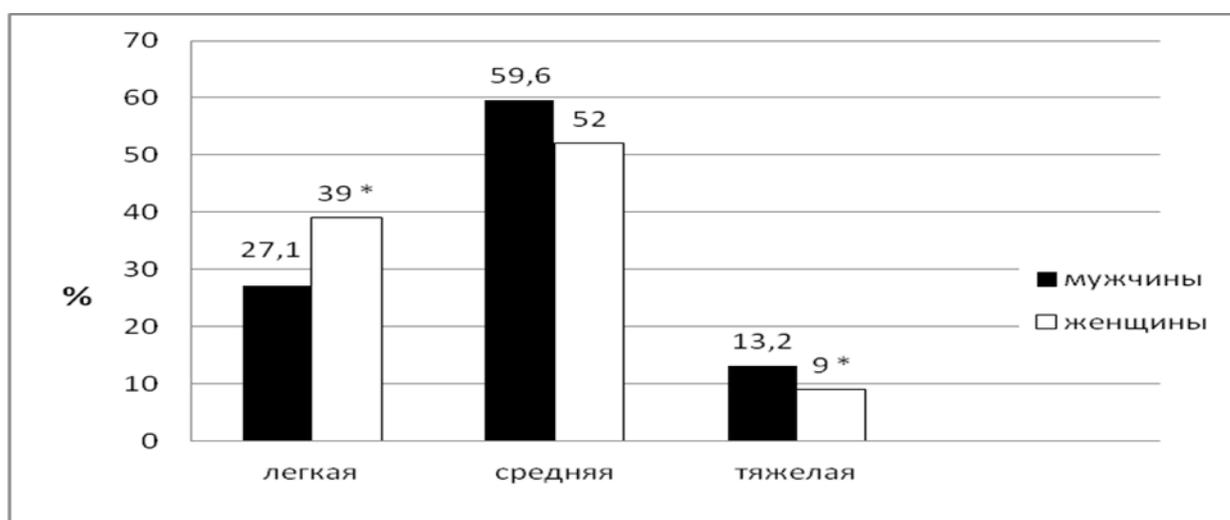


Рисунок 2.1 – Возрастная структура больных ГЛПС и контрольной группы

Проведенный анализ больных по полу показал, что тяжелой формой чаще болели мужчины (13,2%), чем женщины (9,0%) ($p = 0,001$), тогда как легкой формой чаще болели женщины (39,0%), чем мужчины (27,1%) ($p = 0,04$) (Рисунок 2.2).



Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении мужчин и женщин

Рисунок 2.2 – Структура больных ГЛПС по полу и степени тяжести

«Диагноз ГЛПС устанавливали на основании общепринятых клинических, эпидемиологических, лабораторных и инструментальных данных. Для подтверждения диагноза проводили реакцию иммуноферментного анализа (ИФА) с определением IgM и IgG к хантавирусам.

Тяжесть течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом оценивалась по следующим критериям:

1) легкое течение – лихорадка до 38°C , олигурия до 900 мл/сут., микропротеинурия, микрогематурия, концентрация уровня мочевины в норме, повышение уровня креатинина до 130 мкмоль/л;

2) среднетяжелое течение – лихорадка до $39,5^{\circ}\text{C}$, головная боль, частая рвота, интенсивная боль в области поясницы, боли в животе, геморрагическая сыпь, олигурия до 300 мл/сут., концентрация уровня мочевины в плазме крови до 18 ммоль/л, креатинина до 300 мкмоль/л;

3) тяжелое течение – осложнения в виде ИТШ и острой сосудистой недостаточности, геморрагический синдром, олигурия менее 300 мл/сут. или анурия, концентрация уровня мочевины в плазме крови свыше 18,5 ммоль/л, креатинина свыше 300 мкмоль/л» (Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я. 2021).

Больные ГЛПС поступали в стационар неравномерно в течение года. Большая часть – 72% больных поступили в летнее и осеннее время года (Рисунок 2.3).

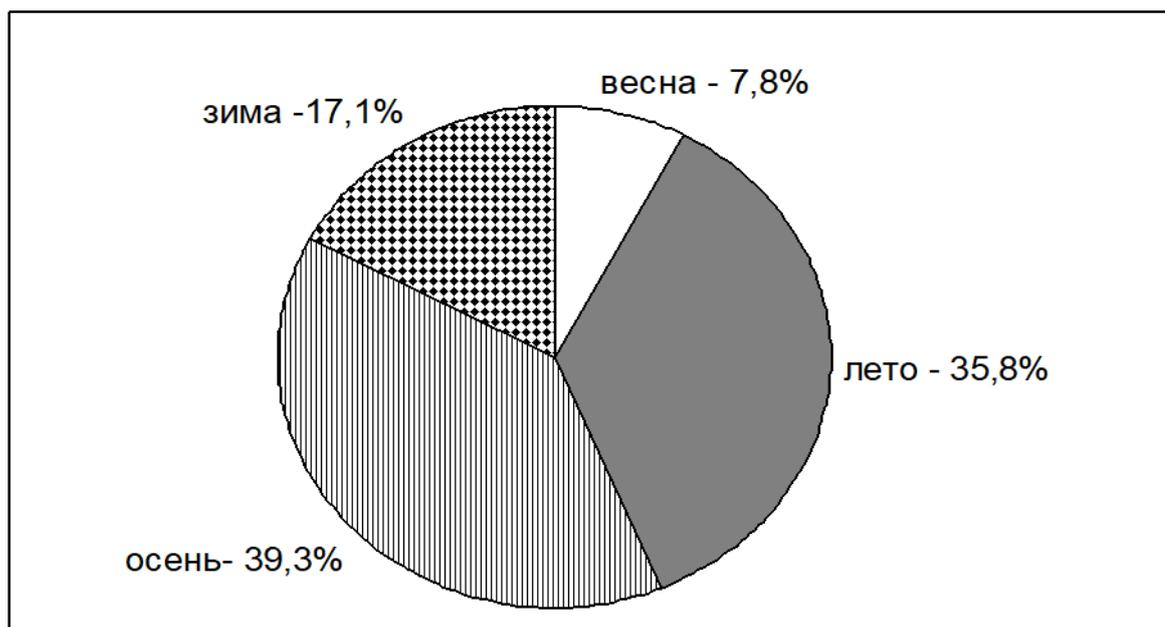


Рисунок 2.3 – Распределение больных по сезонности

Социальный статус наблюдаемых больных был в основном представлен лицами, имеющими рабочую специальность – 60,2%.

Среди сопутствующих заболеваний доминировала инфекция мочевыводящих путей 16,3% (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Распределение больных по наличию сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	Течение (абс./%)			Всего (абс./%)
	Легкое	Средне-тяжелое	Тяжелое	
Инфекция мочевыводящих путей	9 (7,2%)	42 (17,4%)	17 (33,3%)	68 (16,3%)
Алкогольное поражение печени	2(1,6%)	4 (1,6%)	2 (3,9%)	8 (1,9%)
Хронический гастрит	8(6,4%)	11 (4,5%)	2 (3,9%)	21 (5,0%)
Желчекаменная болезнь	4(3,2%)	6 (2,4%)	1 (1,9%)	11(2,6%)

Анализируя данные эпидемиологического анамнеза, удалось выявить возможные механизмы заражения в 78% случаев. Значительное место в заражении ГЛПС заняло аэрогенный путь. Однако не исключается алиментарный путь. У 22% больных ГЛПС установить возможный механизм заражения не удалось.

Во всех группах обследованных больных были выявлены вредные привычки в виде курения табака и употребления алкоголя (более 30 мл чистого спирта в день). Из числа обследованных, 217 (52,0%) человек курили и 152 (36,9%) человек употребляли алкоголь. Установлена прямая коррелятивная взаимосвязь между употреблением алкоголя и тяжестью течения ГЛПС ($r = 0,5$). Курение же не влияло на формирование степени тяжести заболевания. Таким образом, эпидемиологический анализ изучаемых больных показал, что геморрагической лихорадкой с почечным синдромом чаще болеют мужчины, в возрасте 40,22 (14,07) лет, преимущественно в легкой и среднетяжелой форме. Среди заболевших преобладают больные, имеющие рабочую специальность. Употребление алкоголя утяжеляло течение ГЛПС.

2.2. Методы исследования

«Сыворотки крови больных ГЛПС были собраны в различные сроки после начала заболевания. Венозную кровь (5 мл) собирали в пробирку с гелем и ускорителем образования сгустка для отделения сыворотки от клеток крови. Пробирки центрифугировали (3000 об/мин) и 0,5 мл аликвоты полученной сыворотки хранили при минус 80 °С. Также были собраны образцы сывороток здоровых доноров и хранились при минус 80 °С» (Хайбуллина С. Ф., 2015).

Идентификация PUUV методом иммуноферментного анализа

«Выявление иммуноглобулинов класса G и M к антигенам хантавирусов в сыворотке крови человека проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Постановка ИФА выполнялась с помощью коммерческой диагностической тест-системы «Хантагност» (Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов, Россия) по предоставляемым методикам. В лунки 96-луночного планшета с предварительно иммобилизованным рекомбинантным антигеном PUUV вносили по 100 мкл положительного и отрицательного контроля, а также по 100 мкл предварительно разведенных (1 : 100) образцов сыворотки крови больных с диагнозом ГЛПС. Планшет инкубировали в течение 30 мин при температуре 37 °С. После промывки раствором фосфатно-солевого буфера с 0,1%-м содержанием» (Кабве Э., 2019).

«Tween-20 (ФСБ-Т) в лунки планшета вносили по 100 мкл раствора конъюгата или вторичных антител козла к иммуноглобулинам G мыши (разведение 1:20000), конъюгированных с пероксидазой хрена, планшет инкубировали 30 мин при температуре 37 °С. Планшет промывали в течение 10 мин раствором ФСБ-Т. Визуализацию иммунных комплексов осуществляли путем добавления раствора тетраметилбензидина, инкубировали в течение 15 мин в защищенном от света месте до достижения насыщенного голубого окрашивания. Остановку реакции проводили путем внесения эквивалентного объема раствора 10%-й ортофосфорной кислоты. Детекцию результатов осуществляли на планшетном спектрофотометре Tecan Pro200 при длине волны 450 нм и референсном значении 650 нм. Каждый образец был проанализирован в трипликетах. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ MS Excel 2007» (Кабве Э., 2019).

Выделение РНК

«Для выделения РНК из образцов цельной крови человека использовали набор для выделения ДНК/РНК фенол-хлороформным методом («Литех», Москва, Россия) согласно рекомендованной методике. К 450 мкл денатурирующего раствора добавляли 3 мкл носителя и 50 мкл цельной крови человека. Перемешивали на вортексе и инкубировали при комнатной температуре в течении 10 мин. Далее,

добавляли 100 мкл хлороформа, перемешивали в течение 5–10 с и центрифугировали 5 мин при 15000×g. Верхнюю фазу (300 мкл) переносили в 1,5 мл пробирку, добавляли 300 мкл изопропанола и аккуратно перемешивали. Для улучшения осаждения РНК, пробирку инкубировали при минус 20 °С в течении 30 мин. Далее, пробирку центрифугировали в течение 15 мин при 15000×g, удаляли супернатант, и к полученному осадку добавляли 1 мл промывочного раствора. После перемешивания в течение 5–10 сек, пробирку центрифугировали 10 мин при 15000×g. Удаляли супернатант и высушивали осадок в ламинаре при комнатной температуре до полного испарения спирта (20–30 мин). Полученный осадок РНК растворяли в 20 мкл деионизированной воды и хранили при минус 80 °С» (Кабве Э., 2019).

Очистка препаратов РНК от примесей геномной ДНК

«Препараты РНК очищали с помощью модифицированного протокола удаления геномной ДНК¹. Процедуры проводили следующим образом: 1 мкг РНК добавляли в стерильную пробирку, не содержащую РНКаз, далее добавляли 21 мкл 10X реакционного буфера с MgCl₂, 1 мкл ДНКазы I, и 10 мкл воды, обработанной DEPC. Смесь инкубировали при 37 °С в течение 30 мин. Для предотвращения дегградации РНК добавляли 1 мкл (20 U) ингибитора Ribolock RNase Inhibitor. Для инактивации ДНКазы I добавляли 1 мкл 50 мМ ЭДТА и инкубировали при 65 °С в течение 10 мин. Препараты РНК хранили при минус 80 °С до дальнейшего использования» (Кабве Э., 2019).

Проведение реакции обратной транскрипции (ОТ)

«Реакцию ОТ проводили в два этапа. Первый этап необходим для разрушения G-C связей и присоединения рандомного гексамерного праймера к РНК. В стерильную 0,2 мл пробирку добавляли 2 мкл тотальной РНК, 100 пкмоль рандомного гексапраймера («Литех», Россия) и 11 мкл воды, обработанной DEPC. Полученную смесь РНК/праймер инкубировали при 65 °С в течение 5 мин, после чего охлаждали пробирки на льду. Далее к смеси прибавляли 4 мкл 5X буфера для обратной транскрипции, 200 U обратной транскриптазы RevertAid Reverse

¹ URL: http://2014.igem.org/wiki/images/4/41/Thermo_Scientific_GeneJET_RNA_Purification_Kit_.pdf

transcriptase (Thermo Fisher Scientific, США), 20 U ингибитора РНКаз Ribolock (Thermo Fisher Scientific, США), 2 мкл 10 mM ддНТФ. Общий объем реакции составлял 20 мкл. Параметры синтеза кДНК: 25 °С в течение 10 мин (предварительный нагрев), 42 °С – 60 мин (синтез кДНК), 70 °С – 10 мин (терминация транскрипции). Далее смесь охлаждали при 4 °С и полученную кДНК хранили при минус 20 °С» (Кабве Э., 2019).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

«ПЦР проводили с использованием Platinum Taq полимеразы (Life Technologies). Амплификацию проводили в течении 35 циклов: денатурация при 94 °С в течение 30 с, отжиг при 60 °С в течение 30 с, элонгация при 68 °С в течение 1 мин. Продукты ПЦР разделялись в 1%-м агарозном геле и визуализировались с помощью окраски этидиум бромидом.

Молекулы ДНК ожидаемого размера вырезались из геля и очищались с помощью QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) согласно рекомендациям производителя. Анализ нуклеотидной последовательности выполнялся с помощью секвенатора ABI Prism 3730 DNA Analyzer. Полученные нуклеотидные последовательности анализировали с помощью алгоритмов BLAST BLASTN, BLASTX и BLASTP (National Center for Biotechnology Information). Все анализы сиквенсов, разработка праймеров, рестрикционный анализ и определение открытых рамок считывания проводили с помощью программного пакета DNA Star (Lasergene)» (Хайбуллина С. Ф., 2015). Для проведения филогенетического анализа использовали размещённые в GenBank нуклеотидные последовательности штаммов PUUV, принадлежащие к разным генетическим линиям: Udmurtia/894cg/91, Z21497; Samara_49/CG/2005, AB433843; Puu/Kazan, Z84204; CG1820, M32750; DTK/Ufa-97, AB297665; Sotkamo 2009, HE801633; PUUV/Pieksamaki/human_lung/2008, JN831947; Mu/07/1219, KJ994776; PUUV/Ardenne/Mg156/2011, KT247592; PUUV/Orleans/Mg29/2010, KT247595; Umea/hu, AY526219. Филогенетический анализ проводили методом Maximum Parsimony с помощью пакета MEGA v6.0 (Tamura K. et al., 2013). В качестве внешней группы использовалась последовательность S сегмента хантавируса Tula AF164093.

Таблица 2.3 – Праймеры для проведения ПЦР

Сегмент генома	Название	Позиция*	Последовательность	Ссылки
S-сегмент	PuuV-For		5'-CTGCAAGCCAGGCAACAACAGTGTCAGCA-3'	Kariwaetal., 2007
	PuuV-Rev		5'CTGCCACATGATTTTTGTCAAGCACATC-3'	
	F378PUU	F378	5'-AAGTGGCCAGACGCAGATT-3'	
	R594PUU	R594	5'-GGCAGTAGGCATGGAAACAT-3'	
	F1-PUUS	F1	5'-ATGAGTGACTIONTGACAGAT-3'	Рассчитаны в лаборатории КФУ
	R1070-PUUS	R1070	5'-CTCATGTCCTGGAGTATTGA-3'	
	F911-PUUS	F911	5'-ACTATGCAGCCTCCGGTGACCCTAC-3'	
	R1821-PUUS	R1821	5'-TAGTAGTAGACTCCTTGAAAAGC-3'	
M-сегмент	F1452-PUUVM	F1452	5'-TCTTTAATCCCAGGAGTTGC-3'	
	R2582-PUUVM	R2582	5'-AAATTGTCCCTATTAACACAC-3'	
	F1568-PUUVM	F1568	5'-ACTATAGTAGTAGACTCCGCAAAG-3'	
	R1964-PUUVM	R1964	5'-CTATACCTACAAAGAACCGACTCC-3'	
	R2582-PUUVM	R2582	5'-AAATTGTCCCTATTAACACAC-3'	
	F1452-PUUVM	F1452	5'-TCTTTAATCCCAGGAGTTGC-3'	
	R1964-PUUVM	R1964	5'-CTATACCTACAAAGAACCGACTCC-3'	
L-сегмент	22F1-PUUL	F1	5'-TAGTAGTAGACTCCGAGATAGAG-3'	
	23F488-PUUL	F488	5'-ATTCAGGATAAAGTTTGATGT-3'	
	24F925-PUUL	F925	5'-AGTCTCCAAGCACCATATTTACCATC-3'	
	25F1472-PUUL	F1472	5'-ACGTGATATTACTGAATCTCTTATTG-3'	

Продолжение таблицы 2.3

Сегмент генома	Название	Позиция*	Последовательность	Ссылки
	27F2461-PUUL	F2461	5'-GCAAGTAATATAATGAATAAACA-3'	
	28F3001-PUUL	F3001	5'-ACTCAATCTTTATATGATGGTCTAC-3'	
	30F4150-PUUL	F4150	5'-ATACCAAGAGGTAGGGATAATCTA-3'	
	31F4622-PUUL	4622	5'-ACTCATTGTCTACTGATTTGCA-3'	
	32F5121-PUUL	F5121	5'-ATTGCAAATACAAGCTAATAGGAG-3'	
	33F5642-PUUL	F5642	5'-AGGCATTACAGGCAGTCGGA-3'	
	34F6145-PUUL	F6145	5'-ATTCTTGAGCCTGTAAGGCTTATC-3'	
	35R6550-PUUL	R6550	5'-TAGTAGTATGCTCCGAGAAAAGAG-3'	
	36R6175-PUUL	R6175	5'-AGCTTTTGATAAGCCTTACAGGCTC-3'	
	37R5700-PUUL	R5700	5'-TATGAACAGTTTATGTTGAGT-3'	
	38R5324-PUUL	R5324	5'-AATACATTCGGTTGGGTTATGGAT-3'	
	39R4702-PUUL	R4702	5'-GCACATTCGGCTGACAGATAT-3'	
	40R3812-PUUL	R3812	5'-CTTCTGTCTACCTTTAAGTATGCAGTA-3'	
	41R3022-PUUL	R3022	5'-GACCATCATATAAAGATTGAGT-3'	
	43R2184-PUUL	R2184	5'-TAAACTACGGTAATGCTTATAT-3'	
	44R1663-PUUL	R1663	5'-GATTATCTACATCAATAAGGCCTAGT-3'	
	45R1053-PUUL	R1053	5'-GTAAGCCATATCCCTGGCTAACAGT-3'	
	46R626-PUUL	R626	5'-TGTTCTCTGACAAAGTTAATGT-3'	
	41R3022-PUUL	R3022	5'-GACCATCATATAAAGATTGAGT-3'	
	43R2184-PUUL	R2184	5'-TAAACTACGGTAATGCTTATAT-3'	

Мультиплексный анализ

«Метод мультиплексного анализа на основе технологии xMAP Luminex использовали для определения сывороточных цитокинов/хемокинов в крови больных ГЛПС и здоровых доноров. Количественный анализ уровня цитокинов/хемокинов оценивали методом проточной флуориметрии на мульти-плексном анализаторе BioPlex®200™ (Bio-Rad) в соответствии с инструкцией фирмы производителя (Bio-Rad). Перед постановкой каждой реакции, прибор калибровался с использованием калибровочного набора. Для этого сыворотки больных ГЛПС наносили в лунку 96 планшеты и инкубировали (2 часа при комнатной температуре при постоянном помешивании) с микрочастицами-носителями антител к соответствующим цитокинам. После промывки Промывочным буфером (2x), микрочастицы инкубировали с 74 биотинилированными антителами в течение 30 мин при комнатной температуре при постоянном помешивании. По окончании инкубации, образцы промывали (2x) и в каждую лунку наносили стрептавидин (1 : 10,000) на 30 минут при комнатной температуре и постоянном помешивании. Затем, промытые микрочастицы ресуспендировали в промывочном буфере и анализировали с помощью программы Bio-Plex Manager, версия 6.0. Микрочастицы инкубированные с серийными разведениями заданных концентраций контрольных растворов каждого цитокина использовались в качестве контроля и для построения стандартной кривой. Концентрация каждого аналита была рассчитана на основании стандартной кривой с помощью программного обеспечения Bio-Plex Manager™ software. На основании стандартных кривых была подтверждена линейность тест-системы (валидация теста), после чего полученные экспериментальные значения были подставлены в стандартную кривую и получены абсолютные значения концентрации белков в исследуемых биологических образцах» (Хайбуллина С. Ф., 2015).

Изменения функции почек анализировали по образцам мочи собранных у больных ГЛПС в разные сроки заболевания и здоровых доноров методом мультиплексного анализа на основе технологии xMAP Luminex с использованием панели нефротоксичности 1 и 2 (Bio-Rad) в соответствии с рекомендациями производи-

теля. Панель нефротоксичности 1 определяла кальбиндин (Calbindin), кластерин (Clusterin), глутатион S-трансферазу-π (GST-π), IL-18, молекулу повреждения почек-1 (Kidney injury molecule-1, KIM-1) и моноцитарный хемотаксический белок-1 (Monocyte chemotactic peptide 1, MCP-1). Панель нефротоксичности 2 определяла альбумин (Albumin), бета2-микроглобулин (β2M), цистатин С (Cystatin C), ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин (Neutrophilegelatinase-associated lipocalin, NGAL), остеопонтин (Osteopontin), и фактор трилистника 3 (Trefoil factor 3, TFF3).

Определение липидного профиля у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

«Определение концентрации общего холестерина в сыворотке ферментативным методом производили набором «Холестерин-Ново» (Новосибирск). В 96 луночный планшет вносили по 1000 мкл рабочего реагента. В лунки с опытной пробой вносили по 10 мкл сыворотки больных ГЛПС. В лунки с калибровочной пробой вносили по 10 мкл калибратора. Пробы перемешивали. Инкубировали 5 мин при температуре 37 °С. Оптическую плотность опытных и калибровочной проб измеряли на полуавтоматическом анализаторе Tecan infinite M200 PRO (Australia), при температуре 37 °С и при длине волны 520 нм. Концентрацию C общего холестерина в анализируемых образцах в ммоль/л рассчитывали по формуле (2.1):

$$C = \frac{E}{E_k} \times 4,65, \quad (2.1)$$

где E – оптическая плотность опытных образцов;

E_k – оптическая плотность калибровочной пробы;

4,65 – концентрация холестерина в калибраторе, ммоль/л.

Определение содержание триглицеридов в сыворотке крови производили набором «Триглицериды-Ново» (Новосибирск). В 96 луночный планшет вносили по 1000 мкл рабочего реагента. В лунки с опытными пробами вносили по 10 мкл сыворотки. В лунки с калибровочными пробами вносили по 10 мкл калибратора. Пробы перемешивали. Инкубировали 5 мин при температуре 37 °С» (Хайбуллина С. Ф., 2015).

«Оптическую плотность опытных и калибровочной проб измеряли на полуавтоматическом анализаторе Tecan infinite M200 PRO (Australia), при температуре 37 °С и при длине волны 520 нм. Концентрацию C триглицеридов в анализируемых образцах в ммоль/л рассчитывали по формуле (2/2):

$$C = \frac{E}{E_k} \times 2,29, \quad (2.2)$$

где E – оптическая плотность опытных образцов;

E_k – оптическая плотность калибровочной пробы;

2,29 – концентрация триглицеридов в калибраторе, ммоль/л.

Определение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови прямым методом производили набором «ЛВП – Холестерин – Ново – А» (Новосибирск). В 96 луночный планшет вносили по 300 мкл рабочего реагента 1. В лунки с опытными пробами вносили по 3 мкл сыворотки. В лунки с калибровочной пробой вносили по 3 мкл калибратора. Пробы перемешивали. Инкубировали 5 мин при температуре 37 °С. Оптическую плотность опытных и калибровочных проб измеряли на полуавтоматическом анализаторе Tecan infinite M200 PRO (Australia), при температуре 37 °С, при длине волны 650 нм. В опытные и калибровочные образцы вносили по 100 мкл рабочего реагента 2. Оптическую плотность опытных и калибровочных проб измеряли на полуавтоматическом анализаторе Tecan infinite M200 PRO (Australia), при температуре 37 °С, при длине волны 650 нм. Концентрацию C холестерина липопротеидов высокой плотности в ммоль/л рассчитывали по формуле (3.3):

$$C = \frac{\Delta E_{\text{оп}}}{\Delta E_{\text{кал}}} \times C_{\text{кал}}, \quad (2.3)$$

где $\Delta E_{\text{оп}} = E_{\text{оп}2} - E_{\text{оп}1}$;

$\Delta E_{\text{кал}} = E_{\text{кал}2} - E_{\text{кал}1}$;

$E_{\text{оп}}$ – оптическая плотность опытной пробы;

$E_{\text{кал}}$ – оптическая плотность калибровочной пробы;

$C_{\text{кал}}$ – концентрация ЛВП-холестерина в калибраторе, ммоль/л – 1,08 ммоль/л.» (Хайбуллина С. Ф., 2015)

Анализ эпитопов хантавирусных антител

Библиотека пептидов, перекрывающих хантавирусный нуклеокапсид и гликопротеин, была приобретена у GeneScript (Piscataway, NJ, USA). Пептид (1 мкг/лунку) добавляли в лунку (96-луночный планшет, HB; Immulon, SPL Lifesciences, Pocheon, Корея) и инкубировали в течение ночи при 4 °С. Лунки промывали (3×PBS, 0,1%-й Tween-20 (PBS-T)) и блокировали (2%-й бычий сывороточный альбумин (BSA); карбонат-бикарбонатный буфер, pH 9,0) в течение 1 часа при 37 °С и снова промывали (3×PBS, 0,1%-й Твин-20). Образцы сыворотки (50 мкл) разводили в PBS-T, содержащем 0,5%-й BSA, добавляли в лунки в двух экземплярах и инкубировали в течение ночи при 4 °С. Промытые (3×PBS-T) комплексы антиген-антитело инкубировали с козьим антителом IgG, конъюгированным с пероксидазой хрена (HRP) (1:20000; Novex® Cat. No. A24470, (Waltham, MA, USA)) и инкубировали в течение 2 часов при 37 °С. В конце инкубации лунки промывали (3×PBS-T) и инкубировали с 3,3', 5,5'-тетраметилбензидином (Nema-medica, Москва, Россия) в течение 15 мин в темноте. Добавляли фосфорную кислоту и визуализировали изменения цвета с использованием спектрофотометра Tecan Infinite Pro (TECAN, Männedorf, Switzerland).

Титр нейтрализующих антител

Серийные разведения образцов сыворотки смешивали с лентивирусом, экспрессирующим гликопротеины PUUV (1×10⁵ единиц трансдукции (TU)/мл) и инкубировали в течение 1 часа при 37 °С. Монослои Vero E6 (96-луночный планшет; Corning, Corning, NY, USA) инокулировали смесью антитело-антиген в течение 1 часа (37 °С, 5%-й CO₂), промывали PBS и добавляли свежую среду (DMEM, 10% FBS, 2 mM-глутамин, 25 ед/мл пенициллина и 25 мкг/мл стрептомицина). Через пять дней клетки фиксировали и исследовали белки оболочки PUUV с использованием мышинового анти-хантавирусного гликопротеинового антитела G2 (1 : 100, Abcam, Cambridge, MA, USA), а затем козьиного антимышиного Alexafluor 647 (Invitrogen, Waltham, MA, США). Гликопротеин PUUV выявляли с помощью лазерного конфокального микроскопа LSM800 (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany). Интенсивность флуоресценции анализировали с использованием программного обеспече-

ния Image J (NIH, Bethesda, MD, США). Титр нейтрализующих антител определяли как обратную величину разведения сыворотки, которая уменьшала интенсивность флуоресценции на 50% по сравнению с таковой в контроле вируса (без сыворотки HFRS). Всего в каждом образце насчитывалось 6 полей.

Анализ популяции лейкоцитов

Популяции лейкоцитов анализировали с использованием анти-человеческого CD3-FITC (кат. 2324020 (Sony Biotechnology, Сан-Хосе, Калифорния, США)), CD4-APC (кат. 2323070 (Sony Biotechnology, Сан-Хосе, Калифорния, США)), CD8- PE (кат. 2322530 (Sony Biotechnology, Сан-Хосе, Калифорния, США)), CD14-Cy7 (кат. 367108 (Biolegend, Сан-Диего, Калифорния, США)) и CD20-Brilliant Violet421™ антитела (кат. 302330 (Biolegend, Сан-Диего, Калифорния, США)). Кровь (100 мкл) инкубировали с анти-CD3+ CD4+, CD3+ CD8+, CD14+ и CD20+ и анализировали с использованием BD FACSAria III (BD Biosciences, Сан-Хосе, Калифорния, США). Данные обрабатывали с помощью программного пакета FlowJo (FlowJo LLC, Ashland, OR, USA).

Иммуногистохимия и иммунофлуоресцентный анализ

Посмертные образцы тканей из легких, почек, мозга, селезенки, печени, сердца и кишечника собирали и фиксировали в 4%-м параформальдегиде в течение 4 ч при температуре 4 °С и криопротектировали 30%-м раствором сахарозы в PBS. Предметные стекла (0,5 мкм) депарафинизировали ксилолом и регидратировали через серию градиентного спирта. Антиген извлекали с использованием цитрата натрия (0,01 М, pH 6,0) при температуре 95 °С в течение 10 мин, промывали в PBS и инкубировали в холодном метаноле в течение 20 мин при температуре минус 20 °С. Затем срезы тканей инкубировали с сывороткой (соответствующей хозяину вторичного антитела) для блокирования неспецифического окрашивания (1 час при 37 °С) и инкубировали с первичным антителом в течение ночи при 4 °С в увлажненной камере. После трехкратного промывания PBS-Т срезы инкубировали со вторичным антителом в течение 1 часа при 37 °С.

Морфологию тканей анализировали с помощью световой микроскопии с использованием окрашивания эозин-гематоксилином.

2.3. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica-version 10.0».

В случае, если распределение совокупности подчиняется законам нормального распределения, в качестве описательных статистик использовали среднюю арифметическую величину (M) и стандартное отклонение (SD) и выражения формата M (SD). При описания выборочного распределения количественных признаков, которые отличались от нормального указывали: число (n) объектов исследования, медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили (Q1 и Q3) в формате Me [Q1–Q3].

Анализируя статистически значимые различия между группами использовали ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Достоверность различий между двумя независимыми совокупностями оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни, между зависимыми – критерия Вилкоксона. Для изучения связи между явлениями использовали непараметрический метод-коэффициент ранговой корреляции Спирмена и критерий χ^2 . Различия показателей считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Глава 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

3.1. Эпидемиологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Татарстан

«ГЛПС является одной из наиболее распространённых природно-очаговых инфекций в мире» (Ткаченко Е. А. и др., 2016; Kruger D. H., 2015; Онищенко Г. Г. и др., 2013). Наиболее высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в Приволжском, Уральском, Центральном федеральных округах, где расположены основные 9 субъектов, ежегодно дающие до 60–90% всей заболеваемости ГЛПС в России (Савицкая Т. А. и др., 2019; Магазов Р. Ш., 2006).

Заболеваемость в республике ежегодно превышала среднюю по Российской Федерации более чем в 2–5 раз. В РТ первый случай ГЛПС был зарегистрирован в 1959 году среди населения Лаишевского района. С тех пор с 1959 по 2019 гг. в республике зафиксировано более 40 тыс. случаев ГЛПС. Многолетняя динамика заболеваемости ГЛПС носила волнообразный характер. За последние 15 лет в РТ, крупные вспышки ГЛПС в показателях на 100 тыс. населения наблюдались 2005–2006 годах (22,37 и 20,07), 2008–2009 году (27,87 и 30,64), 2012 году (18,12), 2014–2016 годах (32,94, 28,25 и 19,3).

«Природные зоны Татарстана – лесная и степная; республика находится на их стыке. Территория республики делится на три части Камой и Волгой:

- Предкамье, или Заволжье расположено в северной части республики, здесь проходит граница лесной зоны;
- Закамье – это юго-восток республики, здесь преобладает степная зона;
- Предволжье – южная часть, характеризуется горным рельефом;
- Природная зона Казани – столицы республики – лесная, город находится в северо-западной части.

На сегодняшний день лес занимает всего 17% площади Татарстана»¹.

¹ Природная зона Татарстана (Казани). URL: <https://obrazovaka.ru/geografiya/prirodnaya-zona-tatarstana.html>.

На территории РТ располагаются несколько стойких природных очагов ГЛПС. Наиболее выраженные природные очаги выявлены в центральных районах Закамья: Альметьевском, Бавлинском, Лениногорском, Нижнекамском, Алексеевском.

На долю этих районов приходится 55% всей заболеваемости по республике. Заболеваемость преобладала главным образом в районах с широколиственными лесами, в которых обитают рыжие полевки – основные источники инфекции на нашей территории.

Известно, что рыжая полевка «распространена в разнообразных лесах; но предпочитает смешанные и широколиственные леса, особенно липово-дубовые. В таёжной зоне наибольшей численности достигает в ягодных ельниках и граничащих с ними вырубках. Повсеместно избегает густых лесов, населяя осветленные участки по опушкам, редколесья. На юге ареала, помимо островных лесов, встречается в лесополосах, откуда выходит кормиться на окраины полей» (Андреева Т. А., 2008). Именно такие леса в большей степени произрастают на территории республики.

За исследованные 15 лет ГЛПС постоянно регистрировалась в Нурлатском, Алексеевском, Черемшанском, Бавлинском и Сабинском районах, где зафиксированы наиболее высокие показатели заболеваемости (от 50 до 100 на 100 тыс. населения), превышающие среднереспубликанские в 3–5 раз (Рисунок 3.1).

В 6 районах – Лениногорском, Мамадышском, Р. Слободском, Нижнекамском, Заинском, Альметьевском – постоянная заболеваемость ГЛПС превышала среднегодовые показатели в 2–3 раза (от 30 до 50 на 100 тыс. населения).

В 22 районах – Арском, Агрызском, Актанышском, Азнакаевском, Аксубаевском, Балтасинском, Бугульминском, Высокогорском, Верхнеуслонском, Елабужском, Зеленодольском, Кукморском, Лаишевском, Мензелинском, Муслюмовском, Менделеевском, Пестречинском, Сармановском, Тукаевском, Тюлячинском, Тетюшском, Ютазинском, заболеваемость сохранялась на уровне от 10 до 30 на 100 тыс. населения. Территории указанных районов следует признать стабильными очагами ГЛПС (Рисунок 3.1).



Рисунок 3.1 – Распределение заболеваемости ГЛПС по районам РТ в среднем за период 2005–2019 гг.
(на 100 тыс. населения)

Районы, где заболеваемость не превышала 10 на 100 тыс населения (Апастовский, Алькеевский, Атнинский, Буинский, Камско-Устьинский, Кайбицкий, Новошешминский, Спасский, Чистопольский) можно отнести к спорадическим очагам ГЛПС.

Заболеваемость ГЛПС носила сезонный характер. Наиболее высокая заболеваемость регистрировалась в летние и осенние месяцы - с июня по ноябрь (67%) (Рисунок 3.2).

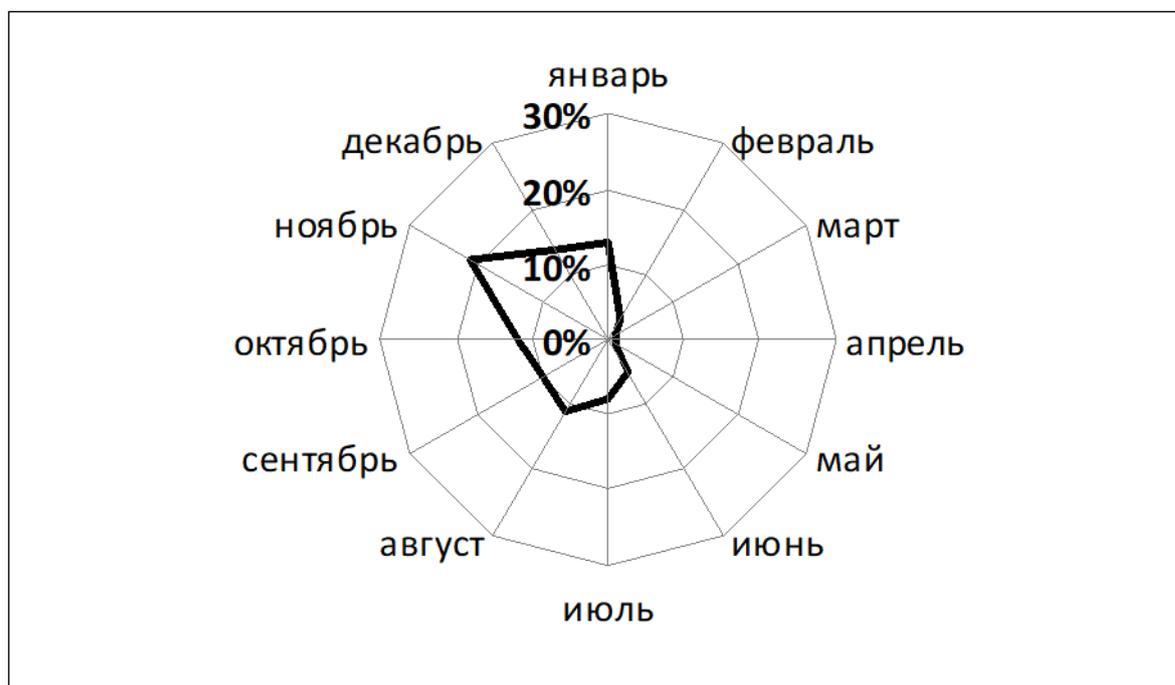


Рисунок 3.2 – Сезонная заболеваемость по месяцам в РТ за 2005–2019 гг. (в % от общей суммы)

Это связано с одной стороны появлением восприимчивых зверьков и активизацией инфекции в природных очагах, с другой стороны – с массовым посещением населения лесов в летне-осенний период (Башкирев Т. А., 1980; Магазов Р. Ш., 2006; Савицкая Т. А. и др., 2019).

В годы эпидемии высокие показатели заболеваемости сохранялись в декабре, январе и даже в феврале. Эти подъемы заболеваемости, возможно, связаны с оттепелью зимой, что обуславливало миграцию грызунов в постройки, стога и породило увеличение числа заражений бытового и сельскохозяйственного типа (Мухутдинов И. З., Гончарова М. И., Горловская Э. М., 1985).

Наименьшее количество заболевших отмечалось в весенние месяцы (3%) (Рисунок 3.2).

При анализе возрастной структуры заболевших ГЛПС было выявлено, что чаще болели лица молодых и средних возрастных групп от 20 до 50 лет (75,6%). Лица более старшего возраста (50-59 лет) и подростки (15-17 лет) болели значительно реже (19,2% и 2,7% соответственно). Крайне редко заболеваемость регистрировалась среди детей дошкольного возраста и лиц старше 59 лет.

В Республике Татарстан в зависимости от условий заражения выделяют шесть основных типов нозоочагов ГЛПС: садово-дачный, аграрный, лесной, производственный, лагерный, бытовой. Распределение по нозоочагам показано на Рисунке 3.3.

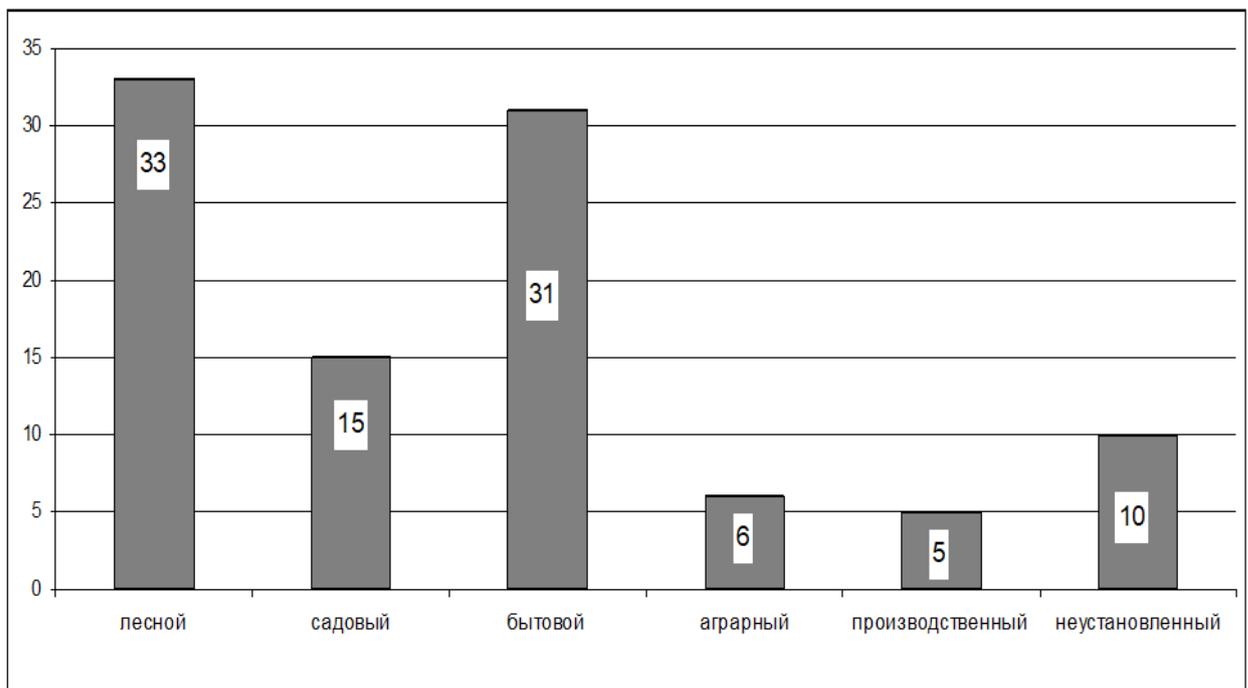


Рисунок 3.3 – Распределение заболеваемости по нозоочагам в РТ за 15 лет (в % от общей суммы)

Превалирующим для заражения ГЛПС в РТ являлся лесной тип нозоочага (33,2% от всех заболевших за 15 лет). Он представляет трудности для профилактики, так как невозможно предсказать все места контакта с природой неорганизованного населения. Заражение при этом типе носило, как правило, производственный характер и был связан с трудом лесозаготовителей, работников лесного

хозяйства, рабочих новостроек (в лесистой местности), а также с лицами, временно (эпизодически) пребывавшими в лесах. Заболевание при данном типе заражения в основном спорадическое.

Заражение в быту – бытовой тип – происходило, когда человек жил непосредственно в лесу (кордоны, железнодорожные будки) или когда мышевидные грызуны мигрировали поздней осенью из леса в ближайшие поселки. На их долю приходилось в среднем 31,4% от всех случаев. При бытовом типе нозоочага чаще заболевали женщины и дети.

Производственные заражения связаны с работой в лесу или вблизи него (строительство, заготовка леса, работа на нефтепромыслах и др.) и занимали 5,1% от всех случаев. Производственный тип нозоочага особенно активным являлся в восточных и юго-восточных районах РТ (Альметьевский, Лениногорский, Нижнекамский и др.), которые характеризовались развитой нефтяной и химической промышленностью, большим объемом строительных работ, освоением новых природных территорий.

Заражение в коллективных садах, огородах, относящихся к садово-огородному типу, были весьма обычны для РТ и составляли 15,2%. Садово-дачные заражения довольно пестры по профессиональному и возрастному составу заболевших, нередко заболевали женщины.

Заражение во время сельскохозяйственных работ – аграрный (сельскохозяйственный) тип в РТ составил 6,0%. Чаще заражение происходило осенью – в разгар уборочных работ, при перевозке сена, соломы, особенно с лесных полей, где имело место концентрация мышевидных грызунов.

Известно, что Европейской части России основным возбудителем хантавирусной инфекции является вирус Puumala (PUUV) – род Hantavirus, семейство Bunyaviridae, – а основным природным носителем вируса является рыжая полёвка *Myodes glareolus*.

В настоящее время зарегистрировано восемь генетических линий PUUV, которые распространены в различных регионах Европы и Западной Сибири (Razzauti M. et al., 2013).

Ранее в России были выявлены штаммы PUUV, при-надлежащие к двум генетическим линиям, циркулирующим в популяции рыжих полевков: генетическая линия «Россия», в которую входят штаммы из Самарской области, Башкирии, Удмуртии и Татарстана (Kariwa H. et al., 2009; Plyusnin A., et al., 1994; Lundkvist A. et al., 1997) и генетическая линия «Финляндии», включающая в себя штаммы из Карелии и Западной Сибири (Dekonenko A. et al., 2003; Yashina L.N. et al., 2015; Asikainen K. et al., 2000).

Между линиями разнообразие нуклеотидных последовательностей S-сегмента само по себе достигает 15% и более (Razzauti M. et al., 2012), в то время как разнообразие сиквенсов в локальной популяции грызунов не превышает нескольких процентов в одной линии (Kariwa H. et al., 2009; Razzauti M. et al., 2009; Avsic-Zupanc T. et al., 2007).

Нами было проведено изучение циркуляции хантавирусов в популяции грызунов и у больных ГЛПС на территории РТ.

Результаты определения хантавирусов в популяции грызунов отловленных на территории РТ представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Результаты определения хантавирусов в популяции грызунов на территории РТ

Вид	Кол-во, шт.	Найдено						
		Puumala V		Dobrava V		Tula V		
		ПЦР	%	Сиквенс	ПЦР	%	ПЦР	%
Рыжая полёвка (<i>Myodes glareolus</i>)	199	73	36,7	60	–	0	–	0
Обыкновенная полёвка (<i>Microtus arvalis</i>)	25	–	0	–	–	0	–	0
Полевая мышь (<i>Apodemus agrarius</i>)	10	–	0	–	–	0	–	0
Желтогорлая мышь (<i>Apodemus flavicollis</i>)	14	–	0	–	–	0	–	0
Лесная мышь (<i>Apodemus uralensis</i>)	54	–	0	–	–	0	–	0
Землеройка	1	–	0	–	–	0	–	0

Отлов грызунов в осенне-летний период проводился зоологами отделения природно-очаговых инфекций ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)» в 10 районах Республики Татарстан – Пестречин-

ском, Бавлинском, Лаишевском, Зеленодольском, Тукаевском (г. Набережные-Челны), Высокогорском, Сабинском, Заинском, Альметьевском, Нижнекамском районах. Исследовано 303 грызуна.

Образцы тканей легких грызунов исследовались на выявление хантавируса серотипа Пумала, Дуброва, Тула методом ПЦР с обратной транскрипцией.

Среди отловленных грызунов выявлен хантавирус, причем только серотип Ршшала только у рыжей полевки (Таблица 3.1).

Инфицированность рыжей полевки по районам распределялась неравномерно. Наиболее высокий процент инфицированности полевков был выявлен в Заинском (62%), Зеленодольском (53%), Высокогорском (42%), Нижнекамском (42%) районах (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Инфицированность рыжей полевки PUUV по районам РТ

Район РТ	Рыжая полёвка (<i>Myodes glareolus</i>)			
	Всего	Положительных	%	Секвенировано
Лаишевский	53	15	27,3	8
Высокогорский	42	18	42,9	15
Зеленодольский	30	16	53,3	15
Заинский	16	10	62,5	9
Нижнекамский	14	6	42,9	5
Бавлинский	10	3	30,0	3
Тукаевский	10	3	30,0	3
Пестречинский	8	1	12,5	1
Альметьевский	6	1	16,7	1
Сабинский	10	0	0	0
Всего	199	73	36,7	60

Далее проводилось секвенирование участка S сегмента (171 пн, нуклеотиды 424–594) – всего получено 60 сиквенсов. Проведен филогенетический анализ сиквенсов PUUV, на основании которого построено филогенетическое дерево (Рисунок 3.4).

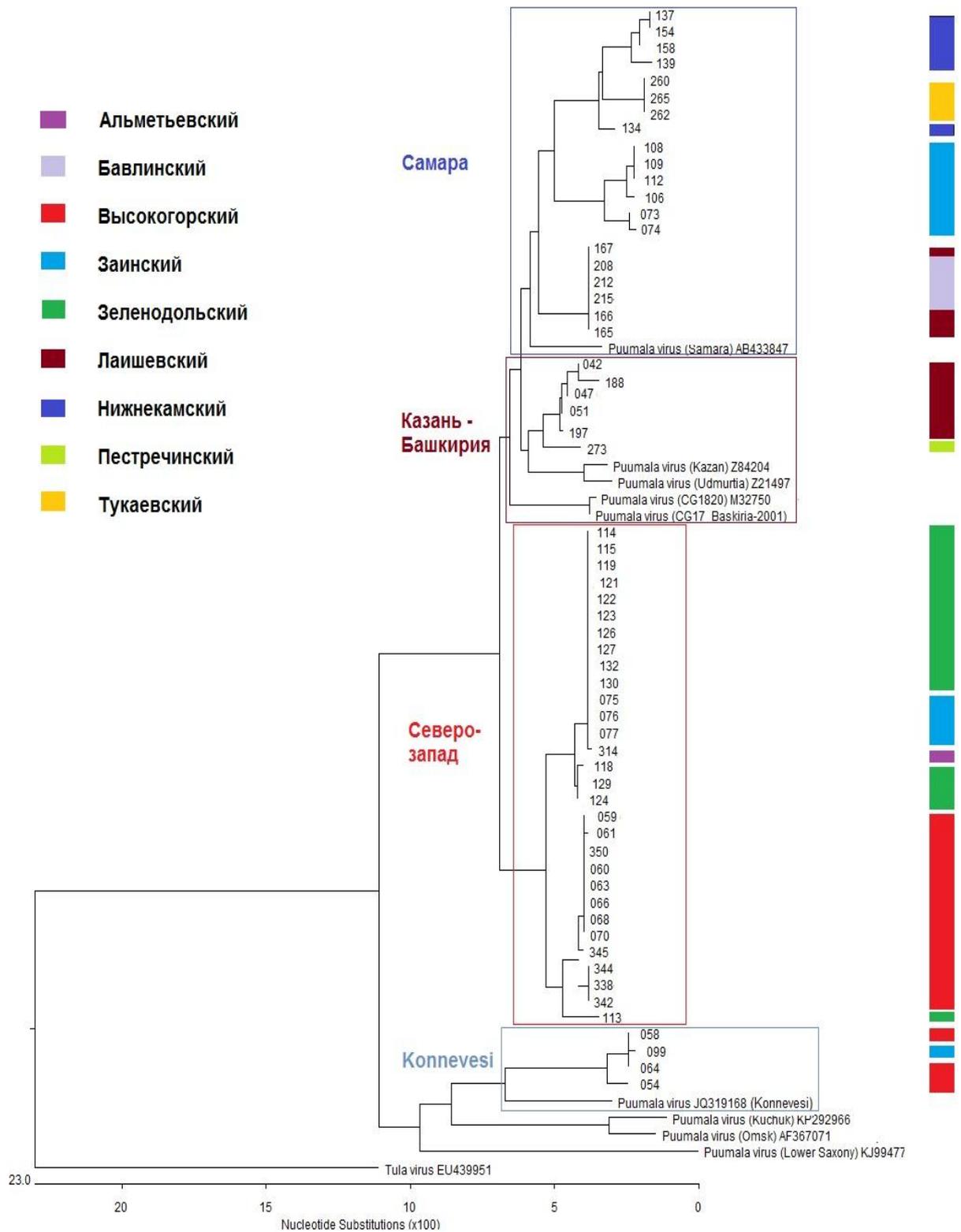


Рисунок 3.4 – Филогенетическое дерево, построенное на основании сиквенсов участка S-сегмента штаммов PUUV, обнаруженных у рыжих полевок, отловленных на территории РТ

В результате сравнительного анализа сиквенсов части S-сегмента (171 пн, нуклеотиды 424–594) установлено, что образцы тканей полевок отловленных в

Тукаевском, Нижнекамском, Бавлинском, Заинском районах демонстрируют 95,3–100,0% идентичности между собой и близкое родство со штаммами «Самара» (Samara_49/CG/2005) (94,7–97,7% идентичности). В Лаишевском и Пестречинском районах обнаружены штаммы близкие к штаммам линии «Россия», обнаруженных ранее в Поволжье, таких как «Казань» Puv/Kazan, «Удмуртия» Udmurtia/894Cg/91 и «Башкирия» CG17/Baskiria-2001 (94,7–97,7% идентичности).

В Высокогорском и Зеленодольском районах выявлены штаммы достаточно специфические и филогенетически отдаленные от обнаруженных ранее в Поволжском регионе (Самара, Казань, Удмуртия, Башкирия) условно их можно определить как «Северо-западные». Возможно, они формируют новый подтип линии «Россия».

В Высокогорском районе выявлены штаммы вируса продемонстрировавшие 100% идентичность сиквенсов со штаммом PUUV «Sotkamo 2009» и 93,0% идентичность со штаммом PUUV «Konnevesi», обнаруженных ранее на территории Финляндии (линия «Финляндия»).

Таким образом, можно сделать вывод, что большинство идентифицированных штаммов PUUV относится к генетической линии «Россия», а штаммы PUUV, обнаруженные в Высокогорском районе относятся к генетической линии «Финляндия».

Одновременно проведено определение вирусной РНК в крови 116 больных ГЛПС. Из них у 26 больных обнаружена вирусная РНК методом от-ПЦР. Секвенированы 25 образцов участка S сегмента длиной 171 пар нуклеозидов. В результате сравнительного анализа сиквенсов части S-сегмента (171 пн, нуклеотиды 424–594) установлено, что образцы RT048, RT058, RT065 демонстрируют 95,3–100,0% идентичности между собой и близкое родство со штаммами Puv/Kazan и Udmurtia/894Cg/91 (94,7–97,7% идентичности) (Таблица 3.3). Нуклеотидные последовательности образцов RT9-2, RT024, RT031, RT033, RT036, RT038, RT039, RT057 идентичны между собой в пределах 98,2–100,0% и наиболее близки к штамму Samara_49/CG/2005 (93,6–94,2% идентичности). Примечательно, что только у одного образца RT012 обнаружено высокое генетическое сходство (98,2%) со штаммом CG17/Baskiria-2001. Остальные образцы (RT002, RT005,

RT006, RT008, RT010, RT011, RT12, RT013, RT014, RT043 и RT050) идентичны по нуклеотидной последовательности между собой на 98,2–100,0%. Эти образцы также показали уровень идентичности 93,0–94,7% со штаммом PUUV/Pieksamaki/humankidney/2008, впервые выделенного из почечной ткани человека в Пиексамаки, Финляндия (Asikainen K., et al., 2000) (Рисунок 3.5).

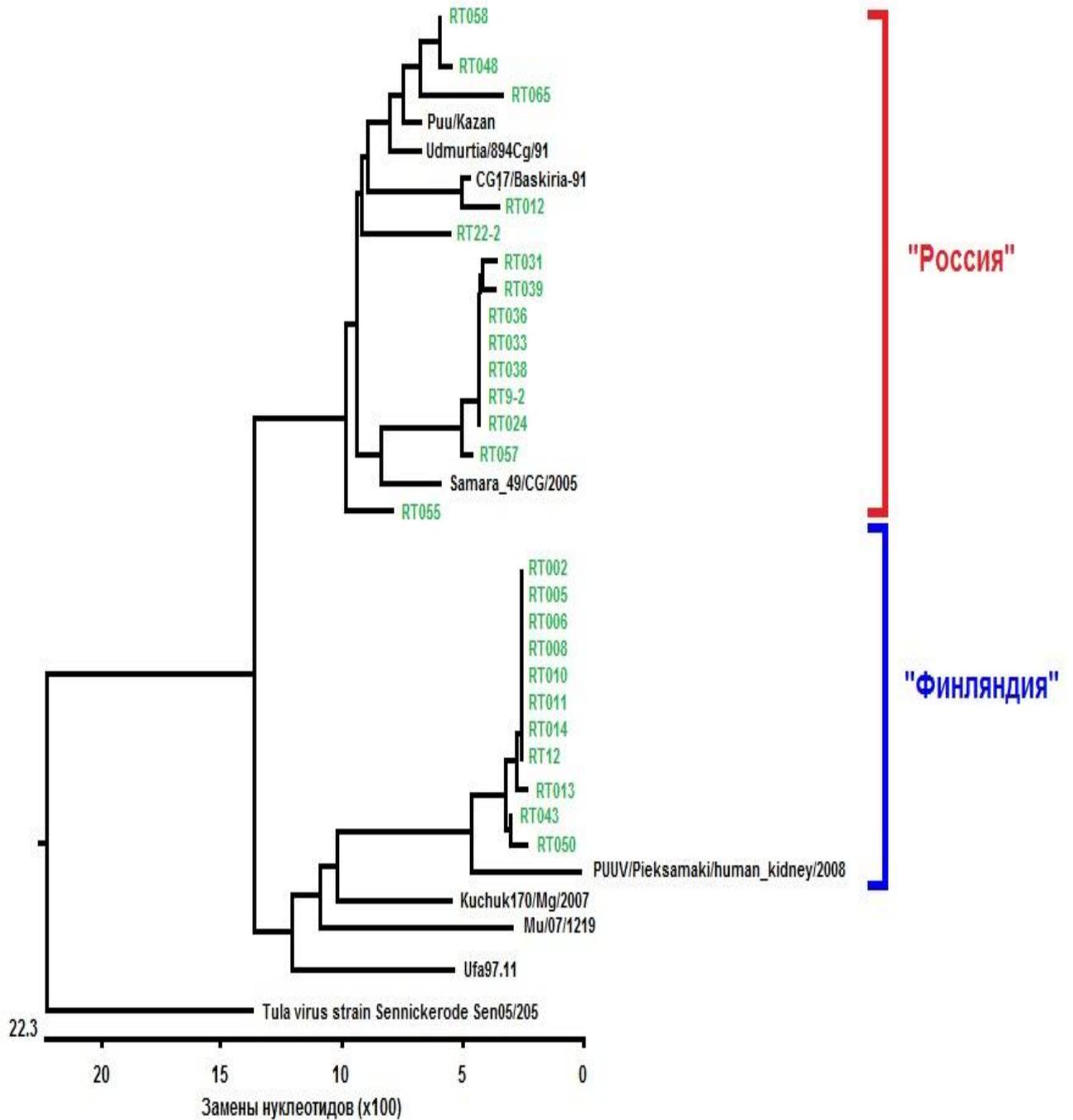


Рисунок 3.5 – Филогенетическое дерево PUUV построенное на основе частично-го S-сегмента (171 п.н., н.т. 424–594), обнаруженных у больных ГЛПС из РТ

Таблица 3.3 – Уровень идентичности нуклеотидной последовательности части S-сегмента PUUV обнаруженных у больных ГЛПС в республике Татарстан

Образцы		Идентичность, %					
Кол-во	%	Puu/Kazan	Udmurtia/894Cg/91	CG17/Baskiria-2001	Samara 49/CG/2005	Ufa97.11	PUUV/Pieksamaki/human kidney/2008
3	12,0	94,7–97,7	94,7–96,5	91,2–93,0	90,6–93,6	83,6–86,5	81,3–82,5
1	4,0	92,4	93,6	98,2	91,8	86,5	78,9
1	4,0	93,6	92,4	92,4	93,0	87,1	81,3
8	32,0	92,4–93,0	93,6–94,2	91,2–91,8	93,6–94,2	83,6–84,2	81,3–83,0
1	4,0	94,7	93,6	91,2	94,2	86,5	81,3
11	44,0	81,3–82,5	81,9–83,0	84,2–85,4	81,9–83,0	83,6–84,8	93,0–94,7
Всего: 25	100,0						

Интересно, что только сиквенсы PUUV полученные из образцов рыжей полевки выловленных в Высокогорском районе продемонстрировали высокий уровень идентичности 99,4–100,0% к штаммам, которые мы получили от пациентов с ГЛПС, инфицированных штаммами генетической линии «Финляндия». Сходство нуклеотидов между сиквенсами штаммов PUUV генетической линии «Россия», обнаруженными у полевок, и сиквенсами штаммов PUUV той же генетической линии «Россия», обнаруженными у пациентов с ГЛПС, превышало 90,0%. В частности, большинство сиквенсов штаммов PUUV, обнаруженных у пациентов с ГЛПС, и штаммов, выделенных из пулов рыжих полевок, выявили, что образцы полученных от больных – RT024, RT031, RT033, RT036, RT038, RT039, RT057 – и образцы тканей рыжих полевок отловленных в Зеленодольском районе, а так же образцы больных RT048, RT058, RT055 и образцы тканей рыжих полевок отловленных в Лаишевском районе; и образцы крови больных RT002, RT005, RT006, RT008, RT010, RT011, RT013, RT014, RT043, RT050 – и образцы тканей полевок отловленных в Высокогорском районе – имели идентичность нуклеотидов 98,2–100,0%. Такое совпадение позволяет с большой вероятностью предположить, что заражение больных произошло в северо-западном регионе Республики Татарстан, и может помочь определить приблизительную площадь заражения. Другими словами, возможно, что сиквенсы штаммов PUUV, выделенных от пациента с ГЛПС, будут использоваться в

качестве молекулярного маркера для определения вероятной области заражения. Полученные данные могут быть важны в будущем для разработки мер, направленных на профилактику случаев заражения и снижение заболеваемости ГЛПС в РТ.

Удивительно, что оставшийся штамм PUUV RT012, обнаруженный у пациента с ГЛПС, не обнаруживал прямой идентичности нуклеотидов со штаммами, которые мы идентифицировали у полевок. Эти сиквенсы имели идентичность нуклеотидов от 90,1 до 93,0% с сиквенсами штаммов генетической линии «Россия», которую мы выделили из полевок, и на 98,8% идентична штамму «Башкирия». Пациент мог заразиться ГЛПС в Поволжье в районе распространения штамма «Башкирия», включая, возможно, неизведанные районы РТ.

Из всех сиквенсов, полученных от полевок, большинство сгруппировано с линией «Россия» (26, что составило 43,3%) и «Северо-западной» линией (30, что составило 50%), а остальные четыре сиквенса (6,7%) сгруппированы с линией «Финляндия». Интересно, что сиквенсы, полученные от пациентов с диагнозом ГЛПС, показали различную картину: 14 сиквенсов (56%) сгруппированы по линии «Россия», а 11 сиквенсов (44%) были помещены в линию «Финляндия». Это значительное число инфицированных пациентов PUUV линии «Финляндия», возможно, можно объяснить тем, что такие штаммы циркулируют в популяциях рыжей полевки в неисследованных районах на территории РТ, а так же штаммы линии «Финляндия» более вирулентны, чем штаммы линии «Россия». Штаммы «Северо-западной линии», обнаруженные только среди рыжей полевки, возможно, не являются вирулентными для людей.

Проведенный анализ заболеваемости ГЛПС в РТ позволил выявить следующие особенности:

1. На территории РТ выявляются ряд природных очагов ГЛПС со стабильно высокими показателями заболеваемостью, большая часть которых приходится на районы Закамья.

2. ГЛПС характеризуется сезонностью с наиболее высокими пиками заболеваемости в летние и осенние месяцы. В годы подъема заболеваемости высокие показатели сохраняются и в зимние месяцы.

3. Преобладает лесной, бытовой и садовый тип инфицирования.
4. Среди заболевших ГЛПС превалируют лица трудоспособного возраста, мужчины.
5. На территории РТ выявлена циркуляция только штамма PUUV
6. Единственным природным резервуаром штамма PUUV в РТ является рыжая полёвка (*Myodes glareolus*)
7. Среди популяции рыжих полевков в РТ определена совместная циркуляция двух генетических линий PUUV – «Россия» и «Финляндия». Сравнительный анализ показал, что большинство сиквенсов, выделенных из полевков, имели идентичность 98,2–100,0% со штаммами, выделенными от пациентов с ГЛПС, госпитализированных в больницы РТ. Эти данные указывают на тесную географическую и генетическую связь между зараженными полевками и людьми заболевшими ГЛПС. Сиквенсы штаммов PUUV, выделенных от пациентов с ГЛПС, можно использовать в качестве молекулярного маркера для определения вероятной области инфекции.

3.2. Клинико-гематологические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом при различных формах тяжести

В последние годы отмечается значительный прогресс в изучении ГЛПС (Нехаев С. Г., Мельник Л. В., 2018, Ткаченко Е. А. и др., 2016, Морозов В. Г. и др., 2017; Хайбуллина С. Ф., 2015). Однако, данная проблема остаётся актуальной для здравоохранения. Разнообразие клинико-гематологических проявлений ГЛПС в ряде случаев не дает возможности своевременно поставить диагноз и назначить адекватную терапию.

Ретроспективный анализ направительных диагнозов показал, что в 22,3% случаев (93 человека) имел место ошибочный диагноз. Из общего числа ошибочных диагнозов, чаще звучал направительный диагноз инфекционного заболевания: грипп 2,1% (2 чел.), ОРВИ 40,8% (38 чел.), острая кишечная инфекция 36,6% (34 чел.), менингита 1,1% (1 чел). С диагнозом фонового терапевтического заболевания (пиелонефрит, гломерулонефрит, холецистопанкреатит, пневмония) были

направлены в стационар 12,9% (12 чел.) больных, а 6,5% (6 чел.) больных – с диагнозом хирургического заболевания (аппендицит, почечная колика, кишечная непроходимость).

В связи с этим, изучение клинических особенностей ГЛПС сохраняет свою актуальность.

3.2.1. Клинические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом при различных формах тяжести

Анализ клинических проявлений ГЛПС показал, что заболевание характеризовалось циклическим течением с последовательной сменой периодов болезни – начальный лихорадочный период продолжительностью 3,63 (2,9) дней, олигурический период продолжительностью 1,7 (1,6) дней, полиурический период продолжительностью 9,5 (6,2) дней и периодом реконвалесценции. Средний срок поступления больных в стационар от начала заболевания составил 5,6 (2,0) день болезни. (Таблица 2.1). В лихорадочном периоде в стационар поступили 107 пациентов (25,6%), в олигурическом периоде – 254 пациента (60,9%) и 56 больных (13,4%) – в полиурическом периоде.

Лихорадочный период ГЛПС. У всех больных ГЛПС отмечался инфекционно-токсический синдром (ИТС) в виде повышения температуры, головной боли, боли в глазных яблоках, миалгии (100%), рвоты (29,2%), тошноты (49,4%). отмечалась корреляция тяжести течения с выраженностью ИТС (Таблица 3.4). В тесной связи с ИТС встречался и астеновегетативный синдром (АВС), частота встречаемости которого также составила 100%. АВС у наблюдаемых больных проявлялся в виде слабости, недомогания, снижение аппетита (100%), нарушения сна (77,2%).

Одновременно с первыми двумя синдромами формировался абдоминальный синдром. Характерными для этого синдрома были жалобы на боли в животе (42,2%), вздутие живота (32,8%), диарею (28,1%).

Респираторный синдром в наших наблюдениях развивался у 23,7% больных, что соответствует наблюдениям других исследователей и по данным разных авторов встречается у 19,6–43,9% до 78% больных (Нехаев С. Г., Мельник Л. В., 2018; Убо-

женко И. В., Дятлова О. Б., Мадич Е. А., 2009; Шаршова С. М., Тишина Н. Е., 2014). Ведущими признаками респираторного синдрома были жалобы больных на заложенность носа, сухой кашель, першение в горле. Респираторный синдром чаще встречался у больных с легким течением ГЛПС (39,2%) по сравнению с больными среднетяжелой (18,6%) и тяжелой (9,8%) формами болезни ($p = 0,001$).

В конце лихорадочного периода формировались краниоцервикальный синдром (гиперемия лица, шеи, верхней части груди, инъекция склер и конъюнктив) у 61,6% и синдром нарушения зрения (снижения остроты зрения, появление «тумана, сетки» перед глазами) у 32,8% пациентов. У больных тяжелой формой заболевания эти симптомы регистрировались чаще ($p = 0,001$) (Таблица 3.4).

Таким образом, лихорадочный период ГЛПС характеризовался острым началом болезни с выраженным ИТС и АВС у 100% больных. При тяжелом и среднетяжелом течении присоединялись абдоминальный, краниоцервикальный синдромы и нарушение зрения. Респираторный синдром чаще отмечался при легкой форме заболевания.

Олигурический период ГЛПС. Характерной особенностью этого периода являлась полисиндромность патологии, что согласовалось с данными других авторов (Юшук Н. Д., Венгеров Ю. Я., 2021; Киселева Л. М. и др., 2013). Переход больного в олигурический период сопровождался утяжелением состояния. Больные продолжали жаловаться на головную боль (100%), тошноту (у 40,8%), рвоту (у 26,1%), хотя лихорадка сохранялась лишь у 34,1% больных. Продолжительность лихорадки составила 6,4 (1,1) дня. У 11,1% больных отмечалась вторая волна лихорадки, продолжительностью 3,2 (2,1) дня. Выраженность интоксикации коррелировала с тяжестью течения заболевания (Таблица 3.4). Сохранялся АВС, в виде слабости у 100%, бессонницы у 59,7% и снижения аппетита у 78,7% больных также более выраженное проявляясь у больных тяжелой формой ГЛПС (Таблица 3.4). Одновременно формировался и почечный синдром, в виде боли в поясничной области и олигоанурии. По данным ряда авторов в последние годы отмечается уменьшение частоты развития болевого синдрома от 43% (Тютликова Л. А. и др., 2009) до 23% (Малинин О. В., Михайлов В. Б., 2007).

Таблица 3.4 – Клинические проявления ГЛПС в зависимости от периода и тяжести заболевания (%)

Клинические синдромы		Формы тяжести									P
		Легкая (n = 125)			Ср/тяжелая (n = 241)			Тяжелая (n = 51)			
		Лихора- дочный	Олигури- ческий	Поли- ури- ческий	Лихора- дочный	Олигури- ческий	Поли- ури- ческий	Лихора- дочный	Олигури- ческий	Полиури- ческий	
ИТС	Лихорадка (%)	100	28,0	0	100	35,7	0	100	41,1	0	>0,05
	тошнота	38,4	38,4	0	48,9	48,9	0	78,4	78,4	0	2-8,3-9 = 0,001
	рвота	8,8	0	0	34,0	34,0	0	56,8	56,8	0	2-5,3-6,2-8,3-9 = 0,001
АБС	диарея	12,8	0	0	32,7	13,2	0	43,1	17,6	0	>0,05
	метеоризм	12,0	12,0	0	33,6	35,6	0	80,4	90,2	0	2-8,3-9,4-8,5-9 = 0,001
	боли в животе	30,4	11,2	0	51,4	33,6	0	68,6	68,6	3,1	2-8,3-9 = 0,001
ГС	петехии	0	0	0	0	4,9	0	0	62,7	0	3-9,6-9 = 0,001
	носовые кровотечения	0	5,6	0	0	8,7	0	0	31,3	0	3-9; 6-9 = 0,001
	кровоизлияния в склеры	0	0	0	0	0	0	0	15,6	0	3-9; 6-9 = 0,001
АВС	слабость	100	100	100	100	100	100	100	100	100	>0,05
	снижение аппетита	100	33,6	0	100	100	0	100	100	0	3-6,3-9 = 0,001
	бессонница	58,4	19,2	0	100	68,0	0	100	100	0	3-6,3-9,2-5,2-8 = 0,001
Респираторный		39,2	39,2	0	18,6	5,3	0	9,8	0	0	2-8,3-9 = 0,01
Краниоцервикальный		27,2	27,2	0	74,2	74,2	0	86,2	90,1	0	2-8,2-5,2-8,3-9 = 0,001
Нарушение зрения		18,0	0	0	30,2	30,2	0	68,0	68,0	0	2-8,3-9,2-5,3-6 = 0,001
Почечный синдром	олигурия	0	39,2	0	0	68,0	0	0	100	0	3-9 < 0,001
	боли в пояснице	0	35,2	0	0	77,1	31,5	0	86,2	76,4	3-6,3-9 = 0,001

В наших исследованиях, боли в поясничной области отмечали 65,7% больных. Боли в пояснице сохранялись в течение 7,4 (5,1) дней. Продолжительность данного синдрома сохранялась в среднем до 12,4 (4,0) дня болезни и коррелировала с тяжестью инфекционного процесса.

Характерным признаком почечного синдрома является снижение диуреза. Олигурия наблюдалась у 63,3% пациентов, при этом у больных тяжелой формой снижение диуреза отмечалось у всех больных, тогда как при легком течении лишь у 39,2% ($p = 0,001$). Анурия встречалась только у 56,8% больных с тяжелым течением болезни. Из числа больных тяжелой формой ГЛПС в 11,7% случаев потребовалось проведение гемодиализа. В этот период у 14,3% больных наблюдался геморрагический синдром. У больных легкой формой геморрагический синдром проявлялся лишь в виде кратковременного носового кровотечения (5,6%), при среднетяжелом течении ГЛПС помимо носовых кровотечений (8,7%), появлялась петехиальная сыпь (4,9%), а при тяжелом течении ГЛПС у больных наблюдались носовые кровотечения (31,3%), геморрагическая сыпь (62,7%), а также кровоизлияния в склеры (15,6%). Геморрагический синдром чаще проявлялся у больных среднетяжелой и тяжелой формой заболевания ($p = 0,001$).

Олигурический период сопровождался абдоминальным синдромом в виде болей в животе (31,1%), диареи (24,2%), чередованием запоров и жидкого стула (12%), метеоризмом (35,2%). Боли в животе, метеоризм чаще отмечали больные среднетяжелой и тяжелой формами заболевания ($p = 0,001$). Частота абдоминального синдрома при ГЛПС, по данным разных авторов не превышала 68% в Удмуртской Республике (Трусов В. В., Мосеев Д. С., Липатников С. А., 2004), 44% в Московской области (Кравченко Э. В. и др., 2009), 34% в Смоленской области (Тютликова Л. А., Храмцов М. М., Анпилогов А. И., 2009).

В олигурическом периоде ГЛПС у наблюдаемых больных сохранялся краниоцервикальный синдром (27,2%; 74,2% и 86,2%) и синдром нарушения зрения (27,2%, 30,2%, 68,0% соответственно тяжести). Со стороны сердечно-сосудистой системы в период олигурии отмечалась тахикардия (14,8%), брадикардия (25,4%),

приглушённость сердечных тонов (65,4%), повышение артериального давления (22,0%).

Изменения со стороны органов дыхания в виде одышки регистрировались у 20,6%, жесткого дыхания у 22,5% больных. Рентгенологически у 21,1% больных диагностирована пневмония.

При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости и грудной клетки выявлено увеличение размеров почек за счет отека паренхимы у 85,8% больных, у 19,4% – жидкость в плевральной полости. У 74,4% пациентов легкой и 10,7% среднетяжелой формы болезни никаких изменений со стороны почек при ультразвуковом исследовании не было выявлено.

Таким образом, олигурический период характеризовался более тяжелым течением, с присоединением в этот период почечного синдрома, нарастанием геморрагического, абдоминального и респираторного синдромов. Выраженность всех клинических синдромов была достоверно выше при тяжелом течении ГЛПС. Отличительной особенностью олигурического периода у наблюдаемых нами больных явились высокая частота абдоминального и геморрагического синдромов.

Полиурический период. Наступление полиурии сопровождалось улучшением самочувствия больных. Клинические проявления геморрагического, абдоминального синдромов купировались, улучшался аппетит, появлялась сильная жажда. Важнейшим признакам этого периода являлась увеличение объёма суточной мочи до 3–6 литров. Сохранялась астения, которая в среднем длилась до 21,3 (5,4) дня болезни, причем, тяжелая форма сопровождалась более длительной ассенизацией ($p = 0,01$). У 9,6% легкой, 31,5% среднетяжелой и 76,4% тяжелой формами заболевания сохранялись боли в пояснице ($p = 0,001$). В структуре осложнений ГЛПС превалировали инфекционно-токсический шок (7/1,7%), пневмония (28/6,7%), инфекции мочевыводящих путей (46/11,0%). Практически все осложнения регистрировались при тяжёлой форме заболевания. Большинство пациентов в конечном итоге выздоравливали и лишь у одного (0,2%) пациента наступил летальный исход.

3.2.2. Гематологические проявления у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом при различных формах тяжести

Проведенный сравнительный анализ основных гематологических показателей у больных ГЛПС различной формой тяжести представлен в Таблицах 3.5, 3.6. Как видно из Таблицы 3.5, показатели красной крови (гемоглобин и эритроциты) не изменялись на протяжении всего заболевания и не зависели от тяжести.

Уровень лейкоцитов крови в лихорадочном периоде был статистически выше при среднетяжелом и тяжелом течении ГЛПС ($6,1 (1,0) \times 10^9/\text{л}$ и $15,6 (9,2) \times 10^9/\text{л}$ соответственно) по сравнению с контрольной группой ($4,88 (1,9) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,01$, $p < 0,001$ (Таблица 3.5). При легкой форме количество лейкоцитов сохранялось на уровне показателей контрольной группы ($5,2 (1,1) \times 10^9/\text{л}$). Выявлена прямая корреляция между уровнем лейкоцитов и тяжестью ГЛПС ($r = 0,5$).

В олигурическом периоде количество лейкоцитов возрастало во всех трех сравниваемых группах (при легкой – $7,7 (3,2) \times 10^9/\text{л}$, при среднетяжелой – $10,4 (4,1) \times 10^9/\text{л}$, при тяжелой форме – $16,1 (6,9) \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Уровень лейкоцитов в этот период так же коррелировал с тяжестью инфекционного процесса ($r = 0,45$).

В период полиурии уровень лейкоцитов в крови снижался лишь в группе больных с тяжелым течением ГЛПС ($10,2 (3,0) \times 10^9/\text{л}$). Однако, при всех формах тяжести сохранялся высоким по сравнению с контрольной группой ($p = 0,01$; $p < 0,001$; $p = 0,01$).

Тромбоцитопения выявлялась практически у всех больных уже в лихорадочном периоде (при легкой – $145,2 (92,2) \times 10^9/\text{л}$, при среднетяжелой – $98,3 (59,7) \times 10^9/\text{л}$ и при тяжелой форме – $84,6 (45,3) \times 10^9/\text{л}$) (Таблица 3.5). Не случайно ее называют патогномоничным признаком данного заболевания (Бабушкина Ф. А., Фазылов В. Х., 2006; Marcotic A., Rabatic S., 1999; Lee J. S., 1999; Ennis F. A., 1999). Уровень тромбоцитопении имел четкую корреляцию с тяжестью заболевания, что также согласуется с данными других авторов (Давидович И. М., 1996; Магазов Р. Ш., 2006) (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Показатели периферической крови больных ГЛПС в зависимости от периода и тяжести заболевания

Показатели (здоровые)	Группа контроля	Формы тяжести									Р
		Легкая (n = 125)			Среднетяжелая (n = 241)			Тяжелая (n = 51)			
		Лихора- дочный	Олигури- ческий	Полиури- ческий	Лихора- дочный	Олигури- ческий	Полиури- ческий	Лихора- дочный	Олигури- ческий	Полиури- ческий	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Гемоглобин (г/л)	13,8 (1,1)	13,6 (1,5)	13,4 (1,4)	13,2 (1,5)	14,2 (1,3)	13,6 (1,6)	13,2 (1,3)	14,7 (1,8)	13,2 (1,7)	14,9 (1,9)	>0,05
р		>0,05			>0,05			>0,05			
Эритроциты ($\times 10^9$ г/л)	4,5 (0,8)	4,3 (0,7)	4,4 (0,9)	4,3 (0,7)	4,7 (0,7)	4,1 (0,6)	4,2 (0,7)	4,3 (0,5)	3,8 (0,5)	3,6 (0,6)	>0,05
р		>0,05			>0,05			>0,05			
Лейкоциты ($\times 10^{12}$ г/л)	4,88 (1,9)	5,2 (1,1)	7,7 (3,2)	9,1 (3,6)	6,1 (3,0)	10,4 (4,1)	9,6 (3,3)	15,6 (6,2)	16,1 (6,9)	10,2 (4,5)	2-8; 5-8; 3- 6,9; 6-9 = 0,01
р		1-3,4; 2-4 = 0,01			1-5 = 0,01; 1-6,7, 5-6 < 0,001			1-8,9,10; 9-10 < 0,001			
Тромбоциты ($\times 10^9$ г/л)	247 (78,1)	145,2 (92,2)	254,6 (117,1)	277,4 (126,8)	98,3 (59,7)	199,6 (87,1)	312,7 (72,5)	84,6 (45,3)	114,03 (60,4)	286,3 (72,9)	2-8; 3- 9 = 0,01
р		1-2; 2-4 = 0,01			1-5; 5-6,7 = 0,01			1-8,9; 8-10 < 0,001			
СОЭ (мм/ч)	7,2 (6,1)	12,8 (10,3)	20,0 (12,7)	9,6 (7,4)	8,9 (7,8)	21,5 (10,2)	16,1 (8,9)	7,7 (6,9)	26,3 (14,3)	22,5 (9,1)	2-8; 3,6-9; 4-7,10; 7-10 = 0,01
р		1-3; 3-4 = 0,01			1-6,7; 5-6; 5-7; 6-7 = 0,01			1-9,10; 8-9; 8-10; 9-10 = 0,01			

Таблица 3.6 – Биохимические показатели крови больных ГЛПС в зависимости от периода и тяжести заболевания

Показатели	Конт- рольная группа	Формы тяжести									P
		Легкая (n = 125)			Среднетяжелая (n = 241)			Тяжелая (n = 51)			
		Лихора- дочный	Олигури- ческий	Полиури- ческий	Лихора- дочный	Олигури- ческий	Полиури- ческий	Лихора- дочный	Олигури- ческий	Полиури- ческий	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Мочевина (ммоль/л)	4,5 (1,7)	5,3 (2,0)	6,4 (2,3)	4,04 (1,2)	9,2 (6,1)	17,0 (6,5)	5,9 (2,6)	11,1 (6,5)	31,5 (12,1)	6,7 (1,6)	1-3 = 001; 1-5,6,8,9,10; 5- 6;6-7; 3-6,9; 6-9; 8-9; 9-10 < 0,001
Креатинин (мкмоль/л)	91,6 (12,7)	82,5 (30,1)	113,6 (18,1)	77,2 (38,8)	87 (46,9)	212,1 (75,2)	94,1 (12,7)	117,1 (49,6)	489,6 (73,0)	108,6 (79,8)	1-3, 6, 8,9; 3-6,9; 5-6; 6-7; 8-9; 9-10; 6-9 < 0,001
Общий бе- лок (г/л)	71,4 (2,6)	71,2 (6,1)	70,7 (6,0)	72,6 (5,6)	72,4 (3,7)	67,7 (5,2)	70,2 (2,3)	70,3 (8,4)	57,7 (7,9)	68,8 (8,0)	1-6,9; 3-9; 6-9; 8-9 = 0,01
АЛТ (Ед/л)	21,4 (13,4)	38,1 (41,2)	63,9 (80,1)	65,9 (40,6)	39,9 (50,3)	67,6 (38,5)	68,1 (52,3)	49,8 (45,1)	69,9 (73,9)	76,3 (57,5)	1-3,4,5,6,7,8,9,10; 2-3,4; 4- 10 = 0,01; 5-6,7; 8-10 = 0,02;
АСТ (Ед/л)	24,5 (14,8)	40,8 (41,2)	64,6 (34,1)	63,6 (30,7)	49,9 (38,3)	69,3 (29,1)	71,2 (36,1)	41,7 (42,3)	72,7 (67,1)	77,5 (48,1)	1-2,3,4,5,6,7,8,9,10; 8-9,10 = 0,01; 2- 3,3;4-10 = 0,02; 5- 7 = 0,04
Глюкоза (ммоль/л)	4,2 (0,9)	4,5 (0,9)	4,3 (1,1)	4,5 (1,3)	4,9 (1,0)	5,3 (1,2)	5,0 (1,4)	5,1 (1,5)	6,6 (1,1)	5,1 (1,1)	1-6,9; 3,6-9; 8-9; 9-10 = 0,01
ПТИ (%)	98,6 (10,1)	98,1 (19,2)	82,6 (20,1)	98,2 (16,2)	94,5 (24,3)	90,7 (18,7)	93,2 (12,7)	94,1 (15,3)	81,8 (14,9)	90,1 (11,4)	1-8; 6-9 = 0,01; 8- 9;9-10 = 0,02

При изучении показателей СОЭ были отмечены некоторые особенности. Так, в лихорадочном периоде показатели СОЭ повышались лишь у больных с легким течением ГЛПС (12,8 (10,3) мм/ч) по сравнению с контрольной группой (7,2 (6,1) мм/ч, $p = 0,01$) и больными с тяжелым течением (7,7 (6,9) мм/ч, $p = 0,01$) (Таблица 3.5). В период олигурии СОЭ при всех формах тяжести возрастала по сравнению с контролем (при легком – 20,1 (12,7) мм/ч, при среднетяжелом – 21,5 (10,2) мм/ч, при тяжелом – 26,3 (14,3) мм/ч, $p = 0,01$). Наиболее высокие показатели были отмечены у больных с тяжелым течением по сравнению с больными легким и среднетяжелым течением ($p = 0,01$). В период полиурии СОЭ снижалась, но достигала нормы лишь у больных легкой формой (9,6 (7,4) мм/час), тогда как при среднетяжелой и тяжелой форме сохранялась высокой до момента выписки из стационара (16,1 (8,9) мм/ч и 22,5 (9,1) мм/ч, $p = 0,01$).

Среди биохимических исследований уровень мочевины и креатинина традиционно является одним их основных показателей тяжести ГЛПС и развития острой почечной недостаточности. В нашем исследовании при легких формах уровень мочевины и креатинина практически не изменялись, оставаясь в пределах нормы на всем протяжении болезни (в лихорадочном 5,3 (2,0) ммоль/л и 82,5 (30,1) мкмоль/л, в олигурическом – 6,4 (2,3) ммоль/л и 113,6 (18,1) мкмоль/л, в полиурическом 4,04 (1,2) ммоль/л и 77,2 (38,8) мкмоль/л) (Таблица 3.6). При среднетяжелой форме в период олигурии средний уровень мочевины в крови достигал 17,0 (6,5) ммоль/л, а креатинина 212,1 (75,2) мкмоль/л. При тяжелом течении ГЛПС в период олигурии уровень мочевины и креатинина достигал наиболее высоких цифр и составлял соответственно 31,5 (12,1) ммоль/л и 489,6 (73,0) мкмоль/л. Нормализация показателей мочевины и креатинина происходила в период полиурии соответственно в среднем на 15,5 (5,8) и 16,8 (5,9) день болезни, четко коррелируя с тяжестью заболевания.

При исследовании показателей активности АЛТ и АСТ у больных ГЛПС были выявлены следующие изменения (Таблица 3.6). Так, уровень АЛТ и АСТ соответственно у 58,7% и 59,2% больных достоверно превышал показатели здо-

ровых лиц, составляя от 1,5 до 4 норм и оставался повышенным во время всего периода наблюдения. В период олигурии отмечалось повышение активности АЛТ по сравнению с лихорадочным периодом при всех формах тяжести (63,9 (80,1) Ед/л, 67,6 (38,1) Ед/л и 69,9 (73,9) Ед/л соответственно). В период полиурии уровень АЛТ оставался высоким при всех формах тяжести, однако, у больных тяжелой формой ГЛПС активность АЛТ была статистически выше по сравнению с легкой формой заболевания (65,9 (40,6) Ед/л и 76,3 (57,5) Ед/л, $p = 0,02$). Уровень билирубина в крови наблюдаемых больных не повышался. Уровень АСТ так же повышался в олигурическом периоде при всех формах тяжести (64,6 (34,1) Ед/л, 69,3 (29,1) Ед/л, 72,7 (67,1) Ед/л соответственно) и сохранялся высоким в полиурическом периоде (63,6 (30,7) Ед/л, 71,2 (36,1) Ед/л, 77,5 (48,1) Ед/л).

В полиурическом периоде активность АСТ была наиболее высока у больных тяжелой формой ГЛПС ($p = 0,02$).

Повышение уровня АЛТ и АСТ при ГЛПС отмечали многие авторы в своих исследованиях (Павелкина В. Ф., Ускова Ю. Г., 2017, Иванис В. А., 2008, Суздальцев А. А. и др., 2014).

Уровень общего белка у больных легкой и среднетяжелой формой болезни на протяжении всего периода наблюдения не изменялся, сохраняясь в пределах нормальных значений. У больных тяжелой формой в период олигурии уровень белка снижался (57,7 (7,9) г/л, $p = 0,01$).

Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем общего белка и тяжестью течения заболевания ($r = 0,36$).

При исследовании содержания глюкозы крови было выявлено, что у больных легкой и среднетяжелой формами заболевания уровень ее сохранялся в пределах нормы, тогда как при тяжелой форме в период олигурии значительно повышался (6,6 (1,1) ммоль/л). В полиурический период уровень глюкозы снижался.

Показатели ПТИ в период олигурии коррелировали с тяжестью течения заболевания ($r = 0,45$).

В олигурическом периоде в связи с развитием почечного синдрома в моче выявлялись характерные изменения. В лихорадочный период относительная

плотность мочи повышалась наиболее высоко у больных тяжелой формой достигая 1030 и более (средний уровень составил 1021 (5,1)). В олигурический период этот показатель снижался, достигая 1003–1010. Появление олигурии сопровождалась характерным изменением мочевого осадка, в котором определялась протеинурия: при легкой форме она достигала 0,06 (0,12) г/л, при среднетяжелой 2,4 (1,3)г/л, при тяжелой 5,4 (3,6) г/л ($p < 0,001$) и гематурия (при среднетяжелой – микрогематурия, при тяжелой в 38% – макрогематурия). Кроме этого, выявлялись клетки почечного эпителия (56,9%), различные цилиндры (у 69,7% – гиалиновые и зернистые). Наиболее выраженные изменения в моче отмечались у больных тяжелой формой ГЛПС. Подобные изменения полностью согласуются с данными других исследователей (Трусов В. В. и др., 2004; Павелкина В. Ф. и др., 2013). Уровень лейкоцитов в моче в олигурическом периоде составил 4,5 (2,1) кл. в поле зрения, в полиурическом 5,5 (2,5) кл. в поле зрения. Между уровнем лейкоцитов и наличием инфекции мочевыводящих путей была выявлена статистически значимая корреляция ($r = 0,48$), которая подтверждалось высевом бактерий в моче. К моменту выписки из стационара в полиурическом периоде протеинурия, лейкоцитурия, цилиндрурия прекращались, но сохранялась гипоизостенурия.

Таким образом, клиническая картина ГЛПС у наблюдаемых нами больных характеризовалась в лихорадочном периоде наличием инфекционно-токсического и астено-вегетативного синдромов у 100% больных с присоединением при тяжелой и среднетяжелой форме абдоминального (51,4% и 68,6%), краниоцервикального синдромов (74,2% и 86,2%) и нарушения зрения (30,2% и 68,0%). Респираторный синдромов виде сухого кашля, заложенности носа и першения в горле чаще отмечался при лёгким течении ГЛПС (39,2%). В олигурическом периоде присоединялся почечный синдром в виде снижения диуреза, появления боли в поясничной области, отмечалась высокая частота абдоминального и геморрагического синдромов. В полиурическом периоде состояние пациентов улучшалось, но у больных среднетяжелой (77,1%) и тяжелой формой (86,2%) продолжали сохраняться боли в поясничной области.

В структуре осложнений ГЛПС преобладали инфекция мочевыводящих путей, которая была выявлена у 52,6% больных тяжелой формы с высевом энтерококка (12,6%), кишечной палочки (22,9%), эпидермального стафилококка (37,8%), золотистого стафилококка (13,7%) и др. микрофлоры (13%).

Наиболее информативным в плане прогноза тяжести среди показателей периферической крови в лихорадочный и олигурический периоды явились повышение уровня лейкоцитов, тромбоцитопения, снижение СОЭ.

При исследовании биохимических показателей отмечено повышение мочевины, креатинина, уровень которых коррелировал с тяжестью, повышение уровня АЛТ, АСТ. При тяжелом течении в олигурическом периоде было выявлено достоверное снижение уровня глюкозы крови и общего белка.

3.2.3 Сравнительный анализ клинической картины и лабораторных данных больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, вызванных штаммами PUUV линиями «Финляндия» и «Россия»

Нами проведен сравнительный анализ клинической картины и лабораторных данных пациентов ГЛПС вызванных штаммами PUUV линии «Финляндия» и «Россия». Для сравнения клинических проявлений ГЛПС у наблюдаемых пациентов, инфицированных штаммами PUUV генетической линии «Россия», и «Финляндия» были проанализированы клинические и лабораторные данные 22 пациентов (17 мужчин и 5 женщин).

Все пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 12 пациента, у которых были выделены штаммы PUUV линии «Россия» (группа «Россия»), а во 2-ю группу вошли 10 пациентов, инфицированных штаммами PUUV линии «Финляндия» (группа «Финляндия»). Средний возраст пациентов составил 35,9 (12,1) лет в группе «Россия» и 49,8 (14,6) лет в группе «Финляндия» соответственно ($p > 0,05$).

Продолжительность пребывания пациентов в стационаре, длительность повышения температуры и снижения диуреза существенно не различались в обеих группах (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Сравнительная клинико-лабораторная характеристика больных ГЛПС, инфицированных штаммами PUUV генетических линий «Россия» и «Финляндия»

Клиническая и лабораторная характеристика	1 группа «Россия» (n = 12)	2 группа «Финляндия» (n = 10)	p
Возраст (лет)	35,9 (12,1)	49,8 (14,6)	>0,05
к/д	14,2 (2,2)	12,5 (1,8)	>0,05
Продолжительность лихорадки (дней)	5,1 (0,9)	4,6 (0,8)	>0,05
Респираторный синдром (%)	41,7	40,0	>0,05
Нарушение зрения (%)	41,6	0	0,01
Абдоминальный синдром (%)	58,3	30,0	>0,05
Геморрагический синдром (%)	16,2	10,0	>0,05
Продолжительность олигурии (дней)	1,7 (1,9)	1,5 (1,8)	>0,05
Олигурия (%)	75,0	50,0	>0,05
Продолжительность боли в поясничной области (дней)	5,5 (1,4)	4,4 (1,2)	0,01
Боли в поясничной области (%)	91,7	50,0	0,03
Протеинурия (%)	83,3	60,0	>0,05
Эритроцитурия (%)	50,0	40,0	>0,05
Мочевина (ммоль/л)	12,9 (11,1)	6,2 (2,6)	>0,05
Креатинин (мкмоль/л)	216,0 (189,6)	104,9 (11,1)	0,01
АЛТ (Ед/л)	40,0 (28,4)	26,3 (19,1)	>0,05
АСТ (Ед/л)	53,8 (23,3)	30,6 (9,4)	0,01
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	72,1 (42,0)	131,0 (46,5)	0,01
Лейкоциты ($\times 10^{12}$ /л)	8,7 (3,9)	9,38 (4,0)	>0,05
СОЭ (мм/ч)	12,3 (8,7)	18,9 (16,4)	>0,05

Анализ мочи выявил протеинурию у 10 (83,3%) и 6 (60,0%) пациентов ($p > 0,05$) в группах «Россия» и «Финляндия» соответственно. Гематурия наблюдалась у шести (50%) больных в группе «Россия» и у четырех (40%) в группе «Финляндия» ($p > 0,05$). Геморрагический синдром в виде носового кровотечения был

выявлен у двоих (16,2%) больных в группе «Россия» и лишь у одного (10%) больного в группе «Финляндия» ($p > 0,05$).

Респираторный синдром встречался у 5 пациентов (41,7%) из группы «Россия» и у 4 (40,0%) из группы «Финляндия» ($p > 0,05$). При ультразвуковом исследовании, отек почек наблюдался у девяти (75%) пациентов группы «Россия» и у пяти (50%) пациентов группы «Финляндия» ($p > 0,05$).

Абдоминальный синдром, включающий боль в животе, тошноту, рвоту и диарею был зарегистрирован у семи больных (58,3%) в группе «Россия» и у трех (30%) в группе «Финляндия» ($p > 0,05$). В тоже время, снижение диуреза наблюдалось в группе «Россия» у 9 больных (75%) и у 5 (50%) в группе «Финляндия» ($p > 0,05$).

Нарушение зрения наблюдалось только у пациентов инфицированных PUUV группы «Россия» (5 человек, 41,7%, $p = 0,01$). Боли в поясничной области отмечали 11 пациентов (91,7%) из группы «Россия» и лишь 5 пациентов (50%) из группы «Финляндия» ($p = 0,03$) (Таблица 3.7). При этом, болевой синдром в поясничной области оказался более продолжительным также в группе «Россия» (5,5 (1,4) дней), по сравнению с группой «Финляндия» (4,4 (1,2) дней, $p = 0,01$).

При исследовании лабораторных показателей в обеих группах отмечалось повышение уровня мочевины (12,92 (11,1) ммоль/л и 6,2 (2,6) ммоль/л, $p > 0,05$). Также повышался уровень креатинина, но в первой группе он был статистически значимо выше, чем во второй (216,0 (189,6) мкмоль/л и 104,9 (11,1) мкмоль/л соответственно, $p = 0,01$) (Таблица 3.7).

У пациентов обеих групп повышался уровень АЛТ, в первой группе 40,0 (28,4) Ед/л, во второй группе – 26,3 (19,1) Ед/л ($p > 0,05$). Уровень АСТ повышался более значительней у пациентов группы «Россия» (53,8 (23,3) Ед/л) по сравнению с группой линии «Финляндия» (30,6 (9,4) Ед/л, $p = 0,01$). Инфицированные PUUV линии «Россия» пациенты имели значительно меньшее количество тромбоцитов (72,1 (42,0)×10⁹/л) в сравнении с группой линии «Финляндия», где количество тромбоцитов у больных составляло 131,0 (46,5)×10⁹/л ($p = 0,01$).

В целом, клинические проявления, наблюдаемые у пациентов в обеих группах соответствовали типичной клинической картине ГЛПС, вызванной PUUV

(Трусов В. В. и др., 2004; Khismatullina N.A. et al., 2016; Rasmuson J. et al., 2013). Тем не менее, значительные различия в клинической картине и биохимических результатах, наблюдаемые в текущем исследовании, дают основания сделать следующие выводы:

Штаммы PUUV линии «Россия» вызывают заболевание, которое чаще сопровождается болью в поясничной области, нарушением зрения, значительным повышением уровня креатинина, АСТ, снижением тромбоцитов, в отличие от штаммов PUUV линии «Финляндия», которые вызывают более легкую форму ГЛПС.

Мы считаем, что результаты этого исследования имеют особое значение не только для местных органов здравоохранения в Татарстане, но и для международного научного сообщества и общественного здравоохранения. PUUV распространен на большей части Европы и Азии, а штаммы PUUV, циркулирующие в настоящее время в РТ, являются его интегральной частью. Наши данные подтверждают, что штаммы PUUV циркулирующие в РТ (финская и русская генетические линии), генетически связаны с найденными штаммами вируса в Западной и Центральной Европе. Таким образом, полученные данные улучшают наше понимание распределения PUUV и его генетического разнообразия.

Продолжающееся изменение климата может повлиять на миграцию полевых мышей и, следовательно, могут повлиять на будущее распределение и генетический состав штаммов PUUV, циркулирующих на территории Европы и Азии. Штаммы PUUV могут «мигрировать» вместе со своими естественными хозяевами в новые области, которые не были эндемичными в прошлом. Кроме того, увеличение международной торговли может непреднамеренно содействовать внедрению хозяев грызунов PUUV в новые районы.

Таким образом, полное понимание эпидемиологии PUUV в РТ может помочь в прогнозировании распространения вируса за пределы его географической зоны и расследовании будущих вспышек ГЛПС.

3.2.4. Клинический случай летального исхода геморрагической лихорадки с почечным синдромом

ГЛПС вызываемая PUUV чаще протекает в легкой и среднетяжелой форме, а летальные случаи крайне редки. Считается, что иммунная реакция на хантавирусную инфекцию является центральной в патогенезе ГЛПС, однако мало что известно о механизмах развития смертельных исходов, вызванных хантавирусом. Этот пробел в знаниях ограничивает разработку эффективных терапевтических средств для лечения тяжелых форм.

Клиническая картина

Пациент М. (58 лет, мужчина), заболел остро, появилась слабость, головная боль, повысилась температура до 39 °С, на 2-й день утром присоединилась тошнота, рвота «кофейной гущей», головокружение. Вечером при попытке встать закружилась голова, упал, потерял сознание, в связи с чем был госпитализирован.

При поступлении состояние было оценено как тяжелое за счет общей неврологической симптоматики, инфекционно-токсического, геморрагического синдромов. Сознание спутанное, в контакт не вступал. Кожные покровы бледные с акроцианозом. Температура 36,7 °С, АД и пульс не определялись, менингеальные знаки были положительные. Госпитализирован в отделение реанимации.

Эпид. анамнез: все лето и осень жил на даче в районе п. Васильево.

Анамнез жизни: Страдал гипертонической болезнью, принимал эналаприл (10 мг/сутки) и аспирин (100 мг/сут).

КТ-сканирование демонстрирует множественные мелкие тени в задних отделах обоих легких. Также определяется тень на боковой стороне правого легкого.

Клинические исследования

При поступлении в гематологическом анализе выявлялся лейкоцитоз, выраженная тромбоцитопения, снижение ПТИ, высокий уровень D димера, увеличенное АЧТВ, что указывало на развитие коагулопатии (Таблица 3.8). Повышенный уровень АСТ, АЛТ свидетельствовали о повреждении печени. Нарушение функции почек проявлялось повышением уровня креатинина и мочевины в крови, а также появлением белка и эритроцитов в моче. Диурез составлял 700 мл в сутки.

Таблица 3.8 – Динамика клинических и лабораторных данных больного М. 58 лет

День болезни		Показатели	норма	2	4	6	9	11	13	14	16	17
		АД (мм.рт.ст)		90/50	100/60	120/80	115/70	110/70	114/70	100/75	90/60	
ПАК		Лейкоциты (10^9 кл/л)	3,5-11,0	14,74	18,48	13,6	16,67	8,9	7,3		4,9	4,5
		Гемоглобин (г/л)	130-170	140	137	95	103	101	82		78	91
		Эритроциты (10^{12} кл/л)	4,2-6,9	4,91	4,87	3,2	3,42	3,49	2,95		2,79	3,2
		Гематокрит	39-62	39,6	38,4	27	29,13	31	25,7		24,3	28,3
		Тромбоциты (10^9 кл/л)	140-450	5	3	39	65	21	49		38	53
КЩС		pH	7,45		7,07	7,47	7,44	7,43		7,4		7,2
		P CO ₂ (мм.рт.ст.)	33-45		24,5	28,9	35,4	40,6		32,3		52,1
		PO ₂ (мм.рт.ст.)	75-100		45,5		46,6	41,8		41,2		65,4
		HCO ₃ (мг-экв/л)	21-28		13,3	20,6	23,6	29,1				24,8
		BE			-8,8	-2,6	-1			1,6		-2,4
		SpO ₂ (%)	94-100		74,7					81		89
БАК		K ⁺ (ммоль/л)	3,5-5,0		4,9	4,0	4,3	4,3	6,6	5,4	5,1	7,3
		Na ⁺ (ммоль/л)	135-145		141	143	146	141	140	144	142	141
		Cl ⁻ (ммоль/л)	95-105		92	95	99	96		90		95
		Билирубин (мкмоль/л)	2-25	20	47,1			49	54,9			
		Билирубин, прямой (мкмоль/л)	0-9	9	7							
		ПТИ (%)	72-123	55	69	60	78					
		ПТИ по Квику (%)	78-142			49,8					61	66,3

Продолжение таблицы 3.8

День болезни		2	4	6	9	11	13	14	16	17	
Показатели		норма									
БАК	Фибриноген В (мг/дл)	1,7-4,2	1,9		2,5	1,8	3,3		6		
	Спонтанный фибринолиз (%)	10-20			>50	>40	>45	>40	>40	>40	
	РФМК (мкг/мл)	0,36-0,48			5,5		4,5	6,5	4		
	АЧТВ (с)	30-40	51	29	38,2		43	40	39,8		
	Антитромбин III (%)	76-126						86,6%	56%		
	МНО	0,82-1,18	1,7	1,54	1,69	1,2	1,2		1,2	1,46	1,37
	D димер (нг/мкл)		+++	+++							
	Прокальцитонин (нг/мл)	0-0,15					12,8	12,8	>12,8		
	СРБ (мг/л)	0-6			48				96		
	Амилаза (Ед/л)	25-190	140			600	852				
	АЛТ (Ед/л)	5-56	510	1211	1250	389	98		21		
	АСТ (Ед/л)	8-40	738	2316	2400	500	136		40		
	ЛДГ (Ед/л)	140-280			3328						
	Креатинин (мкмоль/л)	60-118	286	547				949			
Мочевина (ммоль/л)	3-7	14	19,9	43	29	50	65	56			
ОАМ	Белок (г/л)	0	0,15	0,9	4		4			1,54	
	Эритроциты (кл. в п/з)	0-3	10-20	4-5	много		много			много	

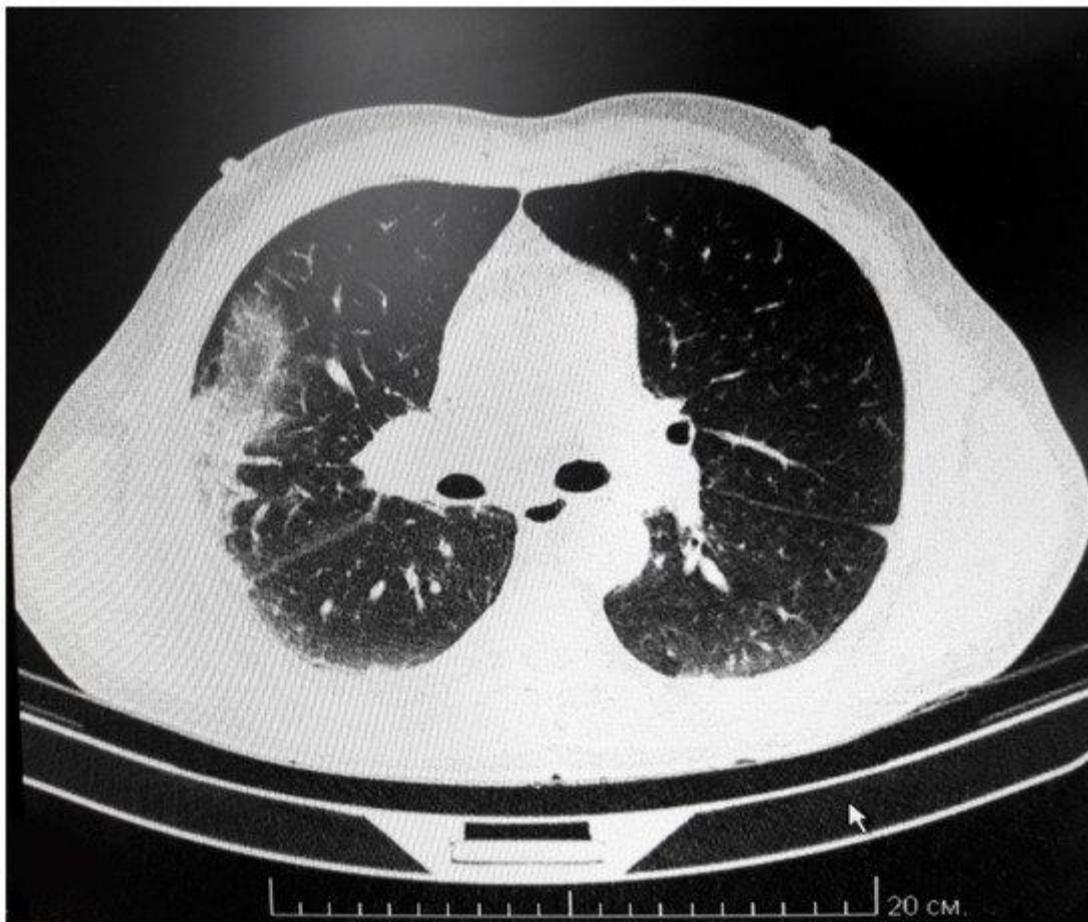


Рисунок 3.6 – Спиральная КТ легких пациента М. 58 л. с летальным исходом

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) выявила желудочное и дуоденальное кровотечение. При обследовании на спиральной компьютерной томографии в органах грудной клетки – признаки правосторонней полисегментарной инфильтрации (см. Рисунок 3.6), в голове – признаки субарахноидального кровоизлияния, в брюшной полости – асцит.

Выявлены антитела к хантавирусу (IgG и IgM) методом ИФА.

Пациенту были проведены многократные переливания свежезамороженной плазмы, тромбомассы. Тем не менее состояние пациента прогрессивно ухудшалось с развитием полиорганной недостаточности.

Из-за прогрессирующей дыхательной недостаточности пациент на 4-й день болезни был интубирован и переведен на ИВЛ в режиме ВІРАР (Biphasic Positive Airway Pressure). Сознание – медикаментозный сон. Гемодинамика была нестабильной, поддерживалась инфузией дофамина в кардиотонической дозе 5 мкг/кг/мин, (350 мкг/мин), тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 100/65 мм.

рт. ст., пульс 90 уд. в мин., температура 36,7 °С, сатурация 99%. Кожные покровы бледные, на теле наблюдались множественные геморрагические элементы, кровоизлияния в местах инъекций. Отмечалось вздутие живота, перистальтика не выслушивалась, в связи с чем была проведена повторная ЭФГДС, которая не выявила признаков кровотечения. Ригидность затылочных мышц сохранялась. Проведенная спинномозговая пункция выявила большое количество эритроцитов в ликворе и не большое количество лейкоцитов (39 кл/мкл) и белка (2,01 г/л). Анурия (менее 50 мл в сутки).

Состояние больного прогрессивно ухудшалось. Кома 1. Геморрагические элементы на теле увеличились.

На 6-й день болезни присоединилось носовое кровотечение. Проведена тампонада полости носа, но кровотечение в последующие дни продолжалось. В связи с прогрессированием острого почечного повреждения, проведен сеанс гемодиализа.

На 7-й день болезни проведена трахеостомия, ИВЛ продолжалось через трахеостому.

На 11-й день болезни на УЗИ брюшной полости выявлено умеренное количество свободной гомогенной жидкости, в связи с чем была проведена диагностическая видеолапароскопия, санация и дренирование брюшной полости. В брюшной полости обнаружено умеренное количество 800 мл серозно-геморрагической жидкости.

На 13-й день болезни из операционной раны продолжало отходить кровянистое отделяемое, продолжалось носовое кровотечение, из трахеостомы появилось большое количество геморрагического отделяемого. Проведена фибробронхоскопия – выявлено бронхо-легочное кровотечение, на стенках трахеи и бронхов с обеих сторон сгустки крови, слизистая трахеи и бронхов кровоточит. Была проведена санация, лаваж 0,9% р-ром NaCl.

В последующие дни кровотечение из носа, легких, из операционной раны, из мест инъекции усилились.

На 17-й день болезни несмотря на проводимую интенсивную терапию, продолжающуюся ИВЛ, на фоне прогрессирования ОССН, нарастающих на фоне введения дофамина, прогрессирования ДВС, полиорганной недостаточности у больного зафиксирована остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия проводимые в течение 30 мин не дали эффекта. Биологическая смерть констатирована в 11 ч 30 мин. на 17-й день болезни, 16-й день пребывания в стационаре.

Клинический диагноз: ГЛПС, тяжелое течение, осложненной ОПП 3 степени. Гемодиализ. ДВС синдром 3-й стадии. СПОН (дыхательная, почечная, сердечная). Двухсторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение ДНЗст, ИВЛ. Субарахноидальное кровоизлияние. Кома 1 ст.

Патологоанатомический диагноз. ГЛПС. Геморрагический синдром. Легочное и трахеобронхальное кровотечение. Аспирация крови. Кровоизлияние в печени. Гипертоническая болезнь (толщина стенки левого желудочка –1,8 см), гемотрансфузии (около 17 литров).

Исследование циркулирующих популяций лейкоцитов

Проведен анализ популяции лейкоцитов, CD3+ CD4+ (CD4 Т-клетки), CD3+ CD8+ (CD8 Т-клетки), CD14+ (моноциты) и CD20+ (В-клетки) в крови пациента умершего от ГЛПС. Сыворотка была взята на 9-й день болезни. Для сравнения были проанализированы сыворотки 24 больных ГЛПС без летального исхода (Таблица 3.9). Популяции лейкоцитов существенно не отличались между летальным и не летальными случаями ГЛПС. Однако в случае со смертельным исходом было заметно более высокое количество Т-клеток и В-клеток и более низкое количество моноцитов, чем в случаях без летального исхода.

Таблица 3.9 – Циркулирующие популяции лейкоцитов при ГЛПС с летальным исходом и без летального исхода

Больные ГЛПС	CD3+ CD4+ (%)	CD3+ CD8+ (%)	CD14+ (%)	CD20+ (%)
Больной ГЛПС с летальным исходом	6	11	0,7	5,2
Больные ГЛПС без летального исхода (n = 24)	3,13 (3,78)	6,05 (4,12)	3,03 (1,66)	3,33 (1,57)

Исследование хантавирусных антител

Проведено исследование антитела IgM и IgG сыворотки к антигенам хантавирусов. Для сравнения были исследованы антитела у 24 больных ГЛПС без летального исхода.

Титр специфичных хантавирусных антител IgM и IgG составлял 1: 600 и 1: 400 соответственно, что свидетельствовало о недавнем воздействии хантавируса. Титр антител IgM и IgG у пациентов без летального исхода был выше и составил соответственно 1:2260 (947,8) и 1:5600 (2653,3).

Далее был проведен анализ эпитопов хантавирусных нуклеокапсидных антител.

Интересно, что сыворотка пациента с летальным исходом не обладала реактивностью с любым из вирусных нуклеокапсидных пептидов в отличие от сывороток больных ГЛПС без летальных исходов, которые реагировали с несколькими пептидами нуклеокапсидного белка PUUV.

Нейтрализующие антитела играют важную роль в защите от хантавирусной инфекции (Krüger D. H. et al., 2011). Поэтому мы попытались определить сывороточный уровень нейтрализующих PUUV антител у пациента с летальным исходом по сравнению с нефатальными случаями ГЛПС (Рисунок 3.7).

Титр нейтрализующих антител у больных ГЛПС без летального исхода варьировал от 100 до 320, однако титр нейтрализующих антител в фатальной ГЛПС составлял 20, что было намного ниже, чем в нефатальных случаях.

Очевидно, что у пациента с летальным исходом от ГЛПС имелся дефект гуморального ответа.

Сходные данные были представлены McNeil и соавт., продемонстрировавшие отсутствие специфических хантавирусных антител IgG во многих случаях фатального хантавирусного легочного синдрома (HPS), в то время как во всех нефатальных случаях обнаруживался уровень антител (MacNeil A.; et al. 2010).

В другом сообщении было показано, что низкие PUUV-антитела связаны с тяжелыми формами инфекции (Pettersson L. et al., 2014).

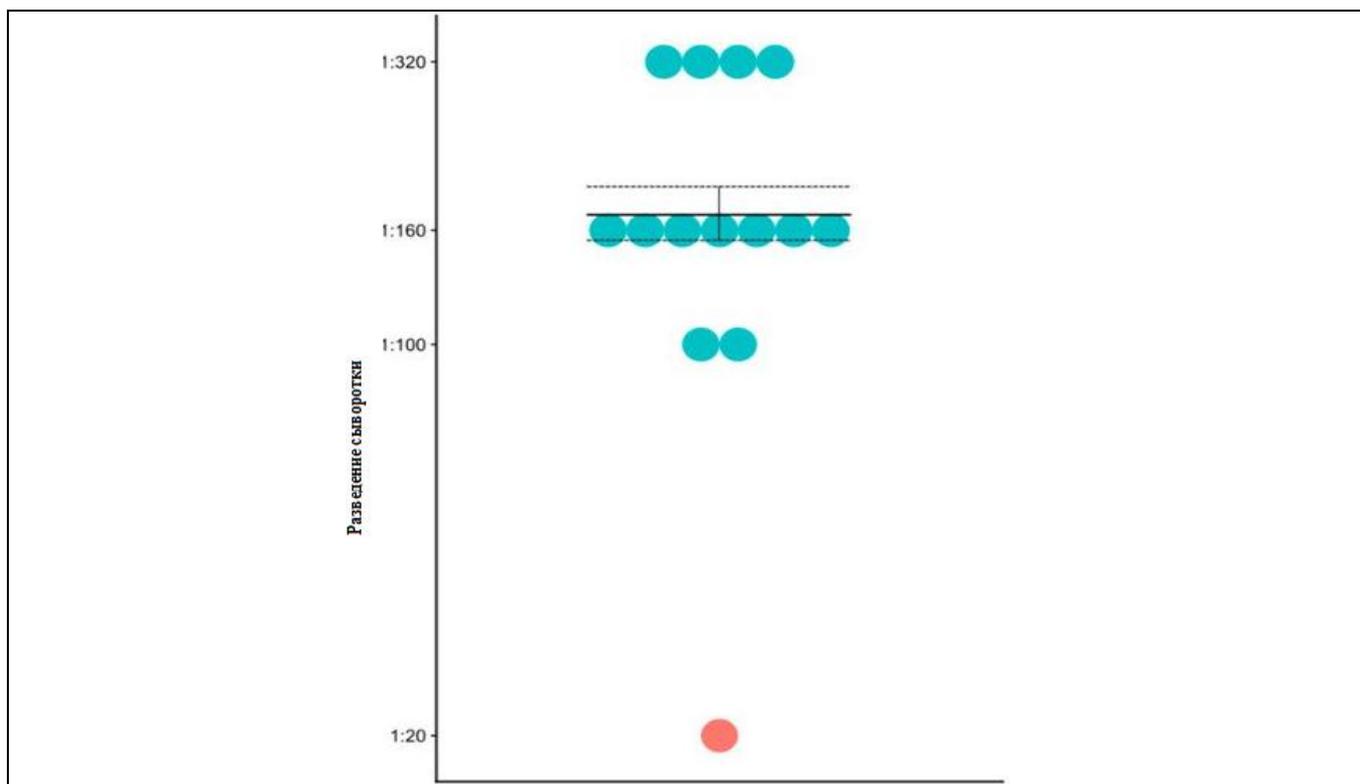


Рисунок 3.7 – PUUV-нейтрализующие антитела у больного ГЛПС с летальным исходом (красный) и у больных без летального исхода (синий)

Определение вирусной РНК

В образце крови умершего больного был обнаружен штамм PUUV (Рисунок 3.8). Филогенетический анализ показал, что этот PUUV был тесно связан со штаммами, выделенными из Финляндии (линия «Финляндия»).

Примечания: последовательность летального случая отмечена синим ромбом; красный – линия «Россия»; синий – линия «Финляндия».

Интересно, что PUUV выделенный от умершего больного был идентифицирован как генетическая линия «Финляндия», которая была обнаружена у пациентов с более легким течением заболевания ГЛПС в Республике Татарстан. Поэтому мы предполагаем, что летальный исход в этом случае HFRS может быть связан с реакцией хозяев на инфекцию, а не с вирусным штаммом.

Иммуногистохимический и иммунофлуоресцентный анализ

Посмертные образцы ткани легких, почек, мозга, селезенки, печени, сердца и кишечника были собраны и использованы для гистологического и иммуногистохимического анализа. Наиболее значительные изменения в тканевых структурах были обнаружены в легких (Рисунок 3.9) и почках (Рисунок 3.10).

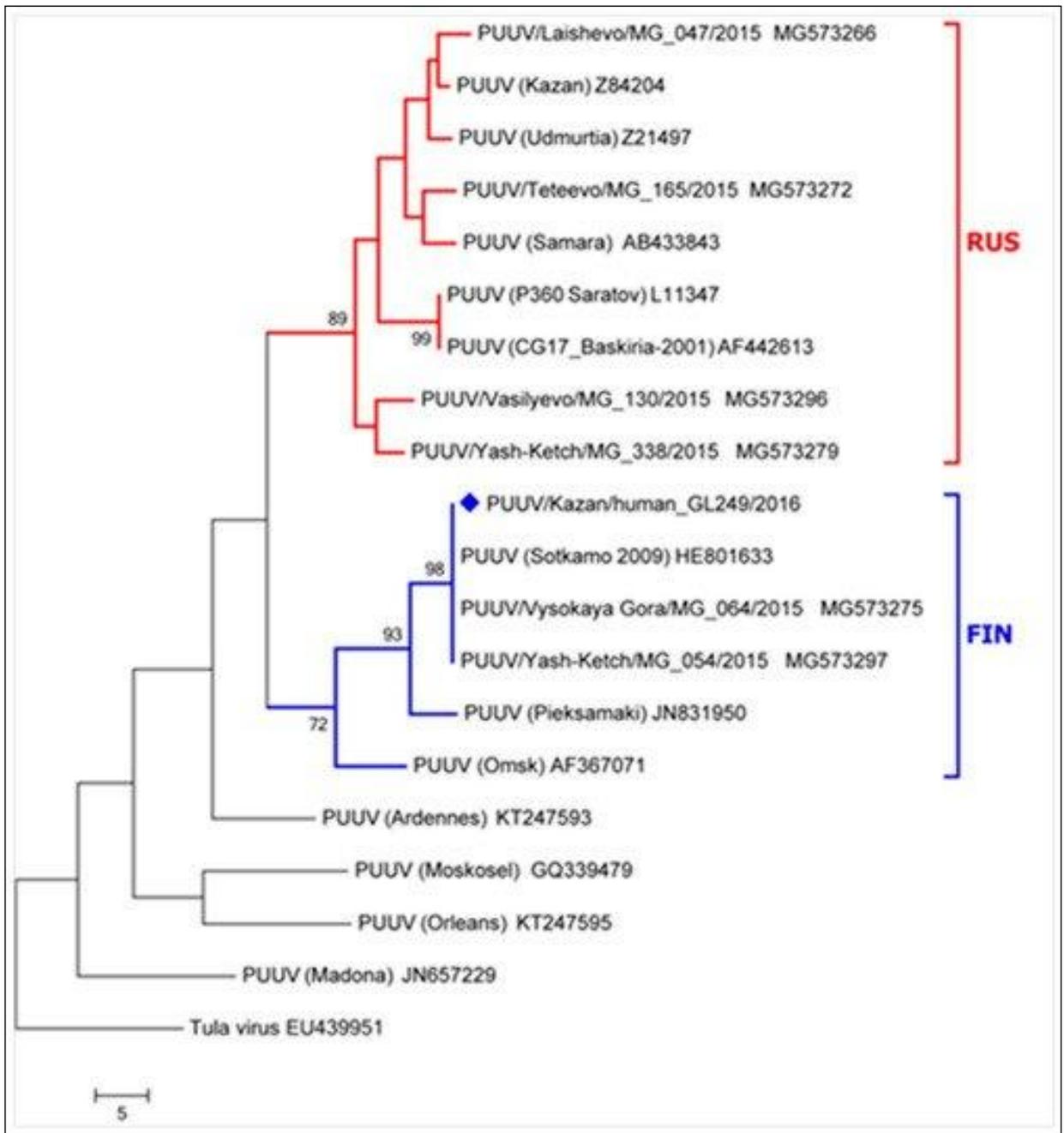
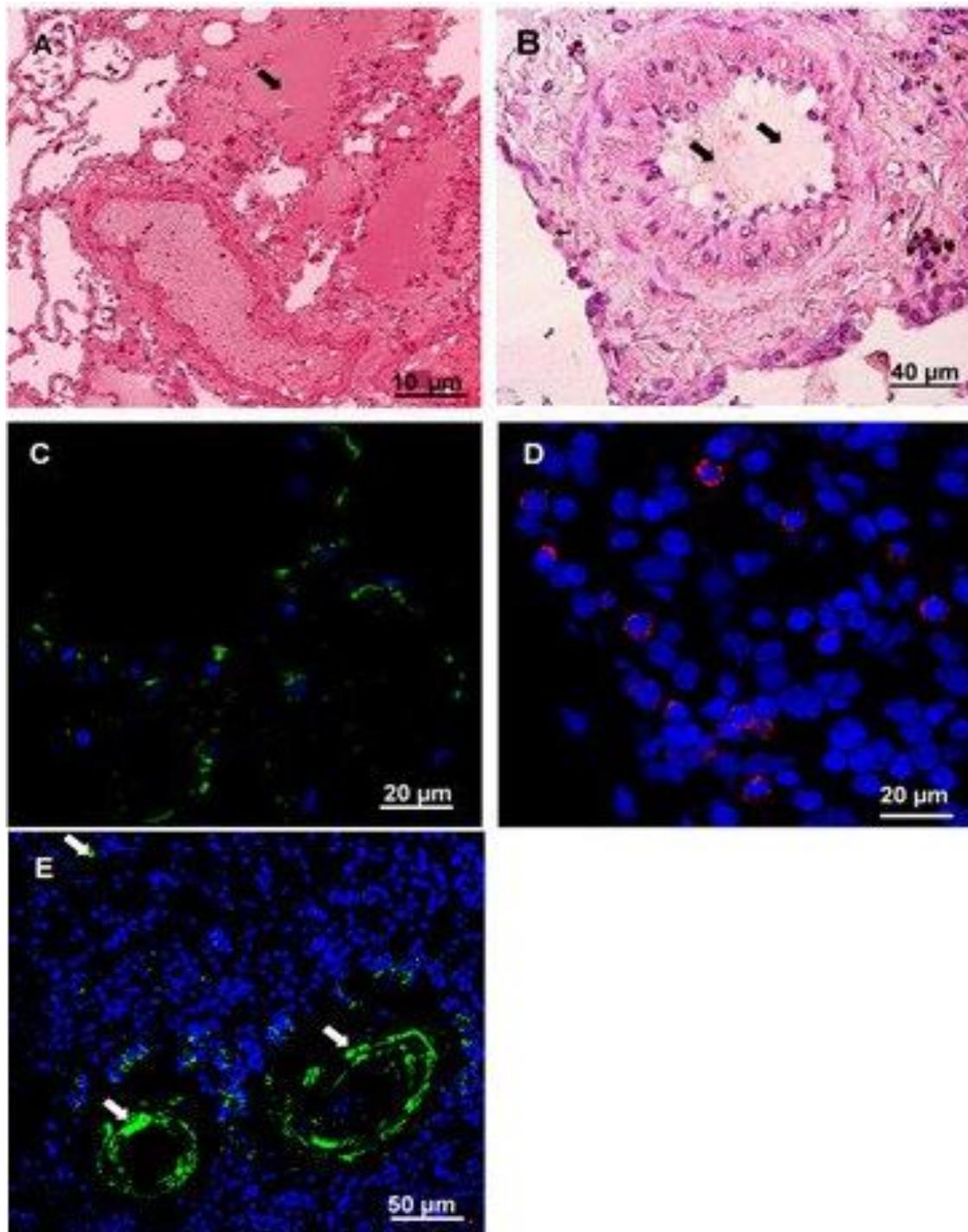


Рисунок 3.8 – Филогенетический анализ РНК PUUV выделенного из крови больного умершего от ГЛПС

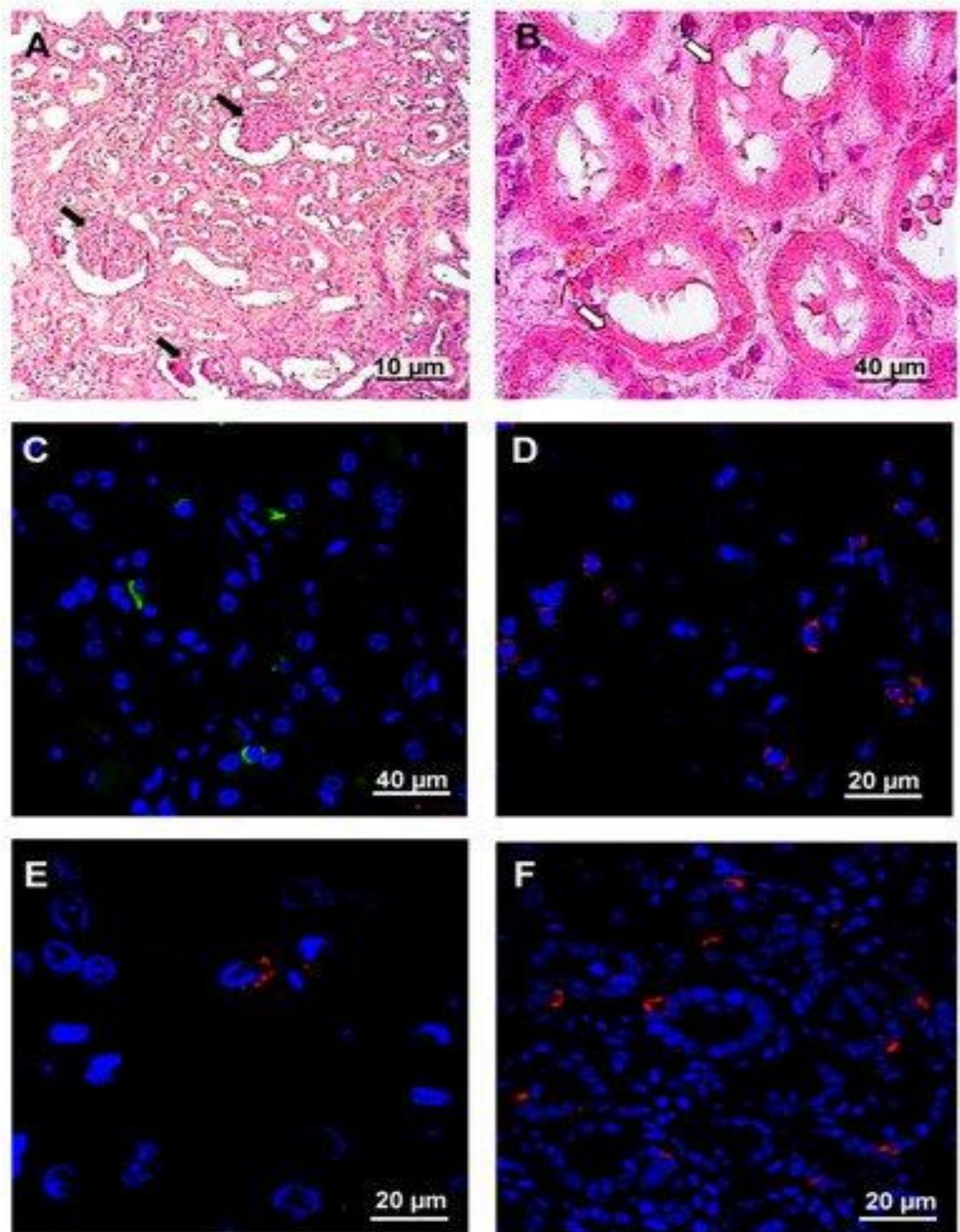
Структуры легких были серьезно повреждены, было обнаружено разрушение альвеол (Рисунок 3.9А). В альвеолах и утолщенных стенках альвеол обнаружен экссудат. В кровеносных сосудах гемостаз. Внутри бронхиол были обнаружены кровь и слизь (Рисунок 3.9В). Эти данные согласуются с диагнозом пневмонии, подтвержденный результатами спиральной компьютерной томографии. Иммунофлуоресцентный анализ продемонстрировал антигены хантавируса в легких

(Рисунок 3.9В). Обнаружена умеренная инфильтрация лейкоцитов, содержащая лимфоциты CD4+ и CD20+ (Рисунок 3.9D и 3.9E).



Примечание. А и В. Стрелки указывают на экссудат в альвеоле легкого и бронхиоле. С. Ханта-вирусный нуклеокапсидный белок. D. CD4+ лейкоциты. E. CD20+ лейкоциты. Белые стрелки показывают позитивные CD20 + инфильтрирующие лейкоциты

Рисунок 3.9 – Гистохимический и иммунофлуоресцентный анализ ткани легкого больного, умершего от ГЛПС



Примечание. А и В. Стрелки на рисунке показывают изменения в структуре почек. Белые стрелки – почечные клубочки с морщинистым эпителием. Черными стрелками отмечен плазморефис почки. С. Хантавирусный нуклеокапсидный белок. D. CD4+ лейкоциты. E. CD8+ лейкоциты. F. Кластерин

Рисунок 3.10 – Гистохимический и иммунофлуоресцентный анализ тканей почек больного, умершего от ГЛПС

В почечной ткани было обнаружено повреждение клубочков и канальцев (Рисунок 3.10А и 3.10В). Клубочки почек были сжаты, что можно объяснить

предшествующей историей длительной гипертонии (Рисунок 3.10А). Трубоччатые эпителиальные клетки были сплющены в результате плазморексиса (Рисунок 3.10В). В некоторых клетках определялся кариорексис. Хантавирусные антигены были обнаружены в трубоччатых эпителиальных клетках (Рисунок 3.10С). Инфильтрация лимфоцитов CD4+, CD8+ и CD20+ была обнаружена в почечной ткани (Рисунок 3.10D, 3.10E и 3.10F). Кроме того, на базальной стороне трубоччатых эпителиальных клеток была выявлена экспрессия кластерина (Рисунок 3.10F).

Иммунофлуоресцентный анализ показал, что инфильтрирующими лейкоцитами были CD4+, CD8+ и CD20+, что позволяет предположить, что лимфоциты (Т-хелперы, цитотоксические Т-клетки (CTL) и В-клетки) в основном мигрируют через эндотелий.

РНК PUUV была обнаружена в циркулирующих лейкоцитах CD8+ и CD14+ с использованием КПЦР. Напротив, вирусный геном не был обнаружен в лимфоцитах CD4+ и CD20+ (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Обнаружение РНК PUUV в различных популяциях лейкоцитов

Популяции лейкоцитов	Кратность изменения, $p < 0,05$
CD4+	0,94 (0,02)
CD8+	28,98 (0,02)
CD8+	25,11 (2,0)
CD20+	0,86 (0,11)

Мы предполагаем, что различия в гуморальном иммунном ответе пациента на вирус могут быть фактором, способствующим летальному исходу ГЛПС. О различиях в распознавании эпитопов антителами пациентов с различными исходами заболевания регулярно сообщается (Весquart P. et al., 2014; Olagoke O. et al., 2018; Song P. et al., 2018). Предполагается, что изменения в распознавании эпитопов могут привести к неспособности антител вмешиваться в репликацию вируса (Весquart P. et al., 2014). В настоящем случае изменения в распознавании эпитопов были связаны с низким титром нейтрализующих антител, что могло способствовать развитию летального исхода.

Глава 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

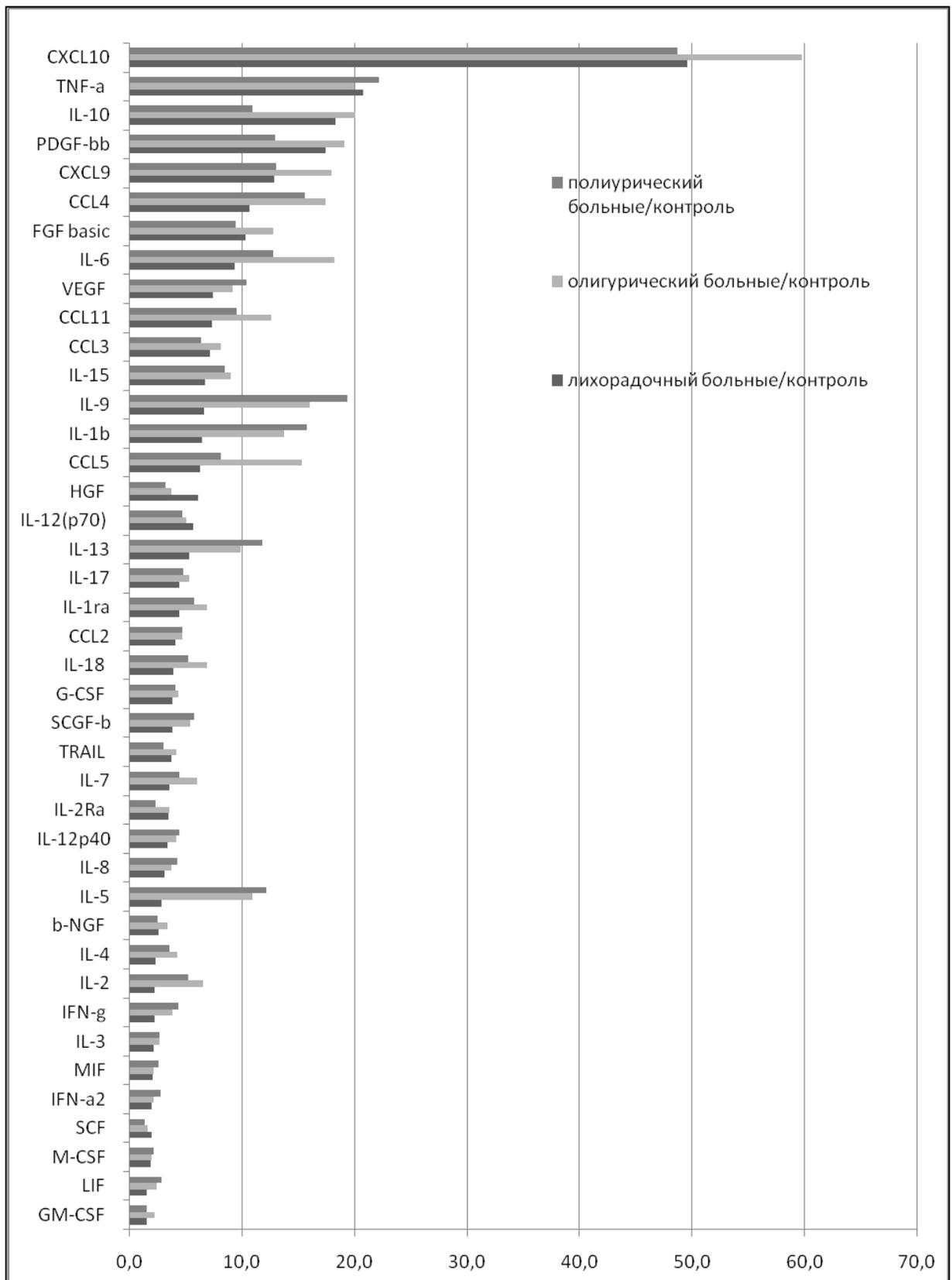
4.1. Характеристика цитокинового статуса у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

Известно, что важную роль в патогенезе ГЛПС, особенно на ранних стадиях инфекционного процесса принадлежит цитокинам, выполняющим как защитную функцию, так и патологическую.

Проведено динамическое исследование количественных показателей 48 цитокинов в динамике инфекционного процесса.

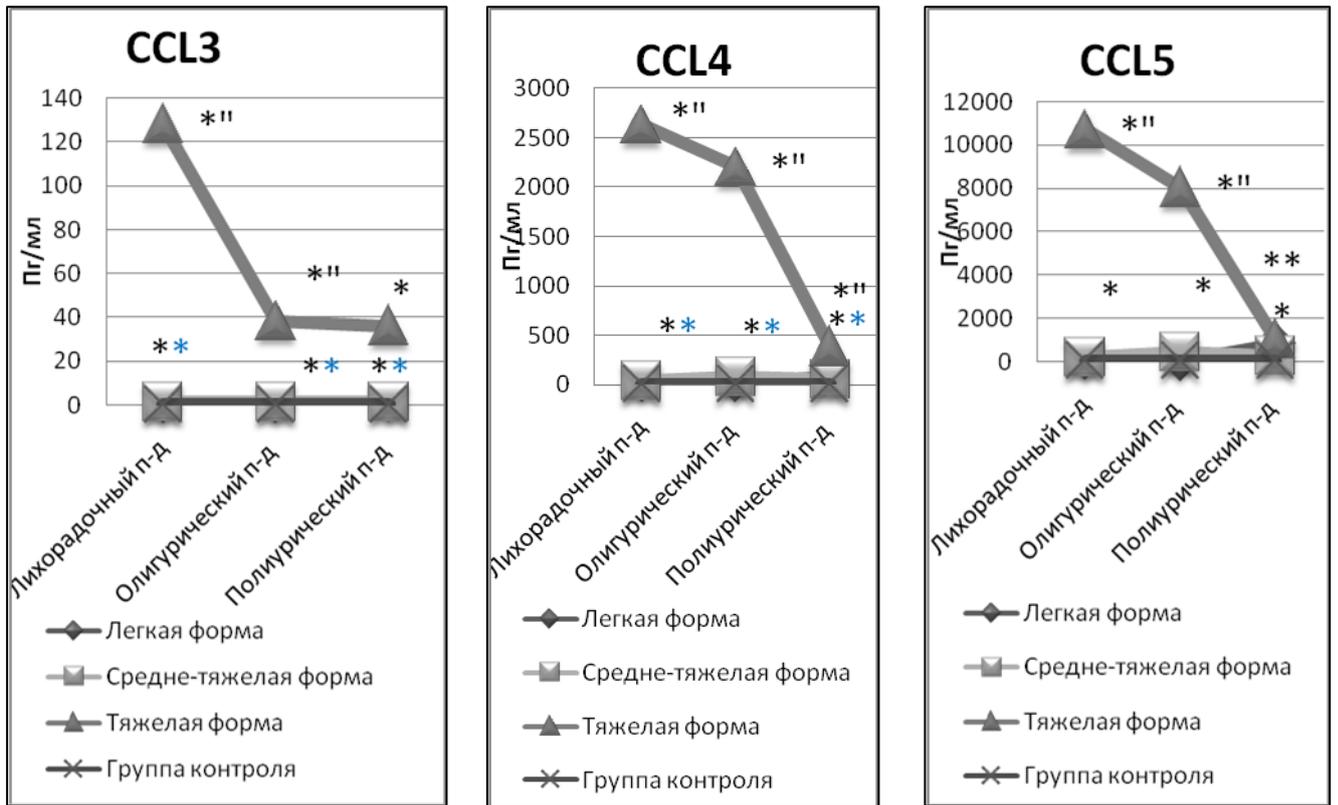
«Для определения сывороточных цитокинов/хемокинов в крови больных ГЛПС и здоровых доноров был использован метод мультиплексного анализа на основе технологии xMAP Luminex. Количественное определение уровня цитокинов/хемокинов оценивали методом проточной флуориметрии на мультиплексном анализаторе Biorplex®200™ (Bio-Rad) в соответствии с инструкцией фирмы производителя (Bio-Rad)» (Хайбуллина С. Ф., 2015). В исследовании участвовали 233 пациента с диагнозом ГЛПС, из них 100 человек легкой формой, 102 человек среднетяжелой формой и 31 человек тяжелой формой. У пациентов трижды исследовали уровни цитокинов в лихорадочном периоде с 1-го по 7-й день болезни, в олигурическом с 8-го по 14-й день болезни и в период полиурии с 15-го по 24-й день болезни. В группу обследуемых больных вошли 155 мужчин, 67 женщины. Группу контроля составили 56 практически здоровых человека – добровольных доноров (37 мужчин и 19 женщин), в возрасте от 18 до 54 лет, в анамнезе у которых не было указаний на перенесенный ГЛПС. Статистически значимых различий по возрасту и полу в обследуемых группах не было выявлено.

Хотя подавляющее большинство исследуемых цитокинов были повышены на протяжении всего заболевания, максимальные уровни наблюдались в лихорадочный и олигурический периоды (Таблицы 4.1–4.4, Рисунки 4.1, 4.2). IL-16, CXCL1, CXCL12, TNF-b, CCL7 сохранялись в пределах значений контрольной группы. Тогда как IL-1a и CCL27 были значительно снижены по сравнению с контрольной группой (Рисунок 4.2).



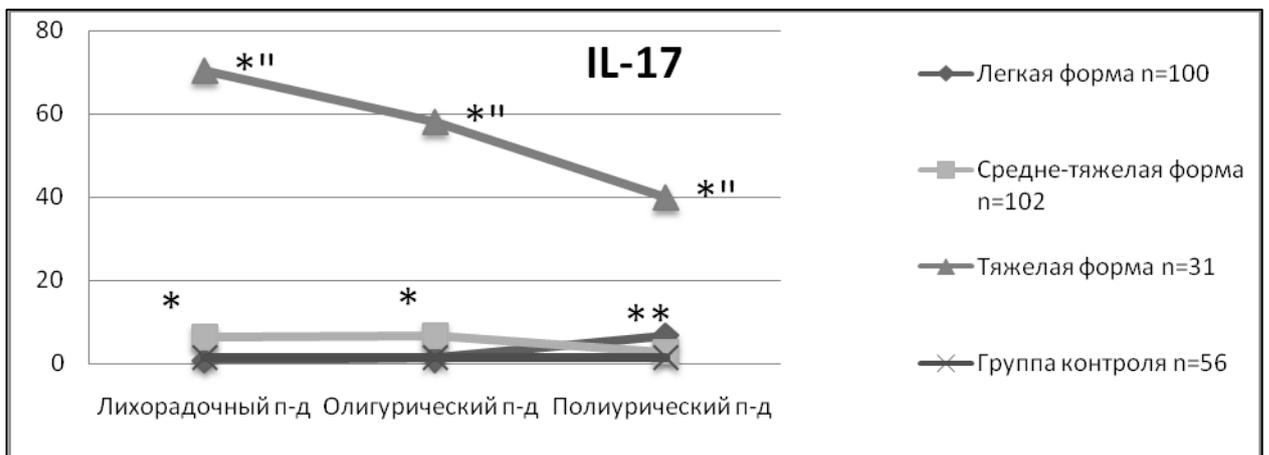
Примечание: данные получены путем деления среднего уровня цитокина в группе больных ГЛПС на средний уровень в контрольной группе

Рисунок 4.1 – Сравнение уровня цитокинов с контролем в зависимости от периода заболевания



Примечания: * – сравнение с контрольной группой $p < 0,05$; " – сравнение между легкой и тяжелой формами ГЛПС $p < 0,05$

Рисунок 4.2 – Уровень CCL3, CCL4, CCL5 у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания



Примечания: * – сравнение с контрольной группой $p < 0,05$; " – сравнение между легкой и тяжелой формами ГЛПС $p < 0,05$

Рисунок 4.3 – Уровень CCL3, CCL4, CCL5 у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания

Значительное повышение – более чем в 10 раз по сравнению с контролем показали TNF-а, хемокины CXCL10, CXCL9, CCL4, CCL3, CCL5, CCL11, интер-

лейкины IL-1b, IL-6, IL-10 IL-15, IL-9, факторы роста PDGF-bb, FGF basic, VEGF, HGF (Рисунок 4.2).

Максимально высоко повышались уровни хемокинов, прежде всего CXCL10 в лихорадочном 1616,4 [287,2–6178,5] пг/мл, олигурическом – 1947,2 [476,4–6416,0] пг/мл, полиурическом – 1587,9 [444,0–4504,5] пг/мл периодах по сравнению с контролем 32,6 [16,1–60,7] пг/мл ($p < 0,0001$) и CXCL9 в лихорадочном 828,7 [357,4–1693,9] пг/мл, олигурическом 1086,9 [224,5–2623,0] пг/мл, полиурическом 984,0 [308,1–2558,2] пг/мл периодах в сравнении с контролем 75,7 [28,0–180,8] пг/мл ($p < 0,0001$) (Таблица 4.1, Рисунок 4.1). Известно, что CXCL10, CXCL9 играют важную роль в привлечении мононуклеарных клеток и гранулоцитов, способствуют миграции активированные Т- и НК-клеток, тем самым поддерживая воспаление (Qian C. et al., 2007; Gorbachev A. V. et al., 2007). Повышенный уровень CXCL10, CXCL9 может быть связан с лимфоцитарной инфильтрацией в очагах воспаления.

TNF-а у больных ГЛПС был повышен более чем в 20 раз начиная с лихорадочного (18,0 [2,8–30,6] пг/мл) и сохранялся повышенным в олигурическом (17,5 [6,1–37,4] пг/мл) и полиурическом (19,3 [13,6–32,1] пг/мл) периодах по сравнению с контролем (0,8 [0,3–6,4] пг/мл, $p < 0,0001$) (Таблица 4.1, Рисунок 4.1).

TNF-а – многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами, способствует повышению проницаемости эндотелия, накоплению нейтрофилов и макрофагов в тканях, усилению прокоагулянтных и ослаблению антикоагулянтных свойств эндотелия. (Насонов Е. Л., 2000; Kallioliias G. D, Ivashkiv L. V. et al., 2016; Воронина Е. В. и др., 2018). Одновременно с повышением TNF-а повышался IL-1b, что согласуется с данными других исследователей (Saperstein S. et al., 2009). IL-1b максимально повышался в олигурическом периоде (67,4 [35,0–188,0] пг/мл) и сохранялся повышенным в полиурическом (63,6 [29,5–147,4] пг/мл) по сравнению с контролем (11,2 [1,7–52,4] пг/мл, $p < 0,0001$). IL-1b, также известный как лейкоцитарный пироген, представляет собой мощный провоспалительный цитокин, который имеет решающее значение для защитных реакций на инфекцию (Dinarello C. A. et al., 1996). Более чем в

10 раз у больных ГЛПС на протяжении всего заболевания был повышен IL-6 (24,50 [5,8–60,2] пг/мл, 29,2 [9,7–53,3] пг/мл, 19,3 [5,9–35,6] пг/мл соответственно) по сравнению с контролем (1,5 [0,8–2,8] пг/мл, $p < 0,0001$) (Таблица 4.1, Рисунок 4.1). IL-6 – мультифункциональный цитокин, координирующий иммунный и острофазовый воспалительный ответы, а также гемопоэз. Продуцируется Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, а так же клетками, не имеющими прямого отношения к иммунной системе, в том числе, эндотелиальными клетками (Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T., 2014). «При воспалении последовательно секретируются такие цитокины, как TNF α , IL-1, IL-6» (Hesse D. G. et al., 1988; van Deventer S. J. et al., 1990). В дальнейшем IL-6 начинает угнетать секрецию TNF α и IL-1, «повышать продукцию печенью воспалительных острофазных белков» (Heinrich P. C. et al., 1990) и «активировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса» (Lyson K., McCann S. M., 1991). IL-6 может использоваться в качестве воспалительного маркера тяжелой инфекции COVID-19 с плохим прогнозом (Liu T. et al., 2020; Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T., 2014).

Факторы роста FGF-b, VEGF, PDGF-bb были повышены более чем в 10 раз начиная с лихорадочного периода (8,8 [1,4–37,0] пг/мл, 53,5 (13,8–246,0) пг/мл, 1346,6 [137,8–5262,0] пг/мл соответственно) по сравнению с контролем (0,6 [0,5–1,2] пг/мл, 7,1 [2,2–22,0] пг/мл, 77,3 [39,2–171,1] пг/мл соответственно, $p < 0,0001$) и сохранялись повышенными в олигурическом и полиурическом периодах (Таблица 4.1, Рисунок 4.1). Эти факторы играют важную роль в ангиогенезе. VEGF является провоспалительным цитокином, стимулирует активность макрофагов и эндотелиальных клеток, повышает проницаемость сосудов и способствует проникновению белков плазмы крови в межклеточное пространство, что вызывает протеолиз внеклеточного матрикса (Тепляков А. Т. и др., 2017). Известно, что гиперхолестеринемия резко увеличивает экспрессию PDGF-A и PDGF-B в циркулирующих моноклеарных клетках (Mondy et al., 1997). При ГЛПС мы наблюдаем повышенный уровень холестерина, что вероятно является одним из факторов повышающим выработку PDGF

более чем в 10 раз. Высокая активность факторов роста FGF-b, VEGF, PDGF-bb может быть признаком эндотелиальной дисфункции.

CCL3, CCL4, CCL5 – повышались также более чем в 8–10 раз по сравнению с контролем на протяжении всего заболевания (Таблица 4.1, Рисунок 4.1). CCL3, CCL4, CCL5 – принадлежат к семейству хемокинов CC. Представляют собой воспалительные хемокины, продуцируемые клетками во время инфекции или воспаления. В целом, CCL3, CCL4, CCL5, играют ключевую роль в ответе лимфоцитов. Например, CCL4 избирательно привлекает активированный CD4+

T-клетки (хелперы), CCL3 преимущественно привлекают активированные CD8+ T-клетки (цитотоксические) (Taub D.D. et al., 1993). CCL5 также индуцирует активацию и пролиферацию естественных клеток-киллеров (Soria G., Ben-Baruch A., 2008). Активность CCL3, CCL4, CCL5 опосредуется через его связывание с рецептором CCR5 (Ahmed S. et al., 2014).

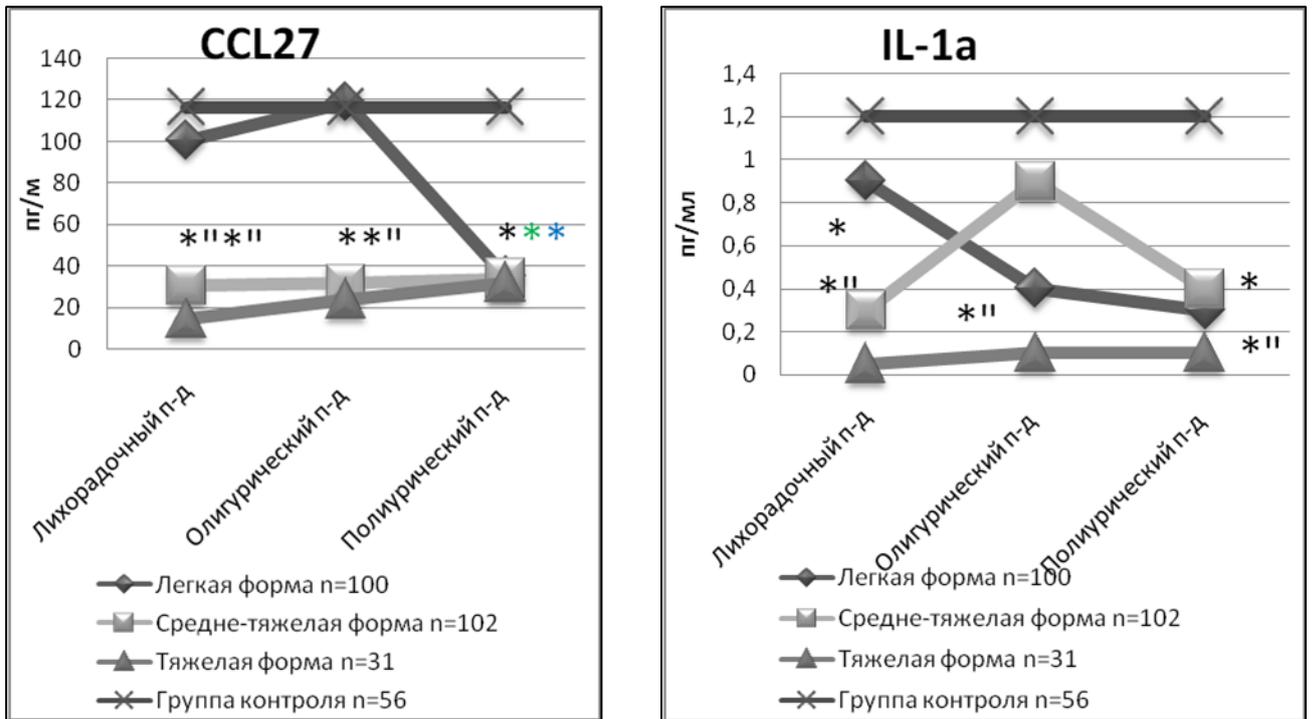
Особый интерес представляли результаты изучения Th2 иммунного ответа у больных ГЛПС. Так, более чем в 10 раз повышался уровень хемокина CCL11, интерлейкинов IL-4, IL-5, IL-13, IL-9 (Таблица 4.1, Рисунок 4.1). Важно, что уровень этих цитокинов максимально повышался не в лихорадочный, а в олигурический и полигурический периоды. Повышался более чем в 4 раза уровень хемокина CCL2, регулирующего миграцию и инфильтрацию моноцитов, T-лимфоцитов памяти и естественных киллеров (NK). Одновременно CCL2 действует как мощный фактор поляризации клеток Th0 направлении Th2 фенотипа (Gu L. et al., 2000).

Уровень IL-15 повышался более чем в 8 раз начиная с лихорадочного и сохранялись высокими в олигурическом и полиурическом периодах (35,1 [1,7–55,0] пг/мл, 32,3 [15,0–63,0] пг/мл, 32,3 [15,0–63,0] пг/мл по сравнению с контролем (3,1 [1,4–5,6] пг/мл, $p < 0,0001$), что указывает на активацию и пролиферацию T-клеток и NK. IL-15 секретируется мононуклеарными фагоцитами (и некоторыми другими клетками) после заражения вирусами (Grabstein K. H. et al., 1994), индуцирует пролиферацию естественных киллеров (NK), подавляет апоптоз T-лимфоцитов (Malamut G. et al., 2010) (Таблица 4.1, Рисунок 4.1).

Одновременно повышался уровень и противовоспалительных цитокинов. В частности уровень IL-10 был повышен более чем в 10 раз начиная с лихорадочного и сохраняясь повышенным в полиурическом периодах (27,2 [5,9–52,5] пг/мл, 38,0 [8,9–82,0] пг/мл, 16,2 [8,8–79,5] пг/мл соответственно) по сравнению с контролем (1,5 [0,8–4,9] пг/мл, $p < 0,0001$) (Таблица 4.1, Рисунок 4.1). Повышенный уровень противовоспалительного цитокина IL-10 у больных ГЛПС, вероятно, свидетельствует о необходимости снижать выработку провоспалительных цитокинов. Вместе с тем, возможно, что вирусы активно вызывают повышенную выработку IL-10 для создания более благоприятной среды для репликации и снижения активного противовирусного влияния провоспалительных цитокинов. Это подтверждает ряд исследований, в которых показано, что ряд патогенов, например, *Toxoplasma gondii*, избирательно активируют IL-10 в ходе инфекции, предположительно для создания более благоприятной микросреды (Othieno S. et al., 1999; Hunter C. A. et al., 1997).

Два цитокина CCL27 и IL-1a показали статистически значимый низкий уровень по сравнению с контрольной группой (Таблица 4.1). Уровень CCL27 был снижен во все периоды болезни (28,9 [12,2–115,5] пг/мл, 28,9 [12,2–115,5] пг/мл, 32,2 [16,8–52,4] пг/мл) по сравнению с контролем (116,4 [61,3–161,4] пг/мл, $p = 0,005$).

Активация CCL27 в первую очередь связана с патогенезом атопического дерматита (Reiss Y. et al., 2001), однако вполне вероятно, что его роль не ограничивается исключительно воспалением кожи. Например, повышенные уровни CCL27 наблюдалась при рассеянном склерозе (Khaiboullina S. F. et al., 2015). CCL27 действует как хемоаттрактант для антиген-специфических Т-лимфоцитов (Homey V. et al., 2000). Показано, что IFN γ мог участвовать в подавлении экспрессии CCL27 (Karakawa M. et al. 2014). Возможно, повышенный уровень IFN-g наблюдаемый при ГЛПС может подавлять активацию CCL27. Возможно также, что снижение CCL27 при ГЛПС связано с отсутствием необходимости формировать длительно существующие лимфоцитарные инфильтраты, характерные для очагов хронического воспаления, т.к. данная инфекция носит острый характер.



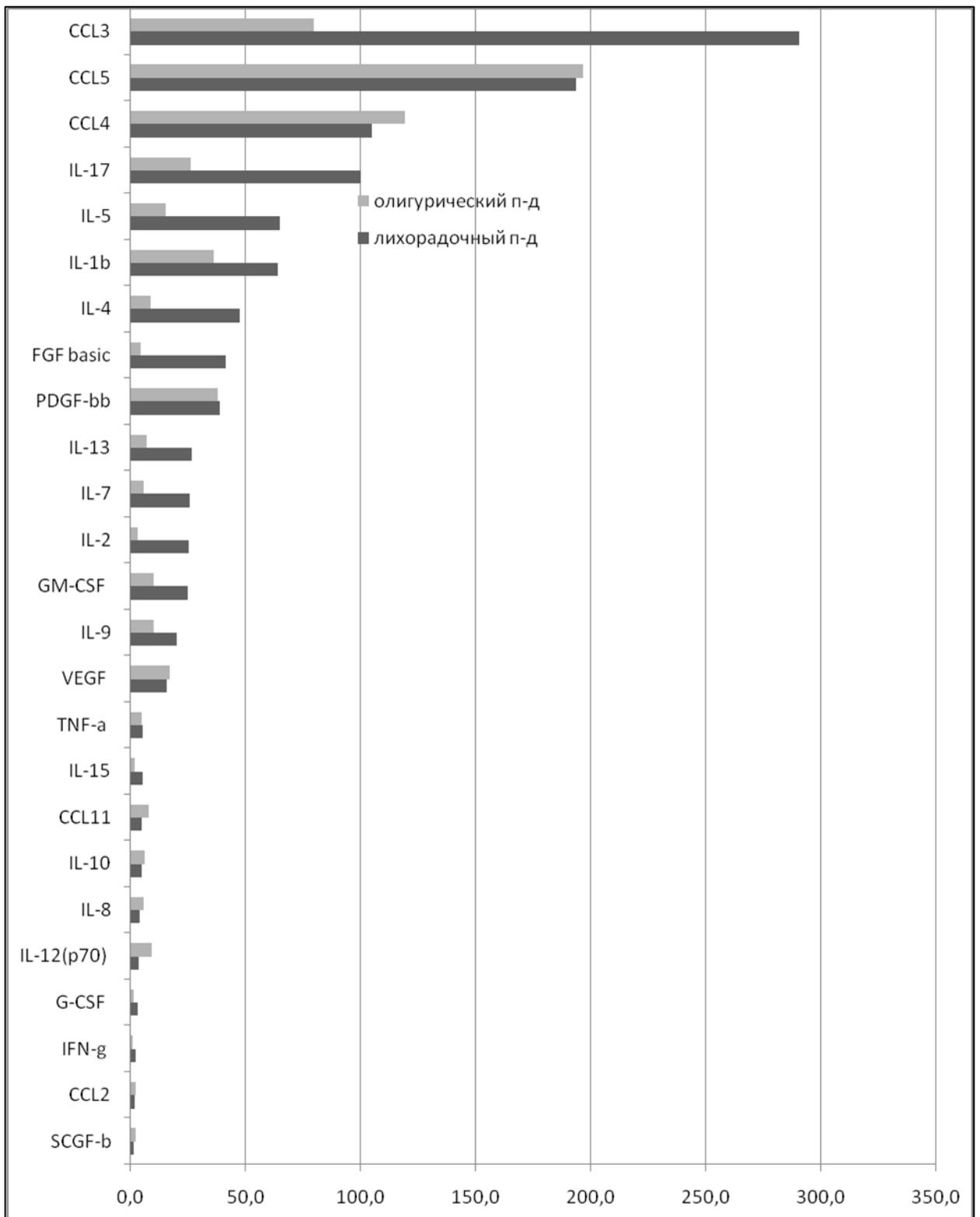
Примечание: * – сравнение с контрольной группой $p < 0,05$; " – сравнение между легкой и тяжелой формами ГЛПС $p < 0,05$.

Рисунок 4.4 – Уровни CCL27 и IL-1a у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания

IL-1 α был снижен на протяжении всего заболевания (0,2 [0,1–0,4] пг/мл, 0,3 [0,0–1,3] пг/мл, 0,3 [0,1–0,7] пг/мл соответственно) по сравнению с контролем (1,2 [0,6–1,7] пг/мл, $p < 0,0001$). IL-1 α – медиатор местных защитных реакций, является эпидермальным цитокином. Было показано, что IL-10 подавляет синтез IL-1 α (Moore K.W. et al., 1993). Вероятно выраженная активация IL-10, которая выявляется при хантавирусной инфекции способствует подавлению IL-1 α .

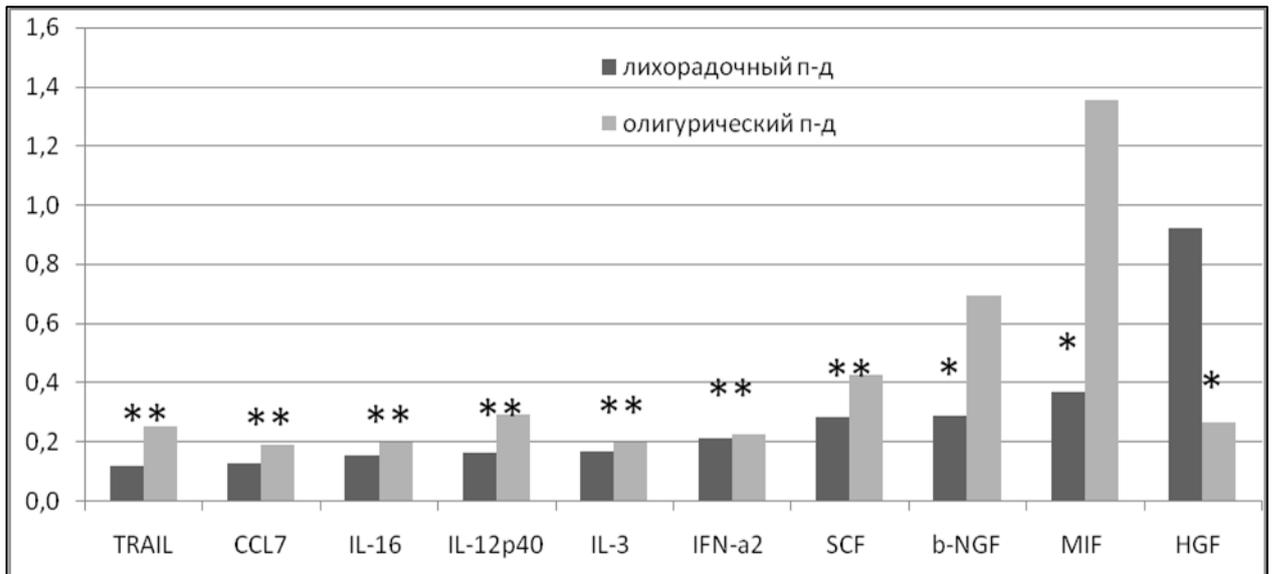
Проведенные исследования показали, что при тяжелой форме ГЛПС хемокины CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, интерлейкины IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, факторы роста PDGF-bb, FGF basic, VEGF, GM-CSF, G-CSF, цитокины TNF-a, IFN-g статистически значимо повышались в сравнении с легкой и среднетяжелой формами как в лихорадочном, так и в олигурическом периодах (Таблицы 4.5–4.8, Рисунок 4.5).

В то время как при легкой форме ГЛПС повышались уровни других цитокинов TRAIL, IFN-a2, MIF, интерлейкинов IL-3, IL-12 (p40), IL-16, хемокинов CCL7, ростовых факторов SCF, b-NGF, HGF по сравнению с тяжелой (Таблицы 4.5–4.8, Рисунок 4.6).



Примечание: данные получены путем деления среднего уровня цитокина в группе с тяжелым течением на средний уровень цитокина в группе с легким течением. На диаграмме показаны цитокины, чей уровень был выше при тяжелом течении ГЛПС по сравнению с легким

Рисунок 4.5 – Кратность отличия уровней цитокинов в группах с тяжелым и легким течением ГЛПС в лихорадочном и олигурическом периодах



Примечание: данные получены путем деления среднего уровня цитокина в группе с тяжелым течением на средний уровень цитокина в группе с легким течением. На диаграмме показаны цитокины, чей уровень был выше при легком течении ГЛПС по сравнению с тяжелым; * – $p < 0,05$ при сравнении между легким и тяжелым течением ГЛПС

Рисунок 4.6 – Кратность отличия уровней цитокинов в группе с легким течением ГЛПС в лихорадочном и олигурическом периодах

Уровни цитокинов LIF, TNF-b, рецептора IL-1ra, интерлейкинов IL-2Ra, IL-6, IL-18, хемокинов CXCL1, CXCL9, CXCL10, CXCL12, ростовых факторов M-CSF, SCGF-b не отличались в сравниваемых группах. В период полиурии уровни цитокинов при различных формах тяжести не отличались друг от друга (Таблицы 4.5–4.8).

В лихорадочном периоде наиболее высокая разница – более чем 100 раз была выявлена в уровне хемокинов CCL3, CCL4, CCL5 (Таблица 4.6, Рисунок 4.2, 4.5). В олигурическом периоде уровни этих хемокинов несколько снижались, но продолжали сохраняться значительно высокими в сравнении с легкой и средне-тяжелой формами ГЛПС.

Обращает внимание разница в степени повышения CCL3, CCL4, CCL5, составляющая для CCL3 – два порядка (128,0 [61,0–168,2] пг/мл – при тяжелом, 0,4 [0,2–0,7] пг/мл – при легком), для CCL4 – три порядка (2629,2 [1604,2–4133,7] пг/мл – при тяжелом, 25,1 [10,7–51,6] пг/мл – при легком), для CCL5 – четыре порядка (10697,5 [7259,5–11832,5] пг/мл – при тяжелом, 55,2 [26,7–139,7] пг/мл – при лег-

ком), что указывает на ССL4 и ССL5 как на наиболее надежные потенциальные маркеры тяжелого течения ГЛПС, особенно в начальный период заболевания.

Уровень ИL-17 у больных тяжелой формой в 100 раз превышал показатели при легком течении и в 19 раз при среднетяжелом течении заболевания в лихорадочном периоде (0,7 [0,4–1,3] пг/мл, 6,4 [0,8–63,0] пг/мл, 70,5 [60,5–85,0] пг/мл соответственно). При этом его уровень сохранялся высоким в олигурическом и полиурическом периодах. Напротив, при легком течении ГЛПС уровень ИL-17 в лихорадочном и олигурическом периодах сохранялся на уровне контроля и лишь в полиурическом периоде повышался (Таблица 4.5, Рисунки 4.4, 4.5).

Известно, что ИL-17 может участвовать в иммунных ответах при вирусных инфекциях (Yao Z. et al., 1997; Onishi R. M., Gaffen S. L., 2010). В определенных условиях активация ИL-17 может носить патологический характер, внося свой вклад в «цитокиновый шторм» (Onishi R. M., Gaffen S. L., 2010). Таким образом, ИL-17 стимулируя выработку других провоспалительных цитокинов и хемокинов участвует в «цитокиновом шторме» приводя к более тяжелому течению заболевания.

Уровни ИL-4, ИL-5 и ИL-13 у больных тяжелым течением ГЛПС в 20 раз превышали уровни при легком течении заболевания (Таблица 4.5, Рисунок 4.5). ИL-4, ИL-5 и ИL-13 представляет собой цитокины Т-хелпера типа 2 (Th2). Обычно они были связаны с аллергией и аллергическим заболеванием дыхательных путей (Glisinski K. M. et al. 2020). Однако было показано, что цитокины Th2 нарушали индуцированную RV-16 продукцию интерферона, увеличивали репликацию риновирусов (Contoli M. et al., 2015).

Эти данные предполагают, что Th2-состояния повышают восприимчивость к инфекциям. Таким образом, повышенный уровень ИL-4, ИL-5 и ИL-13 свидетельствует об активации Th2 иммунного ответа и снижению противовирусной резистентности, что проявляется более тяжелой формой течения ГЛПС.

ИL-2 более чем в 20 раз был повышен у больных тяжелой формой ГЛПС по сравнению с легкой и среднетяжелой формой в лихорадочном и олигурическом периоде и сохранялся высоким в полиурическом периоде (Таблица 4.5, Рисунки

4.5, 4.6). В то же время, при легком и среднетяжелом течении заболевания в лихорадочном периоде уровень IL-2 сохранялся на уровне контроля и повышался в олигурическом и полиурическом периодах.

Уровень IL-2 у мужчин повышался в олигурическом и полиурическом периодах, тогда как у женщин он не отличался от уровня контроля. IL-2 – провоспалительный цитокин, один из ключевых цитокинов, оказывающих плеiotропное действие на иммунную систему. Он продуцируется преимущественно антиген-активированными CD4 Т-клетками, но также может продуцироваться CD8-клетками, естественными киллерами и активированными дендритными клетками (Paliard X. et al., 1988; Leonard W. J., 2001; Yui M. A. et al., 2004).

IL-2 является важным фактором для поддержания CD4 регуляторных Т-клеток и играет решающую роль в дифференцировке CD4 Т-клеток. Он может способствовать цитотоксичности CD8 Т-клеток и NK-клеток и модулировать программы дифференцировки Т-клеток в ответ на антиген, способствуя более активной дифференцировке наивных CD4.Т-клеток в Th1 и Th2 клетки при ингибировании дифференцировки в Th17 (Paul W. E. et al., 2010; Szabo S. J. et al., 2003; Littman D. R., Rudensky A. Y., 2010; Jiang T. S. et al., 2016).

Высокий уровень IL-2 указывает на активацию Т-клеток, естественных киллеров для борьбы с вирусной инфекцией, что оказывается наиболее актуальным для больных с тяжелой формой ГЛПС.

Активация IL-1b отмечалась у больных среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС на протяжении всего периода заболевания, в то же время у больных легкой формой его уровень повышался только в олигурическом и полиурическом периодах (Таблица 4.5, Рисунки 4.4, 4.5).

У больных тяжелой формой уровень IL-1b в лихорадочном периоде повышался по сравнению с контрольной группой, а так же по сравнению с легкой и среднетяжелой формой ГЛПС более чем в 60 раз. В олигурическом периоде у больных тяжелой формой уровень IL-1b несколько снижался, но сохранялся высоким по сравнению с легкой и среднетяжелой формой.

Повышенный уровень IL-1b у больных ГЛПС свидетельствует об активации лейкоцитов и, возможно, макрофагов в ответ на вирусную инфекцию, причем, у больных тяжелой формой эта активация была наиболее выражена.

Более чем в 40 раз повышался уровень FGF-b в лихорадочный период у больных тяжелой формой по сравнению с легким течением ГЛПС и сохранялся повышены до полиурического периода (Таблица 4.7, Рисунок 4.5). При легком течении ГЛПС уровень FGFb повышался лишь в олигурическом и полиурическом периодах.

Одной из наиболее важных функций FGF-b является стимулирование пролиферации эндотелиальных клеток, что способствует ангиогенезу (Rash B. G. et al., 2013; Reuss B. et al., 2003). Высокий уровень FGFb у больных тяжелой формой свидетельствует о повышенной стимуляции пролиферации эндотелиальных клеток. Особая актуальность этих изменений у больных с тяжелой формой связана с тем, что геморрагический синдром, характерный для ГЛПС, ассоциируется не просто с высокой провоспалительной активацией эндотелия, но и с прямым его повреждением, что манифестируется геморрагическими проявлениями различных форм и локализаций. Возникающая при этом повышенная интенсивность повреждения эндотелиальных клеток сопровождается компенсаторным увеличением их пролиферативной активности.

Отмечается повышенная выработка и других факторов роста у больных тяжелой формой. Так, VEGF повышался более чем в 15 раз, PDGF-bb в 20 раз по сравнению с легким течением, что указывает на выраженную эндотелиальную дисфункцию (Таблица 4.7, Рисунок 4.5).

GM-CSF повышался у всех больных на протяжении всего заболевания (Таблица 4.7, Рисунок 4.5). Однако, у больных тяжелой формой в лихорадочный период его уровень был более чем в 20 раз выше, чем при легкой и среднетяжелой формами ГЛПС и сохранялся статистически более высоким в олигурическом и полиурическом периодах. GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, продуцируется макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами в ответ на медиаторы воспаления (IL-1, IL-6, TNF- α) (Gasson

J. C., 1991; Egea L. et al., 2010; Hsu Y. et al., 2019). Экспрессия GM-CSF может быть ингибирована IL-10, IFN-γ и IL-4. Установлено, что GM-CSF ассоциируется с активацией Th1 иммунного ответа, а также активирует ангиогенез (Yamada H. et al., 2017; Hsu Y. et al., 2019).

Можно было бы предположить, что повышение GM-CSF у больных тяжелой формой ГЛПС указывает на более выраженную активацию Th1 иммунного ответа. Однако, фактически, именно у этих больных наблюдается наиболее повышенный уровень IL-4, IL-5 и IL-13, являющихся Th-2 цитокинами. Таким образом, особая тяжесть течения инфекции у этих больных может быть следствием неспособности иммунной системы реализовать необходимый Th-1 ответ, для которого с помощью факторов роста (в частности GM-CSF) были созданы предварительные условия. Напротив, развитие иммунного ответа у таких больных идет по типу Th-2, ассоциированного со снижением противовирусной резистентности. Такие противоречия между направлениями активации различных компонентов иммунной системы как раз и отражают суть понятия «цитокинового шторма». Данный клинично-лабораторный феномен оказывается характерен именно для больных с тяжелым течением вирусных инфекций, в частности, при ГЛПС.

Цитокины CCL27 и IL-1α были ниже уровня контрольной группы (Таблицы 4.5, 4.6, Рисунок 4.4).

У больных среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС уровень CCL27 значительно снижался по сравнению с контрольной группой на протяжении всего периода заболевания. У больных тяжелой формой уровень CCL27 был статистически значимо ниже уровня при легкой форме ГЛПС в лихорадочном и олигурическом периоде. У больных легкой формой уровень CCL27 в лихорадочный и олигурический периоды сохранялся на уровне контрольной группы и лишь в период полиурии снижался.

IL-1α у больных тяжелой формой был значительно ниже уровня при легкой и среднетяжелой формами заболевания в лихорадочном периоде и сохранялся низким на протяжении всего заболевания, тогда как при легком течении ГЛПС уровень IL-1α сохранялся на уровне контроля в лихорадочном периоде и снижался

ся в олигурическом и полиурическом периодах. IL-1a – интерлейкин, также известный как гематопозитин 1 представляет собой цитокин из семейства IL-1. IL-1a постоянно продуцируется эпителиальными клетками. Он содержится в значительных количествах в нормальном эпидермисе человека и распределяется в соотношении 1 : 1 между живыми эпидермальными клетками и роговым слоем (Hauser C. et al., 1986; Garlanda C., Dinarello C. A., Mantovani A., 2013).

IL-1a является, главным образом, медиатором местных защитных реакций (Bersudsky M. et al., 2014; Rider P. et al., 2012). Наиболее важной регуляторной молекулой для активности IL-1a является IL-1Ra, который обычно продуцируется в 10–100-кратном молярном избытке (Arend W. P. et al., 1998). Кроме того, растворимая форма IL-1Ra типа I имеет высокое сродство к IL-1a и вырабатывается в 5–10 молярном избытке.

Нами выявлена повышенный уровень IL-1Ra у больных ГЛПС, который, вероятно, подавляет активность IL-1a, снижая его уровень, при чем наиболее выражено это снижение происходит у больных тяжелой формой заболевания.

Совершенно необычно по сравнению с ранее рассмотренными цитокинами выглядели результаты исследования TRAIL, CCL7, IL-16, IL-3, IL-12(p40), IFN-a2, SCF, b-NGF, HGF и MIF в динамике заболевания (Рисунок 4.6). Уровни этих цитокинов у больных тяжелой формой ГЛПС были значительно ниже, чем при легкой и среднетяжелой формах (Таблицы 4.5, 4.6, 4.7, Рисунок 4.6).

У больных тяжелой формой уровень TRAIL был значительно ниже по сравнению с легкой и среднетяжелой формами ГЛПС в лихорадочном периоде (11,3 [8,1–16,4] пг/мл, 96,7 [42,2–202,9] пг/мл, 35,8 [12,7–68,2] пг/мл, соответственно, $p = 0,02$) (Таблица 4.7, Рисунок 4.6) и продолжал сохраняться низким в олигурическом и полиурическом периодах.

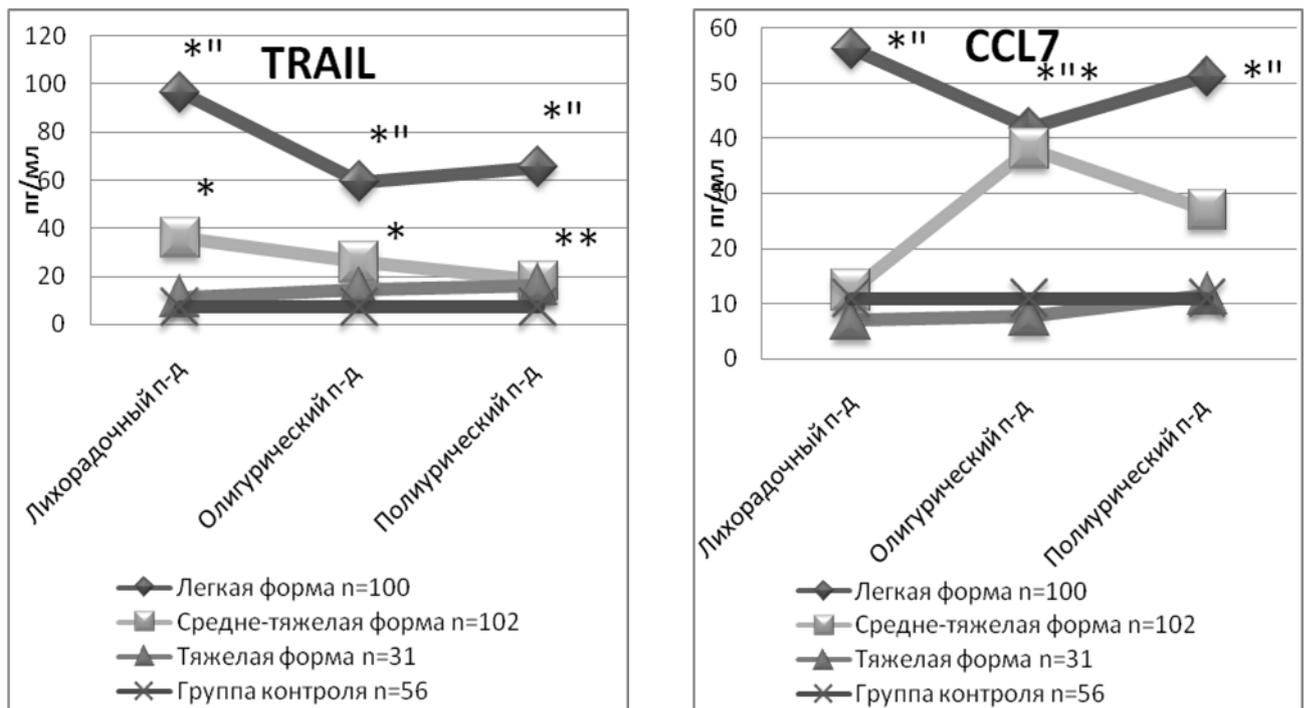
При тяжелой форме заболевания уровень TRAIL повышался только в среднетяжелой формой его уровень повышался значительно более чем в 8 раз как по сравнению с тяжелой формой, так и с группой контроля.

TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) – цитокин семейства факторов некроза опухоли, лиганд, вызывающих апоптоз (Wu G. S. et al., 1999). Недавние

наблюдения ясно продемонстрировали, что TRAIL оказывает противовоспалительное действие, напрямую ингибируя активацию и выработку цитокинов клетками Th17 (Marks M. et al., 2020).

Повышенный уровень TRAIL у больных легкой формой ГЛПС свидетельствует о подавлении выработки провоспалительных цитокинов клетками Th17, что приводило к более мягкому течению болезни.

Уровень CCL7 у больных тяжелой формой на протяжении всего заболевания сохранялся на уровне контроля. У больных легкой формой уровень CCL7 был в 8 раз выше как по сравнению с тяжелым течением, так и с группой контроля на протяжении всего заболевания (в лихорадочном периоде – 56,2 [40,7–77,9] пг/мл, в олигурическом – 41,8 [29,8–56,4] пг/мл, в полиурическом – 51,1 [37,1–56,6] пг/мл, в группе контроля 10,9 [2,5–26,4] пг/мл, $p = 0,01$) (Таблица 4.6, Рисунок 4.7).



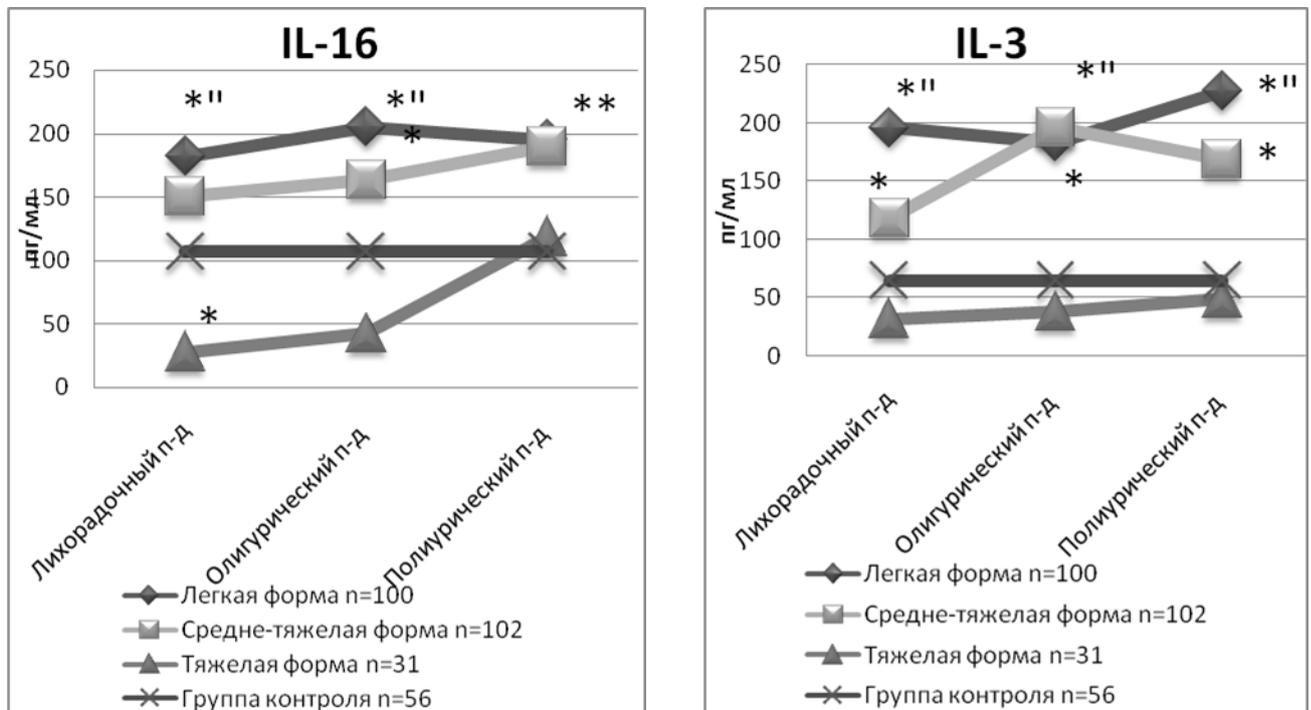
Примечания: * – сравнение с контрольной группой $p < 0,05$; ** – сравнение между легкой и тяжелой формой ГЛПС $p < 0,05$

Рисунок 4.7 – Уровни TRAIL CCL7 у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания

CCL7 является мощным хемоаттрактантом для различных лейкоцитов, включая моноциты, эозинофилы, базофилы, дендритные клетки, НК-клетки и активированные Т-лимфоциты (Menten P., Wuyts A., Van Damme J., 2001). CCL7 об-

ладает замечательным свойством связывать CCR5 с высокой аффинностью, не вызывая функционального ответа, CCL7 также может ингибировать активацию CCR5 поэтому может рассматриваться как естественный антагонист CCR5 (Blanpain C. et al., 1999). Повышенный уровень CCL7 при легком течении ГЛПС можно объяснить тем, что этот хемокин связывает CCR5 с высокой аффинностью, блокируя его, тем самым не давая возможности вызывать активный иммунный ответ.

У больных тяжелой формой уровень IL-16 сохранялся на уровне контроля на протяжении всего заболевания. У больных легкой формой ГЛПС уровень IL-16 повышался на протяжении всего периода заболевания (182,1 [121,2–277,2] пг/мл, 205,3 [162,8–292,1] пг/мл, 195,2 [187,3–323,7] пг/мл) и был в 6 раз выше чем при тяжелом течении болезни (27,8 [19,4–61,8] пг/мл, 42,4 [11,4–153,4] пг/мл, 118,4 [30,8–219,6] пг/мл, $p < 0,001$) и уровнем контроля (106,9 [74,3–155,7] $p < 0,001$) (Таблица 4.5, Рисунок 4.8).



Примечания: * – сравнение с контрольной группой $p < 0,05$; " – сравнение между легкой и тяжелой формой ГЛПС $p < 0,05$.

Рисунок 4.8 – Уровни IL-16, IL-3 у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания

У больных средней степени тяжести его уровень повышался только в олигурическом периоде.

IL-16 также известный как лейкоцитарный хемоаттрактантный фактор, представляет собой иммуномодулирующий цитокин, секретируемый различными типами клеток (включая лимфоциты и некоторые эпителиальные клетки) способствует миграции лимфоцитов экспрессирующих молекулу CD4 на клеточной поверхности, индуцирует экспрессию провоспалительных молекул и модулирует апоптоз (Jana M., Pahan K., 2009). Впоследствии повышение экспрессии IL-16 наблюдалось при нескольких воспалительных состояниях ЦНС, таких как экспериментальный аутоиммунный увеит, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, рассеянный склероз, вирусная инфекция, черепно-мозговые травмы и повреждение спинного мозга. (Guo et al., 2004; Skundric et al., 2006; Jana M., Pahan K., 2009).

Противовирусные эффекты IL-16 являются прямым следствием связывания IL-16 с его клеткой-мишенью (Mathy N. L., et al. 2000). Хотя было показано, что IL-16 выполняет ряд функций, его способность стимулировать секрецию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) или цитокинов, вызывающих провоспалительную активность (IL-15) действительно предполагает патофизиологическую роль IL-16 как медиатора воспаления (Mathy N. L. et al., 2000).

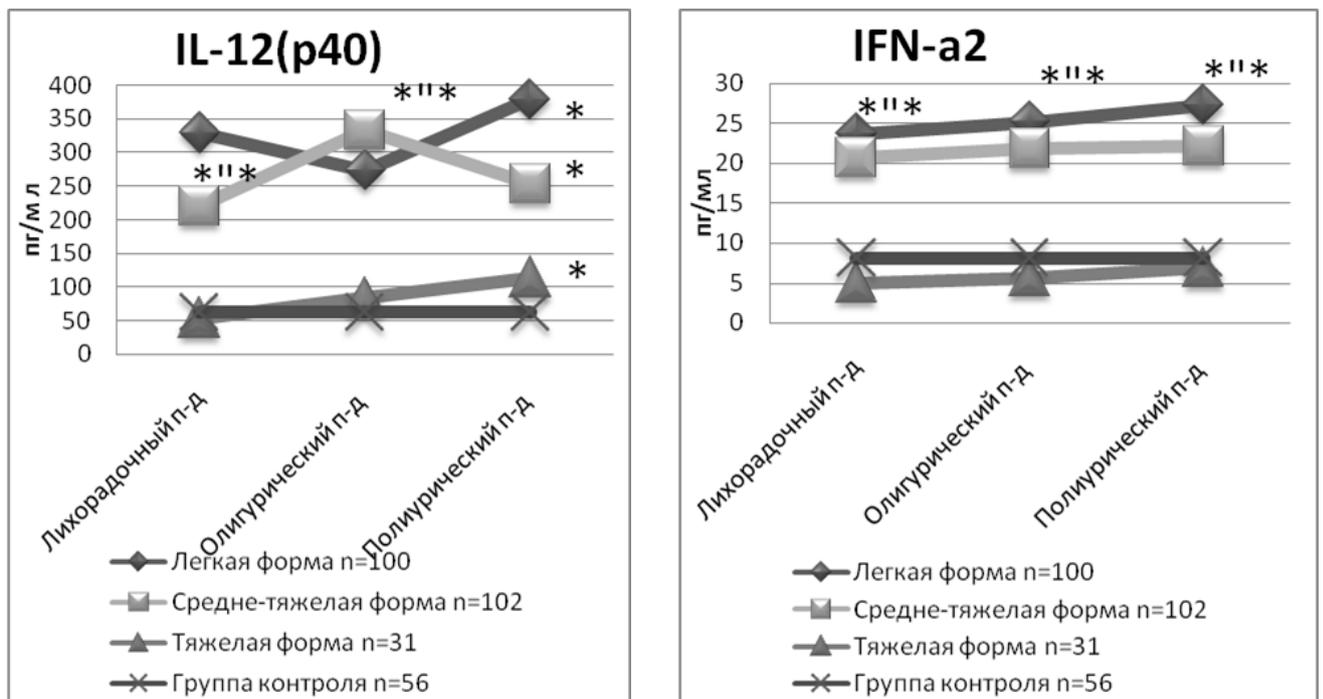
Другая функция IL-16, которая теоретически может регулироваться цитокинами является ингибирование репликации ВИЧ (Baier M. et al., 1995). Вероятно, подавление активности IL-16 приводит к тяжелому течению заболевания, тогда как повышенная выработка IL-16 приводит к ингибированию репликации хантавируса и развитию более легкого течения ГЛПС.

Уровень IL-3 у больных тяжелой формой ГЛПС в лихорадочном (32,3 [25,1–60,7] пг/мл), олигурическом (38,0 [16,1–112,3] пг/мл) и полиурическом (49,7 [33,5–249,2] пг/мл) периодах не повышался и сохранялся на уровне контроля (65,1 [34,9–87,3] пг/мл).

У больных легкой формой ГЛПС уровень IL-3 значительно повышался, начиная с лихорадочного периода (196,2 [137,5–236,5] пг/мл, $p = 0,01$) по сравнению

с тяжелым течением и сохранялся высоким в периоды олигурии и полиурии (183,6 [162,1–271,5] пг/мл, 227,7 [194,2–316,4] пг/мл, $p = 0,01$) (Таблица 5.5, Рисунок 5.8).

IL-3 – цитокин, секретируемый активированными Т-лимфоцитами, регулирует пролиферацию, выживаемость и дифференцировку гемопоэтических клеток. Однако роль IL-3 в регуляции функций Т-клеток до конца не выяснена. Было показано, что IL-3 регулирует эффекторные функции Th2-клеток. Более того, клетки Th2 в присутствии IL-3 демонстрируют повышенную экспрессию эффекторных цитокинов типа 2, таких как IL-4, IL-5 и IL-13 (Kumar A., 2020). Учитывая, что уровень IL-3 был повышен при легком течении болезни, вероятно, он играет проактивную роль.



Примечания: * – сравнение с контрольной группой $p < 0,05$; " – сравнение между легкой и тяжелой формой ГЛПС $p < 0,05$.

Рисунок 4.9 – Уровни IL-12 (p40), IFN-a2 у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания

Уровень IL-12 (p40) у больных тяжелой формой сохранялся на уровне контроля и повышался только в полиурическом периоде (53,6 [31,7–101,9] пг/мл, 85,1 [22,1–204,3] пг/мл, 113,9 [55,1–357,2] пг/мл) (Таблица 4.5, Рисунок 4.9).

У больных легкой и среднетяжелой формами ГЛПС уровень IL-12 (p40) был значительно выше уровня контроля на протяжении всего заболевания, а у больных легкой формой его уровень был в 6 раз выше уровня при тяжелой форме (329,1 [206,9–454,1] пг/мл, 273,1 [243,0–489,9] пг/мл, 378,9 [315,0–468,4] пг/мл, $p = 0,001$).

IL-12p40 известен как компонент биоактивных цитокинов IL-12 и IL-23. IL-12p40 индуцируется в избытке по сравнению с другими субъединицами IL-12 и IL-23 и может существовать в мономерной или гомодимерной форме (Cooper A. M., Khader S. A., 2007). Его наиболее широко ценимая функция – обеспечение петли отрицательной обратной связи путем конкурентного связывания с рецептором IL-12. Однако IL-12p40 действует как хемоаттрактант для макрофагов и способствует миграции дендритных клеток, стимулированных бактериями. Он связан с несколькими патогенными воспалительными реакциями, такими как силикоз, отторжение трансплантата и астма, но он также является защитным в микобактериальной модели (Cooper A. M., Khader S. A., 2007).

Как активный антогонист IL-12, IL-12p40 был намного выше у больных легкой формой ГЛПС, тем самым обеспечивая более мягкий вариант течения инфекции.

Уровень IFN- α 2 у больных тяжелой формой не повышался на протяжении всего заболевания (5,0 [4,0–8,0] пг/мл, 5,7 [2,9–15,8] пг/мл, 6,9 [5,3–27,4] пг/мл), при легкой и среднетяжелой формами был в 5 раз выше уровня при тяжелом течении в лихорадочном (23,7 [19,6–28,4] пг/мл, 20,7 [4,1–29,6] пг/мл, $p = 0,01$), олигурическом (25,2 [21,1–31,5] пг/мл, 21,8 [5,6–31,0] пг/мл) и полиурическом (27,3 [23,9–31,5] пг/мл, 22,2 [4,4–29,7] пг/мл) периодах (Таблица 4.8, Рисунок 4.6).

IFN- α 2 представляет собой цитокин, принадлежащий к семейству IFN типа I, секретируемый клетками, инфицированными вирусом, и действующий на другие клетки для подавления вирусной инфекции. Этот IFN не только предотвращает распространение вируса, но также критически управляет установкой иммунного адаптивного ответа (Tomasello E. et al., 2014; Paul F., Pellegrini S., Uzé G., 2015).

Многие патогенные вирусы разработали механизмы, позволяющие избежать действия IFN, ингибируя его продукцию и / или действие (Haller O., Weber F., 2007; Paul F., Pellegrini S., Uzé G., 2015). С другой стороны, IFN может оказывать пагубное воздействие на бактериальные, паразитарные и грибковые инфекции (Trinchieri G., 2010; Tomasello E. et al., 2014; McNab F. et al., 2015; Paul F., Pellegrini S., Uzé G., 2015).

В нашем исследовании, вероятно, повышенный уровень IFN α 2 способствовал подавлению хантавируса и развитию легкого течения ГЛПС, в то же время низкий уровень IFN α 2 возможно, связан со способностью хантавируса подавлять его выработку, приводя к развитию более тяжелого течения инфекции.

Таким образом, цитокины TRAIL, CCL7, IL-16, IL-3, IL-12(p40), IFN- α 2 носят протективный характер, активация которых приводит к легкому течению ГЛПС, тогда как подавление их вызывает тяжелую форму заболевания.

4.2. Характеристика цитокинового статуса у больных геморрагической лихорадки с почечным синдромом в зависимости от пола

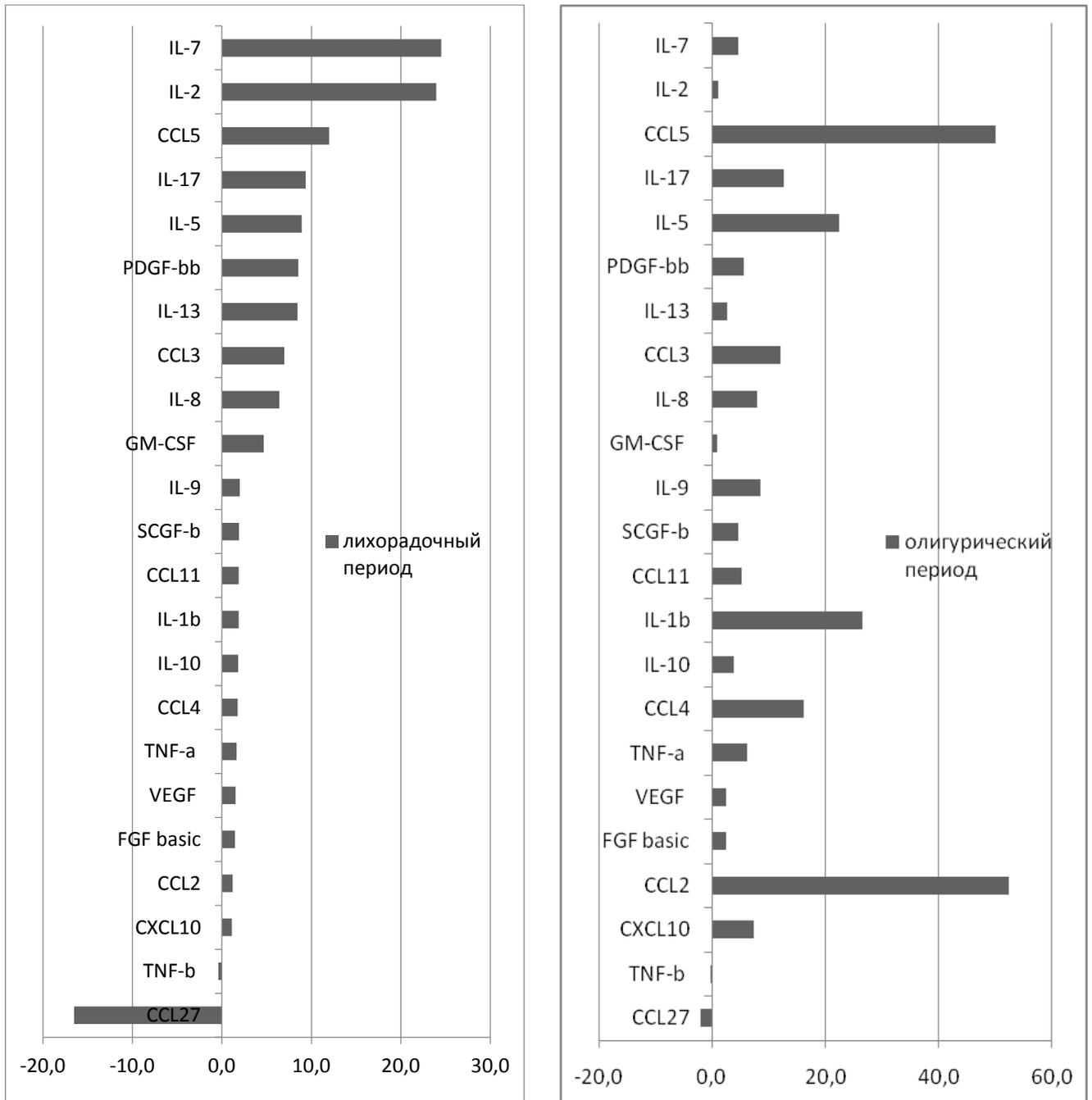
Проведен анализ уровней цитокинов у мужчин и женщин с ГЛПС (Таблицы 4.9, 4.10, 4.11, Рисунки 4.10, 4.11, 4.12, 4.13).

В лихорадочном периоде у мужчин IL-7 был более чем в 20 раз выше уровня у женщин с ГЛПС после поправки на уровни в соответствующей контрольной группе (Таблица 4.9, Рисунки 4.10, 4.12).

У мужчин IL-7 был повышен на протяжении всего периода заболевания, тогда как у женщин он не повышался и сохранялся на уровне контроля.

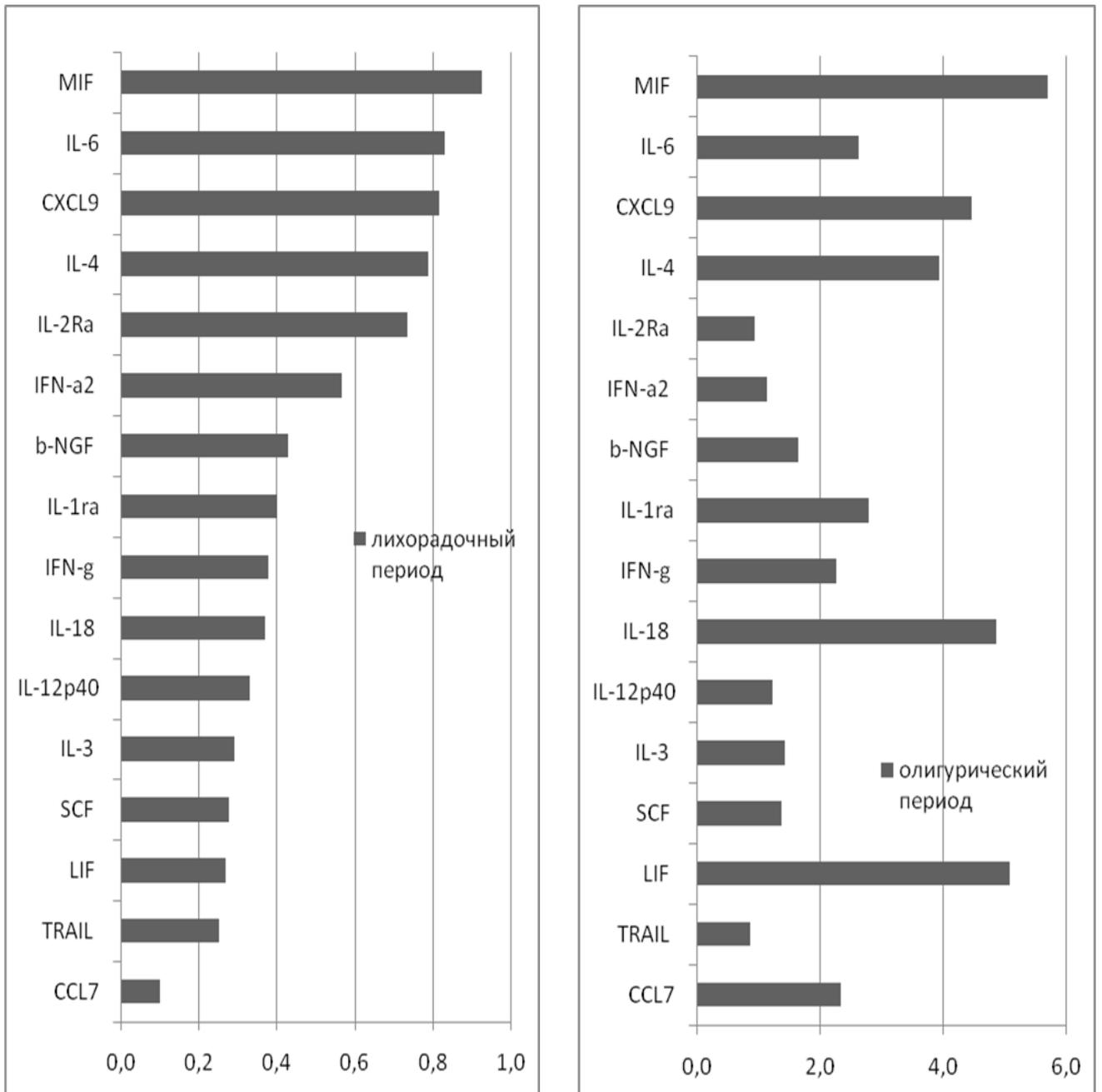
IL-7 – лимфопоэтический фактор роста продуцируется клетками стромы костного мозга, селезенки, тимуса и других органов. Способствует пролиферации предшественников В- и Т-лимфоцитов (Кетлинский С. А., 2002; Barata J. T., Durum S. K., Seddon B., 2019).

Отсутствие функционального IL-7 может быть одной из причин тяжёлого комбинированного иммунодефицита (Barata J. T., Durum S. K., Seddon B., 2019).



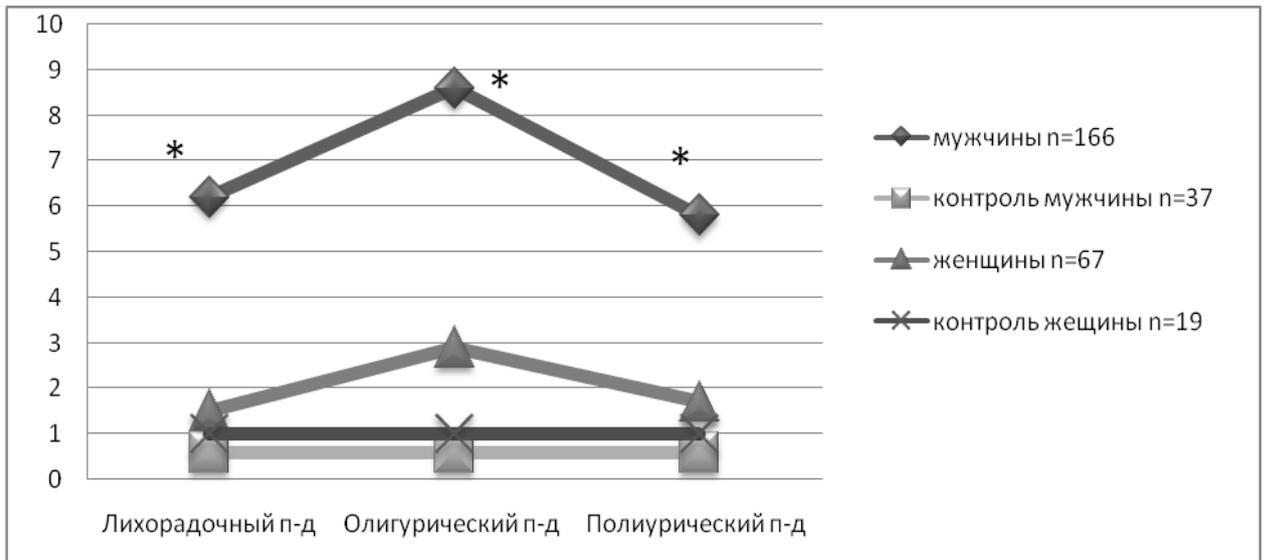
Примечание: средний уровень цитокинов в каждой группе (мужчины и женщины) был скорректирован путем вычитания среднего уровня в соответствующей контрольной группе. Затем скорректированный средний уровень цитокинов у мужчин был разделен на скорректированный средний уровень цитокинов у женщин. Диаграмма показывает величину разницы средних скорректированных уровней цитокинов между женщинами и мужчинами. На диаграмме показаны цитокины, чей уровень был выше у мужчин по сравнению с женщинами более чем в 2 раза.

Рисунок 4.10 – Сравнительный анализ уровней цитокинов у мужчин и женщин в лихорадочном и олигурическом периодах



Примечание: средний уровень цитокинов в каждой группе (мужчины и женщины) был скорректирован путем вычитания среднего уровня в соответствующей контрольной группе. Затем скорректированный средний уровень цитокинов у мужчин был разделен на скорректированный средний уровень цитокинов у женщин. Диаграмма показывает величину разницы средних скорректированных уровней цитокинов между женщинами и мужчинами. На диаграмме показаны цитокины, чей уровень был выше у женщин по сравнению с мужчинами в лихорадочном периоде.

Рисунок 4.11 – Сравнительный анализ уровней цитокинов у мужчин и женщин в лихорадочном и олигурическом периодах



Примечание: * – сравнение с контрольной группой $p < 0,05$.

Рисунок 4.12 – Уровень IL-7 у мужчин и женщин в различные периоды ГЛПС в сравнении с контролем

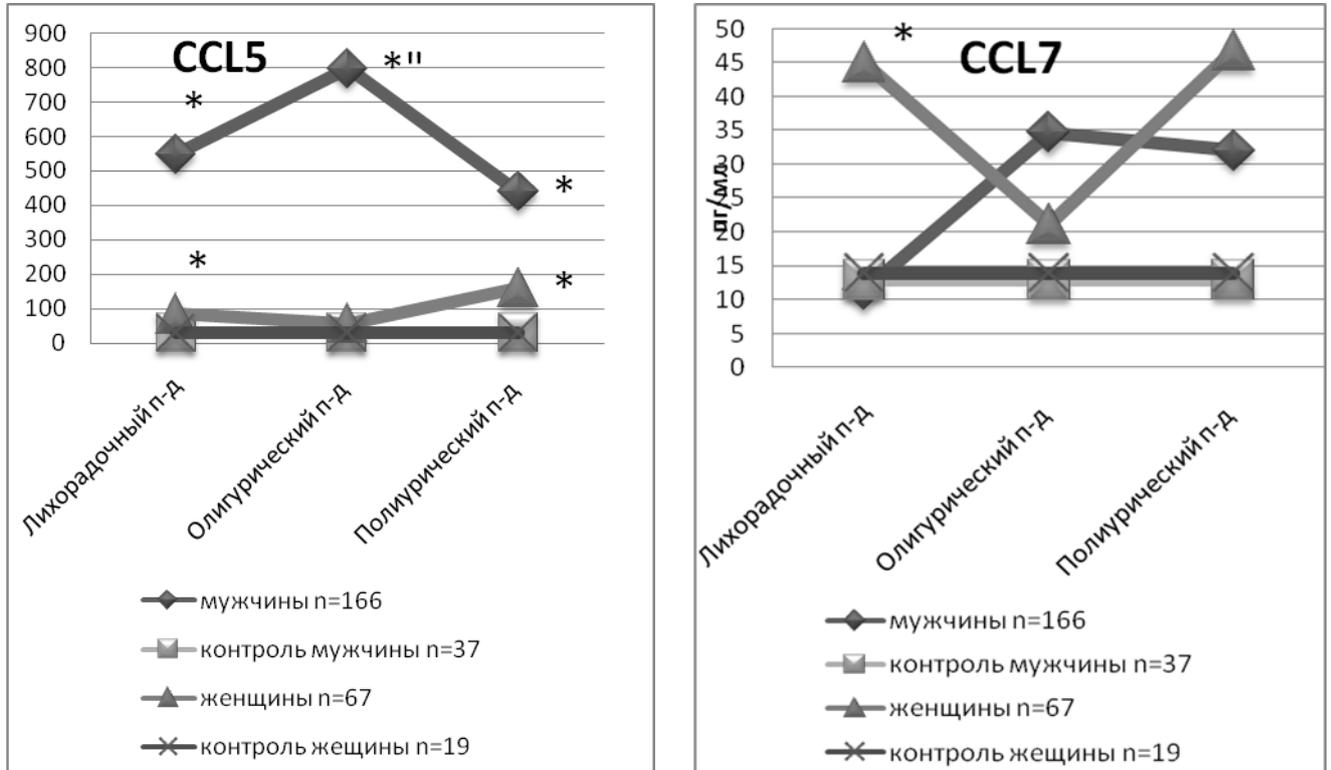
Напротив, у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, включая рассеянный склероз, сообщается о повышенных сывороточных уровнях IL-7, например, при ревматоидном артрите (Hartgring S. A. et al., 2006; Barata J. T., Durum S. K., Seddon B., 2019), диабете I типа (Penaranda C. et al., 2012; Barata J. T., Durum S. K., Seddon B., 2019), воспалительное заболевание кишечника (Watanabe M. et al., 2003) и псориазе (Mazzucchelli R. I. et al., 2012).

IL-7 экспрессируется в воспаленных тканях пациентов с (ревматическими) аутоиммунными заболеваниями, где он может продуцироваться несколькими типами клеток (включая макрофаги, дендритные клетки и фибробласты) и способствует секреции патогенных Th1-ассоциированных цитокинов (Churchman S. M., Ponchel F., 2008; Barata J. T., Durum S. K., Seddon B., 2019).

Высокий уровень IL-7 свидетельствует о активации Th1-иммунного ответа у мужчин.

В лихорадочном периоде уровень IL-17 был выше у мужчин по сравнению с женщинами (после поправки на уровни в соответствующей контрольной группе) более чем в 10 раз (Таблица 4.9, Рисунки 4.10, 4.14). Высокий уровень IL-17 у мужчин сохранялся на протяжении всего заболевания, тогда как у женщин IL-17 не повышался и сохранялся на уровне контроля.

Уровень хемокинов CCL5, CCL4 CCL3, CCL2 также был выше у мужчин (более чем в 5 раз в лихорадочном периоде и более чем в 40 раз в олигурическом) (Таблица 4.10, Рисунки 4.10, 4.13).



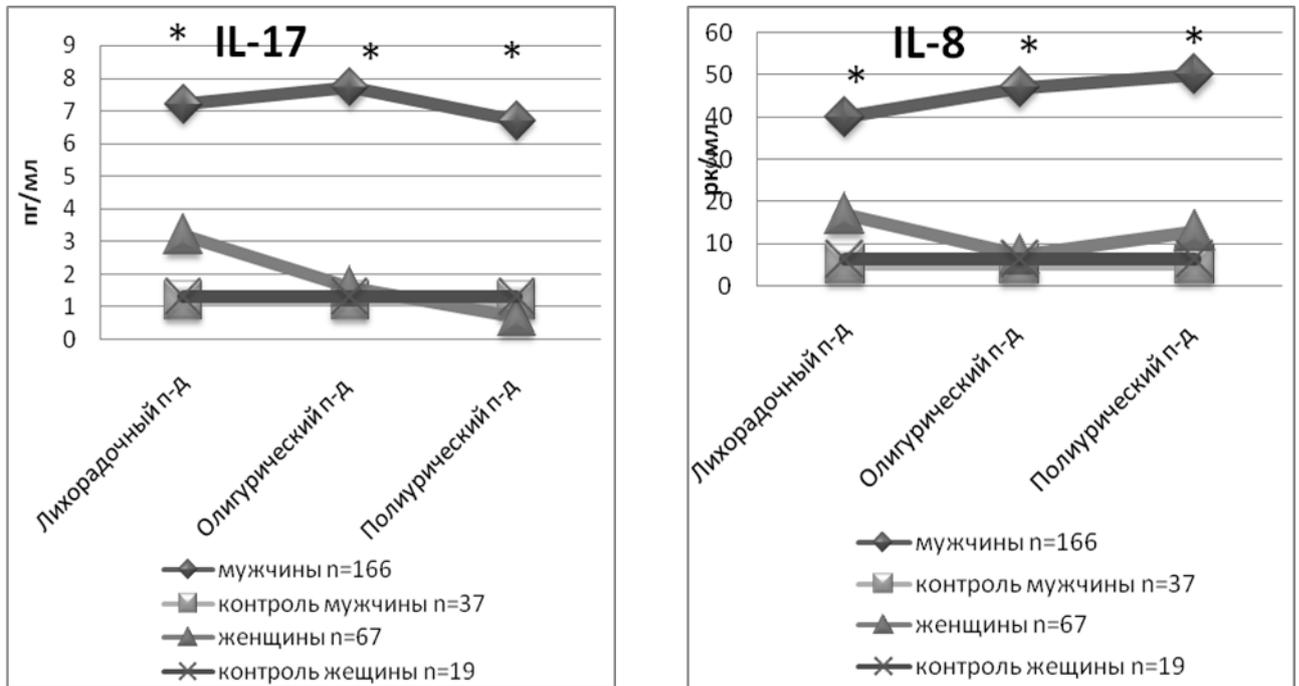
Примечания: * – сравнение с контрольной группой $p < 0,05$; ** – сравнение мужчин и женщин $p < 0,05$.

Рисунок 4.13 – Уровни CCL-5, CCL-7 у мужчин и женщин в различные периоды ГЛПС в сравнении с контролем

Уровень IL-8 у мужчин был повышен в лихорадочном периоде более чем в 5 раз по сравнению с женщинами, а в олигурическом периоде – более чем в 50 раз (Таблица 4.9, Рисунки 4.10, 4.14). У женщин IL-8 на протяжении всего заболевания сохранялся на уровне контрольной группы.

IL-8 – один из основных провоспалительных хемокинов, определяющий миграцию нейтрофилов (Kuhns D. V. et al., 1998) и способствующий образованию нейтрофилами внеклеточных ловушек (Yang L. et al. 2020).

Нейтрофилы, подвергшиеся воздействию IL-8, обладают более высокой адгезией к эндотелиальным клеткам (Demeters P. et al., 1990), трансэндотелиальной миграцией и повреждением тканей (Smith W. B. et al., 1991).



Примечание: * – сравнение с контрольной группой $p < 0,05$

Рисунок 4.14 – Уровень IL-17 и IL-8 у мужчин и женщин в различные периоды ГППС в сравнении с контролем

IL-8 может способствовать повреждению тканей за счет высвобождения из нейтрофилов матриксных металлопротеаз, разрушающих компоненты внеклеточного матрикса (Kruger P. et al., 2015). Повышенный уровень IL-8 у мужчин свидетельствует об активном привлечении нейтрофилов к месту воспаления.

У мужчин уровень PDGF-bb в лихорадочном периоде был в 8 раз выше чем у женщин и сохранялся повышенным на протяжении всего заболевания, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции (Таблица 4.11, Рисунок 4.10).

Ряд цитокинов, продемонстрировали более высокий уровень у женщин, по сравнению с мужчинами. Так, уровень CCL-7 в лихорадочном периоде у мужчин сохранялся на уровне контроля (11,4 [4,3–29,8] пг/мл), тогда как у женщин существенно повышался (45,0 [13,9–61,7] пг/мл) по сравнению с контролем (10,9 [2,5–28,2], $p = 0,04$) (Таблица 4.10, Рисунки 4.11, 4.13).

Известно, что CCL-7 связывает CCR5 с высокой аффинностью, не вызывая функционального ответа, и поэтому может рассматриваться как естественный антагонист CCR5 (Blanpain C. et al., 1999). Повышенный уровень CCL7 вероятно способствовал снижению интенсивности иммунного ответа у женщин.

Уровень IL-12(p40) у женщин превышал уровень у мужчин как в лихорадочном так в олигурическом периодах (Таблица 4.9, Рисунок 5.11). В целом, у женщин отмечалось повышение уровней тех цитокинов, которые ассоциированы с более легким течением ГЛПС.

Таким образом, цитокины играют важную роль в патогенезе ГЛПС (Baigildina A. A., et al. 2015; Khaiboullina S., et al. 2014). Проведен анализ 48 цитокинов и рецепторов, включая лейкоциты, хемокины, факторы роста, а также интерфероны и провоспалительные цитокины. Обнаружены заметные изменения в уровнях большого количества цитокинов, особенно у пациентов с тяжелой формой ГЛПС, по сравнению с легкой и средней формами заболевания в лихорадочном и олигурическом периодах.

Было высказано предположение, что «цитокиновый шторм» является важным фактором патогенеза хантавирусной инфекции (Easterbrook J. D., Klein S. L., 2008). Было показано, что множественные цитокины и хемокины, такие как IL-1 β , IL-6, CXCL10, CCL2, CCL11, G-CSF и GM-CSF, повышены при «цитокиновом шторме» (Tisoncik J. R. et al., 2012).

В нашем исследовании было показано, что при ГЛПС активируются провоспалительные цитокины – TNF- α , IL-6, IL-1 β , хемокины CXCL10, CCL2, факторы роста G-CSF и GM-CSF. Происходит активация Th2 иммунного ответа: повышается уровень хемокина CCL11, интерлейкинов IL-4, IL-5, IL-13, IL-9, и Th17 иммунного ответа повышается уровень IL-17. Происходит активация Th1 иммунного ответа, о чем говорит высокий уровень IL-15, IL-2, IL-12(p70), GM-CSF.

Все выявленные нами изменения в активации цитокинов зависят от тяжести течения ГЛПС. При тяжелом течении ГЛПС происходит активация хемокинов CCL3, CCL4, CCL5 указывающая на повышенное привлечение лейкоцитов, моноцитов, естественных киллеров в очаг воспаления.

Происходит активация факторов роста FGF-b, VEGF, PDGF-bb свидетельствующая о выраженной эндотелиальной дисфункции. Активируется Th17 иммунный ответ – повышается уровень IL-17. Высокий уровень IL-17 стимулирует выработку других провоспалительных цитокинов и хемокинов, участвующих в «ци-

токиновом шторме», приводя к более тяжелому течению заболевания. Повышенный уровень IL-4, IL-5 и IL-13 свидетельствует об активации Th2 иммунного ответа у больных тяжелой формой ГЛПС.

В то же время у больных тяжелой формой идет более выраженная активация Th1-зависимого иммунного ответа, о чем говорит повышенный уровень IL-2, IL-12(p70), GM-CSF. Выявлены значительные изменения в цитокинах участвующих в процессе воспаления (IL-1 β , IL-6), свидетельствующих о развитии значительного воспалительного процесса у больных тяжелой формой.

Легкая форма ГЛПС сопровождается более выраженной активацией совершенно других цитокинов. Это, прежде всего, высоко активизируется TRAIL – цитокин семейства факторов некроза опухолиоказывающий противовоспалительное действие, напрямую ингибируя активацию Т-клеток. Активируется хемокин CCL7 напрямую ингибирующий активацию CCR5, тем самым не давая возможности усилить иммунный ответ. Повышается уровень IL-16 – иммуномодулирующего цитокина, который вероятно напрямую ингибирует репликацию хантавируса приводя к более легкому течению ГЛПС. Повышается уровень IL-3. Роль IL-3 в регуляции функций Т-клеток до конца не выяснена, однако, учитывая его высокий уровень при легком и среднетяжелом течении ГЛПС вероятно, он играет протективную роль. Высокая активация

IL-12p40, являющегося активным антогонистом IL-12 так же обеспечивает более мягкий вариант течения инфекции. Повышенный уровень IFN α 2 способствовал подавлению хантавируса и развитию легкого течения ГЛПС, в то же время низкий уровень IFN α 2 возможно, связан со способностью хантавируса подавлять его выработку, приводя к развитию более тяжелого течения инфекции.

Известно, что среди заболевших ГЛПС подавляющее большинство мужчин и в меньшей степени женщин, кроме того во многих исследованиях продемонстрировано, что мужчины болеют тяжелее, чем женщины (Khismatullina N. et al., 2016; Liang W., et al. 2018; Wu H. et al., 2018). Krautkramer и др. предположили, что это связано с более высоким риском заражения мужчин (Krautkrämer E., et al. 2013). В другом исследовании было выдвинуто предположение, что разница между муж-

чинами и женщинами в риске заражения хантавирусной инфекцией связана с половыми различиями в экспрессии различных рецепторов эстрогена (Brundin P. et al., 2012).

Роль цитокинов в ассоциированных с полом особенностях патогенеза хантавирусной инфекции была продемонстрирована Klingstrom et al., где были выявлены высокие уровни IL-8, CXCL10 и IFN- γ мужчин по сравнению с ГЛПС у женщин (Klingstrom et al., 2008). Наши результаты согласуются с результатами этого исследования в том, что мы также обнаружили, что уровни IL-8, CXCL10 при ГЛПС различаются между полами.

Нами были выявлена существенное увеличение у мужчин уровня IL-17, свидетельствующего об активации Th17 иммунного ответа. Так же происходила высокая активация провоспалительных хемокинов CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, обеспечивающих миграцию активированных лейкоцитов, моноцитов, естественных киллеров в очаг воспаления.

Существенно увеличивался уровень IL-8 у мужчин по сравнению с женщинами с ГЛПС. У мужчин уровень сывороточного IL-8 (после поправки на уровни в соответствующей контрольной группе) был более чем в 8 раз выше в лихорадочном периоде и более чем в 50 раз в олигурическом периоде, чем среди пациентов женского пола. Напротив, у женщин уровни IL-8 в текущем исследовании не превышали уровень контроля.

У женщин выявлена активация цитокинов, которые подавляют активный иммунный ответ в целом, приводя к более мягкому течению ГЛПС. У пациентов с ГЛПС женского пола происходила активация CCL-7, который связывал CCR5 с высокой аффинностью, тем самым не давая возможности вызывать активный иммунный ответ, повышался уровень IL-12(p40).

IL-12p40 известен как компонент биоактивных цитокинов интерлейкина (IL)-12 и IL-23 (Cooper A. M., Khader S. A., 2007). Его наиболее широко ценимая функция – обеспечение петли отрицательной обратной связи путем конкурентного связывания с рецептором IL-12. (Cooper A. M., Khader S. A., 2007). Как активный антагонист IL-12, IL-12p40 был намного выше у больных легкой формой

ГЛПС и у женщин, тем самым обеспечивая более мягкий вариант течения инфекции.

Выводы:

1. Тяжелое течение ГЛПС сопровождается высокой активацией хемокинов CCL3 CCL4 CCL5, активацией Th17 иммунного ответа с повышением IL-17, активацией Th2 иммунного ответа с повышением IL-4, IL-5 и IL-13.

2. С учетом более значительного повышения CCL5 и CCL4 по сравнению с CCL3, уровни CCL4 и CCL5 могут быть предложены как маркеры тяжелого течения ГЛПС, особенно в начальный период заболевания.

3. Повышение ростовых факторов FGF-b, VEGF, PDGF- bb, GM-CSF свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции при тяжелом течении заболевания.

4. Высокий уровень FGF-b у больных тяжелой формой свидетельствует о повышенной стимуляции пролиферации эндотелиальных клеток, что может быть следствием повреждения эндотелия, проявляющегося геморрагическим синдромом.

5. Легкое течение ГЛПС сопровождается повышенной активацией цитокинов TRAIL, CCL7, IL-16, IL-3, IL-12p40, IFN α 2.

6. У мужчин ГЛПС протекает с более выраженной активацией IL-17, хемокинов CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, а также IL-8, приводящих к более тяжелому течению заболевания.

7. У женщин ГЛПС сопровождается более выраженной активацией CCL-7, IL-12p40, обеспечивая более легкий вариант течения заболевания.

Таблица 4.1 – Показатели интерлейкинов у больных ГЛПС в зависимости от стадии болезни

Показатели	Группа контроля n = 56	Больные ГЛПС n = 233			Критерий Манна-Уитни p
		Лихорадочный п-д	Олигурический п-д	Полиурический п-д	
	Me [Q ₁ -Q ₃]				
	1	2	3	4	
IL-1b	0,3 [0,1-1,0]	1,9 [0,5-37,0]	4,2 [1,0-21,0]	4,8 [1,5-27,0]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-1ra	11,2 [1,7-52,4]	48,5 [27,5-84,1]	67,4 [35,0-188,0]	63,6 [29,5-147,4]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-2	1,4 [0,9-1,6]	5,4 [0,7-31,0]	9,4 [3,8-32,1]	7,3 [3,8-23,0]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-4	0,9 [0,6-1,4]	2,1 [1,3-38,0]	4,2 [1,9-33,0]	3,1 [2,4-23,5]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-5	0,4 [0,2-1,2]	1,2 [0,3-15,0]	4,6 [0,6-13,0]	5,2 [1,6-13,0]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-6	1,5 [0,8-2,8]	24,50 [5,8-60,2]	29,2 [9,7-53,3]	19,3 [5,9-35,6]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-7	1,3 [0,4-2,3]	5,88 [0,9-26,0]	8,5 [2,0-20,5]	5,6 [2,0-19,0]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-8	11,6 [3,3-32,6]	41,0 [8,9-83,0]	46,9 [10,7-94,5]	49,0 [12,8-90,5]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-9	1,9 [1,2-3,9]	12,7 [4,1-11,5]	30,9 [6,6-118,0]	37,3 [6,6-98,3]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-10	1,5 [0,8-4,9]	27,2 [5,9-52,5]	38,0 [8,9-82,0]	16,2 [8,8-79,5]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-12(p70)	2,1 [1,4-5,1]	16,7 [3,3-54,0]	11,1 [5,6-57,0]	9,7 [4,7-37,0]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-13	1,2 [0,6-1,8]	6,3 [2,5-35,4]	11,7 [4,0-31,0]	14,0 [6,1-29,5]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-15	3,1 [1,4-5,6]*	35,1 [1,7-55,0]	32,3 [15,0-63,0]	26,3 [14,0-39,6]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-17	1,4 [0,8-2,0]	7,4 [0,8-69,0]	7,6 [1,4-61,5]	6,6 [0,8-40,0]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-1a	1,2 [0,6-1,7]	0,2 [0,1-0,4]	0,3 [0,0-1,3]	0,3 [0,1-0,7]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-2Ra	26,6 [12,3-42,0]	80,1 [22,0-158,8]	88,8 [30,6-127,8]	60,4 [44,7-113,1]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-3	65,1 [34,9-87,3]	103,9 [23,1-223,4]	171,0 [28,9-250,1]	172,1 [33,4-268,8]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-12(p40)	61,7 [15,4-143,1]	153,4 [34,6-346,9]	253,3 [62,2-461,4]	270,8 [55,1-449,2]	1 - 2,3,4<0,0001
IL-16	106,9 [74,3-155,7]	123,4 [27,8-252,7]	162,9 [45,9-264,2]	189,7 [33,8-273,4]	1 - 2,3,4>0,05
IL-18	2,9 [1,4-13,2]	11,6 [5,9-30,1]	20,1 [6,5-42,6]	15,2 [5,7-30,4]	1 - 2,3,4<0,0001

Таблица 4.2 – Показатели хемокинов у больных ГЛПС в зависимости от стадии болезни

Показатели	Группа кон- троля n = 56	Больные ГЛПС n = 233			Критерий Манна-Уитни p
		Лихорадочный п-д	Олигурический п--д	Полиурический п-д	
	Me [Q ₁ -Q ₃]				
	1	2	3	4	
CCL11	6,1 [2,5-19,1]	69,1 [13,2-164,4]	85,5 [24,7-156,4]	58,0 [20,1-91,0]	1 - 2, 3, 4 <0,0001
CXCL10	32,6 [16,1-60,7]	1616,4 [287,2-6178,5]	1947,2 [476,4-6416,0]	1587,9 [444,0-4504,5]	1 - 2, 3, 4 <0,0001
CCL2	9,6 [5,9-17,7]	38,4 [11,3-61,0]	44,50 [12,6-77,3]	45,0 [13,5-63,7]	1 - 2, 3, 4 <0,0001
CCL3	0,2 [0,2-0,6]	1,7 [0,4-78,0]	2,4 [0,6-57,0]	1,5 [0,8-36,0]	1 - 2, 3, 4 <0,0001
CCL4	4,8 [2,8-10,2]	51,5 [10,4-1844,0]	84,1 [19,2-2443,5]	75,4 [23,9-382,0]	1 - 2, 3, 4 <0,0001
CCL5	39,7 [26,0-64,4]	292,7 [41,8-8493,0]	797,0 [93,3-9435,5]	320,0 [159,1-1698,6]	1 - 2, 3, 4 <0,0001
CCL27	116,4 [61,3-161,4]	28,9 [12,2-115,5]	31,0 [19,8-90,1]	32,2 [16,8-52,4]	1, 2, 3-4 = 0,005
CXCL1	25,3 [12,2-34,5]	9,7 [5,8-38,0]	19,1 [5,3-41,7]	23,6 [6,2-50,5]	>0,05
CCL7	10,9 [2,5-26,4]	12,4 [4,8-40,7]	33,0 [9,1-55,9]	37,0 [7,1-51,1]	>0,05;
CXCL9	75,7 [28,0-180,8]	828,7 [357,4-1693,9]	1086,9 [224,5-2623,0]	984,0 [308,1-2558,2]	1 - 2, 3, 4 <0,0001
CXCL12	51,2 [19,5-82,7]	33,0 [18,9-98,0]	41,3 [19,5-78,4]	35,2 [21,3-71,2]	>0,05

Таблица 4.3 – Показатели ростовых факторов у больных ГЛПС в зависимости от стадии болезни

Показатели	Группа контро- ля n = 56	Больные ГЛПС n = 233			Критерий Манна-Уитни P
		Лихорадочный п-д	Олигурический п-д	Полиурический п-д	
	Me [Q ₁ -Q ₃]				
	1	2	3	4	
FGF basic	0,6 [0,5-1,2]	8,8 [1,4-37,0]	10,3 [1,3-35,0]	6,2 [0,8-26,0]	1-2,3,4 <0,0001
G-CSF	6,5 [3,2-11,3]	26,5 [16,9-43,0]	28,0 [21,5-37,4]	26,0 [19,6-34,0]	1-2,3,4 <0,0001
GM-CSF	1,4 [0,7-2,2]	2,1 [1,4-51,0]	4,42 [1,5-39,0]	2,1 [1,4-26,0]	1-2,3,4 <0,0001
PDGF-bb	77,3 [39,2-171,1]	1346,6 [137,8-5262,0]	1472,0 [308,0-3722,5]	1000,0 [296,4-2655,3]	1-2,3,4 <0,0001
VEGF	7,1 [2,2-22,0]	53,59 (13,88-246,0)	65,56 [23,21-312,00]	74,4 [16,5-129,3]	1-2,3,4 <0,0001
HGF	62,1 [18,5-139,1]	363,5 [158,1-686,7]	227,2 [100,6-487,5]	194,5 [135,8-265,7]	1-2,3,4 <0,0001
M-CSF	1,3 [0,6-2,5]	2,5 [1,7-4,7]	2,5 [1,9-4,8]	2,8 [1,6-3,4]	1-2,3,4 <0,0001
b-NGF	0,6 [0,4-0,8]	1,4 [0,5-2,6]	1,9 [0,5-3,8]	1,4 [0,4-2,9]	1-2,3,4 <0,0001
SCF	31,4 [22,8-42,4]	49,6 [22,0-92,0]	49,5 [22,3-87,9]	41,8 [22,1-93,6]	1-2,3,4 <0,0001
SCGF-b	1166,4 [461,5-1858,4]	4261,1 [2927,3-7369,8]	6669,8 [3269,6-12869,5]	6692,6 [3252,4-11742,0]	1-2,3,4 <0,0001

Таблица 4.4 – Показатели интерферонов и других цитокинов у больных ГЛПС в зависимости от стадии болезни

Показатели	Группа контроля n = 56	Больные ГЛПС n = 233			Критерий Манна-Уитни p
		Лихорадочный п-д	Олигурический п-д	Полиурический п-д	
	Me [Q ₁ -Q ₃]				
	1	2	3	4	
IFN-g	18,1 [7,0-56,4]	38,71 [27,42-64,59]	68,14 [39,00-152,00]	77,84 [34,05-165,49]	1 - 2, 3, 4 <0,0001
TNF-a	0,8 [0,3-6,4]	18,00 [2,81-30,60]	17,50 [6,14-37,40]	19,28 [13,57-32,14]	1 - 2, 3, 4 <0,0001
IFN-a2	8,9 [3,2-12,8]	17,08 [4,33-26,18]	20,44 [5,44-28,49]	23,92 [5,31-29,71]	1 - 2, 3, 4 <0,0001
LIF	1,4 [0,9-2,5]	2,03 [1,39-4,97]	3,38 [1,09-8,14]	4,12 [1,14-6,93]	1- 2, 3, 4 = 0,01
MIF	96,2 [47,3-134,1]	200,22 [106,93-405,17]	202,92 [124,71-663,89]	245,44 [126,52-1601,56]	1 - 2, 3, 4 <0,0001
TNF-b	0,6 [0,4-1,2]	0,45 [0,33-0,73]	0,53 [0,34-0,85]	0,49 [0,31-0,78]	1- 2, 3, 4 >0,05
TRAIL	7,0 [2,7-22,3]	26,24 [11,39-68,14]	28,80 [10,83-66,94]	20,70 [11,13-70,38]	1 - 2, 3, 4 <0,0001

Таблица 4.5 – Показатели интерлейкинов у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и стадии

Показатели	Лихорадочный п-д			Олигурический п-д			Полиурический п-д			Группа контроля n = 56	Критерий Манна-Уитни p
	Легкая форма	Средне-тяжелая	Тяжелая форма	Легкая форма	Средне-тяжелая	Тяжелая форма	Легкая форма	Средне-тяжелая	Тяжелая форма		
	Me [Q ₁ –Q ₃]										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
IL-1b	0,6 [0,4-1,5]	1,6 [0,5-31,0]*	40,0 [25,0-46,7]*	0,6 [0,4-5,9]*	3,3 [1,2-20,5]*	21,0 [3,4-30,0]*	2,3 [1,6-7,1]*	4,1 [0,8-27,0]*	17,0 [6,6-32,0]*	0,3 [0,1-1,0]	1-3=0,001; 2-3=0,04; 4-6=0,02;
IL-1ra	43,1 [10,7-154,3]	48,9 [27,5-108,5]*	45,3 [31,5-62,0]*	166,1 [40,3-260,0]*	88,2 [44,1-236,5]*	38,0 [26,0-92,8]*	138,8 [126,9-177,7]*	63,6 [24,3-268,9]*	54,5 [24,0-57,0]	11,2 [1,7-52,4]	>0,05
IL-2	1,2 [0,6-5,5]	2,1 [0,6-27,0]*	31,5 [27,5-43,2]*	6,3 [1,2-17,3]*	8,2 [3,2-28,6]*	25,6 [6,0-32,1]*	4,6 [3,8-5,4]*	6,7 [1,0-22,0]*	23,0 [18,8-26,0]*	1,4 [0,9-1,6]	1,2-3=0,001; 4-6; 7-9=0,01
IL-4	1,0 [0,9-2,3]	1,9 [1,3-34,0]*	49,5 [31,5-69,5]*	2,1 [1,6-3,5]*	4,2 [1,9-34,7]*	20,5 [2,8-44,0]*	3,2 [3,0-3,8]*	3,1 [1,8-9,3]*	23,5 [3,0-25,0]*	0,9 [0,6-1,4]	1,2-3; 4,5-6; 7,8-9=0,01
IL-5	0,3 [0,1-1,2]	0,9 [0,3-6,9]*	17,5 [14,0-21,0]*	0,7 [0,4-2,6]*	6,5 [0,6-12,5]*	12,5 [2,1-20,0]*	5,6 [5,2-6,9]*	2,5 [0,9-10,7]*	13,0 [4,7-14,5]*	0,4 [0,2-1,2]	1,2-3=0,001; 1,4-7=0,003; 4-6=0,03;
IL-6	5,8 [1,8-91,2]*	13,3 [6,1-39,0]*	49,0 [33,0-66,2]*	17,8 [5,2-32,2]*	31,4 [13,9-48,8]*	38,0 [6,7-63,0]*	13,2 [8,4-35,7]*	16,9 [4,4-30,0]*	49,0 [26,2-51,5]*	1,5 [0,8-2,8]	>0,05
IL-7	1,2 [0,6-1,9]	4,5 [0,9-20,5]*	29,5 [21,0-34,5]*	2,9 [0,9-4,9]*	8,6 [1,8-17,8]*	17,6 [5,8-23,0]*	5,0 [1,6-6,3]*	5,6 [2,0-32,0]*	13,0 [5,4-19,0]*	1,3 [0,4-2,3]	1,2-3; 4-6=0,003; 7-9-0,03; 1-7=0,001
IL-8	18,1 [3,2-54,9]*	27,1 [8,3-70,0]*	73,7 [51,5-133,5]*	8,8 [6,1-37,0]	46,9 [23,9-91,9]*	54,9 [23,0-96,0]*	61,7 [12,9-63,5]*	39,6 [8,7-54,3]*	90,5 [73,0-129,4]*	11,6 [3,3-32,6]	1,2-3=0,001; 4-6=0,003; 7,8-9=0,01
IL-9	6,6 [4,3-74,8]*	10,9 [3,2-36,8]*	132,7 [110,0-200,5]*	8,8 [4,1-16,2]*	80,6 [7,1-115,0]*	108,7 [14,6-188,0]*	55,8 [14,6-98,4]*	29,9 [5,3-88,0]*	85,0 [27,5-192,0]*	1,9 [1,2-3,9]	1,2-3; 4-5,6=0,001; 1,4-7=0,01
IL-10	14,7 [2,3-30,7]*	19,5 [5,9-42,3]*	68,0 [45,5-99,2]*	7,5 [3,6-14,8]*	39,5 [10,1-87,7]*	68,7 [16,1-133,0]*	16,1 [5,0-18,4]*	16,3 [9,7-92,0]*	50,0 [8,8-141,5]*	1,5 [0,8-4,9]	1,2-3; 4-5,6=0,001; 7-9=0,01

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с группой контроля.

Продолжение Таблица 4.5

Показатели	Лихорадочный п-д			Олигурический п-д			Полиурический п-д			Группа контроля n = 56	Критерий Манна-Уитни p
	Легкая форма	Средне-тяжелая	Тяжелая форма	Легкая форма	Средне-тяжелая	Тяжелая форма	Легкая форма	Средне-тяжелая	Тяжелая форма		
	Me [Q ₁ -Q ₃]										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
IL-12(p70)	17,3 [3,3-24,5]*	8,8 [2,1-35,0]*	62,0 [41,0-83,0]*	7,9 [3,6-11,9]*	9,9 [4,2-46,7]*	71,2 [9,8-154,5]*	5,3 [5,2-9,7]*	7,3 [3,1-57,0]*	35,0 [22,4-66,5]*	2,1 [1,4-5,1]	1,2-3=0,001; 4-6;7-9=0,003
IL-13	2,4 [1,6-3,6]*	5,1 [1,4-21,2]*	63,7 [16,5-147,5]*	4,4 [2,3-9,6]*	10,9 [8,3-22,2]*	38,5 [10,7-118,0]*	10,3 [7,2-17,3]*	13,8 [5,8-31,1]*	23,1 [14,0-64,0]*	1,2 [0,6-1,8]	1,2-3;4-5,6=0,001; 1-7;5-6;7-9=0,03;
IL-15	11,1 [0,5-38,4]*	20,7 [1,7-53,5]*	56,5 [45,0-62,5]*	15,7 [3,3-35,8]*	23,9 [15,2-48,8]*	41,2 [23,5-88,5]*	25,6 [18,2-30,9]*	27,0 [5,7-39,6]*	26,3 [14,0-62,5]*	3,1 [1,4-5,6]*	1,2-3=0,001; 4-6=0,03;
IL-17	0,7 [0,4-1,3]	6,4 [0,8-63,0]*	70,5 [60,5-85,0]*	1,5 [0,7-7,7]	6,8 [1,4-51,0]*	58,2 [7,3-78,2]*	6,8 [0,8-11,1]*	2,8 [0,9-17,4]*	40,0 [4,3-70,0]*	1,4 [0,8-2,0]	1,2-3;4-6=0,001; 7,8-9; 1-7=0,03
IL-1a	0,9 [0,4-1,6]	0,3 [0,1-0,5]*	0,05 [0,03-0,1]*	0,4 [0,3-0,7]	0,9 [0,06-2,4]	0,1 [0,03-0,3]*	0,3 [0,2-0,6]	0,4 [0,05-1,2]*	0,1 [0,05-0,2]*	1,2 [0,6-1,7]	1-2,3=0,001; 2-3;4,5-6=0,03;
IL-2Ra	111,5 [94,3-349,6]*	80,1 [22,6-183,3]*	45,0 [15,8-123,9]*	118,9 [71,5-126,5]*	96,1 [31,1-205,5]*	81,9 [28,5-119,9]*	47,0 [38,7-113,1]*	60,4 [50,5-122,7]*	60,9 [44,7-66,5]*	26,6 [12,3-42,0]	>0,05
IL-3	196,2 [137,5-236,5]*	118,9 [20,6-243,3]*	32,3 [25,1-60,7]	183,6 [162,1-271,5]*	196,7 [38,6-345,3]*	38,0 [16,1-112,3]	227,7 [194,2-316,4]*	169,7 [24,8-323,2]*	49,7 [33,5-249,2]	65,1 [34,9-87,3]	1,2-3;4-6; 7,8-9=0,01
IL-12p40	329,1 [206,9-454,1]*	219,7 [31,7-373,5]*	53,6 [31,7-101,9]	273,1 [243,0-489,9]*	333,4 [73,2-570,9]*	85,1 [22,1-204,3]	378,9 [315,0-468,4]*	253,8 [49,2-625,8]*	113,9 [55,1-357,2]*	61,7 [15,4-143,1]	1-2,3,4,5-6=0,001
IL-16	182,1 [121,2-277,2]*	150,4 [40,4-291,0]	27,8 [19,4-61,8]*	205,3 [162,8-292,1]*	163,4 [97,7-283,9]*	42,4 [11,4-153,4]	195,2 [187,3-323,7]*	189,7 [33,8-291,7]*	118,4 [30,8-219,6]*	106,9 [74,3-155,7]	1,2-3,4,5-6<0,001
IL-18	14,8 [4,2-30,6]*	12,6 [5,8-29,6]*	11,0 [6,8-35,3]*	32,2 [2,8-70,1]*	23,1 [11,1-46,3]*	13,7 [3,4-25,9]*	24,9 [5,7-65,8]*	15,2 [6,4-104,7]*	8,4 [0,6-17,8]*	2,9 [1,4-13,2]	>0,05

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с группой контроля.

Таблица 4.6 – Показатели хемокинов у больных ГЛПС в зависимости от стадии и тяжести болезни

Показатели	Лихорадочный п-д			Олигурический п-д			Полиурический п-д			Группа контроля n = 56	Критерий Манна-Уитни p
	Легкая форма	Средне-тяжелая	Тяжелая форма	Легкая форма	Средне-тяжелая	Тяжелая форма	Легкая форма	Средне-тяжелая	Тяжелая форма		
	Me [Q ₁ -Q ₃]										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
CCL11	39,1 [5,2-71,5]*	37,2 [12,9-114,2]*	182,7 [70,2-297,7]*	10,9 [4,3-47,2]*	69,2 [25,6-155,4]*	101,1 [65,5-288,0]*	76,8 [45,7-85,0]*	33,9 [12,9-95,9]*	91,0 [58,0-100,0]*	6,1 [2,5-19,1]	1-3 = 0,03; 4-6 = 0,001
CXCL10	1012,9 [371,3-1701,9]*	589,9 [92,7-4349,5]*	9876,2 [4029,7-13655,7]*	452,9 [133,3-1537,2]*	2188,0 [927,3-5040,1]*	5951,0 [852,5-9158,0]*	1913,4 [1587,9-6761,7]*	747,8 [269,5-3874,2]*	1623,0 [1331,8-12649,5]*	32,6 [16,1-60,7]	>0,05
CCL2	32,5 [11,9-286,0]*	29,7 [8,9-58,2]*	54,2 [42,5-96,0]*	19,0 [5,0-33,8]*	39,9 [12,6-102,1]*	64,7 [45,0-88,6]*	48,2 [46,6-54,4]*	14,8 [8,6-63,7]*	55,0 [52,0-73,0]*	9,6 [5,9-17,7]	4-6 = 0,001
CCL3	0,4 [0,2-0,7]*	1,7 [0,4-34,5]*	128,0 [61,0-168,2]*	0,4 [0,3-1,2]*	1,4 [0,8-80,0]*	38,2 [2,4-113,0]*	0,9 [0,5-17,3]*	1,4 [0,7-14,5]*	36,0 [11,8-126,5]*	0,2 [0,2-0,6]	1, 2-3; 4, 5-6 = 0,001
CCL4	25,1 [10,7-51,6]*	42,8 [5,6-128,3]*	2629,2 [1604,2-4133,7]*	15,4 [4,5-73,2]*	74,7 [39,4-884,0]*	2200,7 [37,2-2914,0]*	75,4 [23,9-244,1]*	52,5 [18,2-204,9]*	382,0 [157,4-3246,0]*	4,8 [2,8-10,2]	1,2-3 - <0,001; 4-6; 7,8-9 = 0,03
CCL5	55,2 [26,7-139,7]	206,8 [38,2-3440,9]*	10697,5 [7259,5-11832,5]*	37,9 [30,7-489,2]	467,7 [252,7-2854,3]*	8017,5 [186,4-12428,5]*	811,4 [159,1-960,1]*	282,7 [101,7-1698,6]*	1047,2 [195,0-6453,5]*	39,7 [26,0-64,4]	1,2-3; 4,5-6 = 0,01
CCL27	100,7 [46,1-129,2]	30,4 [11,5-110,0]*	14,5 [10,2-27,3]*	118,9 [72,2-158,1]	31,5 [22,0-51,9]*	23,9 [6,2-47,2]*	35,0 [20,5-52,4]*	33,9 [12,5-104,7]*	31,9 [16,8-32,2]*	116,4 [61,3-161,4]	1-2,3; 4-6 = 0,002
CXCL1	13,6 [2,1-52,9]	16,6 [6,1-45,1]	8,5 [6,8-12,4]	22,2 [1,5-56,6]	35,5 [12,2-53,7]	5,3 [4,4-15,7]*	23,6 [4,4-40,1]	34,9 [7,7-53,7]	11,6 [6,2-21,7]	25,3 [12,2-34,5]	>0,05
CCL7	56,2 [40,7-77,9]*	12,4 [3,5-29,8]	6,9 [4,3-14,9]	41,8 [29,8-56,4]*	38,1 [13,4-60,5]*	7,7 [3,9-28,1]	51,1 [37,1-56,6]*	27,0 [6,7-57,4]*	11,6 [9,1-44,2]	10,9 [2,5-26,4]	1-2,3; 4-6; 7-9 = 0,01
CXCL9	786,4 [642,5-1967,5]*	876,6 [255,8-1869,7]*	898,5 [457,3-1240,9]*	1018,8 [561,0-2289,1]*	2042,8 [248,4-3776,6]*	748,0 [181,9-1942,3]*	1780,3 [435,9-1942,5]*	984,0 [116,7-2742,6]*	436,9 [78,4-2179,0]*	75,7 [28,0-180,8]	>0,05
CXCL12	94,4 [51,2-119,9]	31,8 [17,3-108,1]	30,7 [17,6-51,1]	89,2 [37,3-108,1]	43,1 [23,9-55,6]	24,7 [13,8-53,8]	54,5 [30,8-71,2]	44,1 [11,0-88,8]	33,6 [26,1-35,2]	51,2 [19,5-82,7]	>0,05

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с группой контроля.

Таблица 4.7 – Показатели ростовых факторов у больных ГЛПС в зависимости от стадии и тяжести болезни

Показатели	Лихорадочный п-д			Олигурический п-д			Полиурический п-д			Группа контроля n = 56	Критерий Манна-Уитни p
	Легкая форма	Средне-тяжелая	Тяжелая форма	Легкая форма	Средне-тяжелая	Тяжелая форма	Легкая форма	Средне-тяжелая	Тяжелая форма		
	Me [Q ₁ -Q ₃]										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
FGF basic	1,0 [0,5-1,8]	8,1 [1,3-34,0]*	42,5 [33,5-52,2]*	5,1 [1,6-12,9]*	6,2 [0,9-27,5]*	29,5 [4,4-39,2]*	10,8 [1,4-12,9]*	5,2 [0,5-28,4]*	14,0 [0,8-26,0]*	0,6 [0,5-1,2]	1-2 = 0,01; 1,2-3; 3-6, 9 = 0,001;
G-CSF	14,8 [9,9-16,1]*	21,5 [16,9-35,0]*	45,0 [34,7-56,0]*	25,7 [20,4-27,7]*	31,9 [17,1-37,7]*	32,0 [22,0-40,0]*	32,0 [20,9-33,3]*	21,7 [15,2-63,0]*	27,0 [23,0-32,0]*	6,5 [3,2-11,3]	1-2, 3; 2-3; 1-4,7 = 0,001; 3-6,9 = 0,02
GM-CSF	2,6 [1,2-23,0]*	1,7 [1,2-17,0]*	65,5 [46,2-72,5]*	2,4 [1,4-4,4]*	6,8 [1,4-30,7]*	26,0 [1,8-49,0]*	1,7 [1,4-2,5]*	1,6 [1,4-26,0]*	12,0 [5,4-34,5]*	1,4 [0,7-2,2]	1-3,2-3, 4-6; 7-9 = 0,01; 3-6,9 = 0,03
PDGF-bb	158,4 [137,8-384,7]*	349,5 [66,8-4850,0]*	6109,5 [3511,5-7109,0]*	120,5 [57,7-1091,4]*	1679,7 [591,3-3313,1]*	4931,7 [1037,4-9964,5]*	868,7 [862,2-1383,5]*	1047,1 [217,6-3255,0]*	1000,0 [621,7-3245,5]*	77,3 [39,2-171,1]	1,2 -3; 1,4 -7 = 0,01; 3 - 9 = 0,03
VEGF	17,8 [16,3-30,7]	39,8 [7,9-134,7]*	283,0 [173,0-406,2]*	19,2 [14,8-42,4]*	65,5 [31,4-133,5]*	331,7 [59,6-1139,0]*	32,2 [16,6-82,0]*	74,4 [14,0-129,3]*	192,0 [42,3-265,0]*	7,1 [2,2-22,0]	1, 2 -3; 4-5,6; 4-5 = 0,01; 7-9 = 0,03
HGF	395,7 [278,5-714,3]*	367,5 [171,7-912,2]*	363,5 [92,3-427,5]*	416,8 [256,2-696,9]*	228,2 [159,3-487,5]*	128,1 [74,0-266,3]*	134,8 [131,0-165,9]*	217,8 [138,3-303,2]*	213,9 [138,3-236,5]*	62,1 [18,5-139,1]	4-6 = 0,03
M-CSF	1,8 [1,4-6,2]	2,4 [1,7-4,2]*	4,0 [2,3-4,8]*	2,0 [1,5-2,8]	3,7 [2,3-6,4]*	2,3 [1,6-3,2]*	2,8 [1,6-3,1]*	2,9 [2,1-3,4]*	2,4 [1,4-3,4]*	1,3 [0,6-2,5]	>0,05
b-NGF	1,9 [1,6-2,7]*	1,4 [0,5-2,7]*	0,5 [0,3-1,2]	1,9 [1,4-2,8]*	2,7 [0,5-4,4]*	1,3 [0,2-2,3]*	2,3 [1,1-3,2]*	1,5 [0,5-3,4]*	0,2 [0,1-1,2]	0,6 [0,4-0,8]	1-3 = 0,01
SCF	88,9 [73,5-501,5]*	55,4 [25,9-113,9]*	24,9 [13,4-28,1]	54,4 [43,6-89,7]*	59,4 [23,3-87,9]*	23,7 [15,8-57,1]	39,1 [14,8-72,4]*	41,8 [22,1-93,6]*	76,7 [30,6-104,6]*	31,4 [22,8-42,4]	1,2 -3; 4-6 = 0,02
SCGF-b	3708,5 [3498,2-4171,1]*	4240,8 [2360,8-7417,7]*	5101,4 [3362,7-6809,3]*	2557,8 [1808,7-12555,1]*	6811,6 [5194,5-17738,7]*	5310,4 [2380,4-8128,1]*	6408,4 [3252,4-12192,1]*	7955,4 [3142,5-11982,4]*	6692,6 [4060,8-7897,0]*	1166,4 [461,5-1858,4]	>0,05

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с группой контроля.

Таблица 4.8 – Показатели интерферонов и других цитокинов у больных ГЛПС в зависимости от стадии и тяжести болезни

Показатели	Лихорадочный п-д			Олигурический п-д			Полиурический п-д			Группа контроля n = 56	Критерий Манна-Уитни p
	Легкая форма	Средне-тяжелая форма	Тяжелая форма	Легкая форма	Средне-тяжелая форма	Тяжелая форма	Легкая форма	Средне-тяжелая форма	Тяжелая форма		
	Me [Q ₁ -Q ₃]										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
IFN-g	23,7 [14,1-129,2]	34,9 [25,0-64,6]*	47,0 [39,3-72,5]*	65,2 [45,5-200,8]*	76,1 [43,5-201,3]*	53,5 [28,5-122,6]*	106,5 [82,7-125,5]*	77,8 [37,5-181,6]*	33,0 [30,0-68,2]*	18,1 [7,0-56,4]	4-6=0,001; 7-9=0,02-
TNF-a	3,8 [1,5-25,2]	16,0 [2,7-32,2]*	20,7 [18,5-28,2]*	2,9 [1,5-31,7]	19,7 [9,1-38,5]*	17,8 [14,0-34,0]*	21,0 [18,2-28,7]*	19,0 [6,3-35,4]*	22,0 [14,0-31,0]*	0,8 [0,3-6,4]	1-3,4-6=0,01
IFN-a2	23,7 [19,6-28,4]*	20,7 [4,1-29,6]*	5,0 [4,0-8,0]	25,2 [21,1-31,5]*	21,8 [5,6-31,0]*	5,7 [2,9-15,8]	27,3 [23,9-31,5]*	22,2 [4,4-29,7]*	6,9 [5,3-27,4]	8,9 [3,2-12,8]	1-3,2-3,4-6; 7-9=0,01
LIF	4,8 [1,5-14,5]*	1,8 [1,3-5,4]*	2,1 [1,5-2,7]*	0,8 [0,6-4,9]*	5,3 [2,6-9,1]*	1,9 [1,0-3,9]*	4,7 [1,9-9,8]*	4,2 [1,1-7,1]*	2,2 [0,6-4,1]*	1,4 [0,9-2,5]	>0,05
MIF	462,8 [228,2-1229,8]*	195,8 [88,1-339,4]*	170,6 [112,9-290,1]*	149,2 [104,2-202,9]*	390,4 [139,1-768,2]*	202,8 [81,7-403,3]*	646,0 [200,8-1746,3]*	245,4 [90,6-1812,0]*	153,6 [130,2-846,2]*	96,2 [47,3-134,1]	1,2-3=0,01
TNF-b	0,4 [0,4-1,5]	0,5 [0,3-1,1]	0,3 [0,3-0,5]	0,5 [0,3-0,7]	0,5 [0,4-0,9]	0,3 [0,3-0,7]	0,4 [0,4-1,5]	0,4 [0,2-0,9]	0,4 [0,4-0,6]	0,6 [0,4-1,2]	>0,05
TRAIL	96,7 [42,2-202,9]*	35,8 [12,7-68,2]*	11,3 [8,1-16,4]*	59,3 [38,5-64,6]*	25,7 [11,8-107,5]*	14,8 [6,7-38,5]*	65,6 [35,0-79,6]*	18,0 [9,8-79,5]*	16,2 [14,2-22,9]*	7,0 [2,7-22,3]	1-2,3;4-5,6; 7-9=0,02

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с группой контроля.

Таблица 4.9 – Сравнение уровней интерлейкинов у больных ГЛПС в зависимости от пола и стадии болезни

Показатели	Лихорадочный п-д		Олигурический п-д		Полиурический п-д		Контроль		Критерий Манна-Уитни р
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
	Me [Q ₁ -Q ₃]								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
IL-1b	2,6 [0,5-37,5]*	1,4 [0,5-2,2]*	5,6 [1,2-21,0]*	0,5 [0,3-11,3]	5,1 [1,6-27,0]*	1,6 [0,2-39,0]	0,3 [0,2-0,9]	0,3 [0,1-1,1]	2-8=0,01; 1,3,5-7<0,001;
IL-1ra	46,5 [27,3-2,2]*	74,9 [42,3-108,4]*	81,5 [39,5-188,0]*	25,4 [19,7-133,7]*	64,2 [29,5-177,7]*	42,0 [8,0-138,8]	17,5 [3,2-52,4]	2,5 [1,5-49,9]	2-8=0,007;4-8=0,04; 1,3,5-7=0,001
IL-2	3,6 [0,6-8,0]*	1,5 [1,3-5,4]	9,1 [3,8-32,1]*	9,1 [1,3-20,5]	7,3 [4,6-23,0]*	1,7 [0,3-25,0]	1,2 [0,9-1,6]	1,5 [0,9-2,1]	1-7 = 0,02; 3,5-7<0,001
IL-4	2,0 [1,3-40,0]*	2,0 [1,2-2,0]*	4,2 [2,0-34,0]*	1,7 [1,5-11,9]*	3,4 [2,7-23,5]*	2,5 [1,1-29,0]*	1,1 [0,8-1,6]	0,8 [0,5-1,3]	2,4-8 = 0,003; 6-8 = 0,03 1,3,5-7<0,001
IL-5	1,2 [0,5-15,0]*	0,3 [0,2-2,1]	5,1 [0,7-13,0]*	0,6 [0,2-6,4]	5,2 [1,6-13,0]*	5,2 [0,3-14,5]	0,6 [0,3-1,2]	0,4 [0,2-1,7]	1-7=0,01; 3,5-7; 6-8<0,001
IL-6	13,5 [6,1-45,0]*	14,7 [4,4-39,0]*	29,3 [9,8-53,4]*	11,6 [1,3-30,8]*	20,6 [6,0-5,7]*	8,4 [1,6-53,0]*	2,3 [1,1-3,7]	1,3 [0,7-2,4]	4,6-8 = 0,04 2-8;1,3,5-7<0,001
IL-7	6,2 [1,1-24,5]*	1,5 [0,6-3,6]	8,6 [2,1-20,6]*	2,9 [1,3-7,6]	5,8 [3,2-23,5]*	1,7 [1,6-17,0]	1,2 [0,3-1,5]	1,3 [0,8-2,4]	1,3,5-7<0,001
IL-8	39,7 [9,1-74,2]*	16,9 [8,2-39,8]	46,9 [14,0-89,3]*	7,2 [3,4-71,1]	50,3 [14,7-116,0]*	12,9 [0,4-63,5]	8,6 [3,4-41,9]	12,1 [3,2-24,1]	1-7 = 0,01; 3,5-7<0,001
IL-9	15,7 [4,1-132,8]*	8,4 [6,1-74,8]*	44,2 [7,0-118,0]*	6,8 [2,4-70,4]*	33,6 [6,7-98,4]*	55,8 [3,7-134,5]*	2,4 [1,4-5,7]	1,8 [0,9-3,3]	4,6-8 = 0,01 2-8, 1,3,5-7<0,001
IL-10	29,9 [6,0-68,0]*	16,1 [4,8-31,5]*	38,1 [11,2-82,0]*	10,3 [2,4-51,1]*	17,3 [8,8-92,0]*	16,2 [4,1-79,5]*	2,4 [1,1-5,2]	1,0 [0,6-4,6]	4,6-8 = 0,01 2-8;1,3,5-7<0,001

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.

Продолжение Таблицы 4.9

Показатели	Лихорадочный п-д		Олигурический п-д		Полиурический п-д		Контроль		Критерий Манна-Уитни p
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
	Me [Q ₁ -Q ₃]								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
IL-12(p70)	14,4 [2,5-55,5]*	11,8 [8,9-24,5]*	10,6 [6,4-63,0]*	29,3 [3,0-53,4]	7,1 [3,1-57,0]*	13,5 [9,7-37,0]*	1,9 [1,3-4,2]	2,3 [1,4-6,5]	2,6-8 = 0,01 1,3,5-7 < 0,001
IL-13	12,1 [3,3-45,8]*	2,5 [1,5-15,3]*	12,7 [5,5-31,0]*	5,5 [2,4-36,4]*	15,5 [6,2-31,1]*	7,2 [5,8-26,0]*	1,2 [0,6-1,4]	1,2 [0,6-1,8]	2,4,6-8 = 0,005 1,3,5-7 < 0,001
IL-15	24,3 [1,7-53,5]*	20,8 [1,7-38,4]*	28,5 [15,4-63,0]	18,0 [2,3-34,5]	26,7 [14,0-39,6]	18,2 [0,3-55,0]	2,8 [1,2-7,7]	3,1 [1,6-5,2]	2-8 = 0,04 1-7 = 0,01; 3,5-7 < 0,001;
IL-17	7,2 [0,8-66,0]*	2,1 [1,4-4,69]	7,7 [1,5-61,5]*	1,6 [0,8-21,9]	6,7 [1,3-40,0]*	0,7 [0,3-58,0]	1,3 [0,9-1,7]	1,5 [0,8-2,1]	1,3,5-7 = 0,001
IL-1a	0,2 [0,1-0,5]*	0,2 [0,1-0,9]*	0,4 [0,1-1,4]	0,4 [0,2-0,4]*	0,3 [0,1-1,0]*	0,4 [0,0-0,7]*	1,0 [0,3-1,5]	1,2 [0,8-2,1]	2,4-8 = 0,001; 6-8 = 0,02 1-7 < 0,001; 5-7 = 0,01
IL-2Ra	85,5 [22,6-163,5]*	112,6 [66,8-210,8]*	92,5 [30,7-128,1]*	101,5 [67,2-127,3]*	60,7 [44,7-122,7]*	47,1 [25,5-99,5]*	23,1 [6,8-38,7]	27,8 [13,1-42,5]	1,3,5-7; 2,4-8 < 0,001;
IL-3	113,2 [24,3-232,1]	206,3 [155,0-253,1]*	173,7 [28,9-304,0]*	135,9 [72,5-186,6]*	180,0 [33,5-316,4]*	160,5 [10,9-227,7]	72,0 [34,9-87,0]	65,1 [39,3-90,1]	2-8 = 0,003; 4-8; 3,5-7 = 0,02
IL-12p40	164,5 [34,6-354,0]*	341,2 [241,3-444,8]*	253,4 [62,3-474,0]*	201,8 [97,1-384,4]*	284,4 [55,2-468,5]*	270,9 [13,4-379,0]	68,4 [17,6-131,1]	52,3 [13,9-145,9]	2-8 = 0,002; 4-8 = 0,01 1-7 = 0,02; 3,5-7 = 0,001;
IL-16	121,3 [27,8-291,0]	145,5 [111,9-225,2]	162,9 [39,9-264,3]	144,2 [86,7-276,5]	207,4 [33,8-291,7]	133,0 [10,8-187,3]	117,2 [81,2-191,5]	104,0 [73,6-141,3]	> 0,05
IL-18	10,2 [5,5-28,4]*	25,4 [8,7-43,2]*	23,1 [8,0-42,63]*	8,1 [4,4-28,9]	15,0 [5,1-33,8]*	24,9 [5,8-30,4]	2,2 [0,6-11,2]	3,8 [1,5-19,3]	2-8 = 0,007; 1,3-7 = 0,001; 5-7 = 0,01

Примечание: * – p < 0,05 при сравнении с группой контроля

Таблица 4.10 – Сравнение уровней хемокинов у больных ГЛПС в зависимости от пола и стадии болезни

Показатели	Лихорадочный п-д		Олигурический п-д		Полиурический п-д		Контроль		Критерий Манна-Уитни р
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
	Me [Q ₁ -Q ₃]								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
CCL11	53,4 [13,1-115,3]*	32,1 [15,5-71,5]*	90,3 [24,8-163,0]*	23,3 [14,7-54,1]*	51,9 [20,2-96,0]*	85,0 [9,6-86,2]*	5,6 [2,6-21,0]	6,8 [2,8-14,0]	2,4-8=0,003; 6-8=0,04; 1,3,5-7<0,001
CXCL10	1787,7 [361,7-6858,0]*	1603,2 [371,3-4349,5]*	2155,6 [852,5-6416,0]*	324,0 [130,1-7414,7]*	1477,4 [386,3-4504,5]*	1588,0 [444,0-13133,0]*	31,0 [15,6-61,3,0]	34,6 [17,0-60,3]	2,4,6-8; 1,3,5-7<0,001
CCL2	41,2 [13,6-61,5]*	34,0 [11,9-43,9]*	54,3 [27,0-88,6]*	9,5 [7,4-27,2]	40,3 [13,6-73,0]*	45,0 [9,8-48,2]*	11,0 [7,9-21,8]	8,7 [5,1-15,4]	2,6-8=0,01 1,3,5-7;<0,001;
CCL3	2,1 [0,6-99,3]*	0,5 [0,3-3,0]*	2,7 [0,8-57,0]*	0,5 [0,3-141,8]	2,9 [0,9-36,0]*	0,5 [0,4-112,0]	0,2 [0,2-0,5]	0,2 [0,2-0,6]	2-8 = 0,01; 1,3,5-7<0,001
CCL4	62,9 [12,0-2437,3]*	39,2 [5,6-67,5]*	90,9 [35,5-2443,5]*	11,5 [3,6-1632,5]	82,3 [24,8-382,0]*	24,0 [4,2-4004,0]	4,6 [2,8-13,7]	6,2 [2,1-9,6]	2-8 = 0,004 1,3,5-7<0,001
CCL5	548,1 [42,8-10289,5]*	83,7 [26,1-292,7]	797,0 [186,4-9611,0]*	56,0 [22,5-2035,4]	438,7 [195,0-1698,7]*	159,2 [30,7-9976,5]	33,4 [26,0-84,6]	40,8 [28,5-54,0]	1,3,5-7<0,001
CCL27	25,6 [12,4-97,5]*	128,5 [15,9-133,0]	31,1 [18,4-58,3]*	92,9 [49,2-118,9]	33,1 [16,9-52,4]*	20,6 [6,1-122,7]	92,7 [49,7-154,3]	124,5 [95,9-176,7]	1,3,5 = 0,001
CXCL1	9,8 [5,5-23,5]*	29,1 [15,2-105,3]	21,8 [6,2-41,7]	5,6 [0,8-35,0]	25,9 [6,3-50,5]	23,6 [4,4-106,2]	25,5 [5,6-38,9]	24,8 [16,9-34,2]	>0,05
CCL7	11,4 [4,3-29,8]	45,0 [13,9-61,7]*	34,7 [7,2-55,9]*	21,1 [9,4-44,8]	32,1 [7,2-51,1]	46,8 [1,7-71,8]	10,9 [4,5-26,4]	10,9 [2,5-28,2]	2-8,3-7=0,04
CXCL9	821,9 [393,2-1869,8]*	1041,4 [467,9-2799,8]*	1675,6 [257,1-2699,6]*	465,3 [13,5-939,9]	1167,2 [116,9-2742,7]*	984,0 [308,1-1942,6]*	52,7 [23,4-86,0]	101,8 [35,6-194,3]	2-8=0,002;6-8=0,01; 1,3,5-7<0,001
CXCL12	33,0 [18,9-94,5]	69,4 [28,9-124,4]	40,1 [19,3-65,3]	67,0 [36,3-95,5]	39,7 [21,4-71,2]	30,8 [18,9-94,5]	40,0 [12,9-94,5]	55,7 [24,0-77,3]	>0,05

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.

Таблица 4.11 – Сравнение уровней цитокинов у больных ГЛПС в зависимости от пола и стадии болезни

Показатели	Лихорадочный п-д		Олигурический п-д		Полиурический п-д		Контроль		Критерий Манна-Уитни р
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
	Me [Q ₁ -Q ₃]								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
FGF basic	7,5 [1,7-37,0]*	5,3 [1,4-14,6]*	10,3 [1,4-31,0]*	4,4 [1,2-20,9]*	6,7 [0,7-26,0]*	2,8 [1,0-34,0]*	0,7 [0,6-1,7]	0,6 [0,5-0,8]	2-8; 1,3,5-7<0,001; 4,6-8 = 0,01
G-CSF	27,3 [17,5-43,5]*	15,2 [12,1-26,4]*	31,8 [21,8-38,2]*	19,7 [18,5-23,4]*	26,0 [20,6-36,1]*	15,2 [11,0-32,0]*	7,3 [4,2-12,3]	6,3 [2,6-9,9]	2,4-8; 1,3,5-7<0,001; 6-8 = 0,01
GM-CSF	2,1 [1,4-55,0]*	1,6 [1,2-3,2]	3,1 [1,5-39,0]*	3,5 [0,8-13,6]	1,9 [1,4-26,0]*	2,5 [1,4-35,5]	1,2 [0,5-2,6]	1,4 [1,1-2,1]	5-7 = 0,01; 1,3-7<0,001
IFN-g	40,0 [31,8-67,6]*	39,3 [29,6-40,9]*	71,3 [43,5-157,9]*	31,7 [24,4-47,4]	80,3 [37,5-181,5]*	29,0 [19,8-106,5]	30,2 [14,7-45,5]	13,5 [4,3-56,5]	2-8; 1-7 = 0,04; 3,5-7<0,001
PDGF-bb	1356,3 [151,5-6094,3]*	231,4 [154,7-1765,7]*	1540,7 [555,7-4761,0]*	345,8 [24,7-1430,7]	1023,6 [296,4-3245,5]*	868,8 [197,5-1866,0]*	73,7 [54,6-141,3]	81,3 [39,1-182,3]	2,6-8 = 0,01; 1,3,5-7<0,001
TNF-a	18,0 [3,0-23,8]*	10,9 [1,5-25,2]*	17,8 [7,8-37,4]*	3,4 [0,8-12,9]	19,1 [13,6-33,3]*	21,0 [2,4-28,7]*	1,2 [0,4-6,7]	0,7 [0,2-4,7]	2-8 = 0,006, 6-8 = 0,02; 1,3,5-7<0,001
VEGF	53,3 [13,5-281,3]*	38,9 [15,2-134,7]*	71,0 [28,3-418,5]*	34,5 [7,8-184,3]	77,5 [16,6-131,8]**	16,7 [7,2-101,0]	6,8 [1,7-28,1]	8,2 [2,6-19,8]	2-8 = 0,01 1,3,5-7<0,001
HGF	391,6 [135,8-714,4]*	313,0 [174,2-756,1]*	228,2 [100,6-487,6]*	184,0 [173,9-522,1]*	204,2 [138,3-286,0]*	134,8 [131,0-218,8]	61,0 [20,0-129,1]	63,5 [13,6-144,5]	2,4-8; 1,3,5-7<0,001
IFN-a2	16,2 [4,2-29,6]*	23,7 [12,7-27,6]*	19,0 [5,0-28,5]*	18,8 [9,5-27,7]*	23,1 [5,3-30,1]*	24,1 [2,3-27,4]"	7,8 [2,0-12,2]	8,9 [5,1-13,4]	2,4-8;1-7 = 0,01; 3,5-7 = 0,004

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.

Продолжение Таблица 4.11

Показатели	Лихорадочный п-д		Олигурический п-д		Полиурический п-д		Контроль		Критерий Манна-Уитни р
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
	Me [Q ₁ -Q ₃]								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
LIF	2,2 [1,4-5,4]*	4,5 [1,4-8,6]*	4,3 [1,4-8,9]"	0,9 [0,8-1,9]	3,5 [0,9-7,2]	4,3 [2,0-4,8]*	1,3 [0,6-2,5]	1,4 [1,2-2,4]	2-8;1-7 = 0,01; 3-7 = 0,004
M-CSF	2,5 [1,8-4,9]	2,1 [1,7-4,7]	2,6 [2,1-5,3]	2,5 [1,7-3,1]*	2,9 [2,2-3,4]	1,7 [1,6-3,1]	1,2 [0,6-1,4]	1,5 [0,7-2,5]	4-8 = 0,02; 1,3,5-7<0,001
MIF	194,6 [88,2-449,1]*	212,6 [124,4-1104,7]*	226,3 [136,3-663,9]*	124,7 [103,6-407,4]	266,3 [130,2-1601,6]*	123,3 [61,5-1746,3]	91,1 [41,9-140,7]	101,0 [53,2-133,0]	2-8 = 0,01; 1,3,5-7 = 0,001;
b-NGF	1,3 [0,6-2,7]*	1,9 [1,7-2,9]	2,2 [0,5-4,3]*	1,5 [1,0-2,0]	1,4 [0,5-3,2]	1,5 [0,1-2,3]	0,6 [0,5-0,8]	0,5 [0,4-0,9]	2,4-8<0,001; 1,3-7 = 0,03
SCF	47,8 [19,8-93,6]	83,4 [74,0-177,6]*	52,0 [20,8-88,8]*	44,2 [37,7-55,8]*	40,5 [22,2-96,8]	72,5 [14,9-93,7]	33,1 [23,4-40,8]	30,4 [22,1-44,8]	2-8 = 0,001; 4-8,3-7 = 0,03
SCGF-b	4736,5 [2931,4-11110,8]*	3352,9 [2855,2-4027,5]*	6808,5 [3842,2-15073,6]*	2557,9 [1951,3-3638,7]*	7926,3 [3142,6-11982,5]*	3274,2 [3252,4-6408,5]*	764,0 [293,9-1429,2]	1270,2 [759,2-2310,9]	2-8;1,3,5-7<0,001 4,6-8 = 0,01
TNF-b	0,5 [0,3-1,0]	0,4 [0,4-0,4]*	0,56 [0,3-0,8]	0,4 [0,4-0,5]*	0,5 [0,4-0,9]	0,3 [0,2-0,5]*	0,6 [0,4-0,9]	0,6 [0,3-1,2]	2,4,6-8<0,001
TRAIL	23,2 [11,8-66,2]*	85,2 [6,5-113,3]	28,8 [10,8-73,7]*	37,6 [9,4-63,7]*	19,4 [11,1-70,3]*	79,6 [8,0-116,7]*	4,0 [2,9-13,6]	9,2 [2,3-34,7]	4,6-8 = 0,03 1,3,5-7 = 0,001;

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с группой контроля

4.3. Изменения в липидном профиле у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

Считается, что липопротеины играют патофизиологическую роль в иммунном ответе хозяина при тяжелой инфекции (Feingold K. R., et al. 1998). Изменения в профиле липопротеинов во время инфекции, вероятно, в основном вызваны цитокинами (Grunfeld C. et al., 1996). У пациентов с бактериальной инфекцией липопротеины, включая липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), связывают эндотоксин и тем самым нейтрализуют токсическое действие эндотоксина (Levine D. M. et al., 1993; Netea M. G. et al., 1996). Взаимодействие между микроорганизмами и липопротеинами также происходит при вирусных инфекциях. Некоторые вирусы используют рецепторы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) для проникновения в клетку, что подразумевает, что ЛПНП могут конкурировать с вирусами за эти клеточные рецепторы (Hofer F. et al., 1994). Следовательно, высокие уровни ЛПНП могут быть полезными, поскольку они снижают поглощение вируса клетками. «Липопротеины также связывают вирусы и нейтрализуют их токсическое действие» (Superti F. et al., 1992).

«Ряд исследователей отмечают повышение уровня сывороточной липазы при ГЛПС» (Kitterer D. et al., 2015), «повышение уровня холестерина, триглицеридов» (Koval'skii I. G., 1988), «а также повышения перекисного окисления липидов» (Koval'skii G. et al., 1992). «В другом исследовании продемонстрирован низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и общий уровень холестерина, а также высокий уровень триглицеридов у пациентов с ГЛПС» (Mustonen J. et al., 1994).

В нашем исследовании мы изучали, имеются ли изменения уровня липидов в сыворотке крови у больных ГЛПС в зависимости от стадии и тяжести течения заболевания.

Проведено исследование липидного профиля у 233 больных ГЛПС. Из них 57 человек легкой формой, 135 человек среднетяжелой формой и 41 человек тяжелой формой. У пациентов трижды исследовали сыворотку на липидный профиль в лихорадочном периоде с 1 по 7 день болезни, в олигурическом – с 8 по 14

день болезни и в период полиурии – с 15-го по 24-й день болезни. Среди пациентов 159 мужчин, 74 женщины. В контрольную группу вошли 56 практически здоровых человека – добровольные доноры (37 мужчин и 19 женщин), в анамнезе у которых не было указаний на перенесенный ГЛПС в возрасте от 18 до 54 лет. Статистически значимых различий по возрасту и полу в группах не было выявлено. Анализ липидного профиля выявил значительные проявления дислипидемии.

Ранее «было продемонстрировано, что тяжелые формы ГЛПС характеризовались «липидным парадоксом», когда уровень холестерина снижался, а триглицеридов повышался по сравнению с контролем» (Clement J. et al., 2016). Поэтому мы попытались определить, имеются ли сходные изменения в липидном профиле при тяжелом течении ГЛПС.

В нашем исследовании уровень холестерина повышался на ранней стадии заболевания у больных со среднетяжелым (4,06 [3,401-5,70] ммоль/л, $p = 0,02$) и тяжелым течением болезни (4,52 [3,72-5,36] ммоль/л, $p = 0,006$) по сравнению с контрольной группой (3,60 [1,05-5,88] ммоль/л), в период олигурии сохранялся высоким только у пациентов с тяжелой формой (4,37 [3,14-5,84] ммоль/л, $p = 0,02$), а в период полиурии снижался до уровня контроля (Таблица 4.12). У больных легкой формой ГЛПС уровень холестерина не отличался от показателей в контрольной группе.

Уровень триглицеридов значительно повышался в лихорадочный период ГЛПС при всех формах тяжести (3,24 [2,42-5,06] ммоль/л, $p < 0,001$), сохраняясь высоким в олигурическом (3,09 [2,24-4,61] ммоль/л, $p < 0,001$) и полиурическом (2,68 [2,30-4,34] ммоль/л, $p < 0,001$) периодах по сравнению с контрольной группой (1,30 [0,85-2,04] ммоль/л). При чем, уровень триглицеридов в лихорадочный период был значительно выше у больных тяжелой формой по сравнению с больными средней степени тяжести (3,18 [2,71-3,61] ммоль/л, $p = 0,02$) и легким течением ГЛПС (3,10 [2,25-4,80] ммоль/л $p = 0,04$) (Таблица 5.12). «Эти данные поддерживают Clement и др., проводившие наблюдение за высокими триглицеридами при тяжелом течении ГЛПС» (Clement J. et al., 2016).

ЛПВП снижались у больных тяжелой формой ГЛПС начиная с лихорадочного периода (0,51 [0,25-0,68] ммоль/л, $p = 0,01$) и сохранялись низкими в олигурическом (0,55 [0,32-0,90] ммоль/л, $p = 0,02$) и даже в полиурическом (0,58 [0,54-0,83] ммоль/л, $p = 0,04$) периодах в сравнении с уровнем контрольной группы (1,58 [0,90-1,96] ммоль/л). При этом, уровень ЛПВП значительно снижался в начале заболевания в лихорадочном периоде у больных тяжелой степени даже по сравнению с легким (1,03 [0,77-1,43] ммоль/л, $p = 0,01$) и среднетяжелым течением (1,11 [0,55-1,85] ммоль/л, $p = 0,007$). При среднетяжелом течении ГЛПС ЛПВП были снижены только в олигурическом периоде (0,7 [0,62-1,24] ммоль/л, $p = 0,04$), тогда как при легком течении они сохранялись на уровне контроля (Таблица 4.12).

ЛПНП повышались только у больных тяжелой формой ГЛПС в лихорадочный (2,32 [1,29-3,28] ммоль/л, $p = 0,03$) и олигурический (2,66 [1,96-3,54] ммоль/л, $p = 0,003$) периоды по сравнению с контрольной группой (1,76 [0,76-2,19] ммоль/л) (Таблица 4.12).

Уровень ЛПОНП повышался у всех больных ГЛПС в лихорадочном (1,23 [0,93-1,89] ммоль/л, $p < 0,001$), олигурическом (1,51 [1,05-2,09] ммоль/л, $p < 0,001$) и полиурическом (1,24 [1,01-2,15] ммоль/л, $p < 0,001$) периодах по сравнению с контрольной группой (0,59 [0,38-0,93] ммоль/л) (Таблица 4.12).

Уровень холестерина у мужчин и женщин существенно не отличались от уровня контрольной группы. Триглицериды повышались во все периоды болезни, при чем без существенных отличий в обеих группах. Уровень ЛПВП и ЛПНП не отличался от уровня контрольных групп. Уровень ЛПОН существенно повышался во все периоды болезни как у мужчин так и у женщин, но без существенных отличий (Таблица 4.13). В целом можно сказать, что отличия в уровне липидов между мужчинами и женщинами выявлено не было. Возможно, для более детального исследования необходимо большая когорта пациентов.

Таким образом, в наших исследованиях у больных ГЛПС выявлена значительная дислипидемия. У всех больных выявлено значительное повышение уровня триглицеридов, который оставался повышенным на всем протяжении заболевания вплоть до полиурической стадии. Наиболее значимые изменения отмечены

среди больных тяжелой формой ГЛПС. Тяжелое течение хантавирусной инфекции характеризовалось значительным повышением уровня триглицеридов, холестерина, ЛПНП, снижением уровня ЛПВП уже в начале заболевания по сравнению с контрольной группой. Причем, повышение уровня холестерина, ЛПНП и снижение уровня ЛПВП у больных тяжелой формой ГЛПС было значительно больше по сравнению с больными среднетяжелой и легкой формой течения болезни. Из данных, в основном полученных из экспериментальных исследований с участием людей и животных, известно, что липидный обмен и производство цитокинов связаны. Взаимодействие между цитокинами и липопротеинами является двунаправленным. Липиды участвуют в регуляции уровней цитокинов и тем самым модифицируют иммунный ответ хозяина (Grunfeld C., Feingold K. R., 1996; van Gorp E. C. M. et al., 2002). С другой стороны, цитокины, как известно, обладают способностью изменять липидный обмен.

TNF- α и IL-1 снижают уровни холестерина в сыворотке, вероятно, путем воздействия на фермент гидроксиметилглутарил (HMG) коэнзим А (CoA) редуктазу. Кроме того, снижение уровней ЛПВП, наблюдаемое во время инфекции, вероятно, опосредовано ферментами. TNF- α может снижать плазменную активность лецитин-холестеринацилтрансферазы (LCAT), фермента, ответственного за этерификацию свободного холестерина в ЛПВП (Ly H. et al., 1995; vanGorp E. C. M. et al., 2002). Повышение уровня триглицеридов, наблюдаемое во время инфекции, может быть результатом увеличения липолиза (Feingold K. R. et al., 1992) и синтеза жирных кислот *de novo* в печени (Feingold K. R. et al., 1992; Feingold K. R. et al., 1989; van Gorp E. C. M. et al., 2002). Этот процесс также опосредован ферментом за счет увеличения активности фермента CoA-карбоксилазы.

В ряде исследований было показано, что IL-1 и TNF α , основные участники «цитокиновых штормов» в модельных организмах или патологии, увеличивают липиды низкой плотности (Hardardottir I. et al., 1994; Sweep C. G. et al., 1992). В свою очередь, липиды низкой плотности могут активировать продукцию IL-1 β и IL-18, задействуя Toll-подобные рецепторы (TLR) и запуская образование инфламмосом (Düwell P., et al., 2010). Напротив, было показано, что ЛПВП облада-

ют противовоспалительным действием за счет снижения экспрессии TLR и снижения передачи сигналов рецептора IFN (Fotakis P., et al. 2019).

Наши данные также подтверждают мнение о том, что HDCL может иметь противовоспалительный эффект, поскольку при ГЛПС была обнаружена отрицательная связь между провоспалительными цитокинами и ЛПВП, а также уровень ЛПВП снижался у больных тяжелой формой ГЛПС

Таким образом, наши исследования продемонстрировали, что профиль липидов плазмы отличается в зависимости от стадии и тяжести ГЛПС и что уровни триглицеридов и ЛПВП могут быть использованы в качестве потенциальных предикторов тяжелого течения заболевания.

Наши исследования показали, что профиль липидов плазмы больных ГЛПС отличается в зависимости от стадии, тяжести заболевания, а уровни триглицеридов и ЛПВП могут быть использованы в качестве потенциальных предикторов тяжелого течения заболевания.

Основной причиной летальных исходов при ГЛПС является острая почечная недостаточность с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом). При ГЛПС выявлено повреждение почечной ткани. Гистологически, хантавирусная инфекция определяется как тубулоинтерстициальный нефрит с лейкоцитарной инфильтрацией и кровоизлияниями в интерстицию (Mustonen J. et al., 1994, Groen J. et al., 1996).

При электронной микроскопии биоптатов почечной ткани выявляются дискретные перитубулярные капиллярные повреждения с признаками капиллярной утечки и экстравазация эритроцитов (Ferluga D. et al., 2008).

Интерстициальная инфильтрация лейкоцитов преимущественно состоит из CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоциты и CD68⁺ макрофагов (Ferluga D. et al., 2008). Предполагается, что в патогенезе повреждение почечной ткани при хантавирусной инфекции имеет значение инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами. Гистологические данные указывают на заметные патологические изменения в трубчатой области нефрона и меньшие повреждения обнаруживается в клубочках (Temonen M. et al., 1996).

Таблица 4.12 – Показатели липидного профиля у больных ГЛПС в зависимости от тяжести

Показатели	Изучаемые группы	Легкая форма n = 57	Средне-тяжелая форма n = 135	Тяжелая форма n = 41	Общая группа больных n = 233	Группа контроля n = 56	Критерий Манна-Уитни p
		1	2	3	4	5	
Холестерин ммоль/л	Лихорадочный п-д (1-7дб)	4,26 [3,67-4,69]	4,06 [3,401-5,70]	4,52 [3,72-5,36]	4,17 [3,46-5,38]	3,60 [1,05-5,88]	1-2,1-3,2-3,1-5,1-2>0,05; 2-5 = 0,02; 3-5 = 0,006; 4-5 = 0,004
	Олигурический п-д (8-14 дб)	3,61 [2,85-3,88]	3,96 [3,07-4,88]	4,37 [3,14-5,84]	3,88 [3,12-4,88]		1-2,1-3,2-3,1-5, 2-5,4-5>0,05; 3-5 = 0,02
	Полиурический п-д (15-24 дб)	3,71 [3,16-4,54]	5,71 [4,03-6,40]	4,35 [4,26-4,64]	4,07 [3,32-5,30]		1-2,1-3,2-3,1-5,2-3, 3-5,4-5>0,05;
Триглицериды ммоль/л	Лихорадочный п-д (1-7дб)	3,18 [2,71-3,61]	3,10 [2,25-4,80]	4,77 [3,83-6,18]	3,24 [2,42-5,06]	1,30 [0,85-2,04]	1-2>0,05; 1-5,2-5,3-5,4-5<0,001; 2-3 = 0,04; 1-3 = 0,02
	Олигурический п-д (8-14 дб)	2,99 [2,46-3,98]	3,04 [2,22-4,37]	3,21 [2,71-5,35]	3,09 [2,24-4,61]		1-2,1-3,2-3 >0,05; 1-5,2-5,3-5,4-5<0,001
	Полиурический п-д (15-24 дб)	3,86 [2,58-5,48]	2,68 [2,31-3,35]	3,61 [1,62-4,34]	2,68 [2,30-4,34]		1-2,1-3,2-3 >0,05; 1-5,2-5,3-5,4-5<0,001
ЛПВП ммоль/л	Лихорадочный п-д (1-7дб)	1,03 [0,77-1,43]	1,11 [0,55-1,85]	0,51 [0,25-0,68]	0,92 [0,53-1,29]	1,58 [0,90-1,96]	1-5,2-5,1-2>0,05; 1-3,3-5 = 0,01; 2-3 = 0,007; 4-5 = 0,03
	Олигурический п-д (8-14 дб)	0,97 [0,84-1,06]	0,7 [0,62-1,24]	0,55 [0,32-0,90]	0,84 [0,57-1,07]		1-5,1-2,1-3,2-3>0,05; 2-5 = 0,04; 3-5 = 0,02; 4-5 = 0,04
	Полиурический п-д (15-24 дб)	0,85 [0,83-1,21]	1,09[0,54-1,29]	0,58[0,54-0,83]	0,85 [0,54-1,29]		1-5,2-5,1-2,1-3,2-3>0,05; 3-5 = 0,04; 4-5 = 0,01

Продолжение Таблица 4.12

Показатели	Изучаемые группы	Легкая форма n = 57	Средне-тяжелая форма n = 135	Тяжелая форма n = 41	Общая группа больных n = 233	Группа контроля n = 56	Критерий Манна-Уитни p
		1	2	3	4	5	
ЛПНП ммоль/л	Лихорадочный п-д (1-7д б)	2,27 [1,18-2,76]	1,79 [0,89-3,19]	2,32 [1,29-3,28]	2,18 [1,10-3,28]	1,76 [0,76-2,19]	1-5,2-5,4-5; 1-2,1-3,2-3>0,05; 3-5 = 0,03
	Олигурический п-д (8-14 дб)	1,31 [0,48-1,74]	1,60 [0,45-2,52]	2,66 [1,96-3,54]	2,02 [0,67-2,70]		1-5,2-5,4-5,1-2,1-3,2-3>0,05; 1-3 = 0,02; 3-5 = 0,003
	Полиурический п-д (15-24 дб)	2,37 [0,79-3,67]	1,38 [1,11-2,12]	1,68 [1,57-2,56]	1,57 [1,11-2,56]		1-5,2-5,3-5,4-5,1-2,1-3,2-3>0,05
ЛОНП ммоль/л	Лихорадочный п-д (1-7д б)	1,80 [1,22-2,49]	1,23 [0,93-1,65]	1,07 [0,58-1,89]	1,23 [0,93-1,89]	0,59 [0,38-0,93]	1-2,1-3,2-3>0,05; 1-5,2-5,4-5 = 0,000; 3-5 = 0,002
	Олигурический п-д (8-14 дб)	1,67 [1,22-2,03]	1,82 [1,10-2,53]	1,36 [0,92-1,97]	1,51 [1,05-2,09]		1-2,1-3,2-3>0,05; 1-5,2-5,3-5,4-5<0,001
	Полиурический п-д (15-24 дб)	1,36 [0,87-2,15]	1,24 [1,10-1,75]	1,04[0,82- 1,77]	1,24 [1,01-2,15]		1-2,1-3,2-3>0,05; 1-5,2-5,3-5,4-5<0,001

Таблица 4.13 – Показатели липидного профиля у больных ГЛПС в зависимости от пола

Показатели	Изучаемые группы	Больные ГЛПС n = 233		Контрольная группа n = 56		Критерий Манна-Уитни p
		мужчины n = 159	женщины n = 74	мужчины n = 37	женщины n = 19	
		1	2	3	4	
Холестерин ммоль/л	Лихорадочный п-д	4,08 [3,41-5,27]	4,61 [3,5-5,38]	3,76 [3,26-4,47]	3,43 [2,7-4,18]	>0,05;
	Олигурический п-д	4,27 [3,28-4,92]	3,94 [3,16-6,45]			>0,05;
	Полиурический п-д	3,89 [3,33-5,31]	4,63 [3,56-8,55]			>0,05
Триглицериды ммоль/л	Лихорадочный п-д	3,69 [2,48-5,59]	2,97 [1,71-3,77]	1,21 [0,77-2,04]	1,52 [0,98-2,02]	1--3 = 0,000; 2-4 = 0,01
	Олигурический п-д	2,99 [2,22-3,98]	3,11 [1,36-4,71]			1--3 = 0,000; 2-4 = 0,01
	Полиурический п-д	2,65 [1,87-3,61]	3,74 [3,26-5,15]			1-3, 2-4 = 0,000;
ЛПВП ммоль/л	Лихорадочный п-д	0,79 [0,49-1,61]	1,10 [0,85-1,85]	1,20 [0,9-1,76]	1,72 [0,95-2,44]	>0,05;
	Олигурический п-д	0,84 [0,57-1,25]	0,96 [0,68-2,28]			>0,05;
	Полиурический п-д	0,85 [0,54-1,27]	0,88 [0,66-1,29]			>0,05;
ЛПНП ммоль/л	Лихорадочный п-д	2,17 [1,08-3,14]	2,43 [1,10-3,81]	1,91 [1,76-2,19]	0,85 [0,19-2,41]	>0,05;
	Олигурический п-д	2,13 [1,34-3,01]	1,98 [0,64-3,55]			>0,05;
	Полиурический п-д	1,57 [1,22-2,56]	1,55 [1,11-16,32]			>0,05
ЛОНП ммоль/л	Лихорадочный п-д	1,27 [0,98-1,94]	1,27 [0,93-1,89]	0,54 [0,350-0,93]	0,69 [0,44-0,92]	1-3 = 0,000; 2-4 = 0,008
	Олигурический п-д	1,33 [1,03-1,97]	1,43 [1,05-1,76]			1-3, 2-4 = 0,000
	Полиурический п-д	1,18 [1,01-1,75]	2,15 [1,26-3,25]			1-3, 2-4 = 0,000

4.4. Анализ маркеров почечного повреждения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

Основной причиной летальных исходов при ГЛПС является острая почечная недостаточность с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом). При ГЛПС выявлено повреждение почечной ткани. Гистологически, хантавирусная инфекция определяется как тубулоинтерстициальный нефрит с лейкоцитарной инфильтрацией и кровоизлияниями в интерстицию (Mustonen J. et al., 1994). При электронной микроскопии биоптатов почечной ткани выявляются дискретные перитубулярные капиллярные повреждения с признаками капиллярной утечки и экстравазация эритроцитов (Ferluga D. et al., 2008). Интерстициальная инфильтрация лейкоцитов преимущественно состоит из CD8+ цитотоксических Т-лимфоциты и CD68+ макрофагов (Ferluga D. et al., 2008). Предполагается, что в патогенезе повреждение почечной ткани при хантавирусной инфекции имеет значение инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами. Гистологические данные указывают на заметные патологические изменения в трубчатой области нефрона и меньшие повреждения обнаруживается в клубочках (Temonen M. et al., 1996).

Идеальным подходом для изучения механизмов почечного повреждения при ГЛПС является исследование биоптатов почек. Однако, проведение биопсии во время острого периода заболевания, особенно у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, не всегда представляется возможным. Поэтому большая часть наших знаний о повреждение почечной ткани при ГЛПС получено от изучения посмертно собранной ткани. Однако посмертная ткань отражает лишь поздние стадии заболевания и не показывает изменения, которые происходят на ранних стадиях и при легком течении инфекционного процесса.

Традиционно используются «несколько методов для оценки функции почек, включая измерение креатинина и мочевины крови. Но эти маркёры имеют ряд недостатков, которые ограничивают ценность их использования. Во-первых, отсутствует региональная специфичность и во-вторых, достоверные изменения уровней происходит только после поражения 30–50 % клеток, что определяется с помо-

щью гистологического исследования или функциональных тестов» (Coca S. G., et al. 2008) и «зависят от мышечной массы, возраста, пола, медикаментозной терапии и состояния водного баланса» (Martensson J. et al., 2012). «Считается, что традиционные сывороточные маркёры имеют большое значение для оценки функционирования почек у больных со стабильной хронической болезнью почек, но плохи в случае острого почечного повреждения» (Coca S. G. et al., 2008). «Креатинин и мочеви́на являются функциональными маркёрами почек, но они не отражают поражения почечных структур» (Martensson J. et al., 2012; Chiusolo A., et al. 2010), в связи с чем для ранней диагностики ОПП при ГЛПС существует потребность в альтернативном неинвазивном методе исследования. Поэтому с целью определения места повреждения нефрона и выявления потенциальной диагностической ценности уринальных биомаркеров при ГЛПС, был проведен анализ образцов мочи больных ГЛПС.

Изменения функции почек анализировали с использованием панели нефротоксичности 1 и 2 (Таблица 4.14). Исследование проводилось у 64 больных ГЛПС, из них 56 мужчин и 6 женщин, средний возраст составил 38,12 (10,52) года. Группа контроля: образцы мочи были собраны у 51 (33 мужчин и 18 женщин) здорового человека.

Образцы мочи собирались при поступлении в стационар и перед выпиской. Образцы мочи были разделены на 2 группы: собранные в начале заболевания при поступлении – периоде олигурии (7,8 (2,5) день болезни) и перед выпиской – периоде полиурии (14,2 (2,5) день).

Результаты анализа маркеров почечного повреждения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом приведены в Таблице 4.14.

В олигурическом периоде ГЛПС был выявлен высокий (более чем в 10 раз) уровень кластерина и КИМ-1 по сравнению с контролем (Таблица 4.14). Одновременно в олигурическом периоде отмечалось повышение уровня MCP-1, IL-18 и NGAL по сравнению с таковыми в контрольной группе. Хотя средние значения кальбиндина в начальном периоде заболевания были выше, чем в контрольной группе, но различия не были статистически значимыми. Уровень β 2М у больных

ГЛПС был даже ниже по сравнению с контролем. Уровни GST-π, TFF3, альбумина, цистатина С, и остеопонтин мочи в олигурическом периоде ГЛПС не повышались и сохранялись на уровне контроля.

В полиурическом периоде у больных ГЛПС в образцах мочи было выявлено повышение активности кластерина, KIM-1, IL-18 и MCP-1 по сравнению с контрольными. Уровни кальбиндина, альбумина, TFF3 и остеопонтин в олигурическом периоде заболевания не отличались от уровней в контрольной группе. Однако, в полиурическом периоде выявлено повышение уровня GST-π и цистатина С. Тогда как уровень NGAL в полиурическом периоде ГЛПС снизился до уровня показателей в контрольной группе.

Таким образом, анализ 12 биомаркеров выявил сильную воспалительную реакцию в почечной ткани при ГЛПС.

Например, в олигурическом периоде заболевания был обнаружен повышенный уровень IL-18, что может указывать на тяжелую воспалительную реакцию (Carson W. E. et al., 2000).

Выявлен высокий уровень кластерина, что так же предполагает наличие ранней воспалительной реакции почечной ткани у больных ГЛПС. В нормальной зрелой почке кластерин отсутствует, однако его концентрация увеличивается в поврежденной почечной ткани (Dvergsten J. et al., 1994; Rosenberg M.E. et al., 1991). «Предполагают, что функции этого белка связаны с регуляцией апоптоза. Кластерин не фильтруется клубочками и в связи с этим, повышение его в моче указывает на повреждение клеток почечных канальцев» (Harding M. A. et al., 1991; Correa-Rotter R. et al., 1998). Исследования проведенные ранее показали, что только цитоплазматические и секретируемые формы кластерина являются защитными (Jung G. S. et al., 2012). Было продемонстрировано, что кластерин может связываться с иммуноглобулинами и компонентами комплемента (Wilson M. R. et al., 1992; French L. E. et al., 1992). При аутопсии в почечной ткани больных ГЛПС было выявлено повышенное осаждение комплемента и иммуноглобулина. Кроме этого установлено, что кластерин предотвращает образование комплемент атакующего комплекса и ингибирует апоптоз и матрицу активации металлопротеаз,

тем самым играет защитную роль в почечной ткани (Jung G. S. et al., 2012). Полученные нами данные о повышенной активности кластерина могут объяснять осаждение компонентов комплимента и иммуноглобулина в почечной ткани при ГЛПС.

Обнаруженный в образцах мочи больных ГЛПС повышенный уровень КИМ-1, указывает на повреждение проксимальных отделов канальцев. В норме КИМ-1 в моче не обнаруживается, при почечном повреждении он активируется больше, чем любые другие белки. Ранее было продемонстрировано, что 12-кратное повышение уровня КИМ-1 связано с риском развития острого тубулярного некроза (Han W. K. et al., 2002). Обнаружено, что КИМ-1 локализуется на апикальной поверхности эпителиальных клеток проксимальных канальцев (Ichimura T. et al., 1998), в связи с чем, КИМ-1 можно использовать для диагностики ранних повреждений проксимальных отделов почечных канальцев (Vaidya V. S. et al., 2008; Liangos O. et al., 2007).

Анализ биомаркеров нефротоксичности показал, что отличительной чертой ГЛПС является поражение почечных канальцев. Поражение эпителия почечных канальцев может приводить к снижению его функциональной активности. Это предположение основано на том факте, что биомаркеры функции канальцев, такие как КИМ-1, кластерин, IL-18, NGAL, цистатин С существенно повышались при ГЛПС по сравнению с контролем. В то время как уровень β 2М – маркера указывающего на поражение клубочков, был даже ниже в образцах мочи у больных ГЛПС по сравнению с контрольной группой. β 2М легко фильтруется через клубочки и почти полностью реабсорбируется и разрушается клетками проксимальных канальцев (Bernier G. M., Conrad M. E., 1969). Кроме того, нами было выявлено, что при ГЛПС существенно повышаются именно маркеры поражения проксимальных отделов канальцев – кластерин, КИМ-1, NGAL.

Все это свидетельствует о том, что при ГЛПС поражение почечных канальцев приводит к нарушению функциональной активности в проксимальной части нефрона. В период полиурии в образцах мочи больных ГЛПС была обнаружена высокая активность GST- π . Известно, что GST π локализован в эпителии дисталь-

ного отдела канальцев и выявляется в моче при повреждении эпителиальных клеток (Sundberg A. et al., 1994; Harrison D. J. et al., 1989), что указывает на повреждение эпителия дистального отдела нефрона. Так как повышенный уровень GST-π в моче был выявлен только в период полиурии, мы полагаем, что на поздних стадиях ГЛПС симптомы почечного повреждения вызваны повреждением эпителия проксимального отдела канальцев. Поэтому следует предположить, что ранние изменения функции почек вызваны повреждением эпителия проксимальных канальцев нефрона, в то время как на поздних стадиях заболевания симптомы почечного повреждения определяются повреждением эпителия проксимальных и дистальный канальцев. Выявление КИМ-1 и кластерина в моче могут служить маркерами почечного повреждение при ГЛПС.

Таблица 4.14 – Показатели маркеров нефротоксичности у больных ГЛПС

Уринальные маркеры	Контрольная группа	Образцы мочи, взятые на 7,8 (2,5) день болезни	Образцы мочи, взятые на 14,2 (2,5) день болезни	p
	1	2	3	
Calbindin (нг/мл)	66459,1 (73459,2)	175672,7 (191558,9)	87961,2 (95621,4)	
Clusterin (нг/мл)	19785,8 (24637,1)	114057,5 (163085,5)	193594,6 (250391,2)	1-2 = 0,008; 1-3 = 0,002
GST-π (нг/мл)	33688,5 (49532,4)	46521,7 (61791,5)	125749,1 (188623,1)	1-3 = 0,02
IL-18 (нг/мл)	5,8 (6,2)	38,1 (39,8)	34,1 (32,7)	1-3, 2-3 < 0,001
KIM-1 (нг/мл)	80,8 (94,8)	905,0 (1231,8)	709,9 (982,1)	1-3, 2-3 < 0,001
MCP-1 (нг/мл)	70,6 (81,9)	457,7 (581,3)	404,2 (492,1)	1-3, 2-3 < 0,001
Albumin (нг/мл)	1513,4 (570,4)	1437,9 (453,3)	1681,4 (1497,1)	
β2M (нг/мл)	29,7 (17,1)	15,8 (8,7)	19,0 (9,1)	1-3, 2-3 < 0,001
Cystatin C (нг/мл)	18,8 (33,5)	440,3 (1348,0)	72,5 (101,8)	1-2 = 0,01
NGAL (нг/мл)	17,5 (20,8)	34,9 (23,2)	31,7 (23,4)	1-2 = 0,002; 1-3 = 0,03
Osteopontin (нг/мл)	127,6 (95,5)	279,7 (287,9)	140,6 (188,1)	
TFF3 (нг/мл)	121,5 (44,43)	138,5 (38,7)	147,1 (32,8)	

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ

«Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является одной из наиболее распространенных природно-очаговых инфекций в мире» (Ткаченко Е.А. и др., 2016; Kruger D.H. 2015; Онищенко Г.Г. и др., 2013). Заболеваемость в Республике Татарстан каждый год более чем в 3-5 раз превышала среднюю заболеваемость в по Российской Федерации. На территории РТ располагаются несколько стойких природных очагов ГЛПС. Большая часть стойких природных очагов выявлены в центральных районах Закамья: Алексеевском, Альметьевском, Лениногорском, Бавлинском, Нижнекамском. На долю этих районов приходится 55% всей заболеваемости по республике. Заболеваемость преобладала главным образом в районах с широколиственными лесами, в которых обитают рыжие полевки – основные источники инфекции на нашей территории.

Известно, что в Европейской части России основным возбудителем ГЛПС является вирус Puumala (PUUV) – род Hantavirus, семейство Bunyaviridae, – а основным природным носителем вируса выступает рыжая полёвка *Myodes glareolus*.

В настоящее время зарегистрировано восемь генетических линий PUUV, которые распространены в различных регионах Европы и Западной Сибири (Razzauti M. et al., 2013). Ранее в России были выявлены штаммы PUUV, принадлежащие к двум генетическим линиям, циркулирующим в популяции рыжих полевок: генетическая линия «Россия» (RUS), в которую входят штаммы из Самарской области, Башкирии, Удмуртии и Татарстана (Kariwa H. et al., 2009; Plyusnin A. et al., 1994; Lundkvist A. et al., 1997) и генетическая линия «Финляндии» (FIN) включающая в себя штаммы из Карелии и Западной Сибири (Dekonenko A. et al., 2003; Yashina L.N. et al., 2015; Asikainen K. et al., 2000). Между линиями, разнообразие нуклеотидных последовательностей S-сегмента само по себе достигает 15% и более (Razzauti M. et al., 2012), в то время как «в локальной популяции грызунов разнообразие сиквенсов не превышает нескольких процентов в одной линии» (Kariwa H. et al., 2009; Razzauti M. et al., 2009; Avsic-Zupanc T. et al., 2000).

Нами были проведены исследования по идентификации штаммов PUUV в популяциях рыжей полёвки и у больных ГЛПС на территории РТ.

Исследовано 303 грызуна. Образцы тканей легких грызунов исследовались на выявление хантавируса серотипа Пумала, Дуброва, Тула методом от-ПЦР с обратной транскрипцией. Среди отловленных грызунов только у рыжей полевки выявлен хантавирус, причем только серотип Puumala. Инфицированность рыжей полевки по районам распределялась неравномерно. Наиболее высокий процент инфицированности полевок был выявлен в Заинском (62%), Зеленодольском (53%), Высокогорском (42%), Нижнекамском (42%) районах. Проводилось секвенирование участка S сегмента (171 пн, нуклеотиды 424–594) – всего получено 60 сиквенсов. Проведен филогенетический анализ сиквенсов PUUV, на основании которого построено филогенетическое дерево. В результате был сделан вывод, что большинство идентифицированных штаммов PUUV относится к генетической линии «Россия», а штаммы PUUV, обнаруженные в Высокогорском районе относятся к генетической линии «Финляндия». Одновременно проведено определение вирусной РНК в крови 116 больных ГЛПС. Из них у 26 больных обнаружена вирусная РНК методом от-ПЦР. Секвенированы 25 образцов участка S сегмента длиной 171 пар нуклеозидов. Из всех сиквенсов, полученных от полевок, большинство сгруппировано с линией «Россия» (26, что составило 43,3%) и «Северо-западной» линией (30, что составило 50%), а остальные четыре сиквенса (6,7%) сгруппированы с линией «Финляндия». Интересно, что сиквенсы, полученные от пациентов с диагнозом ГЛПС, показали различную картину: 14 сиквенсов (56%) сгруппированы по линии «Россия», а 11 сиквенсов (44%) были помещены в линию «Финляндия». Это значительное число инфицированных пациентов PUUV линии «Финляндия», возможно, можно объяснить тем, что такие штаммы циркулируют в популяциях рыжей полевки в неисследованных районах на территории РТ, а так же штаммы линии «Финляндия» более вирулентны, чем штаммы линии «Россия». Штаммы «Северо-западной линии», обнаруженные только среди рыжей полевки, возможно, не являются вирулентными для людей.

Проведенный анализ заболеваемости ГЛПС в РТ позволил выявить следующие особенности:

1. На территории РТ выявляются ряд природных очагов ГЛПС со стабильно высокими показателями заболеваемости, большая часть которых приходится на районы Закамья.

2. ГЛПС характеризуется сезонностью с наиболее высокими пиками заболеваемости в летние и осенние месяцы. В годы подъема заболеваемости высокие показатели сохраняются и в зимние месяцы.

3. Преобладает лесной, бытовой и садовый тип инфицирования.

4. Среди заболевших ГЛПС преобладают лица трудоспособного возраста, мужчины.

5. На территории РТ выявлена циркуляция только штамма PUUV.

6. Единственным природным резервуаром штамма PUUV в РТ является Рыжая полёвка (*Myodes glareolus*).

7. Среди популяции рыжих полевок в РТ определена совместная циркуляция двух генетических линий PUUV – «Россия» и «Финляндия». Сравнительный анализ показал, что большинство сиквенсов, выделенных из полевок, имели идентичность 98,2–100,0% со штаммами, выделенными от пациентов с ГЛПС, госпитализированных в больницы РТ. Эти данные указывают на тесную географическую и генетическую связь между зараженными полёвками и людьми заболевшими ГЛПС. Сиквенсы штаммов PUUV, выделенных от пациентов с ГЛПС, можно использовать в качестве молекулярного маркера для определения вероятной области инфекции.

Нами проведен сравнительный анализ клинической картины и лабораторных данных пациентов ГЛПС вызванных штаммами PUUV линии «Россия» и «Финляндия». В целом, клинические проявления, наблюдаемые у пациентов в обеих группах соответствовали типичной клинической картине ГЛПС вызванной PUUV (Трусов В.В. и др., 2004; Khismatullina N.A. et al., 2016; Rasmuson J. et al., 2013). Тем не менее, значительные различия в клинической картине и биохимических результатах, наблюдаемые в текущем исследовании дают основания сделать следующие выводы:

Штаммы PUUV линии «Россия» вызывают заболевание, которое чаще сопровождается болью в поясничной области, нарушением зрения, значительным

повышением уровня креатинина, АСТ, снижением тромбоцитов, в отличие от штаммов PUUV линии «Финляндия», которые вызывают более легкую форму ГЛПС.

Мы считаем, что результаты этого исследования имеют особое значение не только для местных органов здравоохранения в Татарстане, но и для международного научного сообщества и общественного здравоохранения. PUUV распространен на большей части Европы и Азии, а штаммы PUUV, циркулирующие в настоящее время в РТ, являются его интегральной частью. Наши данные подтверждают, что штаммы PUUV циркулируют в РТ (финская и русская генетические линии) генетически связаны с найденными штаммами вируса в Западной и Центральной Европе. Таким образом, полученные данные улучшают наше понимание распределения PUUV и его генетического разнообразия.

Таким образом, полное понимание эпидемиологии PUUV в РТ может помочь в прогнозировании распространения вируса за пределы его географической зоны и расследовании будущих вспышек ГЛПС.

Цитокины играют важную роль в патогенезе ГЛПС (Baigildina A. A. et al. 2015; Khaïboullina S. et al. 2014). Проведен анализ 48 цитокинов и рецепторов, включая лейкоциты, хемокины, факторы роста, а также интерфероны и провоспалительные цитокины. Мы обнаружили заметные изменения в уровнях большого количества цитокинов, особенно у пациентов с тяжелой формой ГЛПС, по сравнению с легкой и средней формами заболевания в лихорадочном и олигурическом периодах.

Было высказано предположение, что «цитокиновый шторм» лучше всего объясняет патогенез хантавирусной инфекции (Easterbrook J. D., Klein S. L., 2008); Было показано, что множественные цитокины и хемокины, такие как IL-1 β , IL-6, CXCL10, CCL2, CCL11, G-CSF и GM-CSF, связаны с цитокиновыми штормами (Tisoncik J. R. et al., 2012). В нашем исследовании было выявлено, что при ГЛПС активируются провоспалительные цитокины – TNF- α , IL-6, IL-1 β , хемокины CXCL10, CCL2, факторы роста G-CSF и GM-CSF. Происходит активация Th2 иммунного ответа: повышается уровень хемокина CCL11, интерлейкинов IL-4, IL-5,

IL-13, IL-9, и Th17 иммунного ответа (повышается уровень IL-17). Происходит активация Th1 иммунного ответа, о чем говорит высокий уровень IL-15, IL-2, IL-12(p70), GM-CSF.

Все выявленные нами изменения в активации цитокинов зависят от тяжести течения ГЛПС. При тяжелом течении ГЛПС происходит активация хемокинов CCL3, CCL4, CCL5, указывающие на привлечение лейкоцитов, моноцитов, естественных клеток-киллеров в очаг воспаления.

Происходит активация факторов роста FGF-b, VEGF, PDGF-bb, свидетельствующие о выраженной эндотелиальной дисфункции. Активируется Th17 иммунный ответ – повышается уровень IL-17. Высокий уровень IL-17 стимулирует выработку других провоспалительных цитокинов и хемокинов, участвующих в «цитокиновом шторме», приводя к более тяжелому течению заболевания. Повышенный уровень IL-4, IL-5 и IL-13 свидетельствует об активации Th2 иммунного ответа у больных тяжелой формой ГЛПС.

В то же время у больных тяжелой формой идет более выраженная активация Th1-зависимого иммунного ответа, о чем говорит повышенный уровень IL-2, IL-12 (p70), GM-CSF. Вызывают интерес значительные изменения в цитокинах, участвующих в процессе воспаления (IL-1 β , IL-6), свидетельствующих о развитии значительного воспалительного процесса у больных тяжелой формой.

Легкая форма ГЛПС сопровождается более выраженной активацией совершенно других цитокинов. Прежде всего, высоко активизируется TRAIL – цитокин семейства факторов некроза опухоли, оказывающий противовоспалительное действие, напрямую ингибируя активацию Т-клеток. Активируется хемокин CCL7, напрямую ингибирующий активацию CCR5, блокируя его, тем самым не давая возможности вызывать активный иммунный ответ. Повышается уровень IL-16- иммуномодулирующего цитокина, который вероятно напрямую ингибирует репликацию хантавируса, приводя к более легкому течению ГЛПС. Повышается уровень IL-3. Роль IL-3 в регуляции функций Т-клеток до конца не выяснена, однако, учитывая его высокий уровень при легком и среднетяжелом течении ГЛПС, вероятно, он играет протективную роль. Высокая активация IL-12p40, яв-

ляющаяся активным антогонистом IL-12 также обеспечивает более мягкий вариант течения инфекции. Повышенный уровень IFN α 2 способствовал подавлению хантавируса и развитию легкого течения ГЛПС, в то же время низкий уровень IFN α 2, возможно, связан со способностью хантавируса подавлять его выработку, приводя к развитию более тяжелого течения инфекции.

Известно, что среди заболевших ГЛПС подавляющее большинство мужчин и в меньшей степени женщин, кроме того во многих исследованиях продемонстрировано, что мужчины болеют тяжелее, чем женщины (Khismatullina N. et al., 2016; Liang W. et al., 2018; Wu H. et al., 2018). Krautkramer и др. предположили, что это связано с более высоким риском заражения мужчин (Krautkrämer E. et al. 2013). В другом исследовании было выдвинуто предположение, что разница между мужчинами и женщинами в риске заражения хантавирусной инфекцией связана с половыми различиями в экспрессии различных рецепторов эстрогена (Brundin P. et al., 2012). Роль цитокинов в ассоциированном с полом патогенезе хантавирусной инфекции была продемонстрирована Klingstrom et al., где были выявлены высокие уровни IL-8, CXCL10 и IFN- γ у мужчин по сравнению с ГЛПС у женщин (Klingstrom et al., 2008). Наши результаты согласуются с результатами этого исследования в том, что мы также обнаружили, что уровни IL-8, CXCL10 при ГЛПС различаются между полами.

Нами были выявлено существенное увеличение у мужчин уровня IL-17, свидетельствующего об активации Th17 иммунного ответа. Так же происходила высокая активация провоспалительных хемокинов CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, обеспечивающих миграцию активированных лейкоцитов, моноцитов, естественных клеток-киллеров в очаг воспаления.

Существенно увеличивался уровень IL-8 у мужчин по сравнению с женщинами с ГЛПС. У мужчин уровень сывороточного IL-8 (после поправки на уровни в соответствующей контрольной группе) был более чем в 8 раз выше в лихорадочном периоде и более чем в 50 раз – в олигурическом периоде, чем среди пациентов женского пола. Напротив, у женщин уровни IL-8 в текущем исследовании не превышали уровень контроля.

У женщин выявлена активация цитокинов, которые подавляют активный иммунный ответ в целом, приводя к более мягкому течению ГЛПС. У пациентов с ГЛПС женского пола происходила активация CCL-7, который связывал CCR5 с высокой аффинностью, тем самым не давая возможности вызывать активный иммунный ответ, повышался уровень IL-16, который, вероятно, приводил к ингибированию репликации хантавируса, а высокий уровень TRAIL свидетельствовал о подавлении выработки провоспалительных цитокинов клетками Th17, что приводило к более мягкому течению болезни.

Хотя уровни многих из измеренных нами цитокинов были арифметически выше у мужчин по сравнению с женскими при ГЛПС, наше исследование не выявило в целом значимой разницы между полами. Первостепенное значение пола в профилях цитокинов, вероятно, маскирует сложные взаимодействия пола и возраста. Хотя это исследование было разумного размера, вполне вероятно, что для полной характеристики этих различий потребуются гораздо более широкие когортные исследования с сопоставлением по возрасту и полу. В будущих исследованиях также необходимо будет принять во внимание вероятные смешивающие факторы, такие как статус пациенток до и после менопаузы в их цитокиновых ответах.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

Тяжелое течение ГЛПС сопровождается высокой активацией хемокинов CCL3 CCL4 CCL5, активацией Th17 иммунного ответа с повышением IL-17, об активации Th2 иммунного ответа с повышением IL-4, IL-5 и IL-13, ростовых факторов FGF-b VEGF PDGF- bbGM-CSF свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции.

Легкое течение ГЛПС сопровождается повышенной активацией TRAIL, CCL7, IL-16, IL-3, IL-12p40, IFN α 2.

У пациентов мужского пола ГЛПС протекает с более выраженной активацией IL-17, хемокинов CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, IL-8, обеспечивающих более тяжелое течение заболевания.

У женщин ГЛПС сопровождается более выраженной активацией CCL-7, IL-16, TRAIL, обеспечивая более легкий вариант течения заболевания.

Считается, что липопротеины играют патофизиологическую роль в иммунном ответе хозяина при тяжелой инфекции (Feingold K.R. et al., 1998). Изменения в профиле липопротеинов во время инфекции, вероятно, в основном вызваны цитокинами (Grunfeld C. et al., 1996). В нашем исследовании мы изучали, имеются ли изменения уровня липидов в сыворотке крови у больных ГЛПС в зависимости от стадии и тяжести течения заболевания. Анализ липидного профиля выявил значительные проявления дислипидемии.

«Ранее было продемонстрировано, что тяжелые формы ГЛПС характеризовались «липидным парадоксом», когда уровень холестерина снижался, а триглицеридов повышался по сравнению с контролем» (Clement J. et al., 2016). Поэтому мы попытались определить, имеются ли сходные изменения в липидном профиле при тяжелом течении ГЛПС.

В наших исследованиях у больных ГЛПС выявлена значительная дислипидемия. У всех больных выявлено значительное повышение уровня триглицеридов, который оставался повышенным на всем протяжении заболевания вплоть до полиурической стадии. Наиболее значимые изменения отмечены среди больных тяжелой формой ГЛПС. Тяжелое течение хантавирусной инфекции характеризовалось значительным повышением уровня триглицеридов, холестерина, ЛПНП, снижением уровня ЛПВП уже в начале заболевания по сравнению с контрольной группой. При этом повышение уровня холестерина, ЛПНП и снижение уровня ЛПВП у больных тяжелой формой ГЛПС было значительно больше по сравнению с больными среднетяжелой и легкой формой течения болезни. Из данных, в основном полученных из экспериментальных исследований с участием людей и животных, известно, что липидный обмен и производство цитокинов связаны. Взаимодействие между цитокинами и липопротеинами является двунаправленным. Липиды участвуют в регуляции уровней цитокинов и тем самым модифицируют иммунный ответ хозяина (Grunfeld C., Feingold K.R., 1996). С другой стороны, цитокины, как известно, обладают способностью изменять липидный обмен. TNF- α и IL-1 снижают уровни холестерина в сыворотке, вероятно, путем воздействия на фермент гидроксиметилглутарил (HMG) коэнзим А (CoA) редуктазу. Кроме того,

снижение уровней ЛПВП, наблюдаемое во время инфекции, вероятно, опосредовано ферментами. TNF- α может снижать плазменную активность лецитин-холестеринацилтрансферазы (LCAT), фермента, ответственного за этерификацию свободного холестерина в ЛПВП (Lu H. et al., 1995). Повышение уровня триглицеридов, наблюдаемое во время инфекции, может быть результатом увеличения липолиза (Feingold K.R. et al., 1992) и синтеза жирных кислот *de novo* в печени (Feingold K.R. et al., 1992; Feingold K.R. et al., 1989). Этот процесс также опосредован ферментом за счет увеличения активности фермента

CoA-карбоксилазы. В ряде исследований было показано, что IL-1 и TNF α , основные участники «цитокиновых штормов» в модельных организмах или патологии, увеличивают липиды низкой плотности (Hardardottir I. et al., 1994; Sweep C.F. et al., 1992). В свою очередь, липиды низкой плотности могут активировать продукцию IL-1 β и IL-18, задействуя Toll-подобные рецепторы (TLR) и запуская образование инфламмасом (Düwell P. et al., 2010). Напротив, было показано, что ЛПВП обладают противовоспалительным действием за счет снижения экспрессии TLR и снижения передачи сигналов рецептора IFN (Fotakis P. et al., 2019). Наши данные также подтверждают мнение о том, что ЛПВП могут иметь противовоспалительный эффект, поскольку при ГЛПС была обнаружена отрицательная связь между провоспалительными цитокинами и ЛПВП, а так же уровень ЛПВП снижался у больных тяжелой формой ГЛПС

Наши исследования показали, что профиль липидов плазмы больных ГЛПС отличается в зависимости от стадии, тяжести заболевания, а уровни триглицеридов и ЛПВП могут быть использованы в качестве потенциальных предикторов тяжелого течения заболевания.

Тяжесть заболевания и развитие осложнений при ГЛПС в значительной степени зависят от нарушения функции почек. Традиционно, прогрессирование заболевания оценивается мониторингом лабораторных показателей, отражающих работу почек, включающих определение уровня мочевины и креатинина крови. Но этим показателям присущи недостатки, поскольку «изменения их уровней наступают только после поражения 30–50% клеток» (Fuchs T. C. et al., 2011;

Coca S. G. et al., 2008). «В последние годы благодаря развитию молекулярных методов анализа открыто большое количество биологических маркёров, позволяющих оценить функцию почек, возникающие поражения и предсказать их развитие на ранних стадиях заболевания» (Осипова Т. В., Бухман В. М., 2015). Эти биомаркеры могут использоваться для определения места повреждения в нефроне и, в какой-то мере, выявить связь с воспалением, миграцией лейкоцитов, образованием иммунных комплексов и т. д.

Целью нашего исследования явилась идентификация биомаркеров почечного повреждения в моче больных ГЛПС, а так же с помощью уренальных маркеров определить наличие повреждения конкретных нефронных структур. Анализ 12 биомаркеров выявил сильную воспалительную реакцию в почечной ткани при ГЛПС. Повышенный уровень IL-18, обнаруженный в олигурическом и полиурическом периодах заболевания, может указывать на тяжелую воспалительную реакцию (Carson W.E. et al., 2000). Обнаружение повышенного уровня кластерина также предполагает наличие ранней воспалительной реакции почечной ткани у больных ГЛПС. Кластерин отсутствует в нормальной зрелой почке, однако его концентрация увеличивается в поврежденной почечной ткани (Dvergsten J. et al., 1994; Rosenberg M.E., et al. 1991). «Предполагают, что функции этого белка связаны с регуляцией апоптоза. Кластерин не фильтруется клубочками и в связи с этим повышение его в моче свидетельствует о повреждении клеток почечных канальцев» (Harding M.A. et al., 1991; Correa-Rotter R. et al., 1998). Было продемонстрировано, что только цитоплазматические и секретируемые формы кластерина являются защитными (Jung G.S. et al., 2012), а его ядерная форма – проапоптотическая (Kim N. et al., 2012). Исследования показали, что кластерин может связываться с иммуноглобулинами и компонентами комплемента (Wilson M.R. et al., 1992; French L.E. et al., 1992). Повышенное осаждение комплемента и иммуноглобулина было обнаружено в почечной ткани больных ГЛПС при аутопсии. Также следует отметить, что кластерин играет защитную роль в почечной ткани, поскольку было показано, что он предотвращает образование комплемент атакующего комплекса и ингибирует апоптоз и матрицу активации металлопротеаз. По-

лученные нами данные о повышенной активности кластерина могут объяснять осаждение компонентов комплемента и иммуноглобулина в почечной ткани при ГЛПС. Вероятно, кластерин служит для защиты ткани почек от повреждающего действия комплемента. В исследованиях было показано, что кластерин может контролировать литическую активность мембран атакующего комплекса (МАС) путем связывания с C5b-7, тем самым предотвращая его связывание с клеточными мембранами (Choi N.H. et al., 1989; Choi N.H. et al., 1990). Кроме того, было высказано предположение, что кластерин может препятствовать образованию терминальных компонентов комплемента, не влияя на связывание клубочковых антител и осаждение C3 (Saunders J.R. et al., 1994).

Повышенный уровень КИМ-1 был обнаружен в образцах мочи больных ГЛПС, что указывает на повреждение проксимальной отделов канальцев. Обычно не обнаруживаемый, КИМ-1 индуцируется больше, чем любые другие белки при почечном повреждении. Исследования показали, что 12-кратное повышение уровня КИМ-1 может быть связано с риском развития острого трубчатого некроза (Han W.K. et al., 2002). Обнаружено, что КИМ-1 локализуется на апикальной поверхности эпителиальных клеток проксимальных канальцев (Ichimura T. et al., 1998). Исследования предположили, что КИМ-1 можно использовать в качестве биомаркера диагностики ранних поражений проксимальных отделов почечных канальцев (Vaidya V.S. et al., 2008; Liangos O. et al., 2007). Тяжелая форма ГЛПС характеризуется ОПП (Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., 20021), однако, его клинические признаки появляются на поздних стадиях болезни. Поэтому, идентификация молекул, которые могли бы служить ранними биомаркерами ОПП имеет высокую клиническую значимость. Анализ биомаркеров токсичности почек показал, что поражение почечных канальцев является отличительной чертой ГЛПС. Похоже, что поражение эпителия канальцев почек может приводить к снижению его функциональной активности. Это предположение основано на том факте, что биомаркеры функции канальцев, такие как, кластерин и КИМ-1, NGAL, IL-18, цистатин С существенно повышались при ГЛПС по сравнению с контролем. В то время как уровень β 2М, указывающий на поражение клубочков, был даже ниже в образцах

мочи у больных ГЛПС по сравнению с контрольной группой. β 2М представляет собой молекулу, которая легко фильтруется через клубочки и почти полностью реабсорбируется и разрушается клетками проксимальных канальцев (Bernier G.M., Conrad M.E., 1969). Кроме того, мы обнаружили, что при ГЛПС существенно повышаются именно маркеры поражения проксимальных отделов канальцев – кластерин, КИМ-1 NGAL. В целом наши данные свидетельствуют о том, что поражение почечных канальцев при ГЛПС приводит к нарушению функциональной активности в проксимальной части нефрона. Значительная активность GST- π была обнаружена в образцах мочи больных ГЛПС, собранных в период полиурии. GST π локализован в эпителии дистального отдела канальцев и высвобождается в моче при повреждении эпителиальных клеток (Sundberg A. et al., 1994; Harrison D.J. et al., 1989), что указывает на повреждение дистального нефронного эпителия. Так как повышенный уровень GST- π в моче был обнаружен только в период полиурии, мы заключаем, что повреждение эпителия проксимального отдела канальцев может определять симптомы почечного повреждения на поздних стадиях ГЛПС. Поэтому мы предполагаем, что повреждение эпителия проксимальных канальцев определяет ранние изменения функции почек, в то время как повреждение эпителия проксимальных и дистальный канальцев вызывает симптомы почечного повреждения на поздних стадиях заболевания. Обнаружение кластерина и КИМ-1 в моче могут служить маркерами почечного повреждения при ГЛПС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Такими образом, в настоящем исследовании установлено, что клиническая картина ГЛПС зависит как от генетических различий хантавируса, который вызывает заболевание, так и от ответных иммунных реакций организма с высвобождением целого каскада провоспалительных цитокинов, с активацией Th1, Th17, Th2 иммунного ответа, приводящих к эндотелиальной дисфункции, что манифестируется геморрагическими проявлениями различных форм и локализаций. Активация провоспалительных цитокинов способствует развитию почечного повреждения, нарушению липидного обмена. Выраженность этих нарушений определяет тяжесть течения заболевания и конечный исход инфекционного процесса.

ВЫВОДЫ

1. На территории Республики Татарстан сохраняется стабильно высокий уровень заболеваемости ГЛПС, большая часть которой приходится на районы Закамья. Выявлена циркуляция только штамма PUUV, единственным природным резервуаром которого является рыжая полёвка (*Myodes glareolus*). Среди популяции рыжих полевок в РТ определена совместная циркуляция двух генетических линий PUUV – «Россия» и «Финляндия». Большинство сиквенсов, выделенных из полевок, имеют идентичность 98,2–100,0% со штаммами, выделенными от пациентов с ГЛПС.

2. Штаммы PUUV линии «Россия» вызывают заболевание, которое чаще сопровождается болью в поясничной области (91,7%), нарушением зрения (41,7%), значительным повышением уровня креатинина (216,0 (189,6) мкмоль/л), АСТ (53,8 (23,3) Ед/л), снижением тромбоцитов (72,1 (42,0)×10⁹/л), в отличие от штаммов PUUV линии «Финляндия», которые вызывают легкое течение ГЛПС.

3. ГЛПС характеризуется активацией провоспалительных цитокинов – TNF-α, IL-6, IL-1β, хемокинов CXCL10, CCL2, факторов роста G-CSF и GM-CSF. Происходит активация Th2 иммунного ответа с повышением уровней хемокина CCL11, интерлейкинов IL-4, IL-5, IL-13, IL-9 и Th17 иммунного ответа с повыше-

нием уровня IL-17; активация Th1 иммунного ответа с повышением уровней IL-15, IL-2, IL-12(p70), GM-CSF.

4. Значительная активация хемокинов CCL3, CCL4, CCL5, Th17 иммунного ответа с повышением IL-17, Th2 иммунного ответа с повышением IL-4, IL-5 и IL-13 отражает развитие тяжелого течения ГЛПС. Повышение ростовых факторов FGF-b, VEGF, PDGF-bb, GM-CSF свидетельствуют о выраженной эндотелиальной дисфункции при тяжелом течении заболевания. Активация цитокинов TRAIL, CCL7, IL-16, IL-3, IL-12p40, IFN α 2 имеет протективную роль, формируя легкое течение ГЛПС.

5. ГЛПС сопровождается дислипидемией с повышением уровня холестерина, триглицеридов и снижением уровня ЛПВП. Тяжелая форма ГЛПС в отличие от легкой характеризуется статистически значимым повышением уровня триглицеридов и снижением уровня ЛПВП.

6. У больных ГЛПС в олигурическом периоде имеет место поражение эпителия проксимальных канальцев нефрона, о чем свидетельствует повышенный уровень кластерина, KIM-1, NGAL, IL-18 в моче, в полиурическом периоде - поражение эпителия проксимальных канальцев нефрона с высоким уровнем кластерина, KIM-1, IL-18 и NGAL цистатина С и эпителия дистальных канальцев с повышением GST- π . У больных ГЛПС выявлена сильная иммунно-воспалительная реакция почечной ткани о чем свидетельствует повышенный уровень IL-18 и MCP-1 в моче как в период олигурии, так и в период полиурии. Определения кластерина и KIM-1 в моче служат маркерами острого почечного повреждения при ГЛПС.

7. Маркерами формирования тяжелого течения ГЛПС в начальном периоде заболевания являются повышение уровня CCL5, CCL4, IL-17, триглицеридов и снижение уровня ЛПВП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сиквенсы штаммов PUUV, выделенные от больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом могут быть использованы в качестве молеку-

лярных маркеров для определения территории заражения и применены в практике работы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) с целью оптимизации прогнозирования и профилактики заболеваемости ГЛПС.

2. Для верификации диагноза ГЛПС на ранних сроках необходимо включить в стандарт обследования ПЦР исследования на хантавирусы.

3. Пациентам в начальном периоде ГЛПС показано проведение комплексного обследования, включающего исследование триглицеридов, ЛПВП, цитокинов CCL4, CCL5, IL-17, TRAIL, CCL7 в сыворотке крови.

4. Для прогнозирования развития тяжелого течения ГЛПС на ранних сроках заболевания рекомендовано определение в сыворотке крови триглицеридов, ЛПВП, CCL4, CCL5.

5. Для оценки нарушения функции почек рекомендовано исследование кластерина и КИМ-1 в моче.

6. Для медицинских ВУЗов, осуществляющих подготовку студентов по программам ВО и врачей различного профиля по программам ПП и ДПО использовать новые данные о ГЛПС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- NGF – фактор роста нервов
- FGFb – фактор роста фибробластов бетта
- G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
- GST-π – глутатион S-трансфераза-π
- HGF – фактор роста гепатоцитов
- IL – интерлейкин
- KIM-1 – молекула повреждения почек-1
- LIF – фактор ингибирования лейкемии
- M-CSF – колониестимулирующий фактор макрофагов
- MIF – фактор, ингибирующий миграцию
- NGAL – ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин
- PDGF – фактор роста тромбоцитов
- PUUV – пуумала вирус
- SCF – фактор стволовых клеток
- SCGF-b – фактор роста стволовых клеток бетта
- TFF3 – фактор трилистника 3
- TNFα – фактор некроза опухоли альфа
- TRAIL – лиганд семейства факторов некроза опухоли
- VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
- β₂M – бета2-микροглобулин
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адо, А.Д. Современные проблемы иммунной травмы / А.Д. Адо // Патофизиология и экспериментальная терапия. – 1977. – № 5. – С. 27–33.
2. Алехин, Е. К. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Е.К. Алехин, Ф.Х. Камилов, Д.Х. Хунафина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 5. – С. 24–31.
3. Андреева, Т.А. Внутривидовая дифференциация европейской рыжей полёвки *Clethrionomys glareolus* Sehr, 1780: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: специальность: 03.00.08 / Андреева Татьяна Алексеевна. – Москва, 2008. – 24 с.
4. Антонов, В.Г. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности / В.Г. Антонов, В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 8–19.
5. Апекина, Н.С. Некоторые закономерности циркуляции ханавируса Доброва (ДОВ) на европейской территории России / Н.С. Апекина, Ю.А. Мясникова, Т.В. Бобылкова [и др.] // Актуальные проблемы медицинской вирусологии: материалы конференции. – Москва, 1999. – С. 54–55.
6. Апекина, Н.С. Характеристика очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в разных ландшафтных зонах Тульской области / Н.С. Апекина, А.Д. Бернштейн, Т.В. Михайлова [и др.] // Медицинская вирусология. – 2007. – Т. XXIV. – С. 99–107.
7. Ахматова, Н.К. Влияние культурального антигена вируса геморрагической лихорадки с почечным синдромом на митогенез Т-лимфоцитов периферической крови человека, экспрессию белков p-53, bel-2, FAS и FASL / Н.К. Ахматова, С.В. Сибиряк, Р.Ш. Юсупова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 227.
8. Бабушкина, Ф.А. Нарушения гемостаза и системная эндотоксинемия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ф.А. Бабушкина, В.Х. Фазылов // Лекарственный вестник. – 2006. – № 6. – С. 29–31.

9. Бабушкина, Ф.А. Поражение печени при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ф.А. Бабушкина, В.Х. Фазылов, З.Л. Хамидуллина // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней: тезисы докладов научно-практической конференции. – Н. Новгород, 2006. – С. 140.
10. Байгильдина, А.А. Современные представления о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А.А. Байгильдина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 98–108.
11. Башкирев, Т.А. Клиническая схема патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Среднем Поволжье / Т.А. Башкирев // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Среднем Поволжье: сборник научных трудов. – Ленинград, 1980. – С. 103–110.
12. Бернштейн, А.Д. Особенности природной очаговости хантавирусных зоонозов / А.Д. Бернштейн, И.Н. Гавриловская, Н.С. Апекина [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 2. – С. 5–13.
13. Бернштейн, А.Д. Хантавирусная инфекция у рыжих полевок в природном очаге ГЛПС. Сообщение 1. Особенности инфекционного процесса в организме полевок / А.Д. Бернштейн, Н.С. Апекина, Т.В. Михайлова [и др.] // Медицинская паразитология. – 2001. – № 3. – С. 22–26.
14. Бунин, К.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / К.В. Бунин, В.С. Осинцева, А.И. Чукавина. – Горький, 1980. – 75 с.
15. Васильева, Г.И. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами / Г.И. Васильева, И.А. Иванова, С.Ю. Тюкавкина // Иммунология. – 2000. – № 5 – С. 11–17.
16. Вельков В.В. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности / В.В. Вельков, О.И. Резникова // Лабораторная диагностика. – 2010. – Т. 4, № 54. – С. 59–65.
17. Воронина, Е.В. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами / Е.В. Воронина,

- Н.В. Лобанова, И.Р. Яхин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20 (6). – Р. 797–806.
18. Гавриловская Н.И. Определение специфических иммунных комплексов в динамике их циркуляции у больных ГЛПС / Н.И. Гавриловская, В.Н. Подгороденко, Н.С. Апекина и др. // Жур. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1987. – Т. 49, № 4. – С. 71-76.
 19. Гавриловская, И.Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / И.Н. Гавриловская, В.А. Бойко. – Москва: ВНИИМИ, 1985. – 75 с.
 20. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Среднем Поволжье. Часть 1. / Ф.Б. Колпачихин, В.А. Бойко, И.Н. Гавриловская, И.З. Мухутдинов. – Казань, 1989. – 128 с.
 21. Давидович, И.М. Тромбоцитарно-сосудистый и эритроцитарный гемостаз при острой почечной недостаточности у больных ГЛПС (роль в патогенезе, клинике и лечении заболевания): автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.05 / Давидович Илья Михайлович. – Хабаровск, 1996. – 44 с.
 22. Демин, Д.Б. Влияние перфторана, высоких доз аскорбиновой кислоты и их комбинации на цитокиновый профиль и уровень сывороточных иммуноглобулинов при остром панкреатите / Д.Б. Демин, А.И. Смолягин, Е.В. Попова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 59–63.
 23. Евсеев, А.Н. Морфологические изменения в легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.Н. Евсеев // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2001. – № 1. – С. 59–62.
 24. Заргарова, Т.А. Исследование роли цитокинов при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и рассеянном склерозе / Т.А. Заргарова, О.О. Фаворова // Иммунология. – 1999. – № 5. – С. 9–13.
 25. Зеленский, А.И. Патоморфология и гистохимия почек и гипофиза при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.И. Зеленский, В.И. Захарченко, В.П. Кислицин [и др.] // XIV Тихоокеанский международный научный конгресс. – Хабаровск, 1979. – С. 33–34.

26. Ибрагимов, Б.А. Клинико-биохимическая характеристика функционального состояния печени у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: специальность: 14.01.04 / Ибрагимов Булат Айдарович. – Ижевск, 2014. – 23 с.
27. Ибрагимова Л.А. Особенности гемодинамики и реологии крови при геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05, 03.00.04 / Ибрагимова Людмила Александровна – Уфа, 2003. – 42 с.
28. Иванис В.А. Современные представления о патогенезе хантавирусной инфекции / В.А.Иванис / Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008 -Т. 2, № 32. – С. 15-19.
29. Иванис, В.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема здравоохранения настоящего времени / В.А. Иванис, А.Ф. Попов, Г.С. Томилка [и др.] // ТМЖ. – 2015. – Т.1, № 59. – С. 21–25.
30. Иванис, В.А. Иммунопатогенез, клиника, иммунокорректирующая терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в регионе циркуляции разных серотипов Хантавируса: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.36 / Иванис Виктория Александровна. – Владивосток, 2004. – 48 с.
31. Иванов, А.П. Система иммуноферментного анализа с использованием биотинилированных моноклональных антител для типирования антигенов хантавирусов / А.П. Иванов // Вопросы вирусологии. – 1996. – № 6. – С. 236–265.
32. Инфекционные болезни: национальное руководство / под редакцией Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2021. – 1104 с.
33. Кабве, Э. Молекулярно-генетический анализ штаммов хантавирусов на территории Республики Татарстан : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 03.02.07 / Кабве Эммануэль. – Казань, 2019. – 24 с.

34. Казбинцев, Л.И. Клиника и патогенез инфекционного нефрозо-нефрита : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Казбинцев Лев Иванович. – Хабаровск, 1947. – 24 с.
35. Кестнер, А.Г. О патогенезе так называемого геморрагического нефрозо-нефрита / А.Г. Кестнер // Архив патологии. – 1960. – № 7. – С. 13–20.
36. Кетлинский, С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С.А. Кетлинский // Иммунология.– 2002. – № 2. – С. 77–79.
37. Киселева, Л.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: особенности течения, возможности фармакотерапии / Л.М. Киселева, Ю.П. Грузинцева, М.Э. Чумаков [и др.] // Journal of siberian medical sciences. – 2013. – № 1. – С. 8.
38. Кнорринг, Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии / Г.Ю. Кнорринг // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 45–49.
39. Ковальский, Г.С. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Г.С. Ковальский. – Хабаровск, 1985. – 55 с.
40. Козлов В.А. Вакцины против атеросклероза: состояние проблемы и перспективы ее развития / В.А. Козлов, М.И. Душкин, Е.И. Верещагин // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 8–14.
41. Козлов, В.А. Вакцины против атеросклероза: состояние проблемы и перспективы ее развития / В.А. Козлов, М.И. Душкин, Е.И. Верещагин // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 8–14.
42. Комисарова, М.М. Характер поражения почек у детей в острый и реконвалесцентный период геморрагической лихорадки с почечным синдромом / М.М. Комисарова, О.Т. Мохова, И.Г. Гришкин // Дальневосточный медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 62–64.
43. Компанец, Г.Г. Ко-циркуляция разных хантавирусов: некоторые аспекты лабораторной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.Г. Компанец, О.В. Иунихина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 9-1. – С. 56–59.

44. Компанец, Г.Г. Распространение вируса Сеул на юге Дальнего Востока России и его роль в инфекционной патологии: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: специальность: 14.00.10 / Компанец Галина Геннадиевна. – Владивосток, 2003. – 24 с.
45. Корнеев, В.А. Оценка лоймопотенциала природных очагов ГЛПС и его изменения во времени / В.А. Корнеев, В.А. Бойко // Актуальные вопросы изучения клещевого энцефалита и геморрагической лихорадки с почечным синдромом в их природных очагах: тезисы докладов научно-практической конференции. – Ижевск, 1990. – Ч. 2. – С. 146–147.
46. Кравченко Э.В. Клинико-лабораторная характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом/ Э.В. Кравченко, О.И Алейников, М.П. Онухова и др. // Материалы 1 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - М., 2009. – С. 111.
47. Крылова, Н.В. Динамика цитокинов при антигенемии вируса клещевого энцефалита у лиц после укуса клеща / Н.В. Крылова, Г.Н. Леонова, Е.В. Павленко // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 35–39.
48. Кузнецов, В.П. Тактика иммунокорректирующего лечения при инфекциях / В.П. Кузнецов, М.В. Чихладзе, Я.Р. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 1. – С. 92–104.
49. Кушнарера, Т.В. Детекция РНК хантавирусов у больных ГЛПС и оценка эффективности этиотропной терапии с помощью метода ОТ-ПЦР / Т.В. Кушнарера, И.Г. Максема, Ю.Г. Образцов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2006. – № 3. – С. 99–101.
50. Лобанов, С.Л. Динамика провоспалительных цитокинов при панкреатогенном ферментативном перитоните / С.Л. Лобанов, Н.Н. Цыбиков, Ю.С. Ханина [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 1. – С.81–85.
51. Лукашевич, И.С. Вирусоспецифические белки РНК вируса геморрагической лихорадки с почечным синдромом / И.С. Лукашевич, Е.А. Ткаченко, Н.И. Лемешко // Вопросы вирусологии. – 1990. – Т. 35, № 1. – С. 38–42.

52. Ляшенко, А.А. К вопросу о систематизации цитокинов / А.А. Ляшенко, В.Ю. Уваров // Успехи современной биологии. – 2001. – Т. 121. № 6. – С. 589–603.
53. Ляшенко, Н.Л. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: современные аспекты эпидемиологии и профилактики / Н.Л. Ляшенко // Военно-медицинский журнал. – 2006. – Т. 327, № 7. – С. 49–54.
54. Магазов, Р.Ш. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики) / Р.Ш. Магазов; под редакцией Р.Ш. Магазова. – Уфа: Изд-во «Гилем», 2006. – 250 с.
55. Малинин Г.А. Клинические особенности и меры профилактики осложненного течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.А. Малинин, А.Е. Платонов, С.Б. Гаранин // Материалы 1 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - М., 2009. – С. 127.
56. Малинин, О.В. Современное течение геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Удмуртии / О.В. Малинин, В.Б. Михайлов // Природно-очаговые инфекции в Удмуртской Республике: сборник статей. – Ижевск: ГОУВПО «УдГУ», 2007. – С. 33–34.
57. Морозов, В.Г. Генетическая идентификация хантавирусов в крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / В.Г. Морозов, С.П. Морзунов, С.Ф. Хайбуллина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 2. – С. 43–47.
58. Морозов, В.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика, специфическая диагностика и лечение различных вариантов геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.10 / Морозов Вячеслав Геннадиевич. – Санкт-Петербург, 2002. – 42 с.
59. Морозов, В.Г. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России / В.Г. Морозов, А.А. Ишмухаметов, Т.К. Дзагурова [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 156–161.

60. Морозов, В.Г. Концентрация специфических иммуноглобулинов класса М в сыворотке крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в зависимости от сроков и характера течения болезни / В.Г. Морозов, А.П. Иванов, А.Е. Деконенко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал – 2003. – № 3. – С. 107–108.
61. Мурзабаева, Р.Т. Патогенетические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Р.Т. Мурзабаева, Д.А. Валишин, В.И. Рабинович [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 2. – С. 31–37.
62. Мухетдинова, Г.А. Клинико-патогенетические особенности поражения легких и сердца у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктор медицинских наук: специальность: 14.01.04 / Мухетдинова Гузель Ахметовна. – Москва, 2013. – 47 с.
63. Мухутдинов, И.З. Эпидемиология геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Татарской АССР / И.З. Мухутдинов, М.И. Гончарова, Э.М. Горловская // Казанский медицинский журнал. – 1985. – № 3. – С. 174–178.
64. Насонов, Е.Л. Фактор некроза опухоли- α – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов // Ревматология (онлайн-издание). – 2000. – № 17. – С. 718.
65. Нафеев, А.А. Особенности вспышечной заболеваемости ГЛПС в Ульяновской области / А.А. Нафеев // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2005. – № 1. – С. 48–49.
66. Нехаев, С.Г. Актуальные аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом (обзор литературы) / С.Г. Нехаев, Л.В. Мельник // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 1. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-4.pdf>
67. Новикова, Л.Б. Церебральные нарушения при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Башкортостане: автореферат диссертации на со-

искание ученой степени доктора медицинских наук: специальность: 14.00.13 / Новикова Лилия Бареевна. – Пермь, 2000. – 41 с.

68. Онищенко, Г.Г. Эпидемиологический надзор и профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в РФ / Г.Г. Онищенко, Е.Б. Ежлова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 4. – С. 23-32.
69. Орданова, А.Ш. Лабораторная диагностика цитокинов (обзорная статья) / А.Ш. Орданова, К.З. Садуакасова, С.Д. Лесова // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 2. – С. 200–203.
70. Осинцева, В.С. Анализ летальных исходов при ГЛПС / В.С. Осинцева, Г.К. Кустарников, Т.М. Каменщикова [и др.] // Актуальные проблемы природно-очаговых инфекций: материалы 2-ой республиканской научно-практической конференции. – Ижевск: Экспертиза, 1998. – С. 130–132.
71. Осипова, Т.В. Биомаркеры лекарственной нефротоксичности / Т.В. Осипова, В.М. Бухман // Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – № 3. – С. 3–18.
72. Павелкина, В.Ф. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клинико-патогенетические и терапевтические аспекты / В.Ф. Павелкина, Ю.Г. Ускова // Вестник Мордовского университета. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 315–329.
73. Павелкина, В.Ф. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: новые возможности патогенетической терапии / В.Ф. Павелкина, М.Г. Ласеева, Р.З. Альмяшева [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 4 (47). – С. 91–92.
74. Перевертень, Л.Ю. Состояние местной и системной иммунной защиты при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, обусловленной хантавирусом серотипа Сеул: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: специальность: 14.00.36 / Перевертень Лариса Юрьевна. – Владивосток, 2007. – 24 с.

75. Петричко, М.И. Иммунные механизмы в патогенезе острой почечной недостаточности у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / М.И. Петричко, А.Е. Розин, А.Н. Евсеев // Дальневосточный медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 76–80.
76. Петров, В.А. Клинико-серологические исследования и вопросы этиотропного лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: специальность: 14.00.10 / Петров Владимир Александрович. – Москва, 1993. – 26 с.
77. Пиотрович, Л.Т. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у детей / Л.Т. Пиотрович, З.В. Сиротин. – Москва: Медицина, 1988. – 188 с.
78. Пичугина, Л.В. Внутриклеточные цитокины: проблемы детекции и клиническое значение / Л.В. Пичугина, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2008. – № 1. – С. 55–64.
79. Поддубняк, О.П. Оценка клинической эффективности и иммуномодулирующего действия беталейкина в комплексном лечении туберкулеза легких у впервые выявленных больных / О.П. Поддубняк, Л.А. Галицкий, А.С. Симбирцев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 48–53.
80. Ратнер, Ш.И. Геморрагический нефрозо-нефрит (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом) / Ш.И. Ратнер. – Хабаровск, 1962. – 319 с.
81. Ратникова, Л.И. Современные клинико-эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом на примере Челябинской области / Л.И. Ратникова, Л.В. Тер-Багдасарян, И.Т. Кононова // Инфекционные болезни. – 2007. – № 1. – С. 81–83.
82. Робсон, А. Основы медицинской иммунологии; перевод с английского / А. Робсон, А. Ройт, П. Делвз. – Москва: Мир, 2006. – 320 с.
83. Рошупкин, В.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / В.И. Рошупкин, А.А. Суздальцев. – Самара, 1995. – 350 с.
84. Саватеев, А.В. Динамическая пластичность макрофагов. Возможность изучения отсроченных эффектов субпороговых повреждающих воздействий

на адаптационные возможности почек / А.В. Саватеев // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 5–10.

85. Савельева, Т.В. Клинико-функциональное состояние печени у реконвалесцентов ГЛПС: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: специальность: 14.01.04 / Савельева Татьяна Васильевна. – Ижевск, 2000. – 22 с.
86. Савицкая, Т.А. Обзор современной эпидемиологической обстановки по заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в мире и прогноз заболеваемости на территории Российской Федерации в 2019 г. / Т.А. Савицкая, В.А. Трифонов, Г.Ш. Исаева // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – № 2. – С. 30–36.
87. Семинский, И.Ж. Роль цитокинов в патогенезе заболеваний (сообщение 1) / И.Ж. Семинский, С.Н. Серебренникова, Е.В. Гузовская, Н.В. Семенов // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 131, № 8. – С. 30–33.
88. Сенников, С.В. Аллельные варианты и изоформы цитокинов в диагностике и патогенезе иммунопатологических состояний / С.В. Сенников, А.Н. Силков, В.А. Козлов // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 243–247.
89. Сидельников, Ю.Н. Гематологические изменения при ГЛПС / Ю.Н. Сидельников, А.Ю. Мартыненко // Гематология и трансфузиология. – 2000. – Т. 45, № 1. – С. 15–19.
90. Симбирцев, А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 1998. – № 3. – С. 9–17.
91. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. – С. 16–23.
92. Сиротин, Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Б.З. Сиротин. – Хабаровск: Книжное изд-во, 1994. – 302 с.
93. Слонова, Р.А. История изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом и современное состояние проблемы в Приморском крае / Р.А. Слонова // Ханатавирусы и ханатавирусные инфекции / под редакцией

- Р.А. Слоновой, В.А. Иванис. – Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2003. – С. 5–20.
94. Слонова, Р.А. Особенности эпидемиологии хантавирусной инфекции в очагах циркуляции разных генотипов вируса / Р.А. Слонова, Г.Г. Компанец Т.В. Кушнарера [и др.] // Материалы I Всероссийского ежегодного конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2009. – С. 199.
95. Смородинцев, А.А. Этиология и клиника геморрагического нефрозо-нефрита / А.А. Смородинцев, И.С. Альтшуллер, М.Н. Дунаевский Л.И. Казбинцев. – Москва, 1944. – 45 с.
96. Сокотун, С.А. Иммунологическая и серотипическая характеристика природных очагов хантавирусной инфекции в Приморском крае: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: специальность: 14.00.36 / Сокотун Светлана Анатольевна – Владивосток, 2002. – 20 с.
97. Сомов, Г.П. Геморрагические лихорадки / Г.П. Сомов, Н.Н. Беседнова. – Ленинград: Медицина, 1981. – 198 с.
98. Суздальцев, А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (Пуумала) в природных очагах на территории среднего Поволжья: динамика клинико-лабораторных проявлений в 1997-2012 гг. / А.А. Суздальцев, В.Г. Морозов, Р.Р. Лукаев [и др.] // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 4, № 9. – С. 44–50.
99. Суздальцев, А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные критерии оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза): автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: специальность: 14.00.10 / Суздальцев Алексей Александрович. – Санкт-Петербург, 1992. – 48 с.
100. Суздальцев, А.А. Клиника и лечение тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Самарской области / А.А. Суздальцев, Е.А. Стребкова, Е.С. Киндалова // Актуальные вопросы инфекционной па-

тологии: материалы Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. – Витебск. – 2008. – Т. 1 – С. 169.

101. Таганская, В.А. К клинике острого пиелонефрита / В.А. Таганская // Труды Дальневосточного медицинского института. – Хабаровск. – 1935. – Т. 2, № 1. – С. 156–161.
102. Тепляков, А.Т. Патогенетическая и прогностическая значимость ростовых факторов в развитии хронической сердечной недостаточности / А.Т. Тепляков, Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 10. – Р. 20–28.
103. Титов, В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 12. – С. 3–10.
104. Ткаченко, Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения) / Е.А.Ткаченко, Т.К. Дзагурова, А.Д. Бернштейн [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 3, № 88. – С. 23–34.
105. Ткаченко, Е.А. Хантавирусы и хантавирусные инфекции / Е.А. Ткаченко, А.У. Деконенко, Т.К. Дзагурова [и др.]; под редакцией Р.А. Слоновой, В.А. Иванис. – Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2003. – С. 56–78.
106. Ткаченко, Е.А. Этиологические и клинико-эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Краснодарском крае / Е.А. Ткаченко, В.Г. Морозов, Т.К. Дзагурова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 22–30.
107. Только, Ж. С. К вопросу о темпах эволюции хантавирусов генотипа Пуумала / Ж.С. Только, В.В. Якименко // ТМЖ. – 2008. – № 32. – С. 27–32.
108. Трусов, В.В. Клинические и диагностические особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Удмуртской республике / В.В. Трусов, Д.С. Мосеев, С.А. Липатников, Г.К. Кустарников // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85, № 2. – С.11–114.

109. Тютликова, Л.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Смоленской области / Л.А. Тютликова, М.М. Храмцов, А.И. Анпилогов [и др.] // Материалы I Всероссийского ежегодного конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2009. – С. 212.
110. Убоженко, И.В. Респираторный синдром у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / И.В. Убоженко, О.Б. Дадалова, Е.А. Мадич [и др.] // Материалы I Всероссийского ежегодного конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2009. – С. 213.
111. Убоженко, И.В. Синдром гепатита у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, обусловленной вирусом Сеул / И.В. Убоженко, В.А. Иванис, И.П. Клепцова // Материалы I Всероссийского ежегодного конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2009. – С. 213.
112. Утенкова, Е.О. Особенности течения и исходы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в различных возрастных группах / Е.О. Утенкова, А.Л. Бондаренко, Н.А. Зыкова // Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3, № 1 – С. 47–50.
113. Утенкова, Е.О. Эпидемиология геморрагической лихорадки с почечным синдромом на севере Волго-Вятского региона / Е.О. Утенкова, В.К. Ястребов, Н.С. Хмелевская [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2003. – № 2. – С. 32–36.
114. Фазлыева, Р.М. Тромбогеморрагический синдром при геморрагическом васкулите и острой почечной недостаточности: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: специальность: 14.01.04; 14.01.09 / Фазлыева Раиса Мугатасимовна. – Москва, 1988. – 44с.
115. Фигурнов, В.А. Тяжелые формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом: течение, исходы / В.А. Фигурнов, Н.А. Марунич, А.В. Тарасов [и др.] // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней: материалы. VII Российского съезда инфекционистов. – Н. Новгород, 2006. – С. 133.

116. Фрейдлин, И.С. Иммунная система и ее дефекты / И.С. Фрейдлин. – Санкт-Петербург: Полисан, 1998. – 113 с.
117. Хабелова, Т.А. Клинико-патогенетическое значение полиморфизма генов цитокинов и индуцибельной синтазы оксида азота у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Республике Башкортостан: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: специальность: 14.00.10 / Хабелова Тамара Александровна. – Уфа, 2007. – 34 с.
118. Хайбуллина, С.Ф. Молекулярные и клеточные механизмы патогенеза хантавирусных инфекций: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: специальность: 14.03.03 / Хайбуллина Светлана Францевна. – Казань, 2015. – 31 с.
119. Хорошун, Е.В. Клинико-диагностическое значение функциональных нарушений сосудистой стенки у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, совершенствование терапии: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: специальность: 14.00.10 / Хорошун Елена Владимировна. – Саратов, 2007. – 24 с.
120. Хунафина, Д.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: вопросы ранней клинической диагностики и догоспитальной терапии / Д.Х. Хунафина, А.Т. Галиева, Л.Р. Шайхуллина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – № 6. – С. 40–44.
121. Черешнев, В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю.Гусев // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 361–368.
122. Черешнев, В.А. Иммунофизиология: проблемы и перспективы развития / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 135–136.
123. Чудаков, В.Г. Современное состояние вопроса о патологической анатомии и патогенезе геморрагического нефрозо-нефрита (геморрагической лихо-

- радки с почечным синдромом) / В.Г. Чудаков // Архив патологии. – 1957. – № 10. – С 69–80.
124. Чумаков, М.П. К патогенезу геморрагической лихорадки с почечным синдромом / М.П. Чумаков, А.И. Мотырева, Г.К. Кустарников Г.К. [и др.] // Советская медицина. – 1982. – № 9. – С. 52–55.
125. Чурилов, М.П. Клиника так называемого геморрагического нефрозо-нефрита / М.П. Чурилов // Клиническая медицина. – 1941. – № 7. – С. 78.
126. Шаршова, С.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Ульяновской области / С.М. Шаршова, Н.Е. Тишина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 31–34.
127. Шичкин, В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии / В.П. Шичкин // Иммунология. – 1998. – № 2. – С. 9–13.
128. Якименко, В.В. Итоги изучения хантавирусов Западной Сибири / В.В. Якименко, С.Б. Гаранина, М.Г. Малькова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 20–26.
129. Яшина, Л.Н. Генетическая характеристика хантавирусов, циркулирующих в Приморском крае / Л.Н. Яшина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2006. – № 3. – С. 78–81.
130. Ahmed, S. Cytokines and chemokines: disease models, mechanisms, and therapies / S. Ahmed, C.J. Malemud, A.E. Koch [et al.] // Mediators of inflammation. – 2014. – Jul. 24. – DOI 10.1155/2014/296356
131. Aliamovskaia, G.A. Detection of direct markers of cytomegalovirus. Research of the spectrum and avidity of antiviral antibodies in infants and preschool children / G.A. Aliamovskaia, E.S. Keshishchian, S.M. Adueva [et al.] // Vopr. Virusol. – 2005. – Vol. 50 (1). – P. 14–19.
132. Amin, R.P. Identification of putative gene based markers of renal toxicity / R.P. Amin, A.E. Vickers, F. Sistare [et al.] // Environ health perspect. – 2004. – Vol. 112 (4). – P. 465–479.

133. Arend, W.P. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology / W.P. Arend, M. Malyak, C.J. Guthridge [et al.] // *Annual review of immunology*. - 1998. - Vol. 16. - P. 27–55.
134. Asada, H. Role of T lymphocyte subsets in protection and recovery from Hantaan virus infection in mice / H. Asada, M. Tamura, K. Kondo [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 1987. – Vol. 68 (7). – P. 1961–1969.
135. Asikainen, K. Molecular evolution of Puumala hantavirus in Fennoscandia: phylogenetic analysis of strains from two recolonization routes, Karelia and Denmark / K. Asikainen, T. Hanninen, H. Henttonen [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2000. – Vol. 81. – P. 2833–2841.
136. Avsic-Zupanc, T. Characterization of Dobrava virus: a hantavirus from Slovenia, Yugoslavia / T. Avsic-Zupanc, S.Y. Xiao, R. Stojanovic [et al.] // *J. Med. Virol.* – 1992. – Vol. 38 (2). – P. 132–137.
137. Avsic-Zupanc, T. HFRS in the Balkans / T. Avsic-Zupanc // *Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome*. – Seoul, 1998. – P. 60–62.
138. Avsic-Zupanc, T. Puumala hantavirus in Slovenia: analyses of S and M segment sequences recovered from patients and rodents / T. Avsic-Zupanc, M. Petrovec, D. Duh [et al.] // *Virus. Res.* – 2007. – Vol. 123. – P. 204–210.
139. Bahr, U. Characterization of a new Puumala virus genotype associated with hemorrhagic fever with renal syndrome / U. Bahr, M. Zeier, W. Muranyi // *Virus. Genes.* – 2006. – Vol. 33, № 2. – P. 229–234.
140. Baier, M. HIV suppression by interleukin-16 / M. Baier, A. Werner, N. Bannert [et al.] // *Nature*. – 1995. – Vol. 378 (6557). – P. 563. – DOI 10.1038/378563a
141. Baigildina, A.A. Inflammatory cytokines kinetics define the severity and phase of nephropathia epidemica / A.A. Baigildina, S.F. Khaiboullina, E.V. Martynova // *Biomarkers in medicine*. – 2015. – Vol. 9 (2). – P. 99–107.
142. Balakirev, A.E. Epizootology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Central Chernozem Region / A.E. Balakirev, V.N. Bashkirtsev, N.S. Sedova // *Vopr. Virusol.* – 2006. – Vol. 51 (5). – P. 28–32.

143. Barata, J.T. Flip the coin: IL-7 and IL-7R in health and disease / J.T. Barata, S.K. Durum, B. Seddon // *Nature immunology*. – 2019. – Vol. 20 (12). – P. 1584–1593.
144. Becquart, P. Identification of continuous human B-cell epitopes in the VP35, VP40, nucleoprotein and glycoprotein of Ebola virus / P. Becquart, T. Mahlakoi, D. Nkoghe, E.M. Leroy // *Plos. One*. – 2014. – Vol. 9 (6): e96360. – DOI 10.1371/journal.pone
145. Bernier, G.M. Catabolism of human beta-2-microglobulin by the rat kidney / G.M. Bernier, M.E. Conrad // *American journal of physiology-legacy content*. – 1969. – Vol. 217 (5). – P. 1359–1362.
146. Bernshtein, A.D. Dynamics of Puumala hantavirus infection in naturally infected bank voles (*Clethrionomys glareolus*) / A.D. Bernshtein, N.S. Apekina, T.V. Mikhailova [et al.] // *Arch. Virol.* – 1999. – Vol. 144 (12). – P. 2415–2428.
147. Bersudsky, M. Non-redundant properties of IL-1 α and IL-1 β during acute colon inflammation in mice / M. Bersudsky, L. Luski, D. Fishman [et al.] // *Gut*. – 2014. – Vol. 63 (4). – P. 598–609.
148. Blakqori, G. Functional L polymerase of La Crosse virus allows in vivo reconstitution of recombinant nucleocapsids / G. Blakqori, G. Kochs, O. Haller [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2003. – Vol. 84 (5). – P. 1207–1214.
149. Blanpain, C. CCR5 binds multiple CC-chemokines: MCP-3 acts as a natural antagonist / C. Blanpain, I. Migeotte, B. Lee [et al.] // *Blood*. – 1999. – Vol. 94 (6). – P. 1899–1905.
150. Bohlman, M.C. Analysis of hantavirus genetic diversity in Argentina: S segment-derived phylogeny / M.C. Bohlman, S.P. Morzunov, J. Meissner [et al.] // *J. Virol.* – 2002. – Vol. 76 (8). – P. 3765-3773.
151. Borges, A.A. Role of mixed Th1 and Th2 serum cytokines on pathogenesis and prognosis of hantavirus pulmonary syndrome / A.A. Borges, G.M. Campos, M.L. Moreli [et al.] // *Microbes Infect.* – 2008. – Vol. 10 (10-11). – P. 1150–1157.

152. Borucki, M.K. Role of maternal antibody in natural infection of *Peromyscus maniculatus* with Sin Nombre virus / M.K. Borucki, J.D. Boone, J.E. Rowe [et al.] // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74 (5). – P. 2426–2429.
153. Bozza, F.A. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis / F.A. Bozza, J.I. Salluh, A.M. Japiassu // *Critical care.* – 2007. – Vol. 11 (2): R49. – DOI 10.1186/cc5783
154. Brummer-Korvenkontio, M. Epidemiological study of nephropathia epidemica in Finland 1989-1996 / M. Brummer-Korvenkontio, O. Vapalahti, H. Henttonen [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 31 (5). – P. 427–435.
155. Brundin, P. Gene expression of estrogen receptors in PBMC from patients with Puumala virus infection / P. Brundin, C. Zhao, K. Dahlman-Wright, C. Ahlm // *Shock.* – 2012. – Vol. 37 (4). – P. 355–359.
156. Carson, W.E. Coadministration of interleukin-18 and interleukin-12 induces a fatal inflammatory response in mice: critical role of natural killer cell interferon-gamma production and STAT-mediated signal transduction / W.E. Carson, J.E. Dierksheide, S. Jabbour [et al.] // *Blood.* – 2000. – Vol. 96 (4). – P. 1465–1473.
157. Chen, L. Abnormal cellular immunoregulation in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome / L. Chen, W. Yang // 2-nd International Conference of HFRS. – Beijing (China), 1992. – P. 47.
158. Chen, Y. Perspectives on using a multiplex human kidney safety biomarker panel to detect cisplatin-induced tubular toxicity in male and female *Cynomolgus* monkeys / Y. Chen, J. Dale Thurman, L.B. Kinter [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 336. – P. 66–74.
159. Childs, J.E. FTFS in America / J.E. Childs, R.T. Bryan // *Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome.* – Seoul, 1999. – P. 63–73.
160. Chinery, R. Expression and purification of a trefoil peptide motif in a betagalactosidase fusion protein and its use to search for trefoil-binding sites / R. Chinery, R. Poulson, G. Elia [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 1993. – Vol. 212. – P. 557–563.

161. Chiusolo, A. Kidney injury molecule 1 expression in rat proximal tubule after treatment with segment-specific nephrotoxics: A tool for early screening of potential kidney toxicity / A. Chiusolo, R. Defazio, E. Zanetti [et al.] // *Toxicol. Pathology*. – 2010. – Vol. 38 (3). – P. 338–345.
162. Choi, N.H. A serum protein SP40, 40 modulates the formation of membrane attack complex of complement on erythrocytes / N.H. Choi, T. Mazda, M. Tomita // *Molecular immunology*. – 1989. – Vol. 26 (9). – P. 835–840.
163. Choi, N.H. Incorporation of SP-40,40 into the soluble membrane attack complex (SMAC, SC5b-9) of complement / N.H. Choi, Y. Nakano, T. Tobe [et al.] // *International immunology*. – 1990. – Vol. 2 (5). – P. 413–417.
164. Choi, Y. Comparative evaluation of Hantaan virus specific real time PCR and conventional PCR using synthetic and natural RNA templates / Y. Choi, S. Moon, K.S. Park [et al.] // 6-th International conference on hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses. – Seoul (Korea), 2004. – P. 122.
165. Churchman, S.M. Interleukin-7 in rheumatoid arthritis / S.M. Churchman, F. Ponchel // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008. – Vol. 47. – P. 753–759.
166. Clement, J. Bedside assessment' of acute hantavirus infections and their possible classification into the spectrum of haemophagocytic syndromes/ J. Clement, P. Colson, V. Saegeman et al. // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. - 2016 - Vol. 35 (7). — P. 1101—1106.
167. Clement, J. Clinics of european FTFRS as new world HPS: to the end of a schism / J. Clement // 6-th International conference on hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses. – Seoul (Korea), 2004. – P. 24–25.
168. Clement, J. Hantaviruses in the Old and New World. In: perspectives in medical virology / J. Clement, P. Maes, M. Van Ranst // *Emerging Viruses in Human Populations*. – 2007. – Vol. 16. – P. 161–177.

169. Coca, S.G. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation / S.G. Coca, C.R. Parikh // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3 (2). – P. 481–490.
170. Collan, Y. Clinics of european FTFRS as new world HPS: / Y. Collan, M.J. Mihatsch, J. Lahdevirta // *Kidneyt.* – 1991. – Vol. 35, suppl. – P. 62–71.
171. Colson, P. Epidemic of hantavirus disease in Enter-Sambre et Meuser 1992–1993. Clinical and biological aspects / P. Colson, P. Damoiseau, J. Brisbois [et al.] // *Acta. Clin. Beld.* – 1995. – Vol. 50 (4). – P. 197–206.
172. Contoli, M. Th2 cytokines impair innate immune responses to rhinovirus in respiratory epithelial cells / M. Contoli, K. Ito, A. Padovani [et al.] // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70 (8). – P. 910–920.
173. Cooper, A.M. IL-12p40: an inherently agonistic cytokine / A.M. Cooper, S.A. Khader // *Trends in immunology.* – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 33–38
174. Correa-Roffer, R. Induction of clasterin in tubules of nephritic rats / R. Correa-Roffer // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 33–37
175. De Geus, H.R. Biomarkers for prediction of acute kidney injury: narrative review on current status and future challenges / H.R. de Geus, M.G. Betjes, J. Bakker // *Clin. Kidney J.* – 2012. – Vol. 5. – P. 102–108.
176. Dekonenko, A. Genetic similarity of Puumala viruses found in Finland and western Siberia and of the mitochondrial DNA of their rodent hosts suggests a common evolutionary origin / A. Dekonenko, V. Yakimenko, A. Ivanov [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 245–257.
177. Demeters, P. Neutrophil activating protein/interleukin-8 stimulates the binding activity of leukocyte adhesion receptor CD11b/CD18 on human neutrophils / P.A. Detmers, S.K. Lo, E. Olsen-Egbert // *J. Exp Med.* – 1990. – Vol. 171. – P. 1155–1162.
178. Dimitrijevic, J. Pathohistologic findings in renal tissue in Belgrade hantavirus infection / J. Dimitrijevic, V. Skataric A. Aleksic A [et al.] // *The fifth international conference on hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), hantavirus*

- pulmonary syndrome (HPS) and hantaviruses. Abstract book. – Annecy (France), 2001. – P. 203.
179. Dinarello, C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease / C.A. Dinarello // *Blood*. – 1996. – Vol. 87 (6). – P. 2095–2147.
180. Dobby, A. Sero-epidemiological study of the presence of hantaviruses in domestic dogs and cats from Belgium / A. Dobby, C. Cochez, E. Goossens [et al.] // *Res. Vet. Sci.* – 2012. – № 92. – P. 221–224.
181. Duchin, J.S. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. The hantavirus study group / J.S. Duchin, F.T. Koster, C.J. Peters [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330 (14). – P. 949–955.
182. Duewell, P. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals / P. Duewell, H. Kono, K.J. Rayner [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 464 (7293). – P. 1357–1361.
183. Dvergsten, J. Expression of clusterin in human renal diseases / J. Dvergsten, J.C. Manivel, R. Correa-Rotter [et al.] // *Kidney International*. – 1994. Vol. 45 (3). – P. 828–835.
184. Easterbrook, J.D. Immunological mechanisms mediating hantavirus persistence in rodent reservoirs / J.D. Easterbrook, S.L. Klein // *PLoS Pathog.* – 2008. – № 4 (11): e1000172. – DOI 10.1371/journal.ppat
185. Egea, L. GM-CSF: a role in immune and inflammatory reactions in the intestine / L. Egea, Y. Hirata, M.F. Kagnoff // *Expert review of gastroenterology & hepatology*. – 2010. – Vol. 4 (6). – P. 723–731.
186. Ennis, F.A. Mechanism of pathogenesis HPS / F.A. Ennis // *Factors in the emergence and control of rodent – born viral diseases*. – Paris, 1999. – P. 132–138.
187. Enria, D.A. Clinical manifestations of New World hantaviruses / D.A. Enria, A.M. Briggiler, N. Pini [et al.] // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2001. – Vol. 256. – P. 117–134.

188. Escutenaire, S. Evidence of Puumala Hantavirus infection in red foxes (*Vulpes vulpes*) in Belgium / S. Escutenaire, P.P. Pastoret, K. Brus Sjolander [et al.] // *Vet. Rec.* – 2000. – Vol. 147 (13). – P. 365–366.
189. Fedorchenko Iu L. Vascular permeability, microcirculation and biologically active substances in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome / L. Fedorchenko Iu, B.Z. Sirotin, E.N. Rozhkovskaia // *Ter Arkh.* – 1990. – Vol. 62, № 6. – P. 71-74.
190. Feingold, K.R. Beneficial effects of cytokine induced hyperlipidemia / K.R. Feingold, I Hardardottir, C. Grunfeld // *Z Ernährungswiss.* – 1998. – Vol. 37 (1). – P. 66–74.
191. Feingold, K.R. Multiple cytokines stimulate hepatic lipid synthesis in vivo/ K.R. Feingold, M. Soued, M.K. Serio [et al.] // *Endocrinology.* – 1989. – Vol. 125. – P. 267–274.
192. Feingold, K.R. Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by tumor necrosis factor, interleukin-1 and the interferons is blocked by inhibition of prostaglandin synthesis / K.R. Feingold, W. Doerrler, C.A. Dinarello [et al.] // *Endocrinology.* – 1992. – Vol. 130. – P. 10-16.
193. Ferluga, D. Hantavirus nephropathy / D. Ferluga, A. Vizjak // *Journal of the American Society of Nephrology.* — 2008. — Vol. 19 (9). — P. 1653–1658.
194. Ferluga, D. Hantavirus nephropathy / D. Ferluga, A. Vizjak // *Journal of the American Society of Nephrology* - 2008. — Vol. 19 (9). — P. 1653–1658.
195. Figueiredo, L.T. Hantaviruses and cardiopulmonary syndrome in South America / L.T. Figueiredo, W.M. Souza, M. Ferres, D.A. Enria // *Virus res.* – 2014. – Vol. 187. – P. 43–54.
196. Flick, K. Rescue of hantaan virus minigenomes / K. Flick, J.W. Hooper, C.S. Schmaljohn [et al.] // *Virology.* – 2003. – Vol. 306 (2). – P. 219–224.
197. Flick, R. Reverse genetics system for Uukuniemi virus (Bunyaviridae): RNA polymerase I catalyzed expression of chimeric viral RNAs / R. Flick, R.F. Pettersson // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75 (4). – P. 1643–1655.

198. Flores-Mendoza, L.K. IL-10 and socs3 are predictive biomarkers of dengue hemorrhagic fever / L.K. Flores-Mendoza, T. Estrada-Jiménez, V. Sedeño-Monge [et al.] // *Mediators inflamm.* – 2017. – Jul. 30. – DOI 10.1155/2017/5197592
199. Fotakis, P. Anti-Inflammatory effects of HDL (high-density lipoprotein) in macrophages predominate over proinflammatory effects in atherosclerotic plaques / P. Fotakis, V. Kothari, D.G. Thomas [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2019. – Vol. 39 (12). – P. 253–272.
200. French, L.E. Clusterin in renal tissue: preferential localization with the terminal complement complex and immunoglobulin deposits in glomeruli / L.E. French, J. Tschopp, J.A. Schifferli // *Clinical and experimental immunology.* – 1992. – Vol. 88 (3). – P. 389–393.
201. Fuchs, T.C. Biomarkers for drug-induced damage and nephrotoxicity. An overview for applied toxicology / T.C. Fuchs, P. Hewitt // *The AAPS journal.* – 2011. – Vol. 13 (4). – P. 615–631.
202. Garlanda, C. The interleukin-1 family: back to the future / C. Garlanda, C.A. Dinarello, A. Mantovani // *Immunity.* – 2013. – Vol. 39 (6). – P. 1003–1018.
203. Gasson, J.C. Molecular physiology of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor / J.C. Gasson // *Blood.* – 1991. – Vol. 77 (6). – P. 1131–1145.
204. Glisinski, K.M. Interleukin-13 disrupts type 2 pneumocyte stem cell activity / K.M. Glisinski, A.J. Schlobohm, S.V. Paramore [et al.] // *JCI insight.* – 2020. – Vol. 5 (1): e131232. – DOI 10.1172/jci.insight
205. Goldsmith, C.S. Ultrastructural characteristics of Sin Nombre virus, causative agent of hantavirus pulmonary syndrome / C.S. Goldsmith, L.H. Elliott, C.J. Peters [et al.] // *Arch. Virol.* – 1995. – Vol. 140 (12). – P. 2107–2122.
206. Gorbachev, A.V. CXC chemokine ligand 9/monokine induced by IFN-gamma production by tumor cells is critical for T cell-mediated suppression of cutaneous tumors / A.V. Gorbachev, H. Kobayashi, D. Kudo [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 2278–2286.

207. Grabstein, K.H. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor / K.H. Grabstein, J. Eisenman, K. Shanebeck // *Science*. – 1994. – Vol. 264 (5161). – P. 965–968.
208. Grevska, L. Different pathohistological of acute renal involvement in Hantaan virus infection: report of two cases / L. Grevska, M. Polenakovic, A. Onsevski // *Clin. Nephrology*. – 1990. – Vol. 34 (5). – P. 197–201.
209. Groen, J. Hantavirus antigen detection in kidney biopsies from patients with nephropathia epidemica / J. Groen, J.A. Bruijn, M.N. Gerding [et al.] // *Clinical Nephrology*. — 1996. — Vol. 46 (6). — P. 379–383.
210. Grunfeld, C. Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense / C. Grunfeld, K.R. Feingold // *Nutrition*. – 1996. – Vol. 12 (1). – P. 24–26.
211. Gu, L. Control of TH2 polarization by the chemokine monocyte chemoattractant protein-1 / L. Gu, S. Tseng, R.M. Horner [et al.] // *Nature*. – 2000. – Vol. 404 (6776). – P. 407–411.
212. Guo, J. Cytokine response to Hantaan virus infection in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome / J. Guo, X. Guo, Y. Wang [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2017. – Vol. 89 (7). – P. 1139–1145.
213. Guo, L.H. Expression of interleukin-16 by microglial cells in inflammatory, autoimmune, and degenerative lesions of the rat brain / L.H. Guo, M. Mittelbronn, C. Brabeck [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 2004. – Vol. 146. – P. 39–45.
214. Guterres, A. Hantaviruses and a neglected environmental determinant / A. Guterres, E.R.S. de Lemos // *One health*. – 2018. – Vol. 5. – P. 27–33.
215. Haller, O. Pathogenic viruses: smart manipulators of the interferon system / O. Haller, F. Weber // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2007. – Vol. 316. – P. 315–334.
216. Han, W.K. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury / W.K. Han, V. Bailly, R. Abichandani [et al.] // *Kidney international*. – 2002. – Vol. 62 (1). – P. 237–244.

217. Hardardottir, I. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism / I. Hardardottir, C. Grunfeld, K.R. Feingold // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1994. – Vol. 5. – P. 207–215.
218. Harding, M.A. The SGP-2 gene is developmentally regulated in the mouse kidney and abnormally expressed in collecting duct cysts in polycystic kidney disease / M.A. Harding, L.J. Chadwick, V.H. Gattone [et al.] // *Developmental biology.* – 1991. – Vol. 146, №. 2. – P. 483–490.
219. Harpur, E. Biological quantification of biomarkers of chemical-induced renal toxicity in two strains of male rat / E. Harpur, D. Ennulat, D. Hoffman [et al.] // *Toxicological sciences.* – 2011. – Vol. 122 (2). – P. 235–252.
220. Harrison, D.J. Distribution of glutathione S-transferase isoenzymes in human kidney: basis for possible markers of renal injury / D.J. Harrison, R. Kharbanda, D.S. Cunningham [et al.] // *Journal of clinical pathology.* – 1989. – Vol. 42 (6). – P. 624–628.
221. Hartgring, S.A. Interleukin-7 induced immunopathology in arthritis / S.A. Hartgring, J.W. Bijlsma, F.P. Lafeber, J.A. van Roon // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65 (3). – P. 69–74.
222. Hauser, C. Interleukin 1 is present in normal human epidermis / C. Hauser, J.H. Saurat, A. Schmitt [et al.] // *Journal of immunology.* – 1986. – Vol. 136 (9). – P. 3317–3323.
223. Heinrich, P.C. Interleukin-6 and the acute phase response / P.C. Heinrich, J.V. Castell, T. Andus // *Biochem. J.* – 1990. – Vol. 265. – P. 621–636.
224. Hesse, D.G. Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia / D.G. Hesse, K.J. Tracey, Y. Fong [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1988. – Vol. 166. – P. 147–153.
225. Heyman, P. A five-year perspective on the situation of haemorrhagic fever with renal syndrome and status of the hantavirus reservoirs in Europe, 2005–2010 / P. Heyman, C.S. Ceianu, I. Christova [et al.] // *Euro. Surveill.* – 2011. – Vol. 16 (36). – DOI 10.2807/ese.16.36.19961-en.

226. Hjelle, B. Molecular linkage of hantavirus pulmonary syndrome to the white-footed mouse, *Peromyscus leucopus*: genetic characterization of the M genome of New York virus / B. Hjelle, S.W. Lee, W. Song [et al.] // *J. Virol.* – 1995. – Vol. 69 (12). – P. 8137–8141.
227. Hofer, F. Members of the low density lipoprotein receptor family mediate cell entry of a minor group common cold virus / F. Hofer, M. Gruenberger, H. Kowalski [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – Vol. 91. – P. 1839–1842.
228. Homey, B. Cutting edge: the orphan chemokine receptor G protein-coupled receptor-2 (GPR-2, CCR10) binds the skin-associated chemokine CCL27 (CTACK/ALP/ILC) / B. Homey, W. Wang, H. Soto [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 3465–3470.
229. Homsí, E. Attenuation of glycerol-induced acute kidney injury by previous partial hepatectomy: role of hepatocyte growth factor/c-met axis in tubular protection / E. Homsí, P. Janino, S. Biswas [et al.] // *Nephron. Exp. Nephrol.* – 2007. – Vol. 107 (3). – P. 95–106.
230. Honore, P.M. The early biomarker of acute kidney injury: in search of the Holy Grail / P.M. Honore, O. Joannes-Boyau, W. Boer [et al.] // *Intensive care med.* – 2007. – Vol. 33. – P. 1866–1868.
231. Hunter, C.A. Mycobacterium tuberculosis il-10 is required to prevent immune hyperactivity during infection with trypanosoma cruzi / C.A. Hunter, L.A. Ellis-Neyes T. Slifer [et al.] // *J. Immunol.* – 1997. – Vol. 158 (7). – P. 3311–3316.
232. Hutchinson, K.L. Sin Nombre virus mRNA synthesis / K.L. Hutchinson, C.J. Peters, S.T. Nichol // *Virology.* – 1996. – Vol. 224 (1). – P. 139–149.
233. Hutchinson, K.L. Transmission of Black Creek Canal virus between cotton rats / K.L. Hutchinson, P.E. Rollin, W.J. Shieh [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2000. – Vol. 60 (1). – P. 70–76.
234. Huu, Y. Interleukin-1 β -induced IRAK1 ubiquitination is required for TH-GM-CSF cell differentiation in T cell-mediated inflammation / Y. Huu, F. Xu, R. Zhang // *J. Autoimmun.* – 2019. – Vol. 102. – P. 50–64.

235. Ichimura, T. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is upregulated in renal cells after injury / T. Ichimura, J.V. Bonventre, V. Bailly // *The journal of biological chemistry*. – 1998. – Vol. 273 (7). – P. 4135–4142.
236. Jana, M. IL-12 p40 homodimer, but not IL-12 p70, induces the expression of IL-16 in microglia and macrophages / M. Jana, K. Pahan // *Molecular immunology*. – 2009. – Vol. 46 (5). – P. 773–783.
237. Jiang, T. Role of IL-2 in cancer immunotherapy / T. Jiang, C. Zhou, S. Ren // *Oncoimmunology*. – 2016. – Vol. 5 (6): e1163462. – DOI 10.1080/2162402X
238. Johnson, A.M. Genetic investigation of novel hantaviruses causing fatal HPS in Brazil / A.M. Johnson, L.T. de Souza, I.B. Ferreira [et al.] // *J. Med. Virol.* – 1999. – Vol. 59 (4). – P. 527–535.
239. Johnson, A.M. Laguna negra virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia / A.M. Johnson, M.D. Bowen, T.G. Ksiazek [et al.] // *Virology*. – 1997. – Vol. 238, № 1. – P. 115–127.
240. Johnson, K. Introduction. Antiviral therapy / K. Johnson // *Manual of haemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome*. – Seoul, 1999. – P. 2–6.
241. Jonsson, C.B. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease / C.B. Jonsson, L.T. Figueiredo, O. Vapalahti // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2010. – Vol. 23 (4). – P. 412–441.
242. Jonsson, C.B. Replication of hantaviruses / C.B. Jonsson, C.S. Schmaljohn // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2001. – Vol. 256. – P. 15–32.
243. Jung, G.S. Clusterin attenuates the development of renal fibrosis / G.S. Jung, M.K. Kim, Y.A Jung [et al.] // *Journal of the American society of nephrology*. – 2012. – Vol. 23 (1). – P. 73–85.
244. Kallio, E. Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host: evidence for indirect transmission via the environment / E. Kallio, I. Klingstrom, E. Gustafsson // *J. of general virology*. – 2006. – Vol. 87. – P. 2127–2134.

245. Kalliolias, G.D. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies / G.D Kalliolias, L.B. Ivashkiv // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 12 (1). – P. 49–62.
246. Kamijo, A. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules / A. Kamijo, T. Sugaya, A. Hikawa [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 165 (4). – P. 1243–1255.
247. Karakawa, M. CCL27 is downregulated by interferon gamma via epidermal growth factor receptor in normal human epidermal keratinocytes / M. Karakawa, M. Komine, Y. Hanakawa // *J. Cell. Physiol.* – 2014. – Vol. 229. – P. 1935–1945.
248. Kariwa, H. Diversity of hantaviruses circulating in Far East Russia / H. Kariwa, T. Hagiya, H. Miyamoto [et al.] // 6-th International conference on hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses. – Seoul (Korea), 2004. – P. 23.
249. Kariwa, H. Epidemiological study of hantavirus infection in the Samara region of european Russia / H. Kariwa, E.A. Tkachenko. V.G. Morozov [et al.] // *J. Vet. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 71 (12). – P. 1569–1578.
250. Kaukinen, P. Non-covalent interaction between nucleocapsid protein of Tula hantavirus and small ubiquitin-related modifier-1, SUMO-1 / P. Kaukinen, A. Vaheri, A. Plyusnin // *Virus res.* – 2003. – Vol. 92 (1). – P. 37–45.
251. Khaiboullina, S. F. Hantaviruses: molecular biology, evolution and pathogenesis / S.F. Khaiboullina, S.P. Morzunov, S.C.S. Jeor // *Current molecular medicine.* – 2005. – Vol. 5, № 8. – P.773–90.
252. Khaiboullina, S.F. Andes virus stimulates interferon – inducible MXA protein expression in endothelial cells / S.F. Khaiboullina, V.M. Deyde, A. Rizvanov [et al.] // 6-th International conference on hemorrhagic fever with renal syndrome hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses. – Seoul (Korea), 2004. – P. 47.
253. Khaiboullina, S.F. Upregulation of IFN- γ and IL-12 is associated with a milder form of hantavirus hemorrhagic fever with renal syndrome / S.F. Khaiboullina, E.V. Martynova, Z.L. Khamidullina [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 33 (12). – P. 2149–2156.

254. Khan A.S. Hantavirus pulmonary syndrome in Florida: association with the newly identified Black Creek Canal virus / A.S. Khan, M. Gavidia, P.E. Rollin et al. // *Am J Med.* – 1996. – Vol. 100, № 1. – P. 46-48.
255. Khan, A.S. Fatal illness associated with a new hantavirus in Louisiana / A.S. Khan, C.F. Spiropoulou, S. Morzunov [et al.] // *J. Med.Virol.* – 1995. – Vol. 46 (3). – P. 281–286.
256. Khan, E. Emergence of biomarkers in nephrotoxicology / E. Khan, V. Batuman, J.J. Lertora // *Biomark. Med.* – 2010. – Vol. 4 (6). – P. 805–814.
257. Khismatullina, N.A. Epidemiological dynamics of nephropathia epidemica in the Republic of Tatarstan, Russia, during the period of 1997-2013 / N.A. Khismatullina, M.M. Karimov, K.S. Khaertynov [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2016. – Vol. 144 (3). – P. 618–626.
258. Kilty, C. Glutathione-S-transferases as biomarkers of organ damage: application of rodent and canine Γ -S-T enzyme immunoassays / C. Kilty, S. Doyle, B. Hassett [et al.] // *Chem. Biol. Interact* – 1998. – Vol. 111-112. – P. 123–125.
259. Kim G.R. Pathogenesis of Hantaan virus infection in suckling mice: clinical, virologic, and serologic observations / G.R. Kim, K.T. McKee // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1985. – Vol. 34, № 2. – P. 388-395.
260. Kim, G.H. Evaluation of renal tubular functions in convalescent phase of hemorrhagic fever with renal syndrome / G.H. Kim, L. Han, J. Earm // *Amer. J. Nephrology.* – 1998. – Vol. 18. – P. 123–130.
261. Kim, N. Human nuclear clusterin mediates apoptosis by interacting with Bcl-XL through cterminal coiled coil domain / N. Kim, J.C. Yoo, J.Y. Han [et al.] // *Journal of cellular physiology.* – 2012. – Vol. 227, № 3. – P. 1157–1167.
262. Kinsey, G.R. Inflammation in acute kidney injury / G. R Kinsey, L. Li, M.D. Okusa // *Nephron. Experimental nephrology.* – 2008. – Vol. 109 (4). – P. 102–107.
263. Kitterer, D. Evaluation of lipase levels in patients with nephropathia epidemica – no evidence for acute pancreatitis / D. Kitterer, F. Artunc, S. Segerer [et al.] // *BMC Infectious diseases.* – 2015. – Vol. 15. – P. 286. – DOI 10.1186/s12879-015-1031-8.

264. Klempa, B. Genetic interaction between distinct Dobrava hantavirus subtypes in *Apodemus agrarius* and *A. flavicollis* in nature / B. Klempa, H.A. Schmidt, R. Ulrich [et al.] // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77 (1). – P. 804–809.
265. Klingström, J. Sex-dependent differences in plasma cytokine responses to hantavirus infection / J. Klingström, T. Lindgren, C. Ahlm // *Clin. Vaccine immunol.* – 2008. – Vol. 15 (5). – P. 885–887.
266. Koval'skii, G. Blood lipids and the indicators of lipid peroxidation in patients with hemorrhagic fever with nephritic syndrome / G. Koval'skii // *Terapevticheskii arkhiv.* – 1988. – Vol. 60 (6). – P. 82–85.
267. Koval'skii, G. The pathogenesis of the renal syndrome in hemorrhagic fever / G. Koval'skii, N.I. Makarevich, A.K. Piotrovich // *Urologiia i nefrologiia.* – 1992. – № 1–3. – P. 35–36.
268. Krakauer, T. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1, and interleukin-6 in hemorrhagic fever with renal syndrome / T. Krakauer, J.W. Leduc, H. Krakauer // *Viral. Immunol.* – 1995. – Vol. 8 (2). – P. 75–79.
269. Kraus, A.A. Differential antiviral response of endothelial cells after infection with pathogenic and nonpathogenic hantaviruses / A.A. Kraus, M.J. Raftery, T. Giese [et al.] // 6-th International conference on hemorrhagic fever with renal syndrome hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses. – Seoul (Korea), 2004. – P 43.
270. Krause, R. Puumala virus infection with acute disseminated encephalomyelitis and multiorgan failure / R. Krause, S. Aberle, R. Haberl // *Emerging infect. dis.* – 2003. – Vol. 9 (5). – P. 123–456.
271. Krautkrämer, E. No gender-related differences in the severity of nephropathia epidemica, Germany / E. Krautkrämer, S. Grouls, E. Urban [et al.] // *BMC infectious diseases.* – 2013. – Vol. 457. – DOI 10.1186/1471-2334-13-457
272. Kruger, D.H. Hantaviruses-globally emerging pathogens / D. H. Kruger, L.T. Figueiredo, J.W. Song, B. Klempa // *J. Clin. Virol.* – 2015. – Vol. 64. – P. 128–136.

273. Krüger, D.H. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infectio / D.H. Krüger, G. Schönrich, B. Klempa // *Hum. Vaccines*. – 2011. – Vol. 7. – P. 685–693.
274. Kruger, P. Neutrophils: between host defence, immune modulation, and tissue injury / P. Kruger, M. Saffarzadeh, A.N. Weber // *PLoS pathogens*. – 2015. – Vol. 11 (3): e1004651. – DOI 10.1371/journal.ppat.1004651
275. Kuenzi, A.J. Antibody to sin nombre virus in rodents associated with peridomestic habitats in west central Montana / A.J. Kuenzi, R.J. Douglass, D. White [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2001. – Vol. 64 (3–4). – P. 137–146.
276. Kuhns, D.B. Ca²⁺-dependent production and release of IL-8 in human neutrophils / D.B. Kuhns, H.A. Young, E.K. Gallin, J.I. Gallin // *The journal of immunology*. – 1998. – Vol. 161 (8). – P. 4332–4339.
277. Kumar, A. IL-3 receptor expression on activated human Th-cells is regulated by IL-4, and IL-3 synergizes with IL-4 to enhance Th2-cell differentiation / A. Kumar, L. Rani, S. T. Mhaske [et al.] // *J. Immunol.* – 2020. – Vol. 204 (4). – P. 819–831. – DOI 10.4049/jimmunol.1801629
278. Kurata, T. Immunofluorescence studies of disseminated Hantaan virus infection of suckling mice / T. Kurata, T.F. Tsai, S.P. Bauer [et al.] // *Infect. Immun.* – 1983. – Vol. 41 (1). – P. 391–398.
279. Kyriakidis, I. Serum TNF-alpha, sTNFR1, IL-6, IL-8 and IL-10 levels in hemorrhagic fever with renal syndrome / I. Kyriakidis, A. Papa // *Virus res.* – 2013. – Vol. 175 (1). – P. 91–94.
280. Lähdevirta, J. Clinical features of HFRS in Scandinavia as compared with East Asia / J. Lähdevirta // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1982. – Vol. 36. – P. 93–95.
281. Lähdevirta, J. Clinical manifestation and treatment of HFRS (Puumala virus) / J. Lähdevirta // *Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrom* / ed.: H.W. Lee, C. Calisher, C. Schmaljohn. – Seoul, 1999. – P. 28–32.

282. Lee H.W. Emergence and Control of Hantavirus Diseases / H.W. Lee. - 2003. – P. 20-41
283. Lee, H.W. Isolation of Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, from wild urban rats / H.W. Lee, L.J. Baek, K.M. Johnson // *J. Infect. Dis.* – 1982. – Vol. 146 (5). – P. 638–644.
284. Lee, H.W. Isolation of the etiologic agent of hemorrhagic fever / H.W. Lee, P.W. Lee, K. Johnson // *J. Infect. Dis.* – 1978. – Vol. 137. – P. 298–308.
285. Lee, J.S. Clinical manifestation and treatment of HFRS and HPS / J.S. Lee // 1 of Hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome / ed.: H.W. Lee, C. Calisher, C. Schmaljohn. – Seoul, 1999. – P. 18–27.
286. Leighton, F.A. A serological survey of rural dogs and cats on the southwestern Canadian prairie for zoonotic pathogens / F.A. Leighton, H.A. Artsob, M.C. Chu [et al.] // *Can. J. Public. Heal.* – 2001. – Vol. 92. – P. 67–71.
287. Leonard, W.J. Cytokines and immunodeficiency diseases / W.J. Leonard // *Nat. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 1. – P. 200–208.
288. Levine, D.M. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein / D.M. Levine, T.S. Parker, T.M. Donnelly [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – Vol. 90 (24). – P. 12040–12044.
289. Levis, S. Genetic diversity and epidemiology of hantaviruses in Argentina / S. Levis, S.P. Morzunov, J.E. Rowe [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 177 (3). – P. 529–538.
290. Li, D. Complete nucleotide sequences of the M and S segments of two hantavirus isolates from California: evidence for reassortment in nature among viruses related to hantavirus pulmonary syndrome / D. Li, A.L. Schmaljohn, K. Anderson, C.S. Schmaljohn // *Virology.* – 1995. – Vol. 206 (2). – P. 973–983.
291. Li, X.D. Hantavirus nucleocapsid protein interacts with the Fas-mediated apoptosis enhancer Daxx / X.D. Li, T.P. Makela, D. Guo [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2002. – Vol. 83 (4). – P. 759–766.

292. Liang, W. Mapping the epidemic changes and risks of hemorrhagic fever with renal syndrome in Shaanxi Province, China, 2005-2016 / W. Liang, X. Gu, X. Li [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 1–10.
293. Liangos, O. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure / O. Liangos, M.C. Perianayagam, V.S. Vaidya [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2007. – Vol. 18, №. 3. – P. 904–912.
294. Linderholm, M. Clinical characteristics of hantavirus infections on the Eurasian continent / M. Linderholm, F. Elgh // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2001. – Vol. 256. – P. 135–151.
295. Linderholm, M. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)-alpha, soluble TNF receptors, interleukin (IL)-6, and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome / M. Linderholm, C. Ahlm, B. Settergren [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 173 (1). – P. 38–43.
296. Lisowska-Myjak, B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury / B. Lisowska-Myjak // *Blood Purif.* – 2010. – Vol. 29. – P. 357–365.
297. Littman, D.R. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation / D.R. Littman, A.Y. Rudensky // *Cell*. – 2010. – Vol. 140. – P. 845–858.
298. Liu, T. The potential role of IL-6 in monitoring coronavirus disease 2019 / T. Liu, J. Zhang, Y. Yang [et al.] // *Infectious Diseases (except HIV/ AIDS)*. – 2020. – DOI 10.1101/2020.03.01.20029769
299. Liu, X. Prevalence of haemorrhagic fever with renal syndrome in mainland China: analysis of National Surveillance Data, 2004-2009 / X. Liu, B. Jiang, P. Bi [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2012. – Vol. 140. – P. 851–857.
300. Lobas, J. Genetic analysis of sin nombre hantavirus in Iowa / J. Lobas, J.J. Smith, M.D. Moore [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2000. – Vol. 19 (4). – P. 355–358.
301. Lober, C. The Hantaan virus glycoprotein precursor is cleaved at the conserved pentapeptide WAASA / C. Lober, B. Anheier, S. Lindow [et al.] // *Virology*. – 2001. – Vol. 289 (2). – P. 224–229.

302. Lopez, N. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina / N. Lopez, P. Padula, C. Rossi [et al.] // *J. Virol.* – 1996. – Vol. 220. – P. 223–226.
303. Lundkvist, A. Puumala and Dobrava viruses cause hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia-Herzegovina: evidence of highly cross-neutralizing antibody responses in early patient sera / A. Lundkvist, M. Hukic, J. Horling [et al.] // *J. Med. Virol.* – 1997. – Vol. 53 (1). – P. 51–59.
304. Ly, H. Endotoxin and TNF lead to reduced plasma LCAT activity and decreased hepatic LCAT mRNA levels in Syrian hamsters / H. Ly, O.L. Francone, C.J. Fielding et al. // *J. Lipid Res.* — 1995. — Vol. 36. — P. 1254-1263.
305. Lyson, K. The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro / K. Lyson, S.M. McCann // *Neuroendocrinology.* – 1991. – Vol. 54. – P. 262–266.
306. MacNeil, A. Sin Nombre virus-specific immunoglobulin M and G kinetics in hantavirus pulmonary syndrome and the role played by serologic responses in predicting disease outcome / A. MacNeil, J.A. Comer, T.G. Ksiazek [et al.] // *The journal of infectious diseases.* – 2010. – Vol. 202 (2). – P. 242–246/
307. Maeda, A. The intracellular association of the nucleocapsid protein (NP) of hantaan virus (HTNV) with small ubiquitin-like modifier-1 (SUMO-1) conjugating enzyme 9 (Ubc9) / A. Maeda, B.H. Lee, K. Yoshimatsu [et al.] // *Virology.* – 2003. – Vol. 305, № 2. – P.288-297.
308. Malamut, G. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis / G. Malamut, R. El Machhour, N. Montcuquet [et al.] // *The journal of clinical investigation.* – 2010. – Vol. 120, №. 6. – P. 2131–2143.
309. Malecki, T.M. Serologic survey for hantavirus infection in domestic animals and coyotes from New Mexico and northeastern Arizona / T.M. Malecki, G.P. Jillson, J.P. Thilsted [et al.] // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 1998. – Vol. 212. – P. 970–973.

310. Mansilla, C. Pathological findings and distribution of viral antigens in tissues of patients with fatal Andes hantavirus infection / C. Mansilla, M. Tapia, K. Nolte [et al.] // 4th Intern. Conf. on hfrs and hantaviruses. – Atlanta, Georgia (USA), 1998. – P. 45.
311. Marcotic A. Immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome in h Factors in the Emergence and Control of Rodent – born / A. Marcotic, S. Rabatic, A. Gargo et al. // *Viral Diseases*. 1999. – P. 125-131.
312. Marcotic, A. The possible role of cytokines, chemokines and their receptors in immunopathogenesis of HFRS and HPS / A. Marcotic, K. Anderson, C. Schmaljohn // *The Fifth international conference on hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), hantavirus pulmonary syndrome (HPS) and hantaviruses. Abstract Book*. – Annecy (France), 2001. – P. 103.
313. Marks, M. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and receptors in type 1, type 2 and type 17 inflammation in cross-sectional asthma study / M. Marks, C. Steele, W.C. Moore [et al.] // *Thorax*. – 2020. – Vol. 75. – P. 808–811.
314. Mårtensson, J. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability / J. Mårtensson, C.R. Martling, M. Bell // *Brit. J. Anesthesia*. – 2012. – Vol. 109, № 6. – P. 843–850.
315. Mathy, N.L. Interleukin-16 stimulates the expression and production of pro-inflammatory cytokines by human monocytes / N. L. Mathy, W. Scheuer, M. Lanzendörfer [et al.] // *Immunology*. – 2000. – Vol. 100 (1). – P. 63–69.
316. Mazzucchelli, R.I. The human IL-7 receptor gene: deletions, polymorphisms and mutations / R.I. Mazzucchelli, A. Riva, S.K. Durum // *Semin Immunol*. – 2012. – Vol. 24. – P. 225–230.
317. McNab, F. Type I interferons in infectious disease / F. McNab, K. Mayer-Barber, A. Sher [et al.] // *Nat. Rev. Immunol*. – 2015. – Vol. 15. – P. 87–103.
318. Meisel, H. Hantavirus infections in Germany: Hemorrhagic fever with renal syndrome cases due to Puumala, Dobrava and Tula virus infection / H. Meisel, B. Klempa, R. Ulrich [et al.] // *6-th International conference on hemorrhagic fe-*

- ver with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses. – Seoul (Korea), 2004. – P. 58.
319. Menten, P. Monocyte chemotactic protein-3 / P. Menten, A. Wuyts, J. Van Damme // *European cytokine network*. – 2001. – Vol. 12 (4). – P. 554–560.
320. Mills, J. A longitudinal study of hantavirus infection in three sympatric reservoir species in agroecosystems on Argentine Pampa / J. Mills, K. Schmidt, B.A. Ellis [et al.] // *Vector borne zoonotic dis.* – 2007. – Vol. 7 (2). – P. 229–240.
321. Mishra, J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin a novel early urinary biomarkers for cisplatin nephrotoxicity / J. Mishra, K. Mori, Q. Ma [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24 (3). – P. 307–315.
322. Monchatre-Leroy, E. Spatial and temporal epidemiology of Nephropathia Epidemica incidence and hantavirus seroprevalence in rodent hosts: identification of the main environmental factors in Europe / E. Monchatre-Leroy, L. Crespin, F. Boué [et al.] // *Transbound emerg dis.* – 2017. – Vol. 64. – P. 1210–1228.
323. Mondy, J.S. Platelet-derived growth factor ligand and receptor expression in response to altered blood flow in vivo / J.S. Mondy, V. Lindner, J.K. Miyashiro [et al.] // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 81 (3). – P. 320–327.
324. Moore, K.W. Interleukin-10 / K.W. Moore, A. O'Garra, R. de Waal Malefyt // *Annual review of immunology*. – 1993. – Vol. 11. – P. 165–190.
325. Mori M. High levels of cytokine-producing cells in the lung tissues of patients with fatal hantavirus pulmonary syndrome / M. Mori, A.L. Rothman, I. Kurane et. al. // *J Infect Dis.* – 1999. – Vol. 179, № 2. – P. 295-302.
326. Morzunov, S.P. Genetic analysis of the diversity and origin of hantaviruses in *Peromyscus leucopus* mice in North America / S.P. Morzunov, J.E. Rowe, T.G. Ksiazek [et al.] // *J. Virol.* – 1998. – Vol. 72 (2). – P. 57–64.
327. Muranyi, W. Hantavirus infection / W. Muranyi, U. Bahr, M. Zeier [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16 (12). – P. 3669–3679.

328. Mustonen, J. Nephropathia epidemica in Finland: a retrospective study of 126 cases / J. Mustonen, M. Brummer-Korvenkontio, K.A. Hedman [et al.] // *Scandinavian journal of infectious diseases*. – 1994. – Vol. 26 (1). – P. 7–13.
329. Mustonen, J. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica / J. Mustonen, H. Helin, K. Pietilä [et al.] // *Clinical nephrology*. – 1994. – Vol. 41 (3). – P. 121–126.
330. Mustonen, J. The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions / S. Mäkelä, T. Outinen, O. Laine [et al.] // *Antiviral research*. - 2013. - Vol. 100 (3). - P. 589–604.
331. Martensson, J. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability / J. Martensson, C.R. Martling, M. Bell // *Brit. J. Anesthesia*. – 2012. – Vol. 109 (6). – P. 843–850.
332. Nakamura, T. Immune spleen cell-mediated protection against fatal Hantaan virus infection in infant mice / T. Nakamura, R. Yanagihara, C.J. Gibbs [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1985. – Vol. 151, № 4. – P. 691–697.
333. Nemirov, K. Isolation and characterization of Dobrava hantavirus carried by the striped field mouse (*Apodemus agrarius*) in Estonia / K. Nemirov, O. Vapalahti, A. Lundkvist [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 1999. – Vol. 80 (2). – P. 371–379.
334. Netea, M.G. Low-density lipoprotein receptor deficient mice are protected against lethal endotoxemia and severe gram negative infections / M.G. Netea, P.N.M. Demacker, B.J. Kullberg [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 97. – P. 1366–1372.
335. Neuzil, K.M. Protective role of TNF-alpha in respiratory syncytial virus infection in vitro and in vivo / K.M. Neuzil, Y.W. Tang, B.S. Graham // *Am J. Med. Sci.* – 1996. – Vol. 311 (5). – P. 201–204.
336. Nichol, S.T. Genetic identification of hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness / S.T. Nichol, C.F. Spiropolou // *Science*. – 1993. – Vol. 262. – P. 914–917.
337. Niikura, M. Modification of endothelial cell functions by Hantaan virus infections: prolonged hyper-permeability induced by TNF-alpha of Hantaan virus-

- infected endothelial cell monolayers / M. Niikura, A. Maeda, T. Ikegami [et al.] // 6-th International conference on hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses. – Seoul (Korea), 2004. – P. 98.
338. Niklasson B. HFRS in Europe / B. Niklasson // Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome. – Seoul, 1998. – P. 58-59.
339. Nolte, K.B. Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent / K.B. Nolte, R.M. Feddersen, K. Foucar [et al.] // Hum. Pathol. – 1995. – Vol. 26 (1). – P. 110–120.
340. Noworny, N. The domestic cat: a possible transmitter of viruses from rodents to man / N. Noworny // Lancet. – 1994. – Vol. 343 (3902). – P. 921.
341. Nussbag, C. Issues of acute kidney injury staging and management in sepsis and critical illness: a narrative review / C. Nussbag, M.A. Weigand, M Zeier // International journal of molecular sciences. – 2017. – Vol. 18 (7). – P. 1387.
342. O'Donnell, J.N. 24-hour pharmacokinetic relationships for vancomycin and novel urinary biomarkers of acute kidney injury / J.N. O'Donnell, N.J. Rhodes, T.P. Lodise [et al.] // Antimicrob agents chemother. – 2017. – Vol. 61 (11): e00416-17. – DOI 10.1128/AAC.00416-17
343. Olagoke, O. Induction of neutralizing antibody response against koala retrovirus (KoRV) and reduction in viral load in koalas following vaccination with recombinant KoRV envelope protein / O. Olagoke, D. Miller, F. Hemmatzadeh [et al.] // NPJ Vaccines. – 2018. – Vol. 3 (30). – DOI 10.1038/s41541-018-0066-4
344. Olsson, G.E. Predicting high risk for human hantavirus infections, Sweden / G.E. Olsson, M. Hjertqvist, A. Lundkvist [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15 (1). – P. 104–106.
345. Onishi, R.M. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease / R.M. Onishi, S.L. Gaffen // Immunology. – 2010. – Vol. 129 (3). – P. 311–321.

346. Othieno, C. Interaction of mycobacterium tuberculosis-induced transforming growth factor beta1 and interleukin-10 / C. Othieno, C.S. Hirsch, B.D. Hamilton [et al.] // *Infect immun.* – 1999. – Vol. 67 (11). – P. 5730-5735.
347. Otteson, E.W. Occurrence of hantavirus within the rodent population of north-eastern California and Nevada / E.W. Otteson, J. Riolo, J.E. Rowe [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1996. – Vol. 54 (2). – P. 127–133.
348. Padula, P.J. Genetic diversity, distribution, and serological features of hantavirus infection in five countries in South America / P.J. Padula, S.B. Colavecchia, V.P. Martinez [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38 (8). – P. 3029–3035.
349. Padula, P.J. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus / P.J. Padula, A. Edelstein, S.D. Miguel [et al.] // *Virology.* – 1998. – Vol. 241, № 2. – P. 323–330.
350. Paliard, X. Simultaneous production of IL-2, IL-4, and IFN-gamma by activated human CD4+ and CD8+ T cell clones / X. Paliard, R. de Waal Malefijt, H. Yssel [et al.] // *J. Immunol.* – 1988. – Vol. 141. – P. 849–855.
351. Papa, A. Related articles, links hantaviruses in Serbia and Montenegro / A. Papa, B. Bojovic, A. Antoniadis // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 12 (6). – P. 1015–1018.
352. Park, S.W. Generation of hantaviral RNA diploid through coinfection among the serotypes in laboratory / S.W. Park, D.H. Chung, H.S. An [et al.] // 6-th International conference on hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses. – Seoul (Korea), 2004. – P. 83.
353. Paul, F. IFNA2: the prototypic human alpha interferon / F. Paul, S. Pellegrini, G. Uzé // *Gene.* – 2015. – Vol. 567 (2). – P. 132–137.
354. Paul, W.E. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? / W.E. Paul, J. Zhu // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 25–35.
355. Penaranda, C. IL-7 receptor blockade reverses autoimmune diabetes by promoting inhibition of effector/memory T cells / C. Penaranda, W. Kuswanto,

- J. Hofmann [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2012. – Vol. 109. – P. 12668–12673.
356. Peng, G. Frequent occurrence of genetic reassortment between influenza C virus strains in nature / G. Peng, S. Hongo, H. Kimura [et al.] // J. Gen. Virol. – 1996. – Vol.77 (7). – P. 1489–1492.
357. Pensiero, M.N. Hantaan virus infection of human endothelial cells / M.N. Pensiero, J.B. Sharefkin, C.W. Dieffenbach [et al.] // J. Virol. – 1992. – Vol. 66 (10). – P. 5929–5936.
358. Pereira, R.M. Protective molecular mechanisms of clusterin against apoptosis in cardiomyocytes / R.M. Pereira, R.A. Mekary, K.C. da C. Rodrigues [et al.] // Heart. Fail. Rev. – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 123–129.
359. Peters, C.J. Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever / C.J. Peters, A.S. Khan // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol.34. – P. 1224–1231.
360. Pettersson, L. Viral load and humoral immune response in association with disease severity in Puumala hantavirus-infected patients-implications for treatment / L. Pettersson, T. Thunberg, J. Rocklöv [et al.] // J. Clin. Microbiol. Infect. – 2014. – Vol. 20. – P. 235–241.
361. Plyusnin, A. Dobrava hantavirus in Estonia: does the virus exist throughout Europe? / A. Plyusnin, O. Vapalahti, V. Vasilenko [et al.] // Lancet. – 1997. – Vol. 349 (9062). – P. 1369–1370.
362. Plyusnin, A. Genetic interaction between Dobrava and Saaremaa hantaviruses: now or millions of years ago? / A. Plyusnin, A. Vaheri, A. Lundkvist // J. Virol. – 2003. – Vol. 77 (12). – P. 7156–7157.
363. Plyusnin, A. Sequences of wild Puumala virus genes show a correlation of genetic variation with geographic origin of the strains / A. Plyusnin, O. Vapalahti, K. Ulfves [et al.] // J. Gen. Virol. – 1994. – Vol. 75 (2). – P. 405–409.
364. Plyusnin, A. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts / A. Plyusnin, S.P. Morzunov // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2001. – Vol. 256. – P. 47–75.

365. Qian, C. TLR agonists induce regulatory dendritic cells to recruit Th1 cells via preferential IP-10 secretion and inhibit Th1 proliferation / C. Qian, H. An, Y. Yu [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. 109. – P. 3308–3315.
366. Raboni, S.M. Clinical survey of hantavirus in southern Brazil and the development of specific molecular diagnosis tools / S.M. Raboni, G. Rubio, D.E.B. L, A. Zeferino [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2005. – Vol. 72 (6). – P. 800–804.
367. Rash, B.G. Cortical gyrification induced by fibroblast growth factor 2 in the mouse brain / B.G. Rash, S. Tomasi, H.D. Lim [et al.] // *The journal of neuroscience*. – 2013. – Vol. 33 (26). – P. 10802–10814.
368. Rasmuson, J. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection BMC / J. Rasmuson, P. Lindqvist, K. Sørensen [et al.] // *Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13: e501. – DOI 10.1186/1471-2334-13
369. Rawlings, J.A. Cocirculation of multiple hantaviruses in Texas, with characterization of the small (S) genome of a previously undescribed virus of cotton rats (*Sigmodon hispidus*) / J.A. Rawlings, N. Torrez-Martinez, S.U. Neill [et al.] // *Am J. Trop. Med. Hyg.* – 1996. – Vol. 55 (6). – P. 672–679.
370. Razzauti, M. Analysis of Puumala hantavirus in a bank vole population in northern Finland: evidence for co-circulation of two genetic lineages and frequent reassortment between strains / M. Razzauti, A. Plyusnina, T. Sironen [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2009. – Vol. 90. – P. 1923–1931.
371. Razzauti, M. Co-circulation of two Puumala hantavirus lineages in Latvia: a Russian lineage described previously and a novel Latvian lineage / M. Razzauti, A. Plyusnina, J. Niemimaa [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2012. – Vol. 84. – P. 314–318.
372. Razzauti, M. Microevolution of Puumala hantavirus during a complete population cycle of its host, the bank vole (*Myodes glareolus*) / M. Razzauti, A. Plyusnina, H. Henttonen, A. Plyusnin // *PloS one*. – 2013. – Vol. 8 (5): e64447. – DOI 10.1371/journal.pone

373. Reis, E.A. Cytokine response signatures in disease progression and development of severe clinical outcomes for leptospirosis / E.A. Reis, J.E. Hagan, G.S. Ribeiro [et al.] // *Plos. Negl. Trop. Dis.* – 2013. – Vol. 7 (9): e2457. – DOI 10.1371/journal.pntd
374. Reiss, Y. CC chemokine receptor (CCR)4 and the CCR10 ligand cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) in lymphocyte trafficking to inflamed skin / Y. Reiss, A.E. Proudfoot, C.A. Power // *Journal of experimental Medicine.* – 2001. – Vol. 194 (10). – P. 1541–1547.
375. Reuss, B. Fibroblast growth factors and their receptors in the central nervous system / B. Reuss, O. von Bohlen, Halbach // *Cell and tissue research.* – 2003. – Vol. 313 (2). – P. 139–157.
376. Rhodes, L.V. Hantavirus pulmonary syndrome associated with Monongahela virus, Pennsylvania / L.V. Rhodes, C. Huang, A.J. Sanchez [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 6 (6). – P. 616–621.
377. Rice, J. Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with monocyte infiltration in the postischemic kidney / J. Rice, J. Spence, D. Yetman [et al.] // *Ren. Fail.* – 2002. – Vol. 24. – P. 703–723.
378. Rider, P. The transcription of the alarmin cytokine interleukin-1 alpha is controlled by hypoxia inducible factors 1 and 2 alpha in hypoxic cells / P. Rider, I. Kaplanov, M. Romzova [et al.] // *Front. Immunol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 290.
379. Rosenberg, M.E. Clusterin: physiologic and pathophysiologic considerations / M.E. Rosenberg, J. Silkensen // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 1995. – Vol. 27. – P. 633–645.
380. Rosenberg, M.E. Differential gene expression in the recovery from ischemic renal injury / M.E. Rosenberg, M.S. Paller // *Kidney international.* – 1991. – Vol. 39 (6). – P. 1156–1161.
381. Saksida, A. Serum levels of inflammatory and regulatory cytokines in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome / A. Saksida, B. Wraber, T. Avsic-Zupanc // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 11. – P. 142.

382. Saperstein, S. IL-1beta augments TNF-alpha-mediated inflammatory responses from lung epithelial cells / S. Saperstein, L. Chen, D. Oakes [et al.]// *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for interferon and cytokine research.* – 2009. – Vol. 29 (5). – P. 273–284.
383. Sargentini, V. Assessment of NGAL as an early biomarker of acute kidney injury in adult cardiac surgery patients / V. Sargentini, P. Mariani, M.D. Alessandro [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost.* – 2012. – Vol. 26 (3). – P. 485–493.
384. Saunders, J.R. Clusterin depletion enhances immune glomerular injury in the isolated perfused kidney / J.R. Saunders., A. Aminian, J.L. McRae [et al.] // *Kidney international.* – 1994. – Vol. 45 (3). – P. 817–827.
385. Schmaljohn, C. Hantaviruses: a global disease problem / C. Schmaljohn, B. Hjelle // *Emerg. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 3 (2). – P. 95–104.
386. Schmaljon, C.S. Coding strategy of the S-genome segment of Hantaan virus / C.S. Schmaljon, G.B. Jennings, J. Hay [et al.] // *Virology.* – 1986. – Vol. 155. – P. 633–643.
387. Schmaljon, C.S. Hantaan virus M RNA: Coding strategy, nucleotide sequence, and gene order / C.S. Schmaljon, A.L. Schmaljon, J.M. Dalrymple // *Virology.* – 1987. – Vol. 157. – P. 31–39.
388. Schmaljon, C.S. Nucleotide sequence of the L genome segment of Hantaan virus / C.S. Schmaljohn // *Nucleic. Acids. Res.* – 1990. – Vol. 18. – P. 6728.
389. Schultze, D. Tula virus infection associated with fever and exanthema after a wild rodent bite / D. Schultze, A. Lundkvist, U. Blauenstein [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 21 (4). – P. 304–306.
390. Seo, J.H. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS, Korean hemorrhagic fever) / J.H. Seo, K.H. Park, J.Y. Lim [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* 2007. – Vol. 22 (1). – P.156–157.
391. Sibold, C. Dobrava hantavirus causes hemorrhagic fever with renal syndrome in central Europe and is carried by two different Apodemus mice species / C. Sibold, R. Ulrich, M. Labuda [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2001. – Vol. 63 (2). – P. 158–167.

392. Skundric, D.S. Production of IL-16 correlates with CD4+ Th1 inflammation and phosphorylation of axonal cytoskeleton in multiple sclerosis lesions / D.S. Skundric, J. Cai, W.W. Cruikshank, D.J. Gveric // *Neuroinflammation*. – 2006. – Vol. 3. – P.13.
393. Smith, W.B. Interleukin-8 induces neutrophil transendothelial migration / W.B. Smith, J.R. Gamble, I. Clark-Lewis, M.A. Vadas // *Immunology*. – 1991. – Vol. 72 (1). – P. 65–72.
394. Song, J.Y. Related articles, links epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in endemic area of the Republic of Korea, 1995-1998 / J.Y. Song, B.C. Chun, S.D. Kim [et al.] // *J. Korean. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 21 (4). – P. 614–620.
395. Song, P. Deficient humoral responses and disrupted B-cell immunity are associated with fatal SFTSV infection / P. Song, N. Zheng, Y. Liu [et al.] // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9 (1). – C. 3328.
396. Soria, G. The inflammatory chemokines CCL2 and CCL5 in breast cancer / G. Soria, A. Ben-Baruch // *Cancer Letter*. – 2008. – Vol. 267 (2). – P. 271–285.
397. Souza, W.M. Phylogeography and evolutionary history of rodent-borne hantaviruses / W.M. Souza, G. Bello, A.A. Amarilla [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 198–204.
398. Sundberg, A. Glutathione transferases in the urine: sensitive methods for detection of kidney damage induced by nephrotoxic agents in humans / A. Sundberg, E.L. Appelkvist, G. Dallner, R. Nilsson // *Environmental health perspectives*. – 1994. – Vol. 102 (3). – P. 293–296.
399. Sundstrom, J.B. Hantavirus infection induces the expression of RANTES and IP-10 without causing increased permeability in human lung microvascular endothelial cells / J.B. Sundstrom, L.K. McMullan, C.F. Spiropoulou [et al.] // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75 (13). – P. 6070–6085.
400. Superti, F. SA-11 rotavirus binding to human serum lipoproteins / F. Superti, L. Seganti, M. Marchetti [et al.] // *Med. Microbiol. Immunol.* – 1992. – Vol. 181. – P. 77–86.

401. Suzuki, A. Identifying rodent hantavirus reservoirs, Brazil / A. Suzuki, I. Bisordi, S. Levis [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10 (12). – P. 2127–2134.
402. Sweep, C.G. Chronic infusion of TNF-alpha reduces plasma T4 binding without affecting pituitary-thyroid activity in rats / C.G. Sweep, M.J. van der Meer, H.A. Ross [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1992. – 263 (6). – P. 1099–1105.
403. Szabo, S.J. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses / S.J. Szabo, B.M. Sullivan, S.L. Peng, L.H. Glimcher // *Annu Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 713–758.
404. Tamura, K. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0 / K. Tamura, G. Stecher, D. Peterson [et al.] // *Mol. Biol. Evol.* – 2013. – Vol. 30. – P. 2725-2729.
405. Tamura, M. Epidemic hemorrhagic fever in Japan / M. Tamura // *Disseminated intravascular coagulation proceeding of an intern. Symp.* – Tokio, 1983. – P. 213–214.
406. Tanaka, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold spring harbor perspectives in biology.* – 2014. – Vol. 6 (10): a016295. – DOI: 10.1101/cshperspect
407. Tang, Y. Experimental infection of HFRS virus in mice and antigen localization in lymphocyte subsets / Y. Tang, W. Yang, T. Hang, Y. Zhou // *2-nd International conference of HFRS.* – Beijing (China), 1992. – P. 45.
408. Taub, D.D. Preferential migration of activated CD4+and CD8+ T cells in response to MIP-1 alpha and MIP-1 beta / D.D. Taub, K. Conlon, A.R. Lloyd [et al.] // *Science.* – 1993. – Vol. 260 (5106). – P. 355–358.
409. Temonen, M. Cytokines, adhesion molecules, and cellular infiltration in nephropathia epidemica kidneys: an immunohistochemical study / M. Temonen, J. Mustonen, H. Helin [et al.] // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1996. – Vol. 78 (1). – P. 47–55.
410. Tesch, G.H. Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective / G.H. Tesch // *Nephrology.* – 2010. – Vol. 15. – P. 609–616.

411. Tisoncik, J.R. Into the eye of the cytokine storm / J.R. Tisoncik, M.J. Korth, C.P. Simmons [et al.] // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2012. – Vol. 76 (1). – P. 16–32.
412. Tkachenko, E.A. Actual problems of hemorrhagic fever with renal syndrome / E.A. Tkachenko, A.D. Bernshtein, T.K. Dzagurova [et al.] // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2013. – № 1. – P. 51–58.
413. Tomasello, E. IFN-I effects to design innovative immunotherapies targeting cytokine activity to specific cell types / E. Tomasello, E. Pollet, T. P. Vu Manh [et al.] // *Frontiers in immunology.* – 2014. – Vol. 5. – P. 526. – DOI 10.3389/fimmu.2014.00526
414. Trinchieri, G. Type I interferon: friend or foe? / G. Trinchieri // *J. Exp. Med.* – 2010. – Vol. 207. – P. 2053–2063.
415. Uchida, K. Measurement of cystatin C and creatinine in urine / K. Uchida, A. Gotoh // *Clin. Chem. Acta.* – 2002. – Vol. 323. – P. 121–128.
416. Uchino, H. Usefulness of urinary biomarkers for nephrotoxicity in cynomolgus monkeys treated with gentamicin, cisplatin, and puromycin aminonucleoside / H. Uchino, J. Fujishima, K. Fukuoka [et al.] // *J. Toxicol. Sci.* – 2017. – Vol. 42 (5). – P. 629–640.
417. Vaheri, A. Pathogenesis and immune response in hantavirus infections / A. Vaheri, X.D. Li, S. Kukkonen [et al.] // 6-th International conference on hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses. – Seoul (Korea), 2004. – P. 21.
418. Vaidya, V.S. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans / V.S. Vaidya, S.S. Waikar, M.A. Ferguson [et al.] // *Clinical and translational science.* – 2008. – Vol. 1 (3). – P. 200–208.
419. Van der Poll, T. Regulation of interleukin 10 release by tumor necrosis factor in humans and chimpanzees / T. van der Poll, J. Jansen, M. Levi [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1994. – Vol. 180 (5). – P. 1985–1988.
420. Van Deventer, S.J. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways /

- S.J. van Deventer, H.R. Buller, J.W. ten Gate [et al.] // *Blood*. – 1990. – Vol. 76. – P. 2520–2526.
421. Van Gorp, E.C.M. Changes in the plasma lipid profile as a potential predictor of clinical outcome in dengue hemorrhagic fever / E.C.M. van Gorp, C. Suharti, A.T.A. Mairuhu [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2002. – Vol. 34, iss. 8. – P. 1150–1153.
422. Vapalahti, O. Hantavirus infections in Europe / O. Vapalahti, J. Mustonen, A. Lundkvist [et al.] // *Lancet infect dis*. – 2003. – Vol. 3 (10). – P. 653–661.
423. Vapalahti, O. Isolation and characterization of a hantavirus from Lemmus sibiricus: evidence for host switch during hantavirus evolution / O. Vapalahti, A. Lundkvist, V. Fedorov [et al.] // *J. Virol*. – 1999. – Vol. 73 (7). – P. 5586–5592.
424. Vasconcelos, M.I. Hantavirus pulmonary syndrome in the rural area of Juquitiba, Sao-Paulo metropolitan area, Brazil / M.I. Vasconcelos, V.P. Lima, L.B. Iversson [et al.] // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. – 1997. – Vol. 39 (4). – P. 237–238.
425. Vincent, M.J. Hantavirus pulmonary syndrome in Panama: identification of novel hantaviruses and their likely reservoirs / M.J. Vincent, E. Quiroz, F. Gracia [et al.] // *Virology*. – 2000. – Vol. 277 (1). – P. 14–19.
426. Wagoner, M.P. Evaluation of temporal changes in urine-based metabolomic and kidney injury markers to detect compound induced acute kidney tubular toxicity in beagle dogs / M.P. Wagoner, Y. Yang, J.E. McDuffie [et al.] // *Curr. Top. Med. Chem*. – 2017. – Vol. 17 (24). – P. 2767–2780.
427. Wang, M. Cellular immune response to Hantaan virus nucleocapsid protein in the acute phase of hemorrhagic fever with renal syndrome: correlation with disease severity / M. Wang, J. Wang, Y. Zhu [et al.] // *J. Infect. Dis*. – 2009. – Vol. 199 (2). – P. 188–195.
428. Watanabe, M. Therapeutic approaches to chronic intestinal inflammation by specific targeting of mucosal IL-7/IL-7R signal pathway / M.Watanabe,

- M. Yamazaki, R. Okamoto [et al.] // *Curr. Drug. Targets Inflamm Allergy*. – 2003. – Vol. 2. – P. 119–123.
429. Webster, R.G. Antigenic variation in influenza virus. *Biology and chemistry* / R.G. Webster, W.G. Laver // *Prog. Med. Virol.* – 1971. – Vol. 13. – P. 271–338.
430. Wichmann, D. Hantaan virus infection an acute neurological: disease than is fatal in adult laboratory mice / D. Wichmann, H.J. Gröme, M. Frese [et al.] // *J. Virology*. – 2002. – Vol. 76 (17). – P. 8890–8899.
431. Wilson, M.R. Clusterin binds by a multivalent mechanism to the Fc and Fab regions of IgG / M.R. Wilson, S.B. Easterbrook-Smith // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – protein structure and molecular enzymology*. – 1992. – Vol. 1159 (3). – P. 319–326.
432. Wu, G.S. Molecular cloning and functional analysis of the mouse homologue of the KILLER/DR5 tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) death receptor / G.S. Wu, T.F. Burns, Y. Zhan [et al.] // *Cancer res.* – 1999. – Vol. 59 (12). – P. 2770–2775.
433. Wu, H. Spatial-temporal characteristics and the epidemiology of haemorrhagic fever with renal syndrome from 2007 to 2016 in Zhejiang province, China / H. Wu, X. Wang, M. Xue [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 10244.
434. Xiao, R. Sin Nombre viral RNA load correlates with disease severity in patients with the hantavirus cardiopulmonary syndrome / R. Xiao, F. Koster, C. Ye [et al.] // *6-th International conference on hemorrhagic fever, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses*. – Seoul (Korea), 2004. – P. 97.
435. Xu Z.Y. Epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in China: emergens and evolution / Z.Y. Xu, Y.H. Ruan, W. Liu // *Factor in the emergence and control of roden-borne viral diseases*. – Paris, 1999. – P. 73–80.
436. Yamada, H. Th1 is the predominant helper T cell subset that produces GM-CSF in the joint of rheumatoid arthritis / H. Yamada, A. Haraguchi, K. Sakuraba [et al.] // *RMD Open*. – 2017. – Vol. 3:e000487. –DOI 10.1136/rmdopen

437. Yamate, J. Immunohistochemical observations on the kinetics of macrophages and myofibroblasts in rat renal interstitial fibrosis induced by cis-diamminedichloroplatinum / J. Yamate, M. Tatsumi, S. Nakatsuji [et al.] // *J. Compar. Phatol.* – 1995. – Vol. 112 (1). – P. 27–39.
438. Yan, D. Studies on immunopathogenesis in epidemic hemorrhagic fever: sequential observations on activation of the first complement component in sera from patients with epidemic hemorrhagic fever / D. Yan, X. Gu, D. Wang [et al.] // *J. Immunol.* – 1981. – Vol. 127 (3). – P. 1064–1067.
439. Yanagihara, R. Experimental infection with Puumala virus, the etiologic agent of nephropathia epidemica, in bank voles (*Clethrionomys glareolus*) / R. Yanagihara, H.L. Amyx, D.C. Gajdusek // *J. Virol.* – 1985. – Vol. 55 (1). – P. 34–38.
440. Yang, L. IL-8 mediates a positive loop connecting increased neutrophil extracellular traps (NETs) and colorectal cancer liver metastasis / L. Yang, L. Liu, R. Zhang // *Journal of cancer.* – 2020. – Vol. 11 (15). – P. 4384–4396.
441. Yano, R. Participation of bone morphogenetic protein (BMP)-6 and osteopontin in cisplatin (CDDP)-induced rat renal fibrosis / R. Yano, H.M. Golbar, T. Izawa [et al.] // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2015. – Vol. 67 (2). – P. 99–107.
442. Yao, Z. Molecular characterization of the human interleukin (IL)-17 receptor / Z. Yao, M. Spriggs, J. Derry [et al.] // *Cytokine.* – 1997. – Vol. 9. – P. 794–800.
443. Yashina, L. N. Hokkaido genotype of Puumala virus in the grey red-backed vole (*Myodes rufocanus*) and northern red-backed vole (*Myodes rutilus*) in Siberia / L.N. Yashina, S.A. Abramov, T.A. Dupal [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 304–313.
444. Yashina, L.N. Genetic diversity of hantaviruses associated with hemorrhagic fever with renal syndrome in the far east of Russia / L.N. Yashina, N.A. Patrushev, L.I. Ivanov [et al.] // *Virus res.* – 2000. – Vol. 70, № 1–2. – P. 31–44.

445. Yu, Y. Urinary biomarkers trefoil factor 3 and albumine enable early detection of kidney tubular injury / Y. Yu, H. Jin, D. Holder [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 28 (5). – P. 470–477.
446. Yui, M.A. Preferential activation of an IL-2 regulatory sequence transgene in TCR gamma delta and NKT cells: subset-specific differences in IL-2 regulation / M.A. Yui, L.L. Sharp, W.L. Havran, E.V. Rothenberg. // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172. – P. 4691–4699.
447. Zajac, A.J. Viral immune evasion due to persistence of activated T cells without effector function / A.J. Zajac, J.N. Blattman, K. Murali-Krishna [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 188 (12). – P. 2205–2213.
448. Zaki S.R. Pathology of hantavirus pulmonary syndrome / S.R. Zaki, K.B. Nolte // *Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome.* – Seoul, 1999. – P. 143-154.
449. Zaki, S.R. Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease / S.R. Zaki, P.W. Greer, L.M. Coffield [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1995. – Vol. 146 (3). – P. 552–579.
450. Zhang X.L. Detection of viral antigens in various organs in 14 fatal cases of epidemic hemorrhagic fever / X.L. Zhang, X.H. Wang, C.Z. Liu // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* – 1987. – Vol. 26, № 8. – P. 461-463, 509-410.
451. Zhang, C. Dynamic detection of tumor necrosis factor in patients with epidemic hemorrhagic fever / C. Zhang, W. Fan // 2-nd International conference on hemorrhagic fever with renal syndrome. – Beijing (China), 1992. – P. 138.
452. Zhang, Y.Z. Hantavirus infections in humans and animals, China / Y.Z. Zhang, Y. Zou, Z.F. Fu [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16 (8). – P. 1195–1203.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1.1 – Основные представители рода <i>Hantavirus</i>	15
Таблица 2.1 – Распределение больных ГЛПС в зависимости от пола, возраста, дня госпитализации и формы тяжести	49
Рисунок 2.1 – Возрастная структура больных ГЛПС и контрольной группы...	50
Рисунок 2.2 – Структура больных ГЛПС по полу и степени тяжести	50
Рисунок 2.3 – Распределение больных по сезонности	51
Таблица 2.2 – Распределение больных по наличию сопутствующих заболеваний	52
Таблица 2.3 – Праймеры для проведения ПЦР	56
Рисунок 3.1 – Распределение заболеваемости ГЛПС по районам РТ в среднем за период 2005–2019 гг. (на 100 тыс. населения).....	66
Рисунок 3.2 – Сезонная заболеваемость по месяцам в РТ за 2005–2019 гг. (в % от общей суммы)	67
Рисунок 3.3 – Распределение заболеваемости по нозочагам в РТ за 15 лет в % от общей суммы.....	68
Таблица 3.1 – Результаты определения хантавирусов в популяции грызунов на территории РТ.....	71
Таблица 3.2 – Инфицированность рыжей полевки <i>PUUV</i> по районам РТ	71
Рисунок 3.4 – Филогенетическое дерево, построенное на основании сиквенсов участка S-сегмента штаммов <i>PUUV</i> , обнаруженных у рыжих полевок, отловленных на территории РТ.....	73
Рисунок 3.5 – Филогенетическое дерево <i>PUUV</i> построенное на основе частичного S-сегмента (171 п.н., н.т. 424–594), обнаруженных у больных ГЛПС из РТ	75
Таблица 3.3 – Уровень идентичности нуклеотидной последовательности части S-сегмента <i>PUUV</i> обнаруженных у больных ГЛПС в Республике Татарстан	76
Таблица 3.4 – Клиническое проявление ГЛПС в зависимости от периода и тяжести заболевания (%).....	84

Таблица 3.5 – Показатели периферической крови больных ГЛПС в зависимости от периода и тяжести заболевания.....	89
Таблица 3.6 – Биохимические показатели крови больных ГЛПС в зависимости от периода и тяжести заболевания	90
Таблица 3.7 – Сравнительная клинико-лабораторная характеристика больных ГЛПС, инфицированных штаммами PUUV генетических линий «Россия» и «Финляндия»	95
Таблица 3.8 – Динамика клинических и лабораторных данных больного М. 58 лет.....	98
Рисунок 3.6 – Спиральная КТ легких пациента М. 58 л. с летальным исходом	100
Таблица 3.9 – Циркулирующие популяции лейкоцитов при ГЛПС с летальным исходом и без летального исхода	103
Рисунок 3.7 – PUUV-нейтрализующие антитела у больного ГЛПС с летальным исходом (красный) и у больных без летального исхода (синий).....	104
Рисунок 3.8 – Филогенетический анализ РНК PUUV выделенного из крови больного умершего от ГЛПС.....	105
Рисунок 3.9 – Гистохимический и иммунофлуоресцентный анализ ткани легкого больного умершего от ГЛПС.....	107
Рисунок 3.10 – Гистохимический и иммунофлуоресцентный анализ тканей почек больного умершего от ГЛПС	108
Таблица 3.10 – Обнаружение РНК PUUV в различных популяциях лейкоцитов	109
Рисунок 4.1 – Сравнение уровня цитокинов с контролем в зависимости от периода заболевания	114
Рисунок 4.2 – Уровень CCL3, CCL4, CCL5 у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания	117
Рисунок 4.3 – Уровень CCL3, CCL4, CCL5 у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания.....	119

Рисунок 4.4 – Уровни CCL27 и IL-1a у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания	122
Рисунок 4.5 – Кратность отличия уровней цитокинов в группах с тяжелым и легким течением ГЛПС в лихорадочном и олигурическом периодах	123
Рисунок 4.6 – Кратность отличия уровней цитокинов в группе с легким течением ГЛПС в лихорадочном и олигурическом периодах	125
Рисунок 4.7 – Уровни TRAIL CCL7 у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания.....	126
Рисунок 4.8 – Уровни IL-16, IL-3 у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания.....	127
Рисунок 4.9 – Уровни IL-12 (p40), IFN-a2 у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания	129
Рисунок 4.10– Сравнительный анализ уровней цитокинов у мужчин и женщин в лихорадочном и олигурическом периодах	132
Рисунок 4.11– Сравнительный анализ уровней цитокинов у мужчин и женщин в лихорадочном и олигурическом периодах	133
Рисунок 4.12– Уровень IL-7 у мужчин и женщин в различные периоды ГЛПС в сравнении с контролем.....	134
Рисунок 4.13– Уровни CCL-5, CCL-7 у мужчин и женщин в различные периоды ГЛПС в сравнении с контролем	135
Рисунок 4.14– Уровень IL-17 и IL-8 у мужчин и женщин в различные периоды ГЛПС в сравнении с контролем.....	136
Таблица 4.1 – Показатели интерлейкинов у больных ГЛПС в зависимости от стадии болезни	141
Таблица 4.2 – Показатели хемокинов у больных ГЛПС в зависимости от стадии болезни.....	142
Таблица 4.3 – Показатели ростовых факторов у больных ГЛПС в зависимости от стадии болезни	143

Таблица 4.4	– Показатели интерферонов и других цитокинов у больных ГЛПС в зависимости от стадии болезни.....	144
Таблица 4.5	– Показатели интерлейкинов у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и стадии.....	145
Таблица 4.6	– Показатели хемокинов у больных ГЛПС в зависимости от стадии и тяжести болезни.....	147
Таблица 4.7	– Показатели ростовых факторов у больных ГЛПС в зависимости от стадии и тяжести болезни.....	148
Таблица 4.8	– Показатели интерферонов и других цитокинов у больных ГЛПС в зависимости от стадии и тяжести болезни	149
Таблица 4.9	– Сравнение уровней интерлейкинов у больных ГЛПС в зависимости от пола и стадии болезни	150
Таблица 4.10	– Сравнение уровней хемокинов у больных ГЛПС в зависимости от пола и стадии болезни	152
Таблица 4.11	– Сравнение уровней цитокинов у больных ГЛПС в зависимости от пола и стадии болезни	153
Таблица 4.12	– Показатели липидного профиля у больных ГЛПС в зависимости от тяжести.....	160
Таблица 4.13	– Показатели липидного профиля у больных ГЛПС в зависимости от пола	162
Таблица 4.14	– Показатели маркеров нефротоксичности у больных ГЛПС	168