

УДК 616.91-002.151:616.136.7

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Л.М. Киселева, Ю.П. Грузинцева

Ульяновский государственный университет

Целью работы явилось изучение параметров эндогенной интоксикации при среднетяжелом течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Все пациенты были разделены на 2 группы: больные контрольной группы (n=35) получали общепризнанную традиционную терапию. В схеме лечения пациентов основной группы (n=10) дополнительно применяли «Ферровир». Обследование проводили в периоде олигоурии и ранней реконвалесценции. Результаты исследования свидетельствуют о повышенном уровне малонового диальдегида (МДА) в 2,0–1,7 раза, молекул средней массы (МСМ) – в 1,7–1,4 раза, снижении активности каталазы в эритроцитах в 1,4–1,3 раза, в плазме – в 1,9–1,7 раза в контрольной группе в исследуемых периодах болезни, что отражает активное течение процессов эндогенной интоксикации. Применение «Ферровира» в комплексной терапии ГЛПС приводило к нормализации уровня МДА, МСМ, восстановлению активности каталазы в эритроцитах пациентов, что свидетельствует об эффективности препарата.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, параметры эндогенной интоксикации, «Ферровир».

Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) широко распространена на территории Приволжского федерального округа (ПФО) [5]. В последние годы отмечена тенденция к увеличению заболеваемости. В связи с трудностью диагностики на ранних этапах, преимущественным поражением трудоспособного населения, со значительным экономическим ущербом, отсутствием возможного применения специфических средств лечения и вакцин ГЛПС представляет собой сложную проблему для здравоохранения многих стран [1; 14].

В настоящее время не вызывает сомнения ведущая физиологическая роль процессов эндогенной интоксикации (ЭИ) в патогенезе развития патологических изменений при инфекционных и соматических заболеваниях, в том числе и при ГЛПС. К веществам эндогенного происхождения, оказывающим токсическое влияние на организм, можно отнести продукты свободно-радикального окисления, молекулы средней массы (МСМ), билирубин, фракции остаточного азота и т.д. Без

объективной оценки степени эндогенной интоксикации невозможен выбор способа лечения, определение прогноза течения заболевания [6; 7] и др.

Цель работы. Изучение параметров эндогенной интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом на фоне общепризнанной традиционной терапии и в условиях дополнительного применения «Ферровира» в комплексном лечении.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом ГЛПС средней степени тяжести в возрасте 18–52 лет. Из исследования были исключены лица, которые до заболевания ГЛПС имели серьезную соматическую патологию, а также пациенты, поступившие на стационарное лечение в полиурическом и реконвалесцентном периодах болезни. Оценка степени тяжести проводилась с учетом клинико-лабораторных критериев и с использованием классификации В.И. Рошупкина [13]. Диагноз у всех больных ГЛПС был подтвержден в реакции непрямой иммуно-

флуоресценции в диагностических титрах. В зависимости от вида проводимой терапии пациенты были разделены на 2 группы. Больные контрольной группы (n=35) получали общепризнанную традиционную терапию, в схеме лечения пациентов основной группы (n=10) дополнительно к препаратам применяли «Ферровир», рег. № 000630/01 от 08.12.2006 г. Суточная доза лекарственного средства составила 5 мл 1,5 % раствора с интервалом введения 48 часов, общий курс лечения – 5 инъекций. Активным действующим веществом препарата является натриевая соль нативной высокоочищенной деполимеризованной двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоты природного происхождения, модифицированная ионами железа. «Ферровир» относится к фармакологической группе противовирусных средств с иммуномодулирующими свойствами, эффективен в отношении различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Данных по изучению антиоксидантной эффективности «Ферровира» в доступной нам литературе найдено не было. Группу контроля составили 15 практически здоровых лиц (доноры). Обследование проводили в периоде олигоурии (5–8 день болезни) и ранней реконвалесценции (18–21 день болезни). Эффективность проводимой терапии на синдром эндогенной интоксикации

оценивали по изменению уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [12], динамике содержания МСМ, определяемых спектрофотометрически при $\lambda=254$ нм и 280 нм [10]. Состояние антиоксидантной защиты оценивали по активности каталазы в плазме и в эритроцитах пациентов – по способности перекисей образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [7].

Результаты и обсуждение. Для оценки степени тяжести эндогенной интоксикации и эффективности проводимой терапии изучали интенсивность процессов перекисного окисления липидов по накоплению МДА в плазме крови, содержанию антиоксидантного фермента каталазы плазмы и эритроцитов, концентрации молекул средней массы, определяемой при двух длинах волн – 254 и 280 нм.

Содержание МСМ отражает уровень патологического белкового метаболизма, коррелирует с основными клиническими и лабораторными критериями метаболических нарушений. Изменение содержания МСМ может иметь прогностическое значение, определять клиническую картину и исходы заболевания, служить показателем эффективности проводимой интенсивной терапии. Колебания концентрации МСМ в олигоурическом и реконвалесцентном периодах болезни в зависимости от проводимой терапии представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика показателей МСМ при ГЛПС в условиях различных видов терапии

Показатели, у.е.	Дни заболевания и виды терапии	M±m	P _{доноры}	P _{контрольная группа}
МСМ ($\lambda=254$ нм)	5–8 день болезни	0,370±0,03	<0,001	>0,05
	Контрольная группа	0,300±0,02	<0,01	–
	Основная группа	0,249±0,05	>0,05	>0,05
	Группа доноров	0,218±0,008		
МСМ ($\lambda=280$ нм)	5–8 день болезни	0,467±0,03	<0,001	<0,01
	Контрольная группа	0,371±0,01	<0,001	–
	Основная группа	0,266±0,02	>0,05	<0,05
	Группа доноров	0,258±0,004		

Уровень МСМ в олигоурический период ГЛПС на фоне базисной терапии был повышен до $0,370 \pm 0,03$ у.е. ($\lambda=254$ нм) и до $0,467 \pm 0,03$ у.е. (при $\lambda=280$ нм). Эти показатели превышали значение группы контроля ($0,218 \pm 0,008$ у.е. при $\lambda=254$ нм и $0,258 \pm 0,004$ у.е. при $\lambda=280$ нм) в 1,7 и 1,8 раза соответственно. В динамике инфекционного процесса к периоду ранней реконвалесценции в контрольной группе уровень МСМ при $\lambda=254$ нм снизился на 18,90 %, при $\lambda=280$ нм – на 20,56 %, составляя $0,300 \pm 0,02$ у.е. и $0,371 \pm 0,01$ у.е., превышая показатели группы доноров в 1,4 раза. В основной группе происходила нормализация средних молекул: $0,249 \pm 0,05$ у.е. при $\lambda=254$ нм и $0,266 \pm 0,02$ у.е. при $\lambda=280$ нм.

Постоянное течение свободно-радикальных процессов в организме уравновешено такой же скоростью их дезактивации антиоксидантами. Резкое усиление окислительных процессов при недостаточности системы антиоксидантной защиты вызывает развитие оксидантного стресса, который в настоящее время рассматривается как один из общих механизмов повреждения клеточных мембран.

В олигоурический период содержание МДА составило $6,92 \pm 0,99$ мкмоль/л, что было выше контрольной величины ($3,47 \pm 0,21$ мкмоль/л) в 2 раза. К периоду

клинического выздоровления в контрольной группе изучаемый показатель снижался до $5,89 \pm 0,47$ мкмоль/л, но оставался выше величины доноров в 1,7 раза. В основной группе содержание МДА к периоду клинического выздоровления снизилось до нормы, составляя $3,14 \pm 0,56$ мкмоль/л.

Активность каталазы эритроцитов в первые дни от начала заболевания снижалась относительно группы контроля ($3,78 \pm 0,09$ мккат/л) в 1,4 раза ($2,67 \pm 0,21$ мккат/л), на фоне проводимой базисной терапии активность фермента возрастала на 8,2 % ($2,89 \pm 0,19$ мккат/л) по сравнению с олигоурическим периодом, оставаясь, однако, в 1,3 раза ниже нормы. В основной группе активность каталазы повысилась до $5,55 \pm 0,05$ мккат/л, что в 1,5 раза превысило нормальный показатель. Активность каталазы плазмы крови в олигоурический период снижалась по сравнению с показателями группы доноров ($5,1 \pm 0,10$ мккат/л) в 1,9 раза, составляя $2,67 \pm 0,06$ мккат/л, к периоду реконвалесценции активность фермента увеличивалась на 10,49 %, не достигая контрольных значений. В основной группе к периоду клинического выздоровления сохранялся дефицит данного фермента: активность каталазы составляла $2,59 \pm 0,19$ мккат/л, что было в 2 раза меньше нормальных показателей (табл. 2).

Таблица 2

**Состояние процессов свободно-радикального окисления при ГЛПС
в условиях различных видов терапии**

Показатели	Дни заболевания и виды терапии	M±m	P _{доноры}	P _{контрольная группа}
МДА, мкмоль/л	5–8 день болезни	$6,92 \pm 0,99$	<0,001	>0,05
	Контрольная группа	$5,89 \pm 0,47$	<0,01	–
	Основная группа	$3,99 \pm 0,37$	>0,05	<0,01
	Группа доноров	$3,47 \pm 0,21$		
Каталаза эритроцитов, мккат/л	5–8 день болезни	$2,67 \pm 0,21$	<0,001	>0,05
	Контрольная группа	$2,89 \pm 0,19$	<0,001	–
	Основная группа	$5,55 \pm 0,03$	<0,001	<0,001
	Группа доноров	$3,78 \pm 0,09$		

Каталаза плазмы, мккат/л	5–8 день болезни	2,67±0,06	<0,001	<0,05
	Контрольная группа	2,95±0,13	<0,001	–
	Основная группа	2,59±0,19	<0,001	<0,05
	Группа доноров	5,10±0,10		

При анализе функционирования антиоксидантной системы отмечался дефицит АОЗ в олигоурический и период ранней реконвалесценции, который сохранялся в контрольной группе и к периоду клинического выздоровления. В основной группе к моменту выписки пациентов с ГЛПС из стационара происходило восстановление активности ката-лазы в эритроцитах обследованных нами

больных.

В связи с широким распространением ГЛПС на территории ПФО, преимущественным поражением трудоспособного мужского населения со значительными сроками временной нетрудоспособности данный зооноз занимает особое место среди природно-очаговых заболеваний. Оценить эффективность терапии заболевания можно по уровню МСМ, малонового диальдегида, активности каталазы плазмы и эритроцитов.

Общепризнанно значение МСМ как универсального критерия синдрома ЭИ. Концентрация среднемолекулярных пептидов в крови зависит от скорости образования и функциональной активности почек. В нашем исследовании было выявлено увеличение в кро-ви МСМ ($\lambda=254$ и 280 нм) в 1,7 и 1,8 раза в олигоурический период болезни и в 1,4 раза

в период ранней реконвалесценции в контрольной группе. В своих исследованиях Р.З. Асеинова (2000) и Е.Г. Аршинцева (2006) описали сходные тенденции: авторы отмечали повышение уровня МСМ в 2,2–4,5 раза и отсутствие нормализации показателей к периоду ранней реконвалесценции на фоне общепризнанной лекарственной терапии. В основной группе к периоду клинического выздоровления наблюдалась нормализация данных параметров.

В настоящее время одним из механизмов

повреждения клеточных мембран рассматривается развитие оксидантного стресса, возникающего вследствие резкого усиления окислительных процессов при недостаточности системы антиоксидантной защиты. Интенсивность течения перекисного окисления липидов можно оценить по уровню МДА. Полученные нами данные свидетельствуют о повышении уровня МДА в 2,0–1,7 раза на протяжении всего периода наблюдений за больными в контрольной группе, что может говорить об активном течении перекисных процессов. Эти результаты согласуются с данными других авторов [2; 11 и др.]. В основной группе к периоду ранней реконвалесценции отмечалось восстановление уровня промежуточного продукта перекисации до донорских показателей.

Активации перекисного окисления липидов противостоит система антиоксидантной защиты. Результаты нашего исследования свидетельствуют об угнетении антиперекисных процессов в плазме крови в контрольной и в основной группах, в эритроцитах – в контрольной группе. Противоречивый данные представлены в работах других авторов [1; 13].

Выводы

1. Результаты исследования свидетельствуют о повышении уровня малонового диальдегида в 2,0–1,7 раза, молекул средней массы – в 1,7–1,4 раза, снижении активности каталазы в эритроцитах в 1,4–1,3 раза, в плазме – в 1,9–1,7 раза в контрольной группе в олигоурическом и реконвалесцентном периодах болезни, что отражает активное течение процессов эндогенной интоксикации в крови больных среднетяжелой формой ГЛПС на фоне традиционной терапии.

2. Применение «Ферровира» в комплексной терапии ГЛПС приводило к

нормализации уровня малонового диальдегида, среднемолекулярных пептидов, восстановлению активности каталазы в эритроцитах пациентов, что свидетельствует об эффективности применения препарата.

1. *Авзалетдинова, А.Р.* Эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в г. Уфа / А.Р. Авзалетдинова

// Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики : матер. Всеросс. науч.-практ. конф. – 2006. – С. 157–159.

2. Активность прооксидантной и антиоксидантной систем у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Д.Х. Хунафина [и др.] // VII Росс. съезд инфекционистов : сб. тезисов. – Н. Новгород, 2006. – С. 195.

3. *Аршинцева, Е.Г.* Патолофизиологическое обоснование применения дерината в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2006. – 17 с.

4. *Асеинова, Р.З.* Изменение иммунологических и биохимических реакций при ГЛ ПС, возможности их коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2000. – 20 с.

5. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Удмурдской Республике. История изучения, эпидемиология и профилактика / Н.А. Заб-родин [и др.] // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики : матер. Всеросс. науч.-практ. конф. – Уфа, 2006. – С. 33–39.

6. Интегральная оценка эндогенной

интоксикации и ее коррекция гипохлоритом натрия при воспалительных заболеваниях органов малого таза / С.Б. Матвеев [и др.] // Клин. лаб. диагн. – 2006. – № 7. – С. 11–13.

7. *Карякина, Е.В.* Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е.В. Карякина, С.В. Белова // Клин. лаб. диагн. – 2004. – №3. – С. 3–8.

8. Метод определения каталазной активности / М.А. Королюк [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16–19.

9. *Николайчик, В.В.* Способ определения средних молекул / В.В. Николайчик // Лаб. дело. – 1991. – №10. – С. 13–18.

10. Носик, Д.Н. Ферровир: опыт применения в экспериментальной и лечебной практике / Д.Н. Носик, Э.Н. Каплина. – М. : Научная книга, 2005. – 79 с.

11. Патогенетическое значение процессов свободнорадикального окисления биомембран при некоторых инфекционных заболеваниях / В.И. Кузнецов [и др.] // Узловые вопросы борьбы с инфекцией : матер. конф. – СПб., 2004. – С. 138.

12. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / С.Г. Конюхова [и др.] // Лаб. дело. – 1989. – №9. – С. 40–46.

13. *Рошупкин, В.И.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом : учебно-методическое пособие для субординаторов, интернов, слушателей ФПК / В.И. Рошупкин, А.А. Суздальцев. – Самара : СГМУ, 1995. – 48 с.

14. *Чумаков, М.Э.* Эколого-эпидемиологическая характеристика природных очагов в республике Мордовия / М.Э. Чумаков // Казанский мед. журнал. – 2003. – Т. 84. – №5. – С. 388–392.

NEW APPROACHES TO TREATMENT HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

L.M. Kiseleva, Y.P. Gruzintseva

Ulyanovsk State University

The purpose of the work was to study the parameters of endogenous intoxication in the medium-heavy during hemorrhagic fever with renal syndrome in different types of therapy. All patients were divided into 2 groups: control group (n=35) received conventional therapy widely accepted. In the scheme of main group patients (n=10) additionally used the «Ferrovir». The survey was conducted in the period oligourii and early convalescence. As a result of the identified increase in malondialdehyde in at 2.0–1.7 times the average molecular weight of 1.7–1.4 times, lower catalase activity in red blood cells in the 1.4–1.3 times the plasma 1.9–1.7 in the

control group throughout the period of observation of patients, reflecting the active course of the processes of endogenous intoxication. The use of «Ferrovir» in the treatment of HFRS resulted in normalization of the level of malondialdehyde, medium-molecular peptides, restoration of catalase activity in erythrocytes of patients, indicating that effective correction of the processes of endogenous intoxication.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, the parameters of endogenous intoxication, «Ferrovir».