

*Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х.*

## **Оптимизация диагностики дисфункции кардиореспираторной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом**

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, г.Уфа

*Mukhetdinova G.A., Fazlyeva R.M., Khunafina D.Kh.*

### **Optimization of diagnostic of cardiorespiratory system dysfunction in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome**

#### **Резюме**

Проведено исследование современных лабораторных тестов с целью определения возможности их использования для оценки дисфункции кардиореспираторной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС). Установлено, что поражение легких при данном заболевании сопровождается повышением содержания альвеомуцина в сыворотке крови. Повышение концентрации NT-proBNP не только отражает нарушение функции почек, но и способно оказывать патофизиологическое влияние на состояние гемодинамики при ГЛПС.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, кардиореспираторная система, альвеомуцин, NT-proBNP

#### **Summary**

A study of modern laboratory tests to determine the feasibility of their use for assessing the cardiorespiratory system dysfunction in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). It is established that the lung damage in this disease was associated with increased of alveomutsin in serum. Increasing concentrations of NT-proBNP reflects not only renal failure but also may have the pathophysiological impact on the hemodynamics in HFRS.

**Keywords:** hemorrhagic fever with renal syndrome, cardiorespiratory system, alveomutsin, NT-proBNP

#### **Введение**

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное заболевание, широко распространенное в Евразии, занимающее в России первое место по заболеваемости среди природно-очаговых инфекций. Более 95% случаев заражения ГЛПС в России происходит в европейской части, особенно высокие показатели отмечены в Республике Башкортостан [1, 2].

Ведущими клиническими синдромами, определяющими ближайший и отдаленный прогноз заболевания, являются поражение почек и геморрагический синдром. Вместе с тем, имеются достоверные сведения о полиорганном характере патологических процессов при ГЛПС, в том числе немногочисленные данные, свидетельствующие о поражении сердечно-сосудистой и дыхательной систем [3, 4, 5, 6]. Проведение различных манипуляций, транспортировка больного – нередкая причина неблагоприятных исходов при ГЛПС. Строгий постельный режим в начальном и олигоурическом периодах заболевания [7, 8] ограничивает применение инструментальных методов диагностики, в связи с чем особую актуальность приобретает использование новых методов оценки пора-

жения органов и систем с применением сывороточных биомаркеров.

**Цель исследования** – определить возможность применения современных лабораторных тестов (сывороточного альвеомуцина, мозгового натрийуретического пептида) для оценки дисфункции кардиореспираторной системы у больных ГЛПС.

#### **Материалы и методы**

Проведено проспективное исследование 96 больных с диагнозом ГЛПС. Критерии включения в основную группу: подтвержденный серологическими исследованиями диагноз ГЛПС, серотип Пуумала; возраст пациентов от 18 до 60 лет; информированное согласие пациента на участие в исследовании. В исследование не включали больных с хроническими заболеваниями органов дыхания и почек, хронической левожелудочковой сердечной недостаточностью. В соответствии с классификацией по форме заболевания [8] пациенты (74 мужчины и 22 женщины, средний возраст 36,1±3,7 лет) распределились следующим образом: 1 группа (n=24) – больные ГЛПС легкой формы, 2 группа (n=47) – больные ГЛПС средне-

тяжелой формой заболевания, 3 группа (n=25) – больные ГЛПС с тяжелой формой заболевания. В зависимости от наличия клинко-рентгенологических признаков поражения легких в начальном периоде заболевания 2 группу разделили на 2 подгруппы: 2а группа (n=24) – больные ГЛПС без признаков поражения легких; 2б группа (n=23) – больные ГЛПС с признаками поражения легких.

Контролем послужили 25 практически здоровых лиц при отсутствии ГЛПС в анамнезе, сопоставимые по возрасту и полу с больными основными групп.

Наряду с общеклиническим обследованием, включавшим выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии, проводились эхокардиография (ЭхоКГ) и определение сатурации кислорода (SaO<sub>2</sub>). У всех больных в сыворотке крови в начальном, олигоурическом и полиурическом периодах методом иммуноферментного анализа определялись показатели NT-проBNP при помощи тест-системы фирмы BIOMEDICA (Австрия) и альвеоумина (АМ) с использованием реагентов фирмы «Хема-Медика» (Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики, дисперсионного анализа. При сравнении количественных величин в группах использовали критерий Стьюдента (t) с поправкой Бонферрони (для множественных сравнений). При сравнении качественных признаков пользовались критерием хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Для анализа зависимостей проводили расчет коэффициента линейной корреляции Пирсона (r) с оценкой достоверности связи. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Исследование альвеоумина у больных ГЛПС при поступлении показало (таблица 1), что средние значения показателей альвеоумина уже в начальном периоде в группе больных ГЛПС среднетяжелой формы с поражением легких выше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ), группе больных ГЛПС легкой формы ( $p = 0,001$ ), а также в подгруппе больных среднетяжелой формы, но без признаков поражения легких ( $p = 0,015$ ).

Изменения выявлены и у больных ГЛПС с тяжелой формой заболевания в начальном периоде: несмотря на то, что средние значения альвеоумина были несколько ниже, чем во 2б группе, они статистически значимо превышали средние величины изучаемого показателя в контрольной ( $p < 0,001$ ), в 1-й ( $p < 0,001$ ) и во 2а ( $p < 0,001$ ) группах. При сравнительном изучении уровня сывороточного альвеоумина у больных ГЛПС среднетяжелой формой в начальном периоде в зависимости от наличия (2б группа) или отсутствия (2а группа) клинко-рентгенологических признаков поражения легких выявлено, что уровень альвеоумина более 45,0 Ед/мл наблюдался у 63,2% лиц из 2б группы и у 20% из 2а группы, различия статистически значимы ( $\chi^2 = 6,758$ ;  $p = 0,009$ ).

Изучены корреляционные связи между показателями альвеоумина и насыщением артериальной крови кислородом (сатурация кислорода, SaO<sub>2</sub>) в начальном периоде заболевания внутри каждой из групп. Выявлена обратная зависимость средней силы между изучаемыми параметрами при среднетяжелой форме ГЛПС как во 2а ( $r = -0,51$ ;  $p = 0,02$ ), так и во 2б ( $r = -0,64$ ;  $p = 0,017$ ) группах. В группах больных с легкой и тяжелой формой заболевания связь была слабой и недостоверной ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,456$  и  $r = -0,37$ ;  $p = 0,179$ , соответственно). Была изучена зависимость показателей альвеоумина от периода заболевания внутри каждой из групп (рис.1).

Таблица 1. Показатели альвеоумина в группах больных ГЛПС в начальном периоде (M±m, Ед/мл)

Контрольная (n=25)	1 (n=24)	2а (n=24)	2б (n=23)	3 (n=25)
30,15±1,75	32,67±2,05	36,05±2,07	50,52±4,04*	45,75±3,99*

Примечание: различия достоверны ( $p < 0,05$ ) с контрольной группой

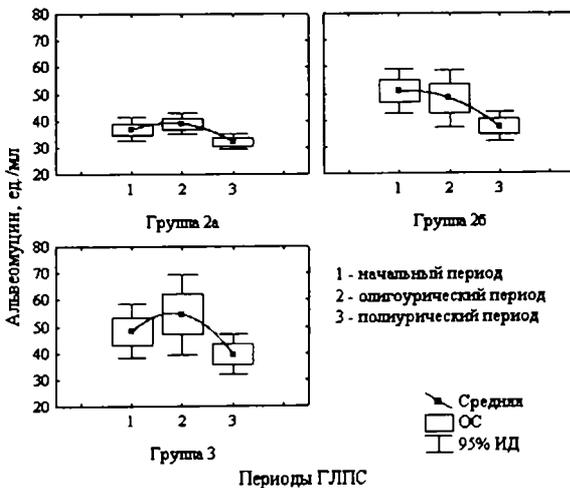


Рис. 1. Зависимость альвеоумина от периода заболевания в группах больных ГЛПС

Таблица 2. Показатели концентрации NT-proBNP в сыворотке крови больных ГЛПС в фмоль/мл (M±m)

Период \ Форма	Легкая (n=24)	Среднетяжелая (n=47)	Тяжелая (n=25)
Начальный	14,53±2,94	96,73± 12,56**	78,08±8,02**
Олигоурический	21,97±6,95	135,7±19,65**	155,8±21,73**
Полиурический	21,69±7,24	78,82±10,71**	111,1±17,79**
Контроль		6,47±1,09	

Примечание. Различия статистически значимы: \* - по сравнению с контрольной группой; \*\* - в сравнении с группой больных легкой формой ГЛПС.

У больных тяжелой формой ГЛПС (3 группа) имеется тенденция к возрастанию альвеомуцина в олигоурическом периоде в сравнении с начальным, в то время как во 26 группе наблюдается обратная тенденция. Однако различия статистически незначимы. Средние значения альвеомуцина во всех группах закономерно снижаются и приближаются к контрольным в полиурическом периоде заболевания.

АМ продуцируется альвеолоцитами 2-го типа и в норме секретируется в бронхоальвеолярный секрет. Повышение его концентрации в сыворотке крови отмечено у больных с интерстициальными заболеваниями легких. Для обнаружения повышенного содержания муцинов в сыворотке крови необходимо выполнение двух условий: повышение их продукции *in situ* и их проникновение в кровотоки через альвеолокапиллярную мембрану [9]. Обладая высокой чувствительностью, данный биологический маркер у больных ГЛПС отражает, на наш взгляд, повышение сосудистой проницаемости (ведущий патогенетический механизм при данном заболевании) в легких.

Результаты исследования концентрации NT-proBNP у больных ГЛПС в зависимости от формы и периода заболевания представлены в таблице 2.

Из полученных данных следует, что при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС наблюдается статистически значимое повышение концентрации NT-proBNP во все периоды в сравнении как с контрольной группой, так и с группой больных легкой формы. Однако различия между группами среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС недостоверны. Следует отметить повышение концентрации изучаемого показателя в олигоурический период в сравнении с начальным периодом, а затем его снижение в полиурическом периоде. Несмотря на имеющиеся тенденции, статистически значимые различия по периодам отмечены только в группе больных тяжелой формой ГЛПС. Полученные результаты, вероятно, объясняются тем, что основной путь выведения NT-proBNP – почки, функция которых существенно страдает при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС.

При исследовании корреляции между показателями NT-proBNP и систолическим артериальным давлением (АДс) выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы у больных среднетяжелой формой ГЛПС в начальном ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ) и олигоурическом ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ) периодах, а также у больных тяжелой формой в начальном периоде ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,05$ ). Учитывая физиологическое предназначение натрийуретических пептидов в регуляции АД, можно предположить о патогенетической

роли повышенного уровня NT-proBNP в развитии гипотензии при ГЛПС.

При изучении корреляции между показателями NT-proBNP и ЧСС была обнаружена положительная корреляционная связь средней силы в начальный период у больных среднетяжелой ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ) и тяжелой ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ) формами заболевания. Отсутствие статистически значимой зависимости в олигоурическом периоде, вероятно, объясняется тем, что в этот период характерным симптомом заболевания является брадикардия.

В настоящее время концентрация натрийуретических пептидов может быть использована и для диагностики легочной гипертензии [10]. Проведенное нами обследование больных среднетяжелой формой ГЛПС в зависимости от наличия клинико-рентгенологических признаков поражения легких показало, что в подгруппе больных с поражением легких (26) уровень NT-proBNP во все периоды заболевания был достоверно выше, чем у больных той же формы ГЛПС, но без поражения легких (2а).

При изучении зависимости содержания NT-proBNP от систолического давления в легочной артерии (СДЛА) была выявлена сильная положительная корреляционная связь между показателями как в подгруппе 2а в начальном ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,05$ ) и полиурическом ( $r = 0,89$ ;  $p < 0,05$ ) периодах, так и в подгруппе 2б ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,05$ ). Данный факт, по нашему мнению, является еще одним свидетельством возможности использования определения концентрации NT-proBNP для диагностики легочной гипертензии.

## Введение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что содержание сывороточного альвеомуцина у больных ГЛПС зависит от формы и периода заболевания. Вовлечение легких при ГЛПС сопровождается повышенным содержанием альвеомуцина, уровень которого коррелирует с уровнем сатурации кислорода. Следовательно, определение сывороточного АМ у больных ГЛПС способствует ранней диагностике поражения легких и развития дыхательной недостаточности у данных больных. Повышение концентрации NT-proBNP, преимущественно при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС, по-нашему мнению, является, с одной стороны отражением нарушения функции почек, но, с другой стороны, способно оказывать патофизиологическое влияние на состояние гемодинамики при данном заболевании. У больных ГЛПС с поражением легких повышенный уровень NT-proBNP можно использовать как дополнительный неинвазивный метод диагностики легочной гипертензии. ■

*Мухетдинова Г.А. – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздравоохранения России, г.Уфа; Фазлыева Р.М. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздравоохранения России, г.Уфа; Хунафина Д.Х. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздравоохранения России, г.Уфа; Автор, ответственный за переписку - Мухетдинова Гузель Ахметовна, 450005, г.Уфа, ул.Революционная 78-153; 89272337109, gmukhetdinova@yandex.ru*

## Литература:

1. Магазов Р.Ш., редактор. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. Уфа: Гилем; 2006.
2. Онищенко Г.Г., Ткаченко Е.А. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Российской Федерации. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. Уфа; 2006. 4-14.
3. Ибрагимова Л.А. Особенности гемодинамики и реологии крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис.... д-ра мед. наук. Уфа; 2003.
4. Пименов Л.Т., Дударев М.В., Эшмаков С.В. Клинико-функциональная характеристика состояния сердца при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Клиническая медицина. 2002;10:28-31.
5. Clement J., G. van der Groen, Lameire et al. Acute non-cardiogenic pulmonary edema in a 2003 French Puumala virus case: cautions and corrections. Clin. Nephrol. 2004; 61(5): 364-5.
6. Launay D., Thomas Ch., Fleury D. et al. Pulmonary-renal syndrome due to hemorrhagic fever with renal syndrome: an unusual manifestation of Puumala virus infection in France. Clin. Nephrol. 2003; 59(4): 297-300.
7. Морозов В.Г., Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (эпидемиология, клиника. Специфическая лабораторная диагностика. Лечение. Реабилитация. Профилактика): учебно-методическое пособие. Москва; 2010.
8. Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. В: Мухин Н.А. (ред.) Нефрология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 548-561.
9. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н. и др. Гликозилированный муцин-антиген ZEG5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. Тер. архив. 1998; 72(3): 22-7.
10. Мухин Н.А., Фомин В.В., Попова Е.Н. и др. Клиническое значение определения плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида при интерстициальных болезнях легких с легочной гипертензией. Тер. архив. 2009; 3:47-51.