

Возможности патогенетической терапии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом

Ю.Г.Ускова, В.Ф.Павелкина

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им.Н.П.Огарёва,
Саранск, Российская Федерация

Цель. Повышение эффективности патогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) с нарушением функции печени с помощью препаратов метаболического действия.

Пациенты и методы. Проанализированы клинико-лабораторные данные 75 больных, разделенных на 2 группы: сравнения ($n = 40$), получивших базисную терапию, и основную ($n = 35$), пациенты которой получили внутривенно капельно ремаксол 400 мл в течение 10 дней, затем цитофлавин (по 2 таблетки 2 раза в сутки) в сочетании с метионином (250 мг 3 раза в сутки) в течение 20 дней. В динамике исследованы уровни мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина и щелочной фосфатазы. О развитии эндогенной интоксикации судили по накоплению в крови молекул средней массы при длинах волн 254 и 280 нм. Активность реакций окислительного метаболизма оценивали по уровню маломолекулярного диальдегида плазмы и эритроцитов, диеновых конъюгатов и кетонов, каталазы плазмы и эритроцитов, супероксиддисмутазы. Из иммунологических методов изучали спонтанный НСТ-тест, активность фагоцитоза, циркулирующие иммунные комплексы.

Результаты. Выявлено, что в Республике Мордовия заболеваемость ГЛПС держится на высоком уровне, в большинстве случаев – с ациклическим течением и вовлечением в патологический процесс не только почек, но и печени и развитием интоксикационного и цитолитического синдромов. Базисная терапия способствовала коррекции ряда показателей, однако нормализации их не наступало. Предложенная ступенчатая схема терапии, включающая ремаксол и цитофлавин, уменьшала длительность периодов ГЛПС, клинических проявлений интоксикационного синдрома (общая слабость, сухость во рту, жажда), купировала синдром цитолиза гепатоцитов, снижая АлТ и АсТ, приводила к уменьшению концентрации МСМ254 и МСМ280. Она корригировала активность реакций окислительного метаболизма и иммунных показателей (НСТ-теста, ЦИКм и ЦИКс).

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать включить данную схему в патогенетическую терапию ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, интоксикационный синдром, цитолитический синдром, ремаксол, цитофлавин

Для цитирования: Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф. Возможности патогенетической терапии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Инфекционные болезни.* 2020; 18(2): 24–32. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-24-32

Opportunities of pathogenetic therapy in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome

Yu.G.Uskova, V.F.Pavelkina

National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Objective. To increase the efficacy of pathogenetic therapy for hemorrhagic fever with renal syndrome (HFERS) complicated by liver dysfunction using metabolic agents.

Patients and methods. We analyzed clinical and laboratory data for 75 patients divided into two groups. Patients in the experimental group ($n = 35$) received intravenous Remaxol (400 mL per day for 10 days) followed by Cytoflavin (2 tablets twice a day) in combination with methionine (250 mg 3 times a day) for 20 days. Patients in the control group ($n = 40$) received standard therapy only. We evaluated the levels of urea, creatinine, transaminases, bilirubin, and alkaline phosphatase in dynamics. To detect endogenous intoxication, we assessed serum levels of medium-weight molecules at wavelengths of 254 and 280 nm. The activity of oxidative metabolism was evaluated by measuring the levels of plasma and red blood cell malondialdehyde, diene conjugates and ketones, plasma and red blood cell catalase, and superoxide dismutase. Immunological testing included NBT-test, assessment of phagocytosis activity, and measurement of circulating immune complexes (CIC).

Results. We found that the incidence of HFERS in the Republic of Mordovia remains high; most patients demonstrate acyclic course of the disease, have their liver affected in addition to the kidneys, and often develop intoxication and cytolytic syndromes.

Для корреспонденции:

Павелкина Вера Фёдоровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней Национального исследовательского Мордовского государственного университета им.Н.П.Огарёва

Адрес: 430005, Саранск, ул. Большевикская, 68
E-mail: pavelkina@rambler.ru
ORCID: 0000-0001-9582-9986

Статья поступила 14.01.2020 г., принята к печати 26.06.2020 г.

For correspondence:

Vera F. Pavelkina, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology, Phthisiology, Skin and Venereal Diseases, National Research Ogarev Mordovia State University

Address: 68 Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russian Federation
E-mail: pavelkina@rambler.ru
ORCID: 0000-0001-9582-9986

The article was received 14.01.2020, accepted for publication 26.06.2020

Basic therapy facilitated some improvements in patients' parameters; however, they did not completely return back to normal. The proposed stepwise treatment regimen, which included remaxol and cytoflavin, reduced the duration of HFRS periods and clinical manifestations of intoxication syndrome (such as fatigue, dry mouth, and thirst), stopped hepatocyte cytolysis syndrome, reduced ALT and AST levels, and led to a decrease in MWM254 and MWM280 concentrations. It also normalized the activity of oxidative metabolism and immunological parameters (NBT-test, ClCm, and ClCs).

Conclusion. Our findings allow us to recommend this treatment regimen as a part of pathogenetic therapy for HFRS.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, intoxication syndrome, cytolytic syndrome, remaxol, cytoflavin

For citation: Uskova Yu.G., Pavelkina V.F. Opportunities of pathogenetic therapy in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2020; 18(2): 24–32. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-24-32

Самой распространенной природно-очаговой инфекцией как в Российской Федерации (РФ), так и Республике Мордовия является геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), которая вызывается вирусом рода *Hantaan* (семейство *Bunyaviridae*). Заболеванию свойственно тяжелое течение с развитием острой почечной недостаточности. При этом происходит поражение многих органов и систем, имеющих богатую микроциркуляцию: головной мозг, гипофиз, почки, надпочечники, печень, сердце [1].

В Республике Мордовия заболеваемость ГЛПС выше не только по сравнению с РФ, но и с Приволжским федеральным округом и колеблется в разные годы от 11,3 до 44,9 на 100 тыс. населения. С 2017 г. наметилась тенденция к ее снижению, и в 2018 г. она составила 17,6 на 100 тыс. населения [2, 3]. Однако в 2019 г. наблюдается подъем заболеваемости как в Приволжском федеральном округе, так и в Республике Мордовия, составив за 10 месяцев 2019 г. 29,4 на 100 тыс. населения.

Тяжелое течение заболевания, нередко с развитием осложнений, вовлечение в патологический процесс практически всех систем организма, длительный реконвалесцентный период, отсутствие возможности назначения противовирусной терапии делают актуальным изучение патогенеза и подбор средств оптимальной патогенетической терапии [4, 5].

Изучение патогенеза ГЛПС в настоящее время является актуальной проблемой, поскольку ряд его аспектов раскрыты недостаточно. Вместе с тем известно, что ведущим звеном в развитии заболевания является синдром интоксикации. Немаловажную роль в его формировании имеет развитие эндотоксикоза и дисбаланс в системе окислительного гомеостаза [5–7].

В работах, посвященных изучению ГЛПС, отражены особенности повреждений почек, но в патологический процесс вовлекаются и другие органы, в том числе и печень. Роль печеночной дисфункции в формировании интоксикационного синдрома (ИС) является одной из значимых. Вовлечение печени в патологический процесс отражено в ряде работ. В лихорадочном периоде гепатомегалия выявлялась в 46,4% случаев, в периоде разгара – у 97,2% пациентов. У 51,2–90% больных регистрировался синдром цитолиза гепатоцитов [8, 9].

Причиной развития реактивного гепатита может быть дисфункция эндотелия сосудов, фагоцитирующих клеток печени, снижение активности ферментов антиоксидантной защиты, реакция синусоидальных клеток печени, которые

выполняют роль фильтров для цитокинов [10]. Патологоанатомически это расценивается как воспалительные и деструктивно-некробиотические процессы микроциркуляторного звена в печени, почках и других органах [1, 5]. Другие авторы считают, что при ГЛПС повреждение паренхимы печени обусловлено вирусом Хантаан, некрозами ишемического характера, формирующимися в результате нарушений в микроциркуляторном русле [11].

Процессы повреждения печени утяжеляют патологический процесс, затягивают время выздоровления пациентов, что обосновывает проведение гепатопротекторной терапии. Есть работы, где показано, что функция печени, в том числе нормализация ультразвуковой картины, восстанавливаются на 2–3-м месяце реконвалесценции [5].

Актуальным является и то, что работ, раскрывающих патогенетические аспекты ИС при ГЛПС с повреждением печени, в доступной литературе не найдено. Есть работы, где изучение интоксикационного синдрома осуществляли без учета печеночной дисфункции, в то время как она занимает немаловажное место в патогенезе ГЛПС. Учитывая вышеизложенное, перспективным направлением патогенетической терапии ГЛПС является использование лекарственных средств, сочетающих в себе дезинтоксикационные, антиоксидантные и гепатопротекторные свойства. Исследований по эффективности подобного рода препаратов при ГЛПС с повреждением печени не найдено.

Цель исследования – повышение эффективности патогенетической терапии ГЛПС с нарушением функции печени путем использования препаратов метаболического типа действия.

Пациенты и методы

Под наблюдением находилось 75 больных ГЛПС, средней степени тяжести, с нарушением функции печени, в возрасте от 18 до 61 года, проходивших стационарное лечение в отделениях № 3 и № 4 ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская инфекционная клиническая больница» г. Саранска.

Критериями включения служили: возраст 18–65 лет, ГЛПС средней степени тяжести с цитолитическим синдромом, подписанное пациентом добровольное информированное согласие на участие в исследовании, отсутствие острого или хронического вирусного гепатита по результатам иммуноферментного анализа (IgM, IgG к HAV, HBsAg, анти-HCV).

Критериями исключения были: хронические болезни печени, сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, беременность и лактация, злокачественные новообразования, алкогольная и наркотическая зависимости, прием гепатотоксичных препаратов, хронические заболевания воспалительного характера в фазе обострения.

Все обследуемые пациенты с ГЛПС были разделены на две группы. Группа 1 (группа сравнения, $n = 40$) получала базисную терапию. Средний возраст пациентов составил $35,97 \pm 2,08$ года. Группа 2 (основная, $n = 35$, средний возраст пациентов $36,44 \pm 2,12$ года) получала ступенчатую терапию: внутривенно капельно Ремаксол (инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота), 400 мл в течение 10 дней, затем Цитофлавин (инозин + никотинамид + янтарная кислота + рибофлавин) по 2 таблетки 2 раза в сутки в сочетании с Метионином (250 мг 3 раза в сутки) в течение 20 дней. Контрольную группу ($n = 30$) составили практически здоровые люди, средний возраст $35,95 \pm 2,02$ года.

Обследование проводили при поступлении пациента в стационар, на 5–6-й день болезни (олигурический период) и после проведения 30-дневного курса терапии (период ранней реконвалесценции). Все обследованные больные и здоровые лица давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол клинического обследования № 14 от 14.11.2014 был одобрен Локальным этическим комитетом Мордовского государственного университета имени Н.П.Огарёва.

Среди заболевших ГЛПС 85,33% составили мужчины. Большинство больных (81,33%) – жители г. Саранска. При выявлении эпидемиологического анамнеза установлено, что в 54,1% случаев инфицирование горожан происходило в сельской местности. Чаще всего горожане заражались при посещении леса (43,5%), работая на садово-огородных участках (13%), производстве (16,5%). Инфицирование пациентов в 27% случаев могло произойти в быту, если заболевшие жили в частных домах. Установлено, что все случаи заболеваний зарегистрированы в летне-осенний сезон. В зимне-весеннее время встречались единичные случаи заболеваний, что отражает современную эпидситуацию в Республике Мордовия [2].

Оценка клинического течения, диагностика и лечение ГЛПС осуществлялись в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых» (2014 г.) и согласно указаниям национального руководства по инфекционным болезням [12]. При постановке диагноза учитывали данные эпидемиологического анамнеза, клиническую картину, лабораторные исследования, включающие определение IgM и IgG к хантавирусу иммуноферментным анализом (нарастание титра в 4 и более раз – от 1:200 до 1:1600). Для установления возбудителя использовали метод полимеразной цепной реакции, который проводили в Казанском (Приволжском) федеральном университете, Институте фундаментальной медицины и биологии в лаборатории «Генные и клеточные технологии». Заболевание было вызвано вирусом Puumala, род *Hantavirus*, семейство *Bunyaviridae*.

Из лабораторных показателей изучали общий анализ крови и мочи, анализ мочи по методу Нечипоренко и Зимницкого [13]. По показателям общего анализа крови рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я.Кальф-Калифа. Для определения печеночно-почечной дисфункции исследовали мочевину, креатинин, аланинаминотрансферазу (АлТ), аспартатаминотрансферазу (АсТ), билирубин, щелочную фосфатазу. Также определяли С-реактивный белок (СРБ). Исследования проводили на анализаторе HUMASTAR 600. О развитии эндогенной интоксикации судили по накоплению в крови молекул средней массы при длинах волн 254 и 280 нм (MCM₂₅₄ и MCM₂₈₀). Активность реакций окислительного метаболизма оценивали по уровню малонового диальдегида плазмы и эритроцитов (МДА_{пл} и МДА_{эп}), диеновых конъюгатов (ДКо) и кетонов (ДКе) [13]. Антиоксидантную защиту оценивали по активности каталазы плазмы (K_{пл}), эритроцитов (K_{эп}) [14] и супероксиддисмутазы (СОД) [15]. Из иммунологических методов изучали спонтанный НСТ-тест, активность фагоцитоза в отношении частиц латекса, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови методом преципитации с 3,5%-м раствором полиэтиленгликоля (полиэтиленгликоль «Serva») [16].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Частотные признаки (число лиц с наличием или отсутствием признака) выражались в процентах. Рассчитывали среднюю арифметическую (M) и ошибку к средней ($\pm m$). Достоверность различий (p) между сравниваемыми вариационными рядами оценивали с помощью критерия Стьюдента (t). Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении динамики клинических проявлений при ГЛПС отмечено, что не всегда имела место типичная смена периодов: лихорадки, олигурии, полиурии и ранней реконвалесценции. Четко выраженный период олигурии отсутствовал у 22,7% пациентов, полиурии – у 26,7% больных. В группе сравнения лихорадочный период продолжался $6,55 \pm 0,42$ суток, олигурический – $6,60 \pm 0,52$ суток, полиурический – $6,81 \pm 0,65$ суток. На первый план выступали такие симптомы, как общая слабость, головная боль, сухость во рту, жажда, рвота, ухудшение зрения, тяжесть и боль в поясничной области, которые и определяли основные клинические проявления ГЛПС. Применение ступенчатой метаболической терапии в комплексном лечении ГЛПС уменьшало продолжительность олигурического периода до $5,34 \pm 0,37$ суток и полиурического – до $5,13 \pm 0,43$ суток, а также снижало длительность таких симптомов интоксикации, как общая слабость (с $25,32 \pm 1,51$ до $16,55 \pm 1,10$ суток) и головная боль (с $5,53 \pm 0,42$ до $4,25 \pm 0,50$ суток) и не влияло на другие вышеуказанные симптомы.

В общем анализе крови были выявлены: тромбоцитопения ($81,26 \pm 8,41 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($10,76 \pm 0,60 \times 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ ($24,98 \pm 1,88$) и повышенные показатели ЛИИ ($2,85 \pm 0,31$). После базисной терапии, в фазу ранней реконвалесценции уровень тромбоцитов нормализовался

Таблица 1. Биохимические показатели функционального состояния почек и печени на фоне различных методов лечения, $M \pm m$
 Table 1. Liver and kidney function tests in patients receiving different treatment regimens, $M \pm m$

Показатели / Parameters	Здоровые / Healthy individuals (n = 30)	Группа сравнения / Control group (n = 40)	Основная группа / Experimental group (n = 35)	p_1	p_2
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	5,18 ± 0,42	7,60 ± 0,41	6,13 ± 0,51	<0,05	>0,05
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μ mol/L	52,00 ± 10,00	98,8 ± 7,40	77,2 ± 7,12	<0,05	<0,05
АлТ, ед/л / ALT, U/L	19,35 ± 1,38	96,22 ± 6,13	40,81 ± 5,92	<0,001	>0,05
АсТ, ед/л / AST, U/L	16,80 ± 0,80	77,23 ± 5,38	25,69 ± 6,15	<0,001	>0,05
Билирубин мкмоль/л / Bilirubin, μ mol/L	8,09 ± 0,59	7,01 ± 0,84	7,23 ± 1,09	>0,05	>0,05
Щелочная фосфатаза, ед/л / Alkaline phosphatase, U/L	45,3 ± 3,38	62,7 ± 4,91	55,4 ± 4,63	>0,05	>0,05

Здесь и в табл. 2–5: p_1 – достоверность различий между показателями основной группы и сравнения; p_2 – достоверность различий между показателями основной группы и здоровыми лицами.
 Here and in Tables 2–5: p_1 – significance of differences between the experimental and control groups; p_2 – significance of differences between the experimental group and healthy individuals.

(269,65 ± 13,32 × 10⁹/л), другие показатели отличались от условно здоровых лиц: лейкоциты (6,65 ± 0,66 × 10⁹/л; здоровые – 4,25 ± 1,04 × 10⁹/л; $p < 0,05$), СОЭ – 19,68 ± 1,86 мм/ч ($p < 0,001$), ЛИИ – 1,81 ± 0,28 ($p < 0,001$). В основной группе, где использовалась ступенчатая метаболическая терапия, происходило снижение СОЭ и нормализация ЛИИ (с 1,81 ± 0,28 до 0,59 ± 0,22; $p < 0,01$).

При изучении других лабораторных показателей было обращено внимание на значительное повышение СРБ, который является неспецифичным фактором острого воспалительного процесса различной этиологии. В период олигурии он был повышен до 87,83 ± 8,23 мг/л (здоровые лица – 3,26 ± 0,41 мг/л). В период полиурии происходило его значительное снижение, после проведения базисной терапии уровень СРБ был несколько выше контрольных значений (8,24 ± 1,12 мг/л). После применения ступенчатой метаболической терапии он нормализовался и составил 5,21 ± 1,14 мг/л. Другими авторами показано, что повышение СРБ, как и тромбоцитопения, является наиболее ранним лабораторным симптомом ГЛПС, отражает активность воспалительного процесса и может свидетельствовать о формировании хронической патологии почек [17].

Острая почечная недостаточность является закономерным процессом в патогенезе и клинике ГЛПС. Ранним признаком ее развития является рост азотистых шлаков, нередко уже в лихорадочный период. В группе сравнения базисная терапия снижала уровень гиперазотемии, показатели креатинина и мочевины снижались, оставаясь выше контрольных значений. Ступенчатая метаболическая терапия в основной группе способствовала снижению мочевины по отношению значений группы сравнения ($p < 0,05$) и приводила к нормализации данного показателя (табл. 1). Одновременно нормализовался и уровень креатинина. Таким образом, ступенчатая терапия препаратами метаболического типа действия была более эффективной по сравнению с базисным лечением, способствуя нормализации азотистых шлаков.

В последние годы отмечено значительное увеличение пациентов, у которых в патологический процесс вовлекается и печень. При объективном обследовании (пальпаторно и перкуторно) больных ГЛПС гепатомегалия выявлена в 85% случаях, при ультразвуковом – в 100% случаях. В исследовании были включены пациенты с синдромом цитолиза гепатоцитов, у которых отмечено повышение аминотрансфераз

в 5 и более раз, что можно расценивать как развитие реактивного гепатита умеренной активности. Синдром цитолиза гепатоцитов сохранялся как в разгар заболевания, так и в фазу ранней реконвалесценции. В разгар ГЛПС ферментативная активность АлТ превышала показатели группы практически здоровых лиц в 5,37 раза, АсТ – в 5,1 раза. Ранний реконвалесцентный период в группе сравнения характеризовался снижением АлТ до 96,22 ± 6,13 ед/л и АсТ до 77,23 ± 5,38 ед/л. О развитии холестатического синдрома судили по показателям билирубина и щелочной фосфатазы. Билирубиновый обмен не изменялся. Мембраносвязанный фермент щелочная фосфатаза в стадию олигурии была повышена до 125,13 ± 4,91 ед/л. После базисной терапии она оставалась повышенной (62,7 ± 4,91 ед/л). Нарушение функционального состояния печени показано и в других работах, где маркерами служили изменения уровней цитоплазматических (АлТ), митохондриальных (АсТ), мембраносвязанных (гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза) ферментов [18, 19].

Показатели цитолиза гепатоцитов после базисной терапии оставались выше уровня условно здоровых лиц в 4,97 и 4,6 раза соответственно. Полученные результаты позволяют обосновать применение гепатопротекторных препаратов при ГЛПС. Ступенчатая терапия препаратами метаболического типа действия способствовала снижению АлТ в 2,36 раза и АсТ – в 3 раза по отношению к группе пациентов, получавших базисное лечение, и приводила оба показателя к нормализации. Маркеры холестатического синдрома по показателям билирубина были сопоставимы во всех трех группах. Уровень щелочной фосфатазы в основной группе снизился и был сопоставим с контрольной группой (табл. 1). Гепатотропные свойства ремаксола были ранее описаны при хронических гепатитах [20, 21].

Таким образом, при развитии реактивного гепатита на фоне ГЛПС оправдано назначение препаратов с гепатопротекторными свойствами. Подобные свойства выявлены у препаратов метаболического типа действия, примененных в виде ступенчатой схемы терапии.

При ГЛПС формирование интоксикационного синдрома носит многофакторный характер. Большую роль в его развитии имеет вирусемия. По мере развития патологического процесса происходит накопление токсических субстанций эндогенного происхождения, в частности среднемолекулярных пептидов и продуктов перекисного окисления липидов.

Таблица 2. Показатели среднемолекулярных пептидов на фоне различных методов лечения, $M \pm m$
 Table 2. Levels of peptidic middle molecules in patients receiving different treatment regimens, $M \pm m$

Показатели / Parameters	Здоровые / Healthy individuals (n = 30)	Группа сравнения / Control group (n = 40)	Основная группа / Experimental group (n = 35)	p_1	p_2
MCM ₂₅₄ , у.е. / MWM ₂₅₄ , units	0,218 ± 0,01	0,302 ± 0,01	0,232 ± 0,02	<0,01	>0,05
MCM ₂₈₀ , у.е. / MWM ₂₈₀ , units	0,255 ± 0,01	0,376 ± 0,01	0,275 ± 0,02	<0,001	>0,05

Таблица 3. Показатели реакций окислительного метаболизма на фоне различных методов лечения, $M \pm m$
 Table 3. Parameters reflecting the activity of oxidative metabolism in patients receiving different treatment regimens, $M \pm m$

Показатели / Parameters	Здоровые / Healthy individuals (n = 30)	Группа сравнения / Control group (n = 40)	Основная группа / Experimental group (n = 35)	p_1	p_2
ДКо, ед/мл / Diene conjugates, U/mL	0,210 ± 0,01	0,43 ± 0,05	0,23 ± 0,04	<0,01	>0,05
ДКе, ед/мл / Diene ketones, U/mL	0,070 ± 0,01	0,18 ± 0,02	0,09 ± 0,02	<0,001	>0,05
MDA _{пл} , мкмоль/л / MDA _{pl} , μmol/L	2,18 ± 0,02	5,92 ± 0,23	2,47 ± 0,28	<0,001	>0,05
MDA _{сп} , мкмоль/л / MDA _{sr} , μmol/L	16,36 ± 0,54	32,84 ± 1,02	20,07 ± 1,25	<0,001	<0,05

Их концентрация была высокой, несмотря на проводимую базисную терапию, на протяжении всего периода наблюдения. Так, MCM₂₅₄ остались повышенными в 1,4 раза, MCM₂₈₀ – в 1,5 раза по сравнению с показателями группы контроля. После проведения ступенчатой терапии уровни MCM₂₅₄ и MCM₂₈₀ снижались до показателей здоровых лиц (табл. 2). Все это свидетельствует о снижении эндогенной интоксикации.

Ведущим звеном в патогенезе ГЛПС, в частности в развитии интоксикационного синдрома, является активность процессов липопероксидации с формированием оксидативного стресса. Особенности течения реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) отражены в ряде работ [2, 7]. Другими авторами показано, что сохранение активности процессов липопериокисления у реконвалесцентов ГЛПС может быть причиной формирования резидуального синдрома, что позволило рекомендовать длительное применение средств с антиоксидантным и мембраностабилизирующим механизмами действия в период реконвалесценции для коррекции последствий перенесенного заболевания [6, 22].

Установлено, что концентрация первичных и промежуточных продуктов, образующихся в процессе реакций липопероксидации, была высокой весь период наблюдения. Диеновые конъюгаты в период олигурии были повышены в 1,8 раза по сравнению с группой контроля, в фазу ранней реконвалесценции – в 2 раза. Диеновые кетоны в разгар болезни были повышены в 1,43 раза, в фазу реконвалесценции отмечался рост этого показателя, превысившего показатели группы контроля в 2,6 раза (табл. 3). Диеновые конъюгаты и кетоны – эндогенные токсины, приводящие к повреждающему воздействию на различные ферменты, белки, нуклеиновые кислоты, – были показаны и в других работах [23, 24].

При анализе динамики вторичных продуктов ПОЛ – MDA_{пл} и MDA_{сп} – установлено, что на протяжении всего периода наблюдения они были высокими: в разгар болезни MDA_{пл} был повышен в 3,4 раза по отношению к показателям здоровых лиц, MDA_{сп} – в 2,4 раза, в реконвалесцентный период MDA_{пл} превышал показатели контроля в 2,7 раза, MDA_{сп} – в 2 раза. Следовательно, базисная терапия не приводила к коррекции вышеуказанных показателей липопероксидации. Это может быть основанием для пролонгации примене-

ния при ГЛПС дезинтоксикационных, антиоксидантных и мембраностабилизирующих средств для коррекции оксидативных реакций [24, 25].

Процессы липопероксидации при ГЛПС изучались другими авторами. Результаты наших исследований согласуются с данными работ, где также показана высокая активность процессов ПОЛ за счет накопления продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов, сопряженных триенов и кетодиенов, малонового диальдегида и оснований Шиффа [26]. По данным литературы, при легкой форме ГЛПС существенной активации процессов липопероксидации не отмечено. Среднетяжелая и тяжелая формы характеризовались повышением концентрации продуктов ПОЛ, образующихся на разных стадиях перекисного каскада, и истощением антиоксидантной защиты (АОЗ) [6].

Другими авторами показано сохранение интенсивности процессов липопериокисления в стадии поздней реконвалесценции ГЛПС. Длительность их течения позволила авторам обосновать применение антиоксидантных средств на амбулаторном этапе [6, 8, 22]. Исследователями в иных работах показаны выраженные сдвиги в системе окислительного гомеостаза. При клиническом выздоровлении не наблюдалось нормализации этих показателей [5].

Таким образом, нашими исследованиями выявлено, что в фазу ранней реконвалесценции ГЛПС реакции окислительного метаболизма сохраняли свою активность. Это диктует необходимость патогенетической коррекции, которая может осуществляться антиоксидантными средствами. Ступенчатая терапия препаратами метаболического типа действия обладает этими свойствами. Использование этой схемы лечения позволило провести коррекцию в системе перекисного гомеостаза. В основной группе больных происходило снижение продуктов ПОЛ, образующихся на разных стадиях перекисного каскада. После проведения ступенчатой терапии ДКо, ДКе, MDA_{пл} не отличались от показателей группы условно здоровых лиц. Однако, несмотря на снижение MDA_{сп}, его уровень оставался выше значений контроля (табл. 3). Все это свидетельствует о позитивном влиянии ступенчатой терапии на свободнорадикальные процессы при ГЛПС. Влияние ступенчатой терапии с включением препаратов метаболического типа действия на интенсивность ПОЛ при ГЛПС ранее не изучалось.

Таблица 4. Показатели активности антиоксидантных ферментов на фоне различных методов лечения, $M \pm m$
 Table 4. Activity of antioxidant enzymes in patients receiving different treatment regimens, $M \pm m$

Показатели / Parameters	Здоровые / Healthy individuals (n = 30)	Группа сравнения / Control group (n = 40)	Основная группа / Experimental group (n = 35)	p_1	p_2
K_{np} , мккат/л / Catalasepl, $\mu\text{kat/L}$	5,10 \pm 0,10	3,11 \pm 0,15	4,75 \pm 0,17	<0,001	>0,05
$K_{эр}$, мккат/л / Catalaseer, $\mu\text{kat/L}$	4,23 \pm 0,16	3,09 \pm 0,13	3,57 \pm 0,12	<0,01	<0,05
СОД, ед. акт. / Superoxide dismutase, units	0,61 \pm 0,03	0,42 \pm 0,06	0,57 \pm 0,04	<0,05	>0,05

Таблица 5. Показатели иммунных реакций на фоне различных методов лечения, $M \pm m$
 Table 5. Immunological parameters in patients receiving different treatment regimens, $M \pm m$

Показатели / Parameters	Здоровые / Healthy individuals (n = 30)	Группа сравнения / Control group (n = 40)	Основная группа / Experimental group (n = 35)	p_1	p_2
АФ, % / Phagocytosis activity, %	66,03 \pm 4,2	66,78 \pm 3,28	63,32 \pm 3,13	>0,05	>0,05
НСТ-тест, % / NBT-test, %	20,12 \pm 1,4	55,15 \pm 2,51	30,67 \pm 3,14	<0,001	<0,001
ЦИКс, у.е. / CIC _s , units	7,50 \pm 1,20	18,48 \pm 2,52	8,21 \pm 1,32	<0,001	>0,05
ЦИКм, у.е. / CIC _m , units	73,10 \pm 3,6	124,13 \pm 7,88	88,24 \pm 6,87	<0,001	<0,05

Выраженная активация процессов ПОЛ протекала на фоне депрессии АОЗ, что расценивается как развитие оксидативного, или окислительного, стресса. Активность K_{np} и $K_{эр}$ была низкой как в период олигурии (2,62 \pm 0,17 и 2,51 \pm 0,16 мккат/л, $p < 0,001$), так и в фазу ранней реконвалесценции (3,11 \pm 0,15 и 3,09 \pm 0,13 мккат/л, $p < 0,001$) по отношению к показателям условно здоровых лиц (табл. 4). Динамика активности другого антиоксидантного фермента, СОД, была иной: в период олигурии она была сопоставима с активностью группы контроля, в фазу ранней реконвалесценции активность СОД снижалась в 1,5 раза. Таким образом, мы наблюдаем быстрое расходование резервов антиоксидантной системы. Авторы других исследований также показали, что при ГЛПС происходит интенсификация процессов ПОЛ на фоне депрессии антиокислительной активности плазмы, даже в реконвалесцентный период [6, 22]. В других работах обосновано применение при ГЛПС лекарственных средств, обладающих антиоксидантными свойствами [23].

Патогенетическая терапия ГЛПС препаратами метаболического типа действия, примененная в виде ступенчатой схемы, оказывала положительное влияние на реакции окислительного метаболизма. Эффективность данной схемы оказалась выше по сравнению с базисной терапией. Она увеличивала антиоксидантную активность посредством повышения K_{np} , $K_{эр}$ и СОД в отношении группы сравнения в 1,53; 1,16 и 1,36 раза соответственно. После проведенной терапии активность K_{np} и СОД была сопоставима с показателями условно здоровых лиц, активность $K_{эр}$ снижалась, но оставалась выше значений контроля (табл. 3). Вышеперечисленные данные свидетельствуют об эффективности ступенчатой терапии в патогенетической коррекции окислительного стресса при ГЛПС.

Как известно, индуцированные оксидативным стрессом процессы липопериокисления участвуют в иммунных реакциях, влияют на структуру биологических мембран, нарушая их функции, что может привести к гибели клетки [23, 24]. При этом нарушается функция и иммунных клеток. Установлено, что в период разгара и ранней реконвалесценции ГЛПС активность фагоцитоза не изменялась и была сопоставимой с показателями группы здоровых (табл. 5). Сниже-

ние фагоцитарной активности отмечено и другими авторами [5]. Ступенчатая терапия препаратами метаболического типа действия также не приводила к изменению этого показателя (табл. 5).

Другим показателем, характеризующим активность фагоцитарных клеток, является НСТ-тест. Его активность также связана с процессами ПОЛ, так как он отражает степень выраженности кислородозависимого метаболизма в нейтрофильных гранулоцитах и связанного с ними образования свободных радикалов кислорода. В случаях их избыточной выработки циркулирующими в крови нейтрофилами может иметь место негативное значение, усиливая процессы липопериокисления.

Показатели спонтанного НСТ-теста в разгар ГЛПС были повышены в 2,89 раза. Базисная терапия способствовала незначительному их снижению, после ее проведения значения НСТ-теста оставались выше показателей в контроле в 2,74 раза ($p < 0,001$) (табл. 5). Ступенчатая терапия препаратами метаболического типа действия приводила к уменьшению его значений в 1,8 раза по отношению к аналогичному показателю группы сравнения. Это может свидетельствовать об угнетении выработки свободных радикалов нейтрофильными гранулоцитами и стабилизации в них кислородозависимых процессов, что является благоприятным признаком.

В тесной связи с реакциями окислительного метаболизма находится и другой иммунологический показатель – ЦИК, которые могут активировать процессы липопериокисления. С другой стороны, их можно рассматривать как показатель эндогенной интоксикации, поскольку они способны вызывать мембранодеструктивные процессы [7].

Наиболее патогенное действие оказывают ЦИК средних и, особенно, мелких размеров. В стадию олигурии уровень ЦИК был выше показателей у здоровых лиц в 4,82 раза ($p < 0,01$), в стадии ранней реконвалесценции снижался, оставаясь в 2,46 раза выше значений в контроле. Уровень ЦИК в период олигурии был выше контрольных показателей в 2 раза, после проведения базисной терапии – в 1,7 раза ($p < 0,001$). Проведение базисной терапии недостаточно корригирует эти патологические процессы и требует дополнительной медикаментозной коррекции. Повышение ЦИК и

патогенное их действие также были показаны в других исследованиях [5, 27]. Ступенчатая терапия препаратами метаболического типа действия способствовала снижению ЦИКс в 2,25 раза, ЦИКм – в 1,41 раза по отношению к аналогичному показателю группы сравнения. При этом ЦИКс нормализовались, ЦИКм остались выше значений контроля (табл. 5). Длительная циркуляция высокого уровня ЦИКм может иметь негативное значение, свидетельствовать о сохранении эндогенной интоксикации, затяжном течении болезни, возможном развитии поствирусной астении и резидуального синдрома.

Заключение

ГЛПС является самой распространенной природно-очаговой болезнью в Республике Мордовия, заболеваемость которой в настоящее время составляет 29,4 на 100 тыс. населения. В клинической картине не всегда имела место типичная смена периодов: лихорадки, олигурии, полиурии и ранней реконвалесценции. Четко выраженный период олигурии отсутствовал у 22,7% пациентов, полиурии – у 26,7% больных. При ГЛПС с нарушением функции печени наличие цитолитического синдрома гепатоцитов расценивалось как развитие острого реактивного гепатита умеренной активности, при котором во всех случаях наблюдалась гепатомегалия.

При ГЛПС с нарушением функции печени развитие интоксикационного синдрома сопровождалось лейкоцитозом со сдвигом лейкоформулы влево, повышением СРБ, лейкоцитарного индекса интоксикации, концентрации молекул средней молекулярной массы при обеих длинах волн (МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀). Базисная терапия способствовала коррекции ряда показателей, однако нормализации их не наступало, что явилось обоснованием применения ступенчатой метаболической терапии, которая снижала длительность клинических проявления интоксикационного синдрома (общая слабость, сухость во рту, жажда), купировала синдром цитолиза гепатоцитов, снижая АлТ и АсТ до уровня здоровых лиц, приводила к уменьшению концентрации гидрофильных компонентов токсичности в крови (МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀).

Важным звеном в формировании интоксикационного синдрома при ГЛПС с нарушением функции печени является развитие оксидативного стресса, проявляющегося в разбалансировке состояния про- и антиоксидантных систем организма – повышением активности ПОЛ и депрессией АОЗ. Базисная терапия не приводила к должной коррекции реакций окислительного метаболизма. Развитие реактивного гепатита утяжеляет патологический процесс и обуславливает необходимость патогенетической коррекции процессов липопероксидации мембранопротекторными и антиоксидантными средствами. Под влиянием ступенчатой метаболической терапии уменьшалось содержание в крови ДКо, ДКе, МДА_{пл} и МДА_{сп} и происходил рост активности антиоксидантных ферментов (К_{пл} и К_{сп}, СОД).

ГЛПС с дисфункцией печени сопровождалась и иммунными нарушениями, проявляющимися угнетением фагоцитоза, повышением активности кислородозависимого метаболизма в нейтрофильных гранулоцитах по данным спонтанного

НСТ-теста, уровня средних и мелких ЦИК. Проведение базисной терапии не в полной мере корректирует эти патологические изменения. Ступенчатая терапия препаратами метаболического типа действия способствовала снижению показателя НСТ-теста, титра ЦИКм и нормализации ЦИКс. Все это свидетельствует об эффективности предложенной схемы лечения и перспективности ее применения.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

Литература/References

1. Сиротин БЗ, Фазлыева РМ. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. В кн. Нефрология: национальное руководство. Под ред. Н.А.Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009./ Sirotin BZ, Fazlyeva RM. Gemorragicheskaya lihoradka s pochechnym sindromom. V kn. Nefrologiya: nacional'noe rukovodstvo. Editor N.A.Muhina. M.: GEOTAR-Media Publ. 2009. (In Russian).
2. Ускова ЮГ, Павелкина ВФ. Оксидативный стресс и его коррекция при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Антибиотики и Химиотерапия. 2019;64(1-2):26-33. DOI: 10.24411/0235W2990W2019W10005 / Uskova YG, Pavelkina VF. Oxidative Stress and Its Correction in Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome. Antibiotics and Chemotherapy. 2019;64(1-2):26-33. DOI: 10.24411/0235W2990W2019W10005 (In Russian).
3. Davidyuk YN, Kabwe E, Khaiboullina SF, Ismagilova RK, Shakirova VG, Isaeva GS, et al. Genetic Diversity of Puumala Virus Isolates in the Republic of Tatarstan and the Republic of Mordovia. BioNanoScience. 2017;7(2):309-312. DOI: 10.1007/s12668-016-0331-9
4. Berk H, Öztoprak N. Hemorrhagic fever with renal syndrome (Hantaviruses). Journal of Microbiology and Infectious Diseases. 2014;Special Iss.1:41-49. DOI: 10.5799/ahinjs.02.2014.S1.0140
5. Байгильдина АА. Современные представления о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Медицинский вестник Башкортостана. 2014;1(9):98-108. / Baygildina AA. Modern conception of hemorrhagic fever with renal syndrome pathogenesis. Bashkortostan Medical Journal. 2014;1(9):98-108. (In Russian).
6. Давлетова ЕА, Ибрагимов БА, Алтынова АФ, Мирсаева ГХ, Камилев ФХ. Интенсивность перекисного окисления у реконвалесцентов геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Медицинский вестник Башкортостана. 2011;5:44-47. / Davletova YeA, Ibragimov BA, Altynova AF, Mirsayeva GK, Kamilev FK. Peroxidation rate in convalescent nephrosonephritis haemorrhagica patients. Bashkortostan Medical Journal. 2011;5:44-47. (In Russian).
7. Павелкина ВФ, Ускова ЮГ. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клинико-патогенетические и терапевтические аспекты. Вестник Мор-

- довского университета. 2017;3(27):315-329. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.315-329 / Pavelkina VF, Uskova YuG. Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. Vestnik Mordovskogo universiteta (Mordovia University Bulletin). 2017; 27(3):315-329. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.315-329 (In Russian).
8. Ибрагимов БА. Клинико-биохимическая характеристика функционального состояния печени у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ижевск, 2014. / Ibragimov BA. Clinical and biochemical characteristics of the functional state of the liver in patients who have suffered hemorrhagic fever with renal syndrome. Diss. Izhevsk, 2014. (In Russian).
 9. Афанасьева ВИ, Иванис ВА, Максема ИГ, Компанец ГГ, Слонова РА. Особенности клинических проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Приморском крае. Дезинфекционное дело. 2011;2:22-25. / Afanas'eva VI, Ivanis VA, Maksema IG, Kompanec GG, Slonova RA. Osobennosti klinicheskikh proyavlenij gemorragicheskoi lihoradki s pochechnym sindromom (GLPS) v Primorskom krae. Disinfection affairs. 2011;2:22-25. (In Russian).
 10. Дударев МВ. Клинико-функциональная характеристика последствий геморрагической лихорадки с почечным синдромом и их лечебная коррекция на амбулаторном этапе реабилитации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Уфа, 2005. / Dudarev MV. Clinical and functional characteristics of the consequences of hemorrhagic fever with renal syndrome and their therapeutic correction at the outpatient stage of rehabilitation. Diss. Ufa, 2005. (In Russian).
 11. Евсеев АН. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Пато- и морфогенез, макро- и микроскопическое исследование: монография. Хабаровск: ООО «Омега-Пресс», 2010. / Evseev AN. Gemorragicheskaya lihoradka s pochechnym sindromom. Pato- i morfogenez, makro- i mikroskopicheskoe issledovanie: monografiya. Khabarovsk: Omega-Press Publ. 2010. (In Russian).
 12. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.Д.Юшчука, Ю.Я.Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. / Infektsionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo. Editor N.D.YUshchuk, Yu.Ya.Vengerova. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media Publ. 2019. (In Russian).
 13. Камышников ВС. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд. М.: МЕДпрессинформ, 2009. / Kamyshnikov VS. Spravochnik po kliniko-biohimicheskim issledovaniyam i laboratornoj diagnostike. 3-e izd. M.: MEDpressinform Publ. 2009. (In Russian).
 14. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения каталазной активности. Лабораторное дело. 1988;1:16-17. / Korolyuk MA, Ivanova LI, Majorova IG, Tokarev VE. Metod opredeleniya katalaznoj aktivnosti Laboratornoe delo. 1988;1:16-17. (In Russian).
 15. Дубинина ЕЕ. Определение активности супероксиддисмутазы. Биохимия. 1993;2(58):268-273. / Dubinina EE. Some peculiarities of enzymatic antioxidative protection of human blood plasma. Biochemistry. 1993;2(58):268-273. (In Russian).
 16. Лебедев КА, Понякина ИД. Иммунограмма в клинической практике. М.: Наука, 1990. / Lebedev KA, Ponyakina ID. Immunogramma v klinicheskoy praktike. M.: Nauka Publ. 1990. (In Russian).
 17. Мухетдинова ГА, Казихинов АА, Борис ГД, Артамонова ИВ. Оценка роли С-реактивного белка при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Современные проблемы науки и образования. 2012;2:43. Mukhetdinova GA, Kazikhinurov AA, Boris GD, Artamonova IV. Assessment the role of the c-reactive protein at hemorrhagic fever with renal syndrome. Modern Problems of Science and Education. 2012;2:43. (In Russian).
 18. Савельева ТВ. Клинико-функциональное состояние печени у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ижевск, 2000. / Savel'eva TV. Clinical and functional state of the



Цитофлавин®

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ АКТИВАЦИИ
МЕТАБОЛИЗМА НЕЙРОНОВ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ ¹

Способствует:

- усилению интенсивности аэробного гликолиза в нервных клетках;
- активации утилизации глюкозы и β-окисления жирных кислот в нервной ткани;
- стимулированию синтеза γ-аминомасляной кислоты в нейронах;
- увеличению устойчивости мембран нервных и глиальных клеток к ишемии;
- улучшению коронарного и мозгового кровотоков.

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения

- liver in convalescents of hemorrhagic fever with renal syndrome. Diss. Izhevsk, 2000. (In Russian).
19. Фигурнов ВА, Марунич НА, Гаврилов АВ, Фигурнова ЕВ. Особенности клинического проявления и некоторые закономерности патогенеза при тяжелом течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008;2:76-78. / Figurnov VA, Marunich NA, Gavrilov AV, Figurnov EV. Features of clinical signs and pathogenesis at severe hemorrhagic fever with nephritic syndrome. Pacific Medical Journal. 2008;2:76-78. (In Russian).
20. Павелкина ВФ, Амплеева НП. Сравнительная эффективность гепатотропной активности ремаксола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014;12(77):17-21. DOI: 10.30906/0869-2092-2014-77-12-17-21 / Pavelkina VF, Ampleeva NP. Comparative effectiveness hepatotropic activity remaxol and essentielle N in chronic viral hepatitis. Eksperimental'nai i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology). 2014;12(77):17-21. DOI: 10.30906/0869-2092-2014-77-12-17-21 (In Russian).
21. Павелкина ВФ, Ускова ЮГ. Сравнительная эффективность дезинтоксикационной активности ремаксола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015;10(78):21-26. DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-10-21-26 / Pavelkina VF, Uskova YuG. Comparative effectiveness of the detoxification activity of remaxol and essentielle N in treatment of chronic viral hepatitis. 2015;10(78):21-26. DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-10-21-26 (In Russian).
22. Камилов ФХ, Ибрагимов БА, Алтынова АФ, Давлетова ЕА, Мирсаева ГХ. Интенсивность процессов липопероксидации у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. Медицинская наука и образование Урала. 2011;2:136-138. / Kamilov FK, Ibragimov BA, Altynova AF, Davletova EA, Mirsayeva GK. Intensity of lipoperoxidation processes in persons convalescing from hemorrhagic fever with renal syndrome. Medical science and education of Ural. 2011;2:136-138. (In Russian).
23. Ковальский ЮГ, Мжельская ТВ, Лебедько ОА. Значение оксидативного стресса в патогенезе почечного синдрома у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2011;19:26-29. / Kovalskii YuG, Mzhelskaya TV, Lebed'ko OA. The significance of oxidative stress in pathogenesis of renal syndrome in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Far East Journal Of infectious pathology. 2011;19:26-29. (In Russian).
24. Мартусевич АК, Карузин КА. Оксидативный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии. Биорадикалы и Антиоксиданты. 2015;2(2):5-18. / Martusevich AK, Karuzin KA. Oxidative stress and its role in dysadaptation and pathology. Bioradicals and Antioxidants. 2015;2(2):5-18. (In Russian).
25. Павелкина ВФ, Ускова ЮГ. Способ лечения больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом при развитии нарушений функции печени. Патент РФ № 2645067; заявл. 28.10.2016; опубл. 15.02.2018. Бюл.5. 10 с. / Pavelkina VF, Uskova YuG. Sposob lecheniya bol'nykh gemorragicheskoi lihoradkoj s pochechnym sindromom pri razvitii narushenij funkcii pecheni. Patent RF № 2645067; zavavl. 28.10.2016; opubl. 15.02.2018. Byul.5. 10 s. (In Russian).
26. Шайхуллина ЛР. Состояние процессов пероксидации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на фоне терапии с применением йодантипирина: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2004. / Shaikhullina LR. State of peroxidation processes in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome on the background of therapy with yodantipirin. Diss. Ufa, 2004. (In Russian).
27. Иванова МВ. Роль иммунокомплексной патологии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2013. / Ivanova MV. the Role of immunocomplex pathology in hemorrhagic fever with renal syndrome. Diss. Saint Petersburg, 2013. (In Russian).

Информация о соавторе:

Ускова Юлия Геннадьевна, аспирант кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней Национального исследовательского Мордовского государственного университета им.Н.П.Огарёва
Адрес: 430005, Саранск, ул. Большевикская, 68
E-mail: juliamurzilka@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3027-8842

Information about co-author:

Yuliya G. Uskova, PhD student in the Department of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology, Phthisiology, Skin and Venereal Diseases National Research Ogarev Mordovia State University
Address: 68 Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russian Federation
E-mail: juliamurzilka@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3027-8842

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

Жаропонижающая терапия у детей с острыми инфекциями дыхательных путей: выбрать монопрепарат или комбинацию?

Лихорадка – очень частый симптом острых инфекций дыхательных путей (ОИДП) у детей, который нередко требует назначения жаропонижающих препаратов (антипиретиков). В качестве жаропонижающих препаратов у детей рекомендуются использовать парацетамол (ацетаминофен) или ибупрофен, которые показали высокую эффективность и безопасность в многочисленных клинических исследованиях. Также в научной литературе представлены публикации, посвященные совместному применению указанных препаратов, в том числе при лихорадке у детей. Данный вопрос вызывает практический интерес педиатров в связи с наличием комбинированного препарата для детей, содержащего ибупрофен и парацетамол. В статье анализируются исследования, посвященные эффективности и безопасности использования комбинации ибупрофена и парацетамола по сравнению с монотерапией в качестве антипиретиков при ОИДП у пациентов детского возраста.

Дронов И.А., Геппе Н.А, Колосова Н.Г.

Жаропонижающая терапия у детей с острыми инфекциями дыхательных путей:
выбрать монопрепарат или комбинацию?

Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(2): 55–62.

DOI: 10.20953/1817-7646-2020-2-55-62

Источник: www.phdynasty.ru