

Государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
Башкирский государственный медицинский университет
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АГЗАМОВА РЕЗИДА ФАНАВИЕВНА

**ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
У ДЕТЕЙ С ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

Специальность 14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
З.М. Еникеева

Уфа – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	9
1. 1. Вопросы эпидемиологии, клинического течения, осложнений геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС).....	9
1. 2. Острое повреждение почек (ОПП) при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.....	15
ГЛАВА II. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	25
2. 1. Пациенты исследования.....	25
2. 2. Методы исследования.....	29
ГЛАВА III. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В НЕФРОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ЗА 11-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД	33
ГЛАВА IV. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ГЛПС: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В РАЗЛИЧНЫЕ СТАДИИ. ОСЛОЖНЕНИЯ	44
4.1. Клинико-лабораторные проявления ОПП у больных ГЛПС в олигоанурическом периоде.....	47
4. 2. Состояние свертывания крови у детей с ГЛПС.....	64
4. 3. Клинико-лабораторные проявления ОПП у детей с ГЛПС в период полиурии.....	72
ГЛАВА V. ИСХОДЫ ГЛПС У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СТАДИЕЙ ОПП	78

ГЛАВА VI. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	95
ВЫВОДЫ.....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АВР – активированное время рекальцификации

АКИН – (acute kidney injury network) – острое повреждение почек

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ГН – гломерулонефрит

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИТШ – инфекционно-токсический шок

KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек

МРТ – магнитно-резонансная томография

МФА – метод флюоресцирующих антител

ОГН – острый гломерулонефрит

ОПП – острое повреждение почек

ОПН – острая почечная недостаточность

RIFLE – (risk, injury, failure, lost, end stage renal disease) – риск, повреждение, недостаточность, потеря функции почек, терминальная почечная недостаточность

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное заболевание зоонозной природы, распространенное в различных регионах земного шара. Республика Башкортостан относится к одному из наиболее активных эндемических очагов инфекции, занимая в России первое место по заболеваемости ГЛПС (Загидуллин И.М. и соавт., 2010). Ежегодно в Башкирии заболевают до 2500 человек, среди которых 36 % составляют дети (Авзалетдинова А.Р., 2006).

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в настоящее время остается актуальной проблемой не только из-за ее широкой распространенности, но также в связи с развитием осложнений, влияющих на исход болезни и нередко угрожающих жизни больного. Ведущий синдром госпитального периода ГЛПС у взрослых больных – острая почечная недостаточность – рассматривается как фактор риска формирования хронической болезни почек (Шутов А.А., 2004; Фазлыева Р.М., 2008, Кузнецова Л.В., 2012).

Пименов Л.Т. и соавт. (2009) установили формирование хронической болезни почек у 10 % взрослых больных, перенесших ГЛПС.

Течение ГЛПС отличается возникновением значительных эпидемических вспышек, тяжестью клинических проявлений, характеризуется системным поражением мелких сосудов, геморрагическим синдромом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек в виде интерстициального нефрита с острой почечной недостаточностью (Ткаченко Е.А., 2006).

По мнению Г.М. Галлиевой и З.М. Еникеевой (2009), острая почечная недостаточность является одним из тяжелых осложнений ГЛПС у детей. По предложению международной группы экспертов АКIN в настоящее время название «острая почечная недостаточность» заменено термином «острое по-

вреждение почек – ОПП», предложена классификация, позволяющая установить стадийность ОПП в зависимости от степени повреждения функции почек – так называемая RIFLE-классификация, по первым буквам английских названий стадий (Mehta RL, et al, 2007, Hoste EA, et al, 2006, Смирнов А.В. и соавт., 2009). Классификация хорошо зарекомендовала себя для прогнозирования развития ОПП и его исходов у пациентов, находящихся в критических состояниях (Смирнов А. В. и соавт.,2009, Barrantes F., 2008, Bagshaw A. W., 2008). Модификация классификации для детей предложена в 2007 году – pRIFLE (Аксан - Arican A, et al, 2007). Особенности повреждения почек у детей с ГЛПС в соответствии с критериями AKIN не изучались, не выяснен характер повреждения других органов и систем при остром повреждении почек. Сохраняются трудности дифференциальной диагностики ОПП при геморрагической лихорадке с почечным синдромом и при остром постинфекционном гломерулонефрите. Кроме того, не установлены факторы риска неблагоприятного исхода ГЛПС, в том числе с развитием хронической болезни почек (ХБП). Также недостаточно разработаны мероприятия по реабилитации детей, перенесших ГЛПС, профилактике прогрессирования патологии почек.

Цель исследования:

Оценить выраженность клинико-лабораторных проявлений острого повреждения почек у детей с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, разработать критерии прогнозирования исходов болезни.

Задачи исследования:

1. Провести анализ структуры ГЛПС, осложненной острым повреждением почек у детей, госпитализированных в нефрологическое отделение за 11-летний период.
2. Оценить выраженность клинико-лабораторных показателей у детей с ГЛПС в зависимости от периода и стадии острого повреждения почек в соответствии с классификацией AKIN.

3. Изучить исходы острого повреждения почек у детей с ГЛПС по данным катамнестического наблюдения, обосновать методы реабилитации детей-реконвалесцентов.
4. Разработать критерии прогнозирования прогрессирования патологии почек у детей, перенесших ГЛПС, осложненную острым повреждением почек.

Научная новизна исследования:

Впервые в России у детей с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом для оценки острого повреждения почек применены критерии AKIN. Установлены особенности острого повреждения почек у детей с ГЛПС, отличающиеся от острого повреждения почек при постинфекционном гломерулонефрите (острый нефритический синдром) более быстрым нарастанием уровня креатинина сыворотки крови, сопровождающимся общеинтоксикационным синдромом, экстраренальными нарушениями; более длительным периодом полиурии с нарушением концентрационной функции почек. Доказана связь выраженности клинико-лабораторных проявлений ГЛПС со стадией ОПП. Обнаружено влияние степени тяжести ОПП на исход ГЛПС. Определены летальность, ее причины и частота формирования хронической болезни почек у детей с ГЛПС. Впервые при анализе большого клинического материала установлены причины неблагоприятного исхода острого повреждения почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом у детей в олигоанурическом периоде и развития хронической болезни почек в отдаленном периоде после перенесенного заболевания.

Практическая значимость:

Разработан комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий для детей, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, осложненную острым повреждением почек. Разработан алгоритм для ранней диагностики риска прогрессирования патологии почек у детей, перенесших ГЛПС,

осложненную острым повреждением почек. Установлено число детей, ежегодно госпитализируемых по поводу ГЛПС в специализированное нефрологическое отделение, что в определенной мере отражает заболеваемость геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Республике Башкортостан, в том числе в разных районах. Эти сведения могут быть использованы как при планировании диализных мест, так и являются основанием для санитарно-эпидемиологических мероприятий.

Апробация и внедрение результатов исследования:

Критерии AKIN в модификации классификационной схемы RIFLE для оценки степени острого повреждения почек при ГЛПС у детей внедрены в нефрологическом и урологическом отделениях Республиканской детской клинической больницы (РДКБ) г. Уфы Республики Башкортостан. Результаты проведенного исследования, методы реабилитации и диспансеризации детей, перенесших острое повреждение почек при ГЛПС, используются в повседневной практике РДКБ. Теоретические положения и практические рекомендации, изложенные в диссертации, применяются в процессе обучения студентов на кафедре госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты исследования и основные положения работы доложены на научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии» (Оренбург, 2010), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии», посвященной 100-летию муниципального учреждения инфекционной клинической больницы № 4 городского округа г. Уфы Республики Башкортостан (Уфа, 2010), на XI Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии» (Уфа, 2012) и на IX Российской конференции с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе» (Казань, 2012).

ГЛАВА I. ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1. 1. Вопросы эпидемиологии, клинического течения, осложнений геморрагической лихорадки с почечным синдромом

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное заболевание зоонозной природы, распространенное на территории Евразийского континента, в том числе и в Республике Башкортостан. ГЛПС характеризуется системным поражением мелких сосудов, геморрагическим синдромом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности) [14, 21, 36, 104, 156].

По мнению А.А. Казихинурова [94] с соавт., ГЛПС является серьезной проблемой здравоохранения в связи с тяжестью течения болезни, высоким уровнем заболеваемости населения и широким распространением природных очагов.

Имеются сообщения Г.Г. Онищенко [79] о распространенности ГЛПС в различных территориях земного шара: на первом месте Китай, где ежегодно регистрируется приблизительно 50000 случаев (90 % от общей заболеваемости ГЛПС в мире), на втором месте Россия – 5-6 тысяч случаев ежегодно, далее Корея (1-2 тысячи), Финляндия и Швеция (500-1000 случаев).

В Российской Федерации ГЛПС занимает ведущее место среди зоонозных вирусных инфекций и одно из первых мест среди всех природно-очаговых болезней человека [79].

На территории России эпидемически активные очаги ГЛПС расположены в основном в умеренных широтах Европейской части и на Дальнем Восто-

ке. Особенно высокие показатели заболеваемости ГЛПС отмечены в Республике Башкортостан и Удмуртской Республике: 68,5 и 56,1 на 100 тысяч населения соответственно [17,79].

В работе Н.А. Забродина и соавт. [17] указано, что заболеваемость ГЛПС в Удмуртской Республике значительно превышает уровень по Российской Федерации (в 5-20 раз) и по Приволжскому Федеральному округу (в 1,5-5 раз).

Республика Башкортостан относится к одному из наиболее активных эндемических очагов инфекции, занимает первое место по заболеваемости ГЛПС в России (около 60 % больных ГЛПС по Российской Федерации) [74].

Ежегодно в Республике Башкортостан заболевают в среднем до 2500 человек, среди которых 36 % составляют дети [2].

Однако, по мнению Н.А. Забродина с соавт. [17], наиболее поражаемый геморрагической лихорадкой с почечным синдромом является возраст 30-49 лет. Дети в возрасте до 14 лет в эпидемиологическом процессе вовлекаются неактивно и на их долю приходится 4,1 % от общего числа заболевших.

Течение ГЛПС отличается возникновением значительных эпидемических вспышек, тяжестью клинического течения с опасными для жизни осложнениями, связанными с почечной патологией, как инфекционно-токсический шок, геморрагический синдром [79].

Проблема геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) сохраняет актуальность и в настоящее время, в том числе в Республике Башкортостан, в связи с высокой заболеваемостью, отсутствием эффективной терапии, нарастанием числа тяжелых форм течения заболевания, осложнений и длительных резидуальных проявлений [88, 96].

По результатам исследований А.Н. Мурашкиной [23] заражение происходит воздушно-пылевым путем преимущественно в бытовых условиях (до 93,1%), а заболеваемость сельского населения в 14,3 раза превышает заболеваемость городского населения. Однако ряд исследователей отмечает увеличе-

ние заболеваемости ГЛПС среди лиц, проживающих в городах, что связано с активным выездом на природу.

В работе Е.О. Утенкова [106] представлены результаты изучения клинико – эпидемиологических особенностей и исходов ГЛПС в различных возрастных группах. В социальной структуре заболевших, по данным автора, преобладали неработающие лица.

Основным источником заражения человека в очагах ГЛПС служат рыжие полевки, инфицированные хантавирусом серотипа Пуумала, и полевые мышки, инфицированные хантавирусом серотипа Добрава. При этом среди инфицированных зверьков рыжая полевка составляет 96%, т.е. служит фактически единственным резервуаром вируса. Годовые колебания численности рыжей полевки и заболеваемости ГЛПС обычно совпадают. Большие вспышки, которые во многом определяют общий уровень заболеваемости, повторяются каждые 2 – 4 (чаще через 3) года. Они приходятся, как правило, на годы пиков численности полевок, которым предшествует подснежное размножение зверьков. Способность размножаться зимой и ранней весной при благоприятных условиях (климатических, кормовых, демографических) – отличительная черта популяций рыжей полевки в оптимуме ареала. Именно при раннем (подснежном) размножении рыжих полевок происходят подъемы эпизоотической активности [79].

Основным носителем вируса ГЛПС хотя и считается рыжая европейская полевка, но при миграции грызунов осенью в дома и на предприятия, расположенные около леса, не исключается инфицирование других видов домашних грызунов, что приводит к заражению в бытовых условиях в поздний осенний и зимний периоды [17].

К характерным признакам ГЛПС относятся: системное поражение мелких сосудов, геморрагический синдром, гемодинамические расстройства и своеобразное поражение почек. Переносчиком хантавирусов являются различ-

ные виды мелких грызунов. Эпидемиологическими наблюдениями установлено, что хантавирусы передаются людям в процессе вдыхания частиц пыли и аэрозолей, содержащих остатки мочи, фекалий и слюны, выделенных инфицированными животными [19,25,101,104].

Ряд работ посвящен выяснению патогенеза поражения почек при ГЛПС. По данным Д.А. Валишина и соавт. [45], патогенез ГЛПС представляет собой многофакторный процесс, течение которого определяется сочетанием патологического процесса повреждения ткани и клеток, вызванного вирусом, иммунопатологической реакцией и формированием противовирусного иммунитета. Р.М. Фазлыева [107] и Б.Ш. Янбаев [123] характеризуют состояние иммунной системы взрослых больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом как временный иммунодефицит по клеточному типу. В.Б. Мальханов и соавт. [62] выявили снижение уровня иммуноглобулинов (Ig) А и М в крови и количества Т-лимфоцитов, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у пациентов с ГЛПС в острой стадии, однако уровень IgG и В-лимфоцитов в крови оставался нормальным. Валишин Д.А. и соавт. [9] обнаружили изменения, типичные для острой фазы вирусной инфекции (естественные киллеры и цитотоксические лимфоциты), при исследовании субпопуляционной структуры лимфоцитов периферической крови у пациентов ГЛПС.

В соответствии с фазами развития поражения почек клиническая картина ОПН при ГЛПС имеет четко выраженную этапность. В 1-й фазе развития морфологических изменений в почках клиника заболевания характеризуется в основном общетоксической симптоматикой. При развитии 2-й и 3-й фаз морфологических изменений в почках в клинической картине ведущим синдромом становится ОПН. Кроме того, прогрессирующий отек и кровоизлияния иногда приводят к разрыву почек. Разрывы почки локализуются в коре, имеют размеры

до 7-8 см с образованием подкапсульных гематом, а при разрыве капсулы – обширные кровоизлияния в паранефральную клетчатку [45].

Эндотелий сосудов является динамичным гетерогенным диссеминированным органом, выполняющим секреторную, синтетическую, метаболическую и иммунную функцию. Он повреждается в первую очередь в самые ранние сроки при многих заболеваниях, в том числе и при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, возбудитель которой – хантавирус – обладает выраженным тропизмом именно к клеткам внутренней выстилки сосудов [21, 64, 66, 84, 107].

Установлено, что у больных с ГЛПС происходят достоверные изменения концентрации как промежуточных, так и конечных продуктов пероксидации. Повышение активности перекисного окисления липидов в организме больных с ГЛПС, вполне вероятно, является одним из патогенетических звеньев развития заболевания [66].

До настоящего времени полностью не выяснены причины тяжелого течения ГЛПС с развитием осложнений у детей. Не определена роль состояния иммунной системы в клинических проявлениях ГЛПС и развитии осложнений. Т.А. Хабелова с соавт. [81] отводят важную роль в патогенезе ГЛПС иммунологическим механизмам, не исключают влияние генетических факторов на повышенную восприимчивость организма к различным заболеваниям, в том числе и инфекционной природы.

Повреждение почечной ткани реактогенными субстанциями кислорода и перекисями азота E.N. Wardle [195] рассматривает в качестве одного из ведущих механизмов прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и которое в том числе играет существенную роль в развитии большинства патогенетических вариантов острого почечного повреждения.

Исследованиями З.М. Еникеевой [32] установлены различия клинико-лабораторных показателей острой почечной недостаточности (ОПН) при ОГН

от их проявлений при ГЛПС и гемолитико – уремическом синдроме. Для их дифференциации автором разработаны диагностические критерии и освещены вопросы эффективности различных методов терапии ОГН с нефритическим синдромом у 230 детей в возрасте 2-14 лет.

О.Г. Мохова с соавт. [50] считают, что печень, легкие являются такими же органами – мишенями для хантавирусов разных серотипов, как и почки. Клинические симптомы поражения печени по данным авторов имелись у 76% детей с максимально выраженной активностью в олигоанурическом и в первую неделю начала полиурического периода. Нарушения пигментного обмена не было выявлено. На основании изучения органоспецифических ферментов печени (гистадаза и уроханиназа) обнаружили развитие синдрома цитолиза у всех детей. Результаты изучения показателей общего белка, альбуминов, фибриногена, ПТИ, гликопротеинов позволили авторам сделать заключение о сохранности белково – синтетической функции печени при ГЛПС.

Ретроспективный анализ 246 взрослых больных ГЛПС проведенный Фазлыевой Р.М. с соавт. [70] показал, что в начальном периоде заболевания сухой кашель наблюдался у 19,11%, одышка у 10,57% и рентгенологически выявлялось усиление легочного рисунка в 35,68%, инфильтрация легочной ткани в 21,11%, плевральный выпот в 4% случаев.

В настоящее время лабораторная диагностика ГЛПС строится на определение нарастания титра Ig G в парных сыворотках больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) или методом флюоресцирующих антител (МФА). В последние годы также разрабатываются иммуноферментные тест-системы для ранней диагностики заболевания на основе определения специфических иммуноглобулинов класса M [2,19,20].

Проведенные морфологические исследования 37 летальных случаев от ГЛПС в Республике Башкортостан показали характерные изменения во всех органах, заключающиеся в поражении эндотелия микроциркуляторного русла. При ГЛПС, в отличие от аутоиммунных васкулитов, поражается не артериаль-

ный, а венозный сектор микроциркуляции. Именно с этим связано, что при ГЛПС основными мишенями являются органы, имеющие развитую микроциркуляцию с преобладанием венозного сектора. К таким органам относятся почки, гипофиз и надпочечники [45]. В основном, по данным ряда авторов [8, 45, 84, 107] больные погибали в начальной и олигоанурической стадии ГЛПС на фоне развития таких осложнений, как инфекционно-токсический шок и геморрагический синдром.

Согласно данным ряда авторов [45, 86, 98, 99] у лиц, погибших от ГЛПС, наблюдается высокая частота поражения гипофиза, также авторы отмечают, что морфологические изменения в гипофизе в виде расширения мелких кровеносных сосудов, особенно капилляров и венул, выраженного отека встречаются только при ГЛПС и являются ее специфической особенностью.

1. 2. Острое повреждение почек (ОПП) при геморрагической лихорадке с почечным синдромом

Острое повреждение почек (ОПП) – это новый термин, принятый в зарубежной медицине, которым обозначается внезапное прекращение или резкое снижение функций почек [126].

В отечественной практике такая патология традиционно обозначается, как острая почечная недостаточность (ОПН). ОПН — комплекс синдромов, характеризующихся быстрым (за несколько часов или дней) и резким (в несколько раз) падением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Такое прекращение или снижение функций почек может происходить как без видимых предшествующих признаков надвигающейся почечной дисфункции, так и при развитии осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями почек (ХЗП) [127, 128].

В настоящее время появилось новое понятие в нефрологии – «острое повреждение почек», которое подразумевает развитие острой почечной недостаточности при уже существующей паренхиматозной патологии почек, или внезапно развившееся у человека, не страдавшего нефропатией [82, 126].

Большинство критериев ОПН основаны на повышении концентраций сывороточного креатинина, включая его повышение на >25% или на >50% над базовым уровнем, или на 50% снижении СКФ. Ясно, что в зависимости от конкретных диагностических значений того или иного критерия ОПН, могут формулироваться и различные клинические решения. Для решения этой проблемы были выработаны два международно-согласованных критерия ОПН (Табл. 1 и 2) [82, 126, 127, 128].

Таблица 1

ОПН согласно критерию *RIFLE* (от англ. Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal failure – Риск, Повреждение, Недостаточность, Утрата, Конечная стадия почечной недостаточности)

Класс	СКФ - критерии	Критерии диуреза
Риск почечного повреждения (Risk of renal injury)	на 0,3мг/дл	< 0,5 мл/кг/ч для > 6 ч
Повреждение почек (Injury to the kidney)	2-кратный базовый уровень	< 0,5 мл/кг/ч для > 12 ч
Недостаточность почечной функции (Failure of kidney function)	3-кратный базовый уровень или повышение на >0,5мг/дл, если креатинин \geq 4мг/дл	Анурия > 12 ч
Утрата функции почек (Loss of kidney function)	Персистирующая ПН > 4 недель	

Терминальная стадия заболевания (End stage disease)	Персистирующая ПН > 3 месяцев	
--	----------------------------------	--

Таблица 2

ОПП согласно критериям AKIN — Acute Kidney Injury Network

Стадия	Критерии, основанные на Scr	Критерии, основанные на объеме мочи
I	Нарастание Scr ^x , больше или равное 26,4 мкмоль/л, или от 150 до 200% (в 1,5-2,0 раза) от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 6 ч
II	Нарастание Scr более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее чем в 3 раза) от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 12 ч
III	Нарастание Scr более чем на 300% (более чем в 3 раза) от базального или Scr, равный или больше 354 мкмоль/л) с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	Менее чем 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

Scr^x – концентрация креатинина в сыворотке крови

Острое почечное повреждение занимает особое место среди разнообразных поражений почек. С одной стороны, оно осложняет течение многих патологических состояний, и, как правило, играет решающую роль в их исходах, а с другой – при правильной терапии может закончиться полным выздоровлением [105].

Острое почечное повреждение (ОПП), согласно критериям AKIN, представляется собой более широкое понятие, чем острая почечная недостаточность. Критерии ОПП (AKIN) позволяют оценить повреждение почек при

ГЛПС, однако у трети больных, согласно критериям AKIN, ОПП не наблюдается, хотя имеются протеинурия и гематурия. Критерии ОПП не позволяют прогнозировать длительность стационарного лечения [120].

У детей одним из тяжелых осложнений ГЛПС является развитие острой почечной недостаточности [14].

По мнению Н.А. Томилиной [105] острое повреждение почек представляет собой синдром внезапной потери почечной функции, часто протекающий с олигоурией и ассоциированной с повышением как ранней, так и отдаленной заболеваемости и смертности пациентов и с последующим развитием хронической болезни почек (ХБП).

В исследовании Г.А. Маковецкой [61] у 102 детей с острым повреждением почек при гемолитико – уремическом синдроме в возрасте от 4 месяцев до 5 лет показано, что использование классификации ОПП по RIFLE возможно у больных гемолитико-уремическим синдромом и позволяет более четко ранжировать тяжесть повреждения почек и выбор терапии.

По мнению Май Т. Нгуену [178] острое почечное повреждение, ранее именуемое острой почечной недостаточностью – одна из постоянных проблем клинической медицины. Несмотря на значительное улучшение методов терапии, смертность и заболеваемость, связанные с ОПН по – прежнему высоки. Основная причина – отсутствие выявления ранних маркеров ОПП. Наиболее перспективные биомаркеры включают плазменную панель – нейтрофил желатиназа связанная с липокалином (NGAL), цистатин С и мочевую панель – NGAL, интерлейкин – 18 (IL – 18). Вполне вероятно, что эти панели будут полезны для своевременного выявления и оценки продолжительности острого повреждения почек [178].

Исследование проведенное Ю. Ду с соавт. [191] показало, что у 252 детей мочевые биомаркеры могут служить для точного обнаружения ОПП в дет-

ских центрах неотложной помощи, даже в тех случаях, когда уровень SCr (концентрации сывороточного креатинина) в норме.

Выбор лечения детей с острым повреждением почек: перитонеальный диализ или непрерывная заместительная почечная терапия зависит от конкретных особенностей пациента. В каждом подходе к ОПП S. Walters [194] были использованы критерии, выдвинутые группой Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Эти критерии известны как риск, повреждение, недостаточность, утрата и конечная стадия почечной недостаточности (RIFLE).

Проблема стойкости нарушения функции почек у пациентов, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС), представляется по – прежнему актуальной, что в значительной степени определяется широко обсуждаемой в последние годы концепцией хронической болезни почек (ХБП) [93].

По мнению некоторых ученых, ведущий клинический синдром госпитального периода ГЛПС – острая почечная недостаточность (ОПН) – рассматривается сегодня в качестве фактора риска формирования хронических заболеваний почек [38].

Г.А. Маковецкая с соавт. [90] путем проведения последовательного анализа по Вальду установили наиболее значимые диагностические признаки формирования хронического заболевания почек в остром периоде инфекции: олигурия свыше 5 дней, повышение АД в дебюте заболевания, присоединение ДВС – синдрома, появление позднего сочетания микрогематурии с протеинурией, снижение относительной плотности мочи по пробе Зимницкого.

Некоторые авторы указывают на развитие поражения почек, преимущественно гломерул, при инфекции (цитомегаловирусная инфекция, вирус гепатита С, вирусная инфекция Эпштейна-Барра) [27, 28, 42, 78, 141].

М.С. Игнатова, Н.А. Коровина [43], М.С. Игнатова [44] считают, что одной из основных причин развития хронической болезни почек (ХБП), ХПН и

инвалидизации среди приобретенных заболеваний почек в детском, юношеском и молодом возрасте является гломерулонефрит.

Большинство современных исследований направлено на изучение причин прогрессирования хронической болезни почек при гломерулонефрите [83, 91].

Поражение почек при ГЛПС характеризуется как острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) [16].

С.А. Лоскутова с соавт. [48] считают, что на исход ГЛПС и прогноз во многом влияют возраст больных, своевременность и адекватность проводимой этиотропной и патогенетической терапии, морфологический вариант заболевания, степень вовлечения в воспалительный процесс тубулоинтерстициальной ткани почек.

Исследование мочи относится к одному из неинвазивных и доступных лабораторных тестов у детей [26, 91].

Определение уровня поражения нефрона является важным в оценке выраженности патологического процесса в почках [10].

Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений [71, 172, 173, 174, 180].

Наряду с определением суточной альбуминурии в последние годы используют отношение показателей концентрации в моче альбумина и креатинина (коэффициент – альбумин/креатинин) [53, 71, 153].

Протеинурия считается наиболее важным компонентом мочевого синдрома и имеет большое клиническое значение в ее количественном и качественном определении [135, 183].

Многие исследователи считают важными факторами прогрессирования хронической болезни почек длительную персистенцию протеинурии и артериальную гипертензию [85].

Установлено, что ухудшение прогноза заболеваний почек, риск развития артериальной гипертензии отмечается даже при появлении очень малых (менее 30 мг/сут) величин экскреции альбуминов [71].

Повышенным риском появления постоянной альбуминурии у пациентов по мнению Г.П. Арутюнова, Л.Г. Оганезова [5], являются гиперфилтрация. Возникновение гиперфилтрации объясняют так называемой теорией интактного нефрона [125, 136, 177].

О корреляции между прогрессированием заболевания и степенью протеинурии у детей сообщается в исследовании М. Litwin [168].

По мнению Е. Егкан [152] степень протеинурии коррелирует со скоростью прогрессирования, в частности при гломерулярных заболеваниях.

Доказано, что протеинурия и микроальбуминурия являются важным фактором прогрессирования, смертности и сердечно-сосудистых поражений при гломерулярных заболеваниях [137, 143, 184, 190].

Альбумин в клетках проксимальных канальцев может вызвать апоптоз, тубулоинтерстициальный фиброз и атрофию канальцев [130, 163, 164, 169, 179, 181].

Обнаружена корреляция тубулярного апоптоза с тяжестью протеинурии и скоростью прогрессирования фокально-сегментарного гломерулосклероза [150, 151, 165, 182].

Эффективность применения йодантипирина у взрослых больных ГЛПС в более ранние сроки заболевания Е.К. Алехин с соавт. [21] объясняет его влиянием на функциональное состояние фагоцитов и активацию ферментного звена антиоксидантной системы.

Согласно данным М.И. Петричко и соавт. [121] лечение больных со средне-тяжелыми и тяжелыми формами ГЛПС необходимо начинать с плазмафареза – это может предотвратить развитие или прогрессирование ОПН, избежать развитие кровотечений и других экстраренальных осложнений. При-

менение аутокриоплазмы при повторных сеансах плазмафареза и в стадии полиурии, по данным исследователей, значительно сокращает затраты на лечение больного, ускоряет процесс его выздоровления и уменьшает опасность инфекционных осложнений.

В работе А.А. Казихинурова и соавт. [94] представлены результаты исследования 87 взрослых больных с тяжелой степенью почечной недостаточности ГЛПС, осложненной спонтанными разрывами почек и забрюшинными кровоизлияниями. У 85 из 87 больных проведено 165 сеансов гемодиализа. Спонтанные разрывы коры почек выявлены у 48, забрюшинные кровоизлияния у 39 взрослых больных.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) у взрослых больных нередко сопровождается развитием тяжелых осложнений, угрожающих жизни [107]. Р.М. Фазлыева с соавт. [108] указывают на возможность развития хронической болезни почек у лиц, перенесших тяжелую форму ГЛПС. Вопрос о заболеваемости детей тяжелыми формами ГЛПС с летальным исходом остается дискуссионным.

Концентрационная способность почек при ГЛПС восстанавливается гораздо медленнее, чем клубочковая фильтрация, поэтому у больных наблюдается длительная гипоизостенурия. У части реконвалесцентов ГЛПС, осложненная острой почечной недостаточностью тяжелой степени функция почек не восстанавливается до показателей нормы [80].

Л.Т. Пименов с соавт. [87] установили длительное сохранение признаков почечного повреждения почек у большинства реконвалесцентов ГЛПС. У 65,4% пациентов после выписки из стационара и у 56,9% через 2 месяца отмечалось снижение функционального резерва [38, 46, 72, 87, 114, 118, 155, 188].

Согласно исследованиям М.В. Дударева [29], период поздней реконвалесценции ГЛПС характеризуется стойкими, зависимыми от тяжести острого периода, патологическими изменениями со стороны почек. У 17 % пациентов,

перенесших заболевание, авторы наблюдали артериальную гипертензию, у 13 % формирование ХБП с поражением тубулоинтерстициальной ткани (ХТИН).

В последние годы уделяется большое внимание применению нефропротективных препаратов при гломерулярных заболеваниях и персистенции протеинурии. По мнению ряда исследователей [5, 46, 71, 72] ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) – группа фармакологических препаратов, способные коррегировать внутриклубочковую гипертензию.

О.В. Борисова с соавт. [91] выявили наличие тубулярного компонента при ХГН у 21,4% пациентов, гломерулярных нарушений у 32,6% детей с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом (ХТИН) что, по мнению авторов, является неблагоприятным прогностическим фактором и требует раннего назначения нефропротективной терапии, в частности ингибиторов АПФ.

M.G. Caletti с соавт. [142] наблюдали снижение протеинурии на 58% от начальных показателей при применении эналаприла и на 83,8% при применении лозартана у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Ряд авторов считает, что блокада ренин-ангиотензивной системы введением препаратов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II, оказывает хороший антипротеинурический и ренопротективный эффект, проявляющийся явным улучшением почечной функции при различных типах нефропатии [142, 148, 170, 171, 186].

Подходы к коррекции гиперфльтрации не разработаны, но установленное значение избыточной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы позволяет предполагать эффективность ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II [5, 72, 134, 180].

При снижении диуреза ниже необходимого уровня у больных констатируют развитие олигоурии (выделение за сутки менее 5 мл мочи/кг массы тела) [145]. Появление олигоурии является признаком тяжелого поражения почек

[143, 162] и может быть наиболее ранним признаком хронической болезни почек [175, 176].

Г.М. Хасановой [112] разработана специальная программа (курс) для пациентов, перенесших ГЛПС, с целью ее эффективной реализации на индивидуальном уровне при их реабилитации. Все это должно способствовать побуждению к здоровому образу жизни, соблюдению комплайенса, сокращению количества факторов риска развития гипертонической болезни и хронических заболеваний почек. У прошедших обучение по данной программе достоверно реже регистрировались симптомы астении, проявления артериальной гипертензии и воспалительных процессов в мочевыделительной системе.

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о большой распространенности ГЛПС в европейских регионах, вызываемой хантавирусом серотипа Пуумала до 97%, а хантавирусом серотипа Добрава/ Белград около 3% случаев. Наиболее высокие показатели ежегодной заболеваемости ГЛПС, по данным эпидемиологических исследований отмечаются в Уральском, Приволжском и Центральном федеральных округах, в том числе в Башкортостане, дающем до половины всей заболеваемости в России.

Большинство исследований посвящено вопросам клинического течения, развития осложнений, исходов острой почечной недостаточности у взрослых больных ГЛПС. Имеются лишь единичные публикации об осложнениях, возникающих при ГЛПС у детей. Вопросы об особенностях проявлений ОПП в различных периодах течения ГЛПС у детей, об исходах заболевания в зависимости от степени тяжести ОПП, прогнозирования прогрессирования заболевания остаются нерешенными.

Не выяснено, насколько часто развивается хроническая болезнь почек (ХБП) после перенесенной ГЛПС у детей, влияет ли тяжесть острого повреждения почек на последующее формирование ХБП и каковы факторы предрасполагающие к развитию ХБП.

ГЛАВА II. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2. 1. Дизайн исследования

Настоящая работа выполнена на базе ГБУЗ Республиканская детская клиническая больница (главный врач – кандидат медицинских наук, доцент Р.З. Ахметшин) г. Уфы Республики Башкортостан.

Исследование проведено в 3 этапа (рис. 1).

На I этапе ($n = 220$) выполнено ретроспективное исследование, основной задачей которого было изучить структуру ГЛПС у детей, выраженность и частоту почечного синдрома и острого почечного повреждения, а также поражение других органов. Прослежено ежегодное количество детей, госпитализированных в специализированное нефрологическое отделение по поводу ГЛПС, за 11 лет. Изучено влияние времени года, места жительства на этот показатель, а так же его связь с полом и возрастом ребенка.

На II этапе ($n = 175$) проведено сравнительное проспективное исследование для изучения клинико-лабораторных проявлений ГЛПС у детей, оценки связи частоты и выраженности отдельных симптомов ГЛПС с тяжестью повреждения функций почек. Пациенты распределялись следующим образом: основная группа - 95 больных с ГЛПС, осложненной ОПП разной степени тяжести, I группа сравнения - 30 детей с острым постинфекционным гломеруло-нефритом с ОПП (из них 26 с I стадией ОПП, 4 со II стадией ОПП), с целью выявления особенностей острого повреждения почек при ГЛПС в сопоставлении с острым повреждением почек другого происхождения. Степень выраженности повреждения почек при указанных болезнях определяли в сравнении с нормальными уровнями изучаемых показателей, каковыми считали значения, полученные во II группе сравнения из 50 практически здоровых детей.

На III этапе изучили исход ГЛПС, осложненной ОПП, через 1-3 года, установили факторы риска неблагоприятного исхода ГЛПС, разработали алгоритм прогнозирования исхода ГЛПС с ОПП.

Дизайн исследования

Рисунок 1



За период с 2000 по 2011 гг. были госпитализированы в нефрологическое отделение 220 детей с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, из них 177 мальчиков и 43 девочки. Наиболее частая заболеваемость отмечалась в возрасте 7-14 лет, что составила 72,2% среди госпитализированных детей.

Проспективное обследование проведено 95 больным с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, осложненной острым повреждением почек. Из них лиц мужского пола 74 (78%) и девочек 21 (22%) (рис. 2).

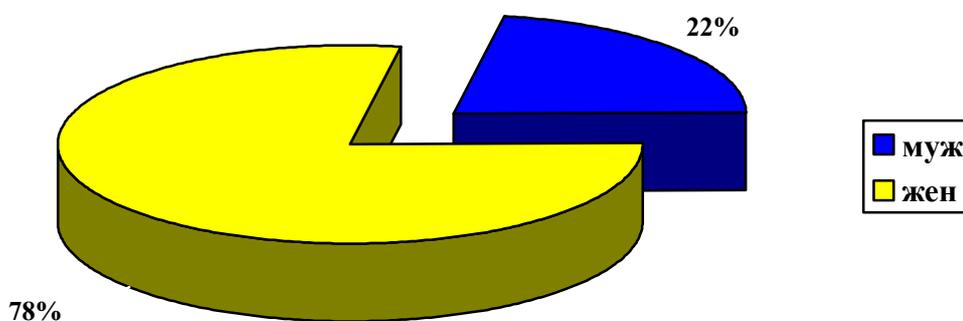


Рис. 2. Распределение больных с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом по полу (n=95)

Возрастной контингент – наибольшую частоту составили подростки с 11-14 лет (40%) и дети с 7-10 лет (27%), несколько реже дети с 15-18 лет (24%) и редко 4-6 лет (9%) (рис. 3).

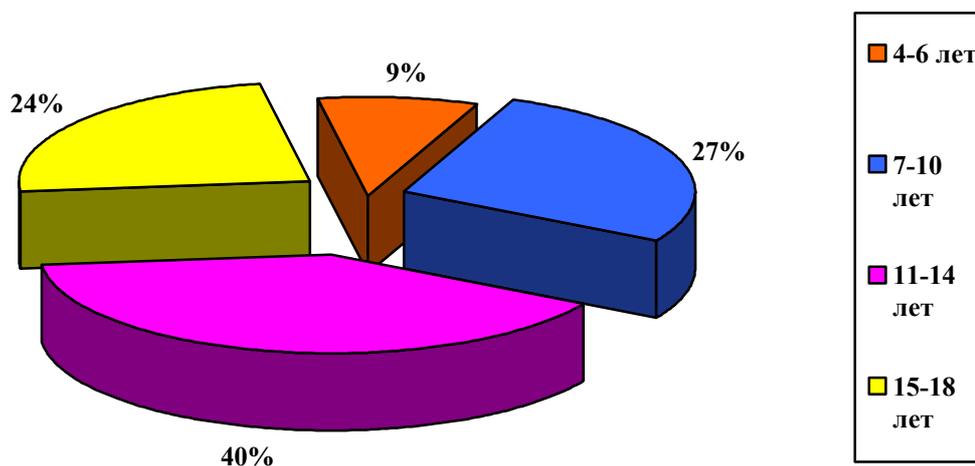


Рис. 3. Распределение пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом по возрасту (n=95)

По стадиям ОПП дети были распределены: III стадия (35%), II стадия (40%) и I стадия (20%) (рис. 4).

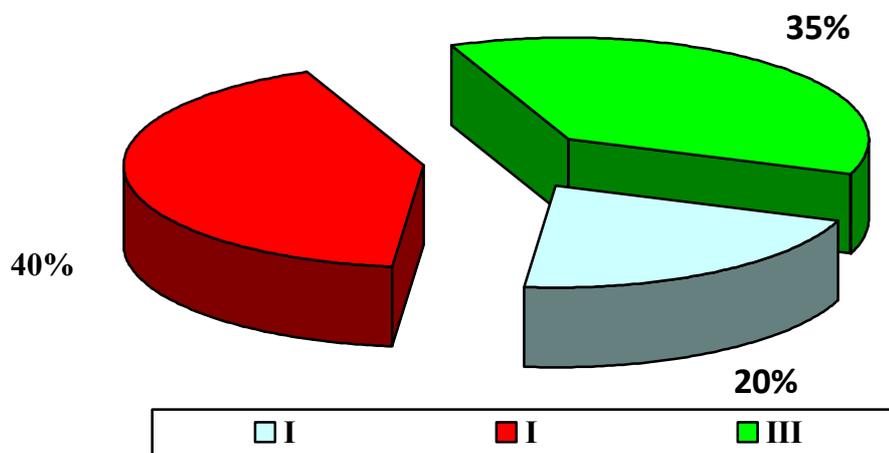


Рис. 4. Распределение больных по стадиям острого повреждения почек

В I группу сравнения вошли 30 детей с острым постинфекционным гломерулонефритом (острый нефритический синдром) осложненным острым повреждением почек. Мальчиков 18 детей (60%) и девочек 12 детей (40%) (рис.5).

II группу сравнения составили 50 практически здоровых детей, не имеющих патологию почек по данным ультразвукового исследования и анализов мочи.

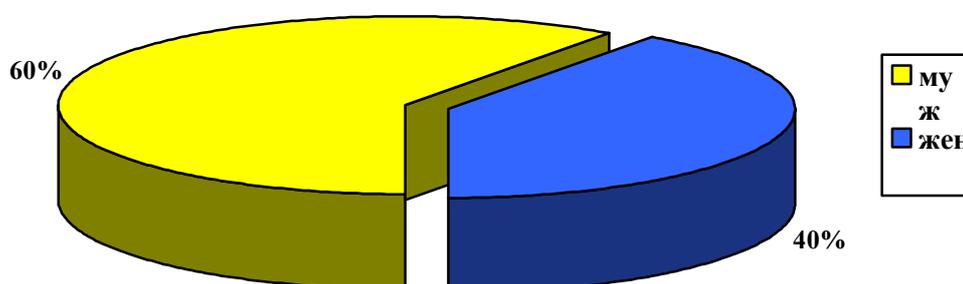


Рис. 5. Распределение больных с острым постинфекционным гломерулонефритом по полу (n=30)

Возраст детей составлял от 3-х до 18 лет. Клиническими проявлениями острого гломерулонефрита являлся нефритический синдром: макрогематурия, небольшие отеки, повышение артериального давления до 130/90-170/110 мм.рт.ст. Острое повреждение почек проявлялось олигоанурией, повышением уровня мочевины, креатинина, электролитными нарушениями (повышение уровня К в сыворотке крови).

2. 2. Методы исследования

1. Методы исследования включали:

- клинико-anamнестическое;
- лабораторно-инструментальное;
- статистическая обработка результатов исследования.

2. Используемые средства:

- экстренное извещение на ребенка с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом согласно приложению №1 к приказу МЗ РБ « О порядке регистрации учета госпитализации и получения оперативной информации об инфекционных и паразитарных заболеваниях в городе Уфе» №448 ОД от 17.10.05 г.
- медицинская карта больных, находящихся на стационарном лечении в нефрологическом отделении ГБУЗ РДКБ (форма №003/у);
- стандартное и специальное лабораторное оборудование;
- выписка из медицинской карты стационарного больного (форма №027/у);
- история развития ребенка (форма №112/у);
- информированное согласие родителей;
- персональный компьютер.

Проведение научного исследования согласовано с этическим комитетом ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет».

Все результаты опроса, объективных данных, дополнительные исследования, включение результатов исследования в настоящую работу проведены с согласия родителей и детей.

Критерием включения в настоящую работу являлись больные с подтвержденными результатами серологического исследования (МФА).

Диагноз геморрагической лихорадки с почечным синдромом был верифицирован на основании эпидемиологического анамнеза, периодичности течения болезни, сопровождающейся поражением почек, и лабораторного подтверждения методом флюоресцирующих антител (МФА) при нарастании титра специфических антител к хантавирусам в 4 и более раз в парных сыворотках, взятых с интервалом в 10 дней. Серологическая верификация диагноза ГЛПС проводилась в вирусологической лаборатории в Центре гигиены и эпидемиологии Республики Башкортостан.

Проводились анализы мочи на анализаторе «Мидитрон» с тест-полосками (Корея), общий анализ мочи с микроскопией мочевого осадка, определялось отношение белка к креатинину мочи. Клинический анализ крови определялся на гематологических анализаторах МЕК-6410К (Япония), Sysmex КХ-21 (Япония). Биохимические анализы крови: общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, холестерин, аланинаминотрансфераза (АЛаТ), аспартатаминотрансфераза (АСаТ), калий, натрий, кальций исследовались на анализаторах «COBAS MIRA PLUS» (Швейцария), «Olympus» серии AU (Германия), «STA Compact» (Швейцария).

Клубочковую фильтрацию рассчитывали по формуле Schwarts (NKF, 2002):

$C_{cr} \text{ (мл/мин на } 1,73 \text{ кв м)} = K (0,55) \times \text{рост (см)} : Scr \text{ (мг/дл)}$, где C_{cr} - клиренс креатинина; K – коэффициент (до года 0,45; старше года до 16 лет- 0,55; 16-18 лет – 0,7); Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл) (табл.3). Показатель креатинина в мг/дл = показатель креатинина в мкмоль/ х

0,0113. Концентрационную функцию почек оценивали по показателям относительной плотности мочи в пробе Зимницкого.

Таблица 3

Стадии острого повреждения почек по AKIN (цит. по А.В. Смирнову)

Стадия	Критерии, основанные на Scr	Критерии, основанные на объеме мочи
I	Нарастание Scr, больше или равное 26,4 мкмоль/л, или от 150 до 200% (в 1,5-2,0 раза) от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 6ч
II	Нарастание Scr более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее чем в 3 раза) от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 12ч
III	Нарастание Scr более чем на 300% (более чем в 3 раза) от базального или Scr, равный или больше 354 мкмоль/л) с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	Менее чем 0,3 мл/кг/ч в течение 24ч или анурия в течение 12ч

Степень нарушения функции почек оценивалась по показателям мочевины, креатинина, электролитов в сыворотке крови. Состояние гемостаза исследовалось на коагулометре ЭМКО-2.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек осуществлялось на аппарате «Siemens» (Германия), электрокардиографическое исследование (ЭКГ) – на аппаратах FCP-4101 (Япония), MAC-600 (США), мониторинг ЭКГ и АД, эхокардиография на аппарате «Philips» (Нидерланды), исследование сосудов глазного дна методом офтальмоскопии. По показаниям проводились рентгенография органов грудной клетки и шейного отдела позвоночника на аппарате «Philips Medical Systems» (Германия). Для фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) применялся аппарат «Olympus» (Япония), для электроэнцефалографии – нейродиагностическая модульная система «Nicolet»

(США), для реоэнцефалографии - компьютерный реограф «Рео-Спектр-3/Р» (Россия), для ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга – аппарат «Nicolet Vascular» (США). Пункционная биопсия почки проводилась под контролем УЗИ с использованием аппарата «Sonoline Si-400» (фирмы «Siemens», Германия) с последующим гистологическим и иммуногистохимическим (применялись антитела к Ig A, M, G) исследованием биоптата почки.

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows XP с использованием статистической программы "Statistica 6.0". Характер распределения количественных признаков оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова. Если показатель имел нормальное распределение, то применялись методы параметрической статистики (средняя арифметическая и ее стандартная ошибка - критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции Пирсона). Для показателей, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана. Достоверность различий количественных показателей оценивалась по критерию Манна-Уитни, а относительных показателей по χ^2 -критерию Пирсона или точному критерию Фишера. Корреляционный анализ произведен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В НЕФРОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ЗА 11 - ЛЕТНИЙ ПЕРИОД

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является инфекционным заболеванием вирусной этиологии, распространенным на территории Республики Башкортостан. Вирусная геморрагическая лихорадка с почечным синдромом вызывает большую тревогу из-за большого распространения в различных районах земного шара, возникновения значительных эпидемических вспышек, тяжелого клинического течения с опасными для жизни осложнениями, связанными с почечной патологией [79]. Возбудителем геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории Башкирии является хантавирус, который паразитирует в организме мышевидных грызунов и вместе с ними образует очаг болезни в природе. Заражение человека происходит при вдыхании пыли, при употреблении загрязненных пищевых продуктов. В последние годы наблюдаются тяжелые случаи заболеваемости ГЛПС у детей [14]. Ежегодно в Республике Башкортостан заболевают в среднем до 2500 человек, среди которых 36% составляют дети [2].

В период с 2000 по 2011 гг. были госпитализированы в нефрологическое отделение 220 детей в возрасте 3-18 лет с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Диагноз ГЛПС был верифицирован методом флюоресцирующих антител (МФА) при нарастании титра Ig G (МФА) в парных сыворотках. При анализе установлена статистически достоверная более частая заболеваемость ($p < 0,001$) среди мальчиков (177; 80,45%) по сравнению с девочками (43; 19,55%). Наибольшую частоту составили дети в возрасте 7-14 лет (72,3%), несколько реже встречались дети в возрасте 15-18 лет (18,6%) и в возрасте 3-7 лет (9,1%) (рис.6).

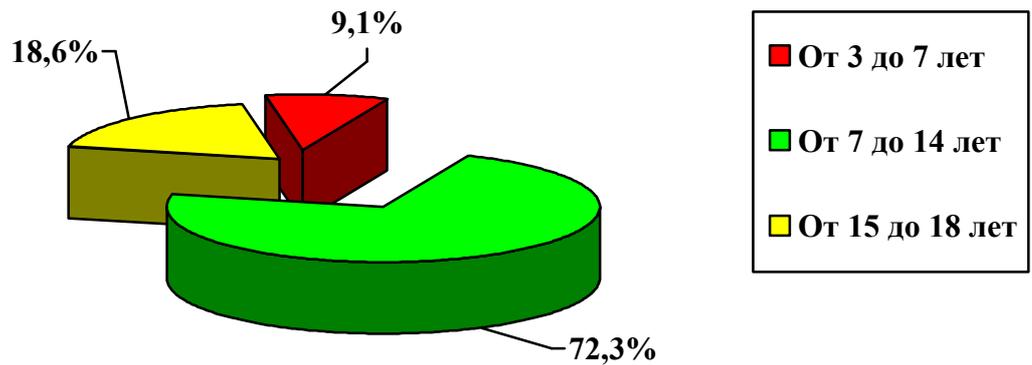


Рис. 6. Распределение госпитализированных в нефрологическое отделение детей с ГЛПС в Республике Башкортостан с 2000 по 2011гг. по возрасту.

Большинство заболевших детей проживали в сельской местности (129; 58,7%). 89 (40,4%) - в городах, в том числе – 57 (28,7%) - из г. Уфы (рис. 7). 2 (0,9%) ребенка поступили из другой области (Оренбургской).

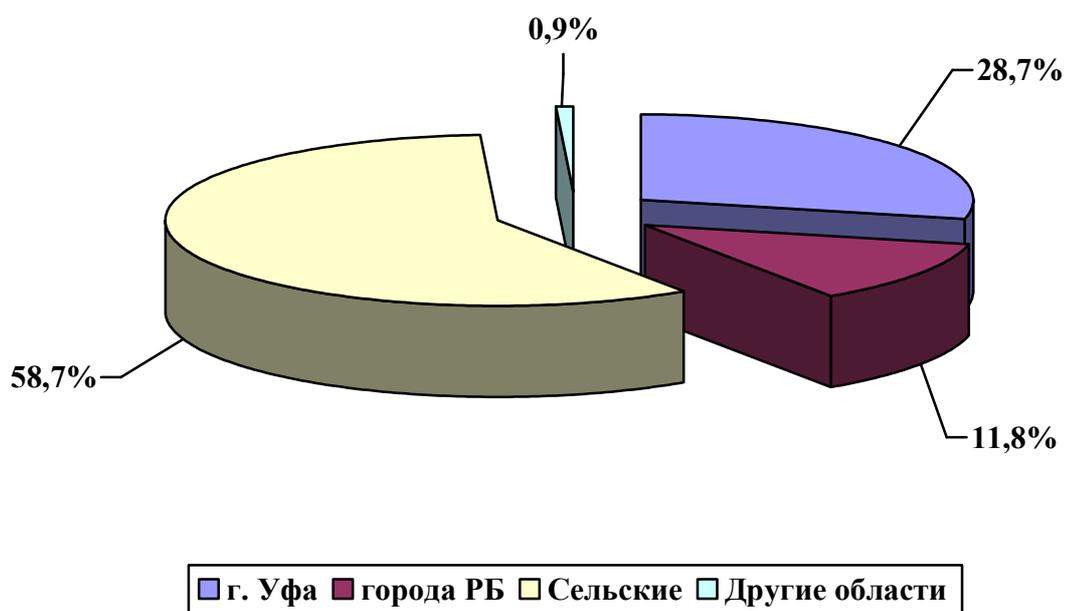


Рис. 7. Распределение госпитализированных в нефрологическое отделение детей с ГЛПС в Республике Башкортостан с 2000 по 2011гг по месту проживания

Дети поступили из 31 района и 6 городов республики, в том числе из Мишкинского района - 5,9%, Уфимского - 5,0%, Татышлинского - 4,09%, Нуримановского, Кугарчинского, Аскинского – 3,1%. В пределах 2 - 3% составили дети, поступившие из 9 районов, 1-2% - из 12 районов, менее 1 % - из 6 районов (табл. 4).

Таблица 4

Место жительства госпитализированных детей с ГЛПС

Города, районы	Абс.	%
1	2	3
г. Уфа	62	28,1
Уфимский район	11	5
Мишкинский район	13	5,9
Татышлинский район	9	4,09
Нуримановский район	7	3,1

Продолжение таблицы 4

1	2	3
Кугарчинский район	7	3,1
Караидельский район	7	3,1
Гафурийский район	6	2,7
Аскинский район	6	2,7
Калтасинский район	6	2,7
Бирский район	6	2,7
Янаульский район	6	2,7
Кармаскалинский район	5	2,2
Буздякский район	5	2,2
Благовещенский район	5	2,2
Иглинский район	5	2,2
Дюртюлнский район	4	1,8
г. Агидель	4	1,8
Дуванский район	4	1,8
Мечетлинский район	3	1,3
г. Туймазы	3	1,3
г. Салават	3	1,3
Балтачевский район	3	1,3
Альшеевский район	3	1,3
Благоварский район	3	1,3
Зилаирский район	3	1,3
Кушнаренковский район	3	1,3
Белорецкий район	3	1,3
г. Мелеуз	2	0,9
г. Октябрьский	2	0,9
Чишминский район	2	0,9
Салаватский район	2	0,9
Краснокамский район	2	0,9
Ермекеевский район	2	0,9
Миякинский район	2	0,9
Хайбуллинский район	2	0,9

Наибольшее число госпитализированных детей с ГЛПС (рис. 8) отмечалось в 2001г (28; 12,7%) и в 2002 г (25; 11,4%), несколько реже наблюдалось в

2009 г (23; 10,45%), в 2008 г (22; 19%), в 2004 г (21; 9,5%), 2003г (19; 8,6%). В остальные годы число госпитализированных детей составило ежегодно менее 20: 2006- 2010 гг – 17 (7,7%), 2005г – 15 (6,8%), 2000-2007гг – 12 (5,45%), 2011 г – 9 (4,1%).

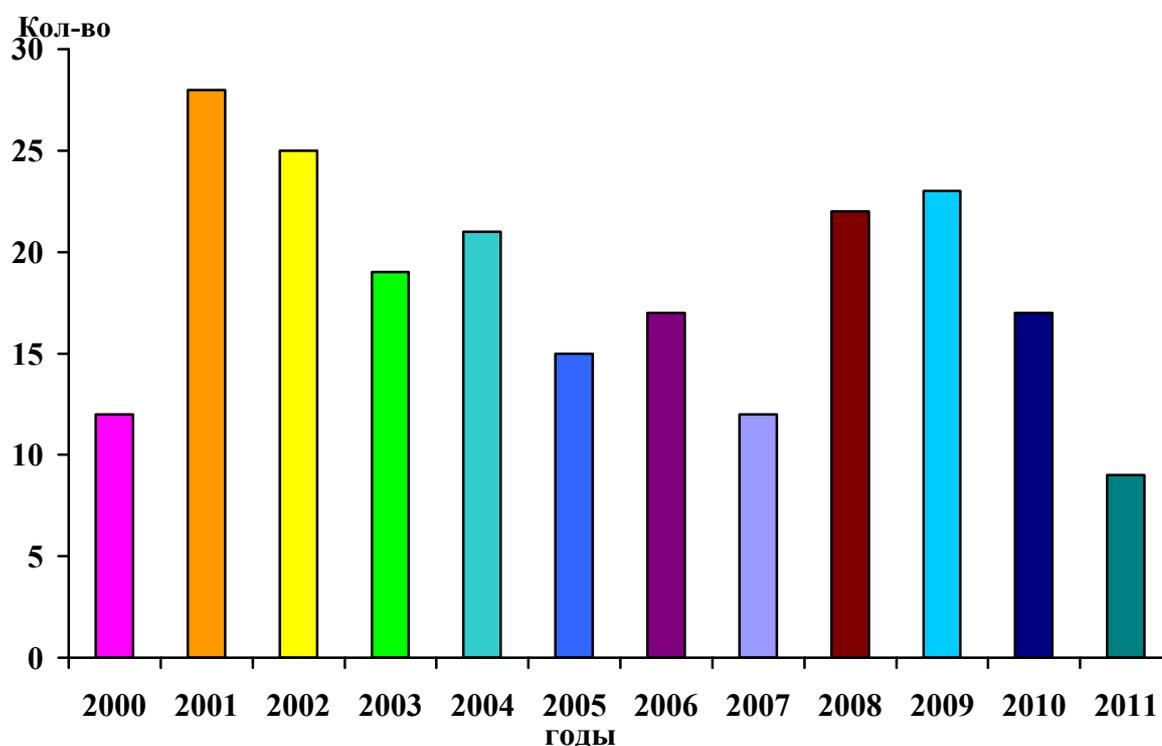


Рис. 8. Абсолютное число госпитализированных в нефрологическое отделение детей с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в отдельные годы

Несмотря на известный выраженный сезонный характер заболеваемости детей ГЛПС, в зимний и ранний весенний периоды (январь-март) ежемесячно поступали в стационар 2-5 детей. Максимальная заболеваемость приходилась на летне-осеннее время: с июня по ноябрь месяцы, составляя 178 (81,1%) всех госпитализированных случаев ГЛПС. Рост заболеваемости начинался с июня (9,5%) и наибольшее количество регистрировалось в июле, августе, сентябре (14,03%, 16,3%, 18,6%), снижаясь с октября-ноября до 9,01%, с декабря до 4,9%. Это связано с активизацией инфекции в очагах и выездом детей в лес в

летне-осенний период. Проведенный анализ возможных источников заражения городских детей показал, что 55,1% детей выезжали в загородные садовые участки, 15,1% - в летние лагеря отдыха, 5,5%- отдыхали на природе, 3,3%- были на рыбалке, 2,2% - участие на сельхозработах. У 18,7% не удалось выявить причину заражения. Однако 3 мальчика из г. Уфы заболели в декабре месяце. Возможно, заражение произошло в городе, так как дети играли в пыльном подвале, где водились мыши.

Большинство детей (93,1%) сельской местности проживали в частных домах. У менее, чем половины детей (44,2%) в анамнезе имелись указания на заболеваемость ГЛПС среди членов семьи. Дети, проживающие в сельской местности, чаще, чем городские дети бывали в лесу, на рыбалке, принимали участие на сельхозработах, где они могли контактировать с источником заражения. У 12,4% детей, возможно, заражение произошло во время летних сельскохозяйственных работ (табл. 5).

Таблица 5

Частота возможных источников заражения среди детей, проживающих в городах и сельской местности

Источник заражения	Город (n=91)		Село (n=129)	
	абс	%	абс	%
Загородный садовый участок, сельский дом	50	55,1***	120	93,1
Летний лагерь отдыха	14	15,1	21	16,3
Выезд в лес	5	5,5*	35	27,1
Рыбалка	3	3,3*	25	19,38
Сельхозработы	2	2,2	16	12,4
Причина не установлена	17	18,7	3	2,32

*Примечание: Сравнение показателей детей, проживающих в городе и сельской местности: *** $p < 0,001$; * $p < 0,05$.*

Из 220 детей 25 (11,3%) поступили в стационар к концу лихорадочного периода ГЛПС с жалобами на снижение диуреза и предположительным диагнозом: острый гломерулонефрит. Расхождение диагноза направившего учреждения и диагноза при поступлении в стационар составило 11,3%. Остальные 195 (88,6%) поступили с диагнозом ГЛПС в связи с нарастанием поражения почек: отмечались боли в животе, поясничной области, олигурия, изменения в анализах мочи (протеинурия, микрогематурия), многократная рвота. Одним из частых симптомов, выявленных при УЗИ, являлось увеличение размеров почек, утолщение и гиперэхогенность паренхимы почек. У 36,8 % детей острое повреждение почек (ОПП) было расценено как III стадия, у 42,2 % - II стадия, у 21 % - I стадия. К группе с III стадией ОПП были отнесены дети с выраженными проявлениями интоксикации с развитием почечной недостаточности тяжелой степени (уровень креатинина сыворотки крови $587 \pm 5,25$ мкмоль/л, мочевины – $35 \pm 0,78$ ммоль/л), инфекционно-токсического шока, геморрагического синдрома. Группу больных со II стадией ГЛПС составили дети с умеренно выраженными симптомами интоксикации, нефропатии, острого повреждения почек (креатинин $326 \pm 4,13$ мкмоль/л, мочевина – $23 \pm 0,23$ ммоль/л), геморрагического синдрома. При I стадии острого повреждения почек уровень креатинина составлял $213 \pm 3,21$ мкмоль/л, мочевины – $15 \pm 0,32$ ммоль/л, признаки интоксикации были выражены нерезко, однако имелись болевой и почечный синдромы. За 2000-2011 гг. умерли от ГЛПС 4 больных, летальность составила 1,82 %. Причины летальности: инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, отек головного мозга, дислокационный синдром, полиорганная недостаточность.

Приводим клиническое наблюдение 1: Мальчик А., 9 лет поступил в реанимационное отделение РДКБ 24.06.2006 г., умер 27.06.2006 г. Клинический

диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжелая форма. Осложнение: Острая почечная недостаточность, тяжелой степени. ДВС-синдром. Отек головного мозга. Дислокационный синдром. Серозный гепатит. Острая печеночная недостаточность. Миокардит. Токсико-гипоксическое поражение ЦНС.

Результат исследования сыворотки методом МФА: от 22.06.2006 (+) 1:64 (№808); от 27.06.2006 г. (+) 1:256 (прижизненно) (№682); от 27.06.2006 г. (+) 1:256 (посмертно) (№708).

Анамнез жизни: родился от II беременности, протекавшей с токсикозом, от II родов путем кесарева сечения. Масса тела при рождении 3630,0. Раннее развитие без особенностей. Мать здорова. Отец перенес ГЛПС 2 года назад.

Анамнез заболевания. Болен с 19.06.2006г., когда повысилась температура до $38,8^{\circ}\text{C}$, появились головные боли, отечность лица, боли в поясничной области. Был госпитализирован в ЦРБ. Фебрильная температура тела сохранялась в течение 5 дней. Несмотря на проводимую терапию, отмечалось ухудшение состояния, нарастали признаки общей интоксикации, развилась анурия. В клиническом анализе крови наблюдался гиперлейкоцитоз ($156,9 \times 10^9/\text{л}$) с резким сдвигом влево (палочкоядерных лейкоцитов 59%, сегментоядерных 18%), лимфоцитов – 10%, эозинофилов – 2%, при нормальных показателях красной крови и СОЭ (4мм/час). При поступлении в реанимационное отделение состояние ребенка крайне тяжелое. Сознание soporозное. Отечность лица. Беспокоен, выражены симптомы интоксикации. Дыхание с участием вспомогательной мускулатуры. В легких выслушиваются крепитирующие и мелкопузырчатые влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, учащены. Область почек и живота при пальпации болезненны. АД=120/60 мм. рт. ст. Частота сердечных сокращений – 124 в 1 мин. В клиническом анализе крови, проводимых ежедневно сохранялся гиперлейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В

биохимических анализах крови наблюдалось повышение уровня мочевины сыворотки крови (26,73 ммоль/л) и креатинина (476 мкмоль/л). На УЗИ - почки увеличены в размерах, паренхима их утолщена, гиперэхогенные. Ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга: кровоток в внутренней сонной артерии сохранен. Магистральные артерии головы проходимы с признаками крайне резкого затруднения кровотока с обеих сторон ($d > 8$). Сопротивление кровотоку значительно повышено ($p_1 = 1,89-2,0$). Значительные венозные дисгемии. Рентгенография органов грудной клетки. По всем легочным полям очагово-подобные тени – интерстициальный компонент. Куполы диафрагмы четкие, синусы свободные. Срединная тень не смещена.

Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, включая гемодиализ, состояние ребенка ухудшалось, развились кома II-III степени, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность. При явлениях полиорганной недостаточности наступил летальный исход.

Результаты патолого-анатомического исследования (протокол вскрытия №25 от 27.06.2006 г.: основной диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (геморрагический нефрозо-нефрит). Осложнения: Распространенные отечно-деструктивные васкулиты. Острый серозный гепатит, очаговый интерстициально-паренхиматозный миокардит. Инфекционно-токсический шок. ДВС-синдром. Множественные очаговые кровоизлияния в кожу, листки плевры, брюшины, в забрюшинную, паранефральную клетчатку, в паренхиму почек, легких, в слизистую оболочку желудка, мелкоочаговые субарахноидальные кровоизлияния. Геморрагический некроз аденогипофиза. Острый эрозивный гастрит, катаральный энтероколит. Полисегментарная бронхопневмония серозно-лейкоцитарного типа с микроабсцедированием. Акцидентальная инволюция тимуса IV стадии. Полиорганная недостаточность: 2-х сторонний гидроторакс (35-38 мл), асцит (200,0 мл), отек забрюшинной, паранефральной клетчатки. Печеночная недостаточность. Резко выраженные дистрофические изменения паренхиматозных орга-

нов и желез внутренней секреции. Отек - набухание вещества головного мозга с развитием дислокационного синдрома. Развивающаяся энцефаломалиция.

Таким образом, описанный выше случай свидетельствует о неблагоприятном исходе геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острым повреждением почек III стадии с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, осложнений со стороны многих органов и систем, отеком мозга с дислокационным синдромом. Одной из особенностей течения болезни являлся гиперлейкоцитоз с резким сдвигом влево. Причина катастрофического течения болезни в данном случае не совсем ясна. Возможно, имеет значение степень вирусемии, а также развитие вторичного иммунодефицита.

Заключение. Результаты ретроспективного анализа заболеваемости ГЛПС у 220 детей, госпитализированных в нефрологическое отделение за 11 - летний период, свидетельствуют, что заболевание протекает циклично с периодами: лихорадочный, олигоанурический, полиурический, восстановительный. У 36,8% из 220 детей течение ГЛПС осложнилось острым повреждением почек III стадии, у 42,2% - II стадии, у 21% - I стадии по AKIN. Заболеваемость ГЛПС среди мальчиков встречалась статистически достоверно чаще ($p < 0,001$), по сравнению с девочками, что, видимо, связано с активной жизнью мальчиков (чаще бывали в лесу, на рыбалке, участие в сельхозработах). Наиболее часто болели дети в возрасте 7-14 лет (72,3%). Заболеваемость среди детей сельской местности (58,7%) несколько превышала ($p < 0,05$) показатели среди детей городской местности. Максимальная заболеваемость ГЛПС приходилась на летне-осеннее время с июня по ноябрь месяцы, составляя 81,1%. Контакт с возбудителем болезни чаще всего происходил при выезде на природу.

За 11 - летний период от ГЛПС, осложненной острым повреждением почек, из 220 больных умерли 4, летальность составила 1,82%. Дети были в возрасте 9-14 лет. Летальный исход наступил на 1-2 сутки от момента поступления. Все дети поступали в крайне тяжелом состоянии в олигоанурическом пе-

риоде ГЛПС, в сопорозном (n=2) или в коматозном состоянии (n=2). Причиной летальности явились инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, отек головного мозга, дислокационный синдром, полиорганная недостаточность. Подобные данные получены Д.А. Валишиным с соавт. [45], которые считают основной причиной летального исхода у взрослых больных ГЛПС в начальном и олигоанурическом периоде болезни инфекционно-токсический шок и геморрагический синдром.

ГЛАВА IV. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ГЛПС: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В РАЗЛИЧНЫЕ СТАДИИ. ОСЛОЖНЕНИЯ

В работе была использована отечественная классификация геморрагической лихорадки с почечным синдромом (Пиотрович А.К., Сиротин З.В., 1988). В соответствии с классификацией выделяли:

- периоды болезни: инкубационный, лихорадочный, олигоанурический, полиурический, восстановительный;
- форма тяжести: легкая, средне-тяжелая, тяжелая.

Осложнения: острая почечная недостаточность – функциональная и органическая (легкой, средне-тяжелой и тяжелой степени), разрыв почки, кровотечения, ДВС-синдром, острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Для характеристики внезапной утраты функции почек у больных ГЛПС, в отличие от указанной классификации, мы применили термин «острое повреждение почек» (ОПП), который пришел в последние годы на смену ранее употреблявшегося названия «острая почечная недостаточность» (ОПН).

Острое повреждение почек у детей с ГЛПС оценивалось согласно практическим клиническим рекомендациям KDIGO, в соответствии с критериями RIFLE и AKIN [Смирнов Е. А. с соавт., 2009, Hoste E.A. et al, 2006]. Для I стадии ОПП было характерно повышение креатинина сыворотки крови в 1,5-1,9 раза выше исходного (или больше нормальных показателей на 26,5 мкмоль/л), объем выделяемой мочи в течение 6-12 часов менее 0,5 мл/кг/час. II стадия ОПП характеризовалась повышением креатинина сыворотки крови в 2-2,5 раза выше исходного, объем выделяемой мочи в течение 12 часов менее 0,5 мл/кг/час, III стадия - повышение креатинина сыворотки крови в 3 раза выше исходного (или выше 353,0 мкмоль/л), объем выделяемой мочи в течение 24 часов менее 0,3 мл/кг/час или анурия в течение более 12 часов.

По клиническим проявлениям болезни дети с ГЛПС были разделены на 3 группы: I стадия (20), II стадия (40), III стадия (35). Критерием оценки клинических форм у наших больных явились степень интоксикации, поражения почек, развитие осложнений. Течение ГЛПС у детей характеризовалось циклическостью. Дети поступали в клинику на 3-8-й день от начала болезни в связи с ухудшением состояния или присоединения осложнений. Нередко ухудшение состояния больного совпадало с периодом снижения температуры (апирексия). При этом у большинства из них клиническая картина болезни была развернутой в соответствии с периодом болезни (лихорадочный или олигоанурический), особенно у детей с тяжелой и среднетяжелой формами заболевания.

У большинства детей с ГЛПС заболевание начиналось бурно, с быстрым – в течение 1-2 суток повышением температуры тела до 39-40⁰ С, резким ухудшением состояния, связанным с общей интоксикацией. В лихорадочном периоде максимальные значения гипертермии и ее длительность при различных формах течения ГЛПС у детей были неодинаковы. Течение лихорадочного периода отличалось у больных с различной формой ГЛПС: при III стадии ОПП лихорадочный период продолжался до 7-8 дней, у отдельных больных – до 10 дней, гипертермия достигала до 40,5⁰С (табл.6), при II стадии ОПП температура колебалась в пределах 38,5-39,5⁰С, при I стадии ОПП 38,0-38,5⁰С. Длительность лихорадочного периода и показатели температуры тела у больных с III стадией ГЛПС статистически достоверно были выше, по сравнению с показателями со II и I стадией ОПП при ГЛПС ($p < 0,001$). При применении антиперических препаратов у большинства больных наблюдалось незначительное снижение температуры (не более, чем на один градус). 85(89,5%) из 95 детей отмечали слабость, вялость, головные боли, боли в животе.

Таблица 6

**Частота встречаемости проявлений лихорадочного периода
у детей с различными формами ГЛПС**

Показатели	ОПП, стадии						Всего	
	III n = 35		II n = 40		I n = 20		n = 95	
Повышение температуры	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
39,5-40,5	33	94,3***	13	7,5	0	0	36	37,9
38,5-39,5	2	5,7	37	32,5***	0	0	39	41
38-38,5	0	0***	0***	0***	20	100	20	21,1
Длительность лихорадки (дни)								
7-8	35	100***	0	0	0	0	35	36,8
6-7	0	0	39	97,5***	0	0	39	41
3-5	0	0***	1	2,5***	20	100	21	

*Сравнение показателей с III и II стадией ОПП при ГЛПС с показателями у детей с I стадией ОПП: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$;*

При снижении температуры тела наблюдалось ухудшение состояния больных: нарастала вялость, снижался диурез, появлялись боли в животе, поясничной области, многократная рвота, геморрагический синдром, ухудшение функции почек до развития острого повреждения почек. Основным проявлением ОПП в олигоанурической стадии являлось снижение диуреза вплоть до анурии.

У 32 (91,4%) из 35 детей с III стадией ГЛПС отмечалась тенденция к гипотензии, при этом у 4 из них снижение артериального давления было критическим (ниже 80/40 мм.рт.ст.) на фоне симптомов интоксикации и сопровождалось бледностью кожных покровов с «мраморным рисунком», брадиаритмией, что укладывалось в картину инфекционно-токсического шока.

4. 1. Клинико-лабораторные проявления ОПШ у больных ГЛПС в олигоанурическом периоде

К концу лихорадочного периода наблюдалось ухудшение состояния: нарастали вялость, слабость, боли в животе, поясничной области, отмечалась повторная рвота, у отдельных больных рвота была многократной, петехиальные высыпания на коже, инъекция сосудов глаз.

Таблица 7

Частота клинических симптомов (в%) в олигоанурическом периоде ОПШ у детей с ГЛПС и острым гломерулонефритом

Симптомы	ГЛПС (n=95)		Гломерулонефрит (n=30)	
	абс	%	абс	%
1	2	3	4	5
Олигоурия	95	100	30	100
Анурия	75	78,9*	15	50
Отеки	9	9,5***	30	100
Повышение АД	3	3,15***	30	100
Гипотония	29	30,5**	0	0
Макрогематурия	2	2,1***	30	100

1	2	3 47	4	5
---	---	---------	---	---

Выраженная протеинурия	77	81***	2	6,7
Брадиаритмия	75	78,9***	3	10
Гиперемия лица	92	96,8***	0	0
Кровоизлияние в склеру глаз	7	7,3*	0	0
Инъекция сосудов склер	95	100***	10	33,3
Сухость кожных покровов	81	85,2***	0	0
Боли в животе	95	100***	5	16,6
Рвота	83	87,4***	3	10
Носовые кровотечения	8	8,4	0	0
Боли в поясничной области	95	100**	15	50
Кожные геморрагии	60	65,1***	0	0

Продолжение таблицы 7

Сравнение симптомов заболевания при ГЛПС и гломерулонефрите:

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.

Наиболее типичным проявлением периода олигоанурии являлось снижение диуреза с последующим развитием анурии у детей с III стадией ОПП. Нами была выявлена близкая обратная корреляция между степенью тяжести ОПП и количеством выделяемой мочи, длительностью периода олигоанурии ($r_n = -0,567$ и $-0,436$, соответственно, $p = 0,015$).

Анурия наблюдалась у больных с ГЛПС статистически достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при нефритической форме острого гломерулонефрита (табл.7), осложненного острым повреждением почек. Анурия у детей с ГЛПС не была продолжительной: при II стадии ОПП – 24 - 48 часов. Лишь у 5 больных про-

должительность анурии составила 48 - 72 часов. Характерными симптомами у детей с ГЛПС явились сухость кожных покровов, инъекции сосудов склер, кожно-геморрагический синдром (петехии, экхимозы), боли в поясничной области, боли в животе, рвота и встречались статистически достоверно чаще, чем при остром гломерулонефрите. Частота рвоты отмечалась у больных с I стадией ОПП до 1 - 2 раз и увеличивалась до 2 - 5 раз при II стадии ОПП, и до 4-6 раз и более при III стадии ОПП.

У больных ГЛПС, в отличие от острого постинфекционного гломерулонефрита, статистически достоверно реже встречались отеки (у 9 больных из 95, что составило 9,5%), артериальная гипертензия (3; 3,15%) и макрогематурия (2; 2,1%). При остром гломерулонефрите в наших наблюдениях отеки, артериальная гипертензия и макрогематурия были у всех обследованных детей – в 100%, что было статистически достоверно чаще ($p < 0,001$), чем у больных с ГЛПС. Наиболее часто встречающимися клиническими симптомами ГЛПС являлись: гиперемия лица (92; 96,8%), инъекция сосудов склер (95; 100%), кровоизлияния в склереу глаз (7; 7,3%), боли в поясничной области (95; 100%), отличаясь статистически достоверно от их частоты при гломерулонефрите (соответственно, 0%; 10, 33,3%; 0%; 15, 50%). Отеки у больных ГЛПС проявлялись пастозностью лица. Макрогематурия отмечалась у 2-х больных ГЛПС, осложненной подкапсульным разрывом почки. Брадиаритмия, склонность к гипотензии встречались у трети больных ГЛПС и ни у одного из детей с острым гломерулонефритом. Частота встречаемости указанных синдромов и их выраженность варьировала в зависимости от стадии ОПП. Наиболее выраженная симптоматика наблюдалась у детей при III стадии ОПП. Изменения в анализах мочи у детей с ГЛПС в дебюте олигурии проявлялись протеинурией и гематурией. У детей с III стадией ОПП протеинурия достигала 5-10 г/л.

Таблица 8

**Средние показатели протеинурии (г/л) у детей ГЛПС с различной стадией
острого повреждения почек**

Протеинурия	III n=35	II n=40	I n=20	ОГН n=30
В дебюте олигоанурии	7,5±0,5***	2,5±0,1***	0,75±0,05***	0,099±0,003
В дебюте полиурии	2,5±0,2***	0,75±0,15***	0,25±0,05**	0,066±0,003
Через 30 дней от начала полиурии	0,25±0,05**	0,25±0,02**	0,03±0,03	0,033±0,003
Через 3 месяца	0,033±0,01	0,033±0,02	0,033±0,002	0,033±0,001

Сравнение показателей у детей с ГЛПС и группой сравнения:

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

При II и I стадиях ОПП уровень протеинурии был статистически достоверно ниже по сравнению с показателями детей с III стадией ОПП. Отмечалась быстрая динамика изменений в анализах мочи у детей с ГЛПС в отличие от гломерулонефрита: в начале периода полиурии протеинурия снижалась более чем в 3 раза (табл. 8), а через 3 месяца от начала болезни сохранялись следы белка даже у детей с ОПП III стадией. Выраженная протеинурия была обнаружена среди 95 больных с ГЛПС в 36,8 % случаев, умеренная - в 57,9 %, минимальная – в 5,3 %. Протеинурия сочеталась с гематурией различной степени выраженности от значительной до минимальной. У 88,6 % детей с III стадией ОПП в начале периода олигоурии отмечалась значительная протеинурия (в пределах 5,0-10,0 г/л).

И лишь у 11,4 % с III стадией ОПП была умеренно выраженная протеинурия. Выявлялись статистически достоверные различия частоты встречаемости выраженности протеинурии и гематурии у детей с различной стадией ОПП (табл. 9).

Таблица 9

Частота изменений в анализах мочи у больных с ОПШ в начале олигоанурического периода ГЛПС

Показатели	III n=35	II n=40	I n=20	Всего n=95
Протеинурия выраженная	31 (88,6%)***	4 (10%)	0 (0%)	35 (36,8%)
Протеинурия умеренная	4 (11,4%)***	36 (90%*)	15 (75%)	55 (57,9%)
Протеинурия минимальная	0 (0%)*	0 (0%*)	5 (25%)	5 (5,3%)
Гематурия значительная	20 (57,1%)***	10 (25%)*	1 (5%)	31 (32,7%)
Микрогематурия	15 (42,8%)***	10 (75%)*	19 (95%)	64 (67,3%)
Низкий удельный вес мочи	35 (100%)	40 (100%)	20 (100%)	95 (100%)
Почечный эпителий	17 (48,5%)***	13 (32,5%)**	5 (10%)	32 (33,7%)
Цилиндрурия	28 (80%)***	17 (42,5%)***	1 (5%)	46 (48,4%)

Сравнение показателей с III и II стадией у больных с I стадией ОПШ.

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.

Наличие почечного эпителия обнаруживалось у 48,5 % детей с III и 32,5% со II стадией ОПШ, при этом количество клеток достигало до 10-18 в поле зрения, цилиндрурия выявлялась в 80 % при III стадии в 42,5 % случаях при II стадии ОПШ, тесно коррелирована ($r_n = +0.631$, $p = 0.012$) со степенью протеинурии.

Клинические анализы крови у больных ГЛПС характеризовались у 37,9% больных анемией легкой степени, у 77,9% -лейкоцитозом, у 72,6% - нейтрофилезом, у 90,5% - увеличением СОЭ. Информативно значимых различий в частоте выявления изменений клинических анализов крови у детей с III

и II стадией ОПП не было установлено (табл.10). Однако наиболее выраженный лейкоцитоз ($15,0-19,0 \times 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ (55-65мм/ч) обнаруживался у больных с III стадией ОПП. У детей с I стадией ОПП увеличение СОЭ выявлялось в половине случаев и статистически достоверно реже ($p < 0.001$), чем при II и III стадии ОПП. У 2-х больных с III стадией ОПП, осложненным подкапсульным разрывом почки, наблюдалась анемия среднетяжелой степени (эритроциты $2,56 \pm 0,05 \times 10^{12}/\text{л}$; Нв – $81,5 \pm 1,5 \text{ г/л}$). Небольшое снижение уровня Нв и эритроцитов (анемия I степени) выявлялось у 10%, лейкоцитоз у 25% больных с I стадией ОПП.

Таблица 10

Частота изменений клинического анализа крови у детей с ГЛПС, осложненной ОПП, различной стадии

Показатели	ОПП, стадии (n=95)						Всего	
	III n = 35		II n = 40		I n = 20		n = 95	
Снижение уровня Нв	Абс 15	% 42,8**	Абс 19	% 47,5**	Абс 2	% 10	Абс 36	% 37,9
Снижения уровня эритроцитов	15	42,8**	19	47,5**	2	10	36	37,9
Лейкоцитоз	34	97,1***	35	87,5***	5	25	74	77,9
Нейтрофилез	33	94,3***	28	70***	8	40	69	72,6
Увеличение СОЭ	35	100***	40	100***	11	55	86	90,5

*Сравнение частоты показателей крови детей с III и II стадией с показателями детей с I стадией ОПП *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$.*

Отличительной особенностью при ГЛПС у детей являлось быстрое - в течение 1-2 суток – нарастание уровня мочевины и креатинина, происходив-

шее на фоне снижения температуры. Биохимические показатели крови у детей с ОПП представлены в таблице 11.

Таблица 11

Отдельные биохимические показатели ($M \pm m$) крови у детей с ГЛПС в олигоанурическом периоде острого повреждения почек

Показатели	ОПП, стадии (n=95)			Контроль (n=50)
	III (n=35)	II (n=40)	I (n=20)	
Мочевина, ммоль/л	35 ± 0,78***	23 ± 0,23***	14,8 ± 0,5***	5,41 ± 0,34
Креатинин мкмоль/л	587 ± 5,25***	326 ± 4,13***	213 ± 3,21***	78,5 ± 5,38
Калий ммоль/л	3,58 ± 0,27**	4,45 ± 0,27	5,3 ± 0,27*	4,72 ± 0,27
Натрий ммоль/л	128,3 ± 3,21*	134,5 ± 3,6	136,7 ± 4,5	139,3 ± 3,11
Кальций, ммоль/л	2,43 ± 0,3	2,18 ± 0,27	2,23 ± 0,34	2,33 ± 0,26
Общий белок, г/л	63,7 ± 11,2	65,6 ± 3,4	68,7 ± 2,83	68,9 ± 9,4
Альбумины, г/л	30,1 ± 2,32	31,4 ± 2,11	32,3 ± 3,1	35,43 ± 1,32
АлАТ, ед	102 ± 12,3***	92,23 ± 11,5***	71,44 ± 6,8***	5,85 ± 3,4
Билирубин, мкмоль/л	16,7 ± 1,3	15,9 ± 0,98	14,3 ± 1,23	10,9 ± 1,15

*Сравнение показателей у детей с ГЛПС с показателями контрольной группы детей: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.*

При остром повреждении почек у детей с ГЛПС наблюдалось статистически достоверное повышение уровня мочевины и креатинина сыворотки крови,

по сравнению с показателями контрольной группы детей ($p < 0,001$). Наиболее высокие показатели мочевины крови были характерны для ОПП III стадии ($35 \pm 0,78$ ммоль/л), статистически значимо ($p < 0,001$) отличающиеся от их показателей при II и I стадиях ОПП ($23 \pm 0,23$ ммоль/л и $14,8 \pm 0,5$ ммоль/л). Уровень калия и натрия сыворотки у детей со II и I стадией статистически не отличался от показателей контрольной группы детей. Однако у детей с III стадией ОПП показатели калия ($p < 0,01$) и натрия ($p < 0,05$) сыворотки крови были ниже показателей контрольной группы детей. Видимо, снижение уровня калия и натрия у больных с III стадией ОПП связано с потерей электролитов через желудочно-кишечный тракт, подтверждением сказанного является выявленная отрицательная корреляция между уровнем калия ($r_n = -0,352$, $p = 0,023$) и натрия сыворотки крови ($r_n = -0,343$, $p = 0,0314$) с частотой рвоты. Уровень кальция, общего белка, альбуминов, общего билирубина сыворотки у больных ГЛПС статистически не отличался от показателей контрольной группы детей.

При ультрасонографии почек выявлялись утолщение и гиперэхогенность паренхимы почек у всех больных (табл. 12), увеличение размеров почек у 95,8 % пациентов. У 4 (4,2 %) детей с I стадией ОПП размеры почек соответствовали возрастным показателям, однако наблюдалось утолщение и гиперэхогенность паренхимы почек. Асцитический ободок вокруг почек был обнаружен у 31,4% детей с III стадией и у 5% пациентов со II стадией ОПП.

Таблица 12

**Частота обнаружения изменений почек при УЗИ у детей с ОПП при ГЛПС
в олигоанурическом периоде**

Показатели	ОПП, стадии						Всего	
	III n = 35		II n = 40		I n = 20		n = 95	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Увеличение размеров почек	35	100	40	100	16	80	91	95,8
Утолщение паренхимы почек	35	100	40	100	20	100	95	100
Гиперэхогенность паренхимы почек	35	100	40	100	20	100	95	100
Асцитический ободок вокруг почек	11	31,4**	2	5	0	0	13	13,7
Свободная жидкость в брюшной полости	7	20	1	2,5	0	0	8	8,4

Сравнение показателей изменений почек при УЗИ у детей с различной стадией ОПП при ГЛПС в олигоанурическом периоде.

В большинстве случаев (76 %) увеличение почек было несимметричным. При этом разница в размерах длины правой и левой почки в отдельных случаях достигала 8-12 мм. Статистически достоверных различий в частоте обнаружения изменений со стороны почек при УЗИ в зависимости от стадии ОПП не было установлено. Однако асцитический ободок вокруг почек и нарушения кортико-медулярной дифференциации встречались преимущественно при ОПП III стадии (31,4 %).

Следует согласиться с мнением Б.Ф. Терегулова [103], что увеличение размеров почек, утолщение их паренхимы может быть обусловлено отеком интерстициальной ткани почек, на что указывает обнаружение свободной жидкости в брюшной полости у детей с ГЛПС и ОПП.

В олигоанурическом периоде ОПП у детей с ГЛПС наблюдалось поражение ряда органов и систем.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись брадиаритмией (44,2 %), приглушенностью тонов сердца (100%), расширением границ сердца (21 %) детей. Тенденция к снижению артериального давления (АД) отмечалась у 20 (21 %) больных, повышение АД – у 5 (5,3 %). У 70 (73,7 %) детей с ГЛПС АД было нормальным. Нами была обнаружена тесная корреляция между уровнем АД с показателями мочевины сыворотки крови ($r_n=0.32$, $p=0,012$), с креатинином ($r_n=0,308$, $p=0,023$), степенью выраженности интоксикации ($r_n=0,015$).

На ЭКГ изменения проявлялись брадиаритмией у 44,2 % детей, тахикардией у 10,5 %, неполной блокадой пучка Гиса у 40 %, снижением вольтажа основных зубцов у 6,32 %, синдромом ранней реполяризации желудочков у 33,7 %, суправентрикулярной миграцией водителя ритма (табл.13). Брадиаритмия у детей с ГЛПС встречалась статистически достоверно чаще ($p<0,001$), чем у больных постинфекционным гломерулонефритом, осложненным острым повреждением почек. Частота остальных изменений, выявленных на ЭКГ, не отличалась от частоты их встречаемости при остром постинфекционном гломерулонефрите ($p>0,05$).

Таблица 13

Частота изменений на ЭКГ у детей с ГЛПС и острым гломерулонефритом

Показатели	ГЛПС Всего (n=95)	ОПП, стадии			ОГН (n=30)
		III (n=35)	II (n=40)	I (n=20)	
1	2	3	4	5	6
Брадиаритмия	42 (44,2%)* **	32 (91,4%)* **	10 (25%)	0	1 (3,3%)
Снижение вольтажа основных зубцов	6 (6,32%)	5 (14,3%)	1 (2,5%)	0	3 (10%)

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6
Суправентрикулярная миграция водителя ритма	7 (7,37%)	7 (20%)*	0	0	1 (3,33%)
Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса	2 (2,1%)	2 (5,7%)	0	0	0
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	38 (40%)	13 (37,1%)	15 (47,5%)	10 (50%)	15 (50%)
Синдром ранней реполяризации желудочков	32 (33,7%)	16 (45,7%)	11 (27,5%)	5 (25%)	10 (33,3%)
Синусовая тахикардия	10 (10,5%)	5 (15,6%)	5 (12,5%)	0	18 (60%)

*Сравнение показателей при ГЛПС и ОГН: *** $p < 0,001$; * $p < 0,05$.*

Имелись статистически достоверные различия в частоте встречаемости брадиаритмии у детей с различной стадией ОПП: при III стадии отмечались у 91,4 % детей, при II стадии – у 25 % и ни в одном случае при I стадии ОПП ($p < 0,001$). У детей со снижением вольтажа основных зубцов, констатированных на ЭКГ (у 5 – с I стадией ОПП, у 1 – со II стадией ОПП) на эхокардиографии было обнаружено снижение сократительной способности желудочков (у 20% детей с III стадией ОПП), наличие жидкости в полости перикарда (у 42,8% детей с III стадией ОПП). Клинически у указанных детей наблюдались расширение границ сердца, приглушение тонов, систолический шум, брадиаритмия, склонность к снижению артериального давления. Выявленные изменения со стороны сердца были расценены кардиологом как проявления миокардита.

Частота изменений, выявленных при эхокардиографии (регургитация митрального клапана, регургитация аортального клапана, увеличение полости левого желудочка, снижение сократительной способности желудочков), у детей с острым повреждением почек при ГЛПС (табл.14) статистически не отличалась от их частоты у больных гломерулонефритом, осложненным острым повреждением почек. Однако у последних статистически достоверно чаще

($p < 0,05$), чем у детей с ГЛПС было обнаружено наличие свободной жидкости в полости перикарда.

Таблица 14

Частота изменений на эхокардиограмме у детей с ГЛПС и ОГН

Показатели	ГЛПС Всего (n=95)	ОПП, стадии			ОГН (n=30)
		III (n=35)	II (n=40)	I (n=20)	
Регургитация митрального клапана	24 (25,3%)	12 (34,3%)	10 (25%)	2 (10%)	10 (33,3%)
Регургитация аортального клапана	4 (4,2%)	3 (8,6%)	1 (2,5%)	0	1 (3,33%)
Аневризма межпредсердной перегородки	1 (1,05%)	1 (2,85%)	0	0	0
Увеличение полости левого желудочка	5 (5,2%)	5 (14,3%)	0	0	6 (20%)
Жидкость в полости перикарда	15 (15,7%)	15 (42,8%)	0	0	11 (36,6%)
Снижение сократительной способности желудочков	7 (7,36%)	7 (20%)	0	0	5 (16,7%)
Дополнительная хорда в полости левого желудочка	25 (26,3%)	18 (51,4%)	5 (12,5%)	2 (10%)	9 (30%)

Сравнение показателей геморрагической лихорадки с почечным синдромом и острым постинфекционным гломерулонефритом

Наиболее частыми симптомами поражения ЦНС у всех детей (100 %) в олигоанурическом периоде являлись головные боли, сопровождавшиеся при III стадии ОПП адинамией, слабостью, вялостью, изменением поведенческих реакций (плаксивость, раздражительность). У 48,6% детей с III стадией ОПП отмечались заторможенность, у 4 из них (11,43%) – нарушение сознания (сопор). При ЯМРТ у всех 4 детей был выявлен отек мозга.

При ЭЭГ у 15 (15,8 %) из 95 детей (из них 14 с III и 1 со II стадией ОПП) были выявлены легкие диффузные изменения биопотенциалов головного мозга без очаговых теней. При УЗДГ умеренная компрессия позвоночных артерий при поворотах головы была обнаружена у 2 (2,1%) детей. При проведении РЭГ было установлено достаточное пульсовое кровенаполнение, венозный отток не нарушен, умеренное повышение тонуса сосудов среднего и мелкого калибра. Выявленные изменения со стороны ЦНС оценены неврологом как проявления резидуальной энцефалопатии у 20 (21 %), у 7 (7,37 %) детей – церебростеническая ангиодистония.

Патология со стороны бронхолегочной системы была обнаружена у 19 (20%) из 95 детей с ГЛПС, из них у 15 (42,8%) с III и у 4 (10%) со II стадией ОПП ($p < 0,01$), клинически проявлялась одышкой. У 3 детей выслушивался шум трения плевры, у 19 разнокалиберные влажные хрипы. У 15 детей с III стадией ОПП имел место метаболический ацидоз (Ph крови в пределах 7,1-7,2; дефицит оснований – 12-15). Рентгенологически имелась картина бронхита (усиление бронхососудистого рисунка). По мнению О.Г. Моховой с соавт. [50] печень, легкие являются такими же органами - мишенями для хантавирусов разных серотипов, как и почки.

Приводим клиническое наблюдение 2: Мальчик С., 16 лет поступил в реанимационное отделение РДКБ в очень тяжелом состоянии с жалобами на рвоту, тошноту, боли в животе, головные боли, слабость. Тяжесть состояния обусловлена общей интоксикацией. Заторможен. На вопросы отвечает с трудом. При осмотре выражена гиперемия лица. Нерезко выраженная петехиальная сыпь в области шеи, кровоизлияния в склеру глаз. Зев резко гиперемирован. Умеренно увеличены периферические лимфоузлы. Кожные покровы суховаты. Частота дыхания 36 в 1 мин. Над легкими укорочение перкуторного звука по задненижним отделам, при аускультации там же дыхание ослабленное, выслушиваются крепитирующие и мелкопузырчатые влажные хрипы. То-

ны сердца приглушены, аритмичны. Частота сердечных сокращений 116 в 1 мин. АД=125/80 мм рт. ст. Живот при пальпации несколько напряжен, значительная болезненность в области почек. Диурез в течение двух последних дней снижен до 200,0 – 50,0 мл.

Из анамнеза стало известно, что мальчик 25 дней назад был на природе (пас на лугу коров). Ухудшение состояния почувствовал 1 неделю назад, когда появилось першение в горле, недомогание, повысилась температура до 39-39,5⁰ С. Повышенная температура сохранялась в течение 5 дней, несмотря на прием антипиритических препаратов. На III - IV день появились кашель, одышка. Ребенок был госпитализирован в ЦРБ с диагнозом: ОРВИ. Внебольничная очаговая бронхопневмония. На V день от начала болезни температура начала снижаться до субфебрильных цифр, появились боли в животе, в поясничной области и рвота, диурез снизился до 100,0 мл. С подозрением на ГЛПС мальчик был переведен в нефрологическое отделение РДКБ.

При обследовании в клинике выявлено повышение уровня мочевины до 35,8 ммоль/л, креатинина – до 729,0 мкмоль/л, небольшое снижение общего белка сыворотки крови до 56,2 г/л. Уровень электролитов сыворотки крови был в пределах нормы. В иммунограмме повышение уровня иммуноглобулинов М - 4,02 г/л, Ig А – 3,45 г/л, Ig G - 18,6 г/л, ЦИК – 175 уе, снижение компонента - 1:16. Клинический анализ крови - эритроциты – $5,3 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 175 г/л, лейкоцитоз $15,7 \times 10^9$ /л, нейтрофилез (69%), моноцитоз (15%), СОЭ 48 мм/час, свертываемость крови 3 мин. Анализ мочи – белок 1,65 г/л, эритроциты 3-5 в поле зрения, удельный вес – 1030. *УЗИ*: почки увеличены в размерах, паренхима утолщена, гиперэхогенная. *ЭКГ*: Синусовая брадикардия (64-70 в 1 мин), электрическая ось не отклонена, признаки перегрузки левого желудочка, замедление внутрипредсердной проводимости. *Рентгенография органов грудной клетки*: легочные поля умеренно вздуты, легочной рисунок усилен за счет перибронхиальных изменений, в нижнем легочном поле справа

инфильтративные изменения. Корни легких неструктурные. Купол диафрагмы четкий, синусы свободные. Срединная тень не смещена, сердце в поперечнике не расширено. Заключение: Пневмония. Обструктивный синдром.

МФА исследование парных сывороток выявило нарастание титра анти-тел с 1:128 до 1:512 (положительный тест на ГЛПС). Учитывая данные анамнеза и клинического проявления заболевания, выставлен диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, осложненная острым повреждением почек III стадии. Очаговая бронхопневмония.

На фоне проводимой противовирусной терапии (ацикловир 0,2 x 3 раза в день), дезинтоксикационной и антибактериальной терапии самочувствие ребенка начало улучшаться, исчезли рвота, боли в животе. В течение 2-3 дней диурез начал увеличиваться 200-450,0 с последующим выходом в полиурию. Максимальный диурез составил 8500 мл. Период полиурии продолжался 32 дня. К концу периода полиурии появились сильные головные боли с локализацией в левой височной области. Осмотрен окулистом – заключение: Ангиоретинопатия и неврологом – заключение: Гипертензионный синдром. При *доплерографии сосудов головного мозга* в вертебро-базиллярном бассейне выявлено дисциркуляция за счет гипоперфузии в правой позвоночной артерии (не исключается гипоплазия). Значимой динамической компрессии позвоночной артерии не обнаружено. На фоне приема кавинтона, противовоспалительных препаратов головные боли исчезли. Постепенно нормализовались показатели мочевины и креатинина сыворотки крови, анализы мочи. Однако, несмотря на нормализацию диуреза, через 3 месяца сохраняются гипостенурия (1003-1005), увеличением СОЭ (45 мм/час), нарушение печеночных функций (АлАТ – 86 ед, тимоловая проба – 6 ед).

Приведенный случай свидетельствует о тяжелом течении ГЛПС с острым повреждением почек III стадии, осложненной бронхопневмонией и полиорганными нарушениями у подростка.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта проявлялись болями в животе, тошнотой и рвотой, встречались у всех больных при всех стадиях ОПП (100%), начинались с лихорадочного периода, усиливались в олигоанурическом периоде и отмечались статистически достоверно чаще ($p < 0,001$), чем у пациентов с ОГН (23,3%) (табл.15).

Таблица 15

Частота изменений со стороны ЖКТ у детей с ГЛПС

Показатели	ГЛПС Всего (n=95)	ОПП, стадии			ОГН (n=30)
		III (n=35)	II (n=40)	I (n=20)	
Рвота	95 (100%)* **	35 (100%)* **	40 (100%)	20 (100%)* **	5 (16,6%)
Боли в животе	95 (100%)* **	35 (100%)* **	40 (100%)	20 (100%)* **	7 (23,3%)
Примесь крови в рвотных массах	33 (34,7%)* **	22 (62,8%)* **	11 (27,2%)*	0	2 (6,67%)
Увеличение печени	64 (67,4%)	35 (100%)	27 (67,5%)	2 (10%)	7 (23,3%)
Повышение уровня АЛТ	53 (55,8%)	35 (100%)	17 (42,5%)	1 (5%)	3 (10%)

*Сравнение частоты показателей у детей с ГЛПС и острым гломеруло-нефритом *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.*

Частота рвоты и степень выраженности болевого синдрома отличались у детей с ГЛПС с различной стадией острого повреждения почек: при I стадии

ОПП рвота повторялась до 1-2 раз, при II стадии – 3-5 раз, при III стадии – более 5 - 6 раз в сутки. Обнаруженная тесная корреляция частоты рвоты с показателями мочевины и креатинина (соответственно, $r_n = + 0,76$, $p=0,012$; $r_n = + 0,65$, $p=0,021$) подтверждает связь появления рвоты с интоксикацией организма, вызванной нарушением функции почек (рис. 9).

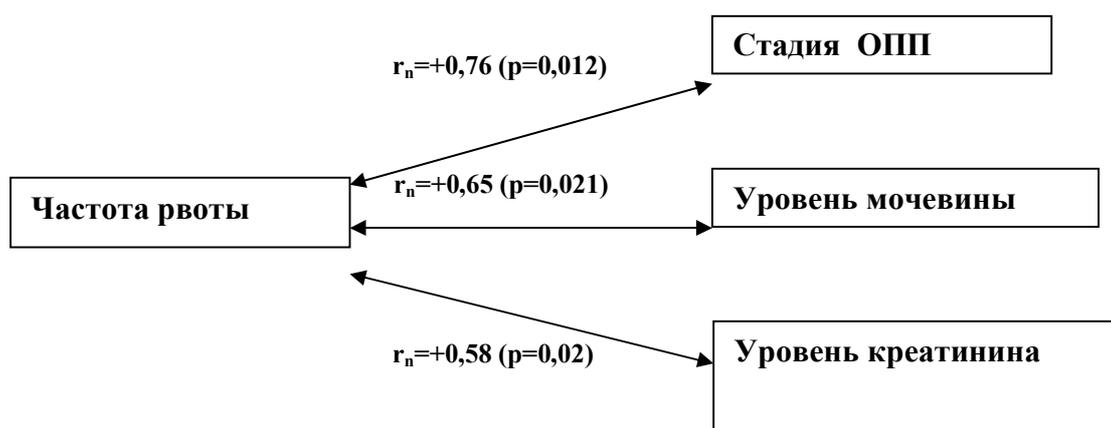


Рис. 9. Показатели корреляции частоты рвоты со стадией ОПП, уровнем мочевины и креатинина сыворотки крови

У детей с ГЛПС информативно значимо чаще, чем при ОГН ($p<0,001$) наблюдались прожилки крови в рвотных массах. При III стадии ОПП примесь крови в рвотных массах встречалась более чем у половины больных, при II стадии – у одной трети и ни в одном случае при I стадии ОПП. Клинически у пациентов с кровавой рвотой был выражен геморрагический синдром, проявлявшийся петехиями на коже, кровоизлияниями в склеры глаз, носовыми кровотечениями.

4. 2. Состояние свертывания крови у детей с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

В лихорадочный период по данным гемостазиограммы у большинства больных наблюдалась гиперкоагуляция. В период олигоанурии геморрагический синдром достигал максимального развития и проявлялся признаками гипокоагуляции. Геморрагические проявления в зависимости от тяжести течения заболевания характеризовались петехиями, высыпаниями на коже живота, спины, кровоизлияниями в склеру, подкожными гематомами. У 3 детей с III стадией ГЛПС наблюдалась обширная гематома на бедре на месте катетеризации бедренной вены. У больных с III (100%) стадией ОПП при ГЛПС носовые кровотечения и кровоизлияния в склеры выявлялись статистически значимо чаще, чем с I (20%) и II (75%) стадией ($p < 0,01$). Мочевой синдром проявлялся протеинурией – от минимальной до выраженной, микрогематурией. Макрогематурия имела лишь у двух больных (2,1%) с III стадией ОПП при ГЛПС, у которых течение болезни осложнилось подкапсульным разрывом почки.

У детей с ГЛПС в отличие от острого постинфекционного гломерулонефрита с острым повреждением почек статистически достоверно чаще встречались инъекция сосудов склер, множество экхимозов на коже, прожилки крови в рвотных массах. У 23,2% детей с III стадией ОПП отмечалось обильное кровоизлияние в склеру глаз, у 26,3% детей – петехиальная геморрагическая сыпь преимущественно в верхней трети грудной клетки (табл. 16).

**Клинические проявления геморрагического синдрома у детей с
ГЛПС в период олигурии (частота)**

Показатели	ГЛПС n=95	ОГН n=30
Кровоизлияние в склеру глаз	22 (23,2%)*	0
Инъекция сосудов склер	73 (76,8%)*	15 (50%)
Петехии	25 (26,3%)*	0
Экхимозы	95 (100%) ***	9 (33,3%)
Кровоизлияния в подкожную жировую клетчатку	3 (3,17%)	0
Подкапсульный разрыв почки	2 (2,1%)	0
Носовые кровотечения	10 (10,5%)	0
Прожилки крови в рвотных массах	10 (10,5%)	0

*Сравнение показателей у детей с ГЛПС и острым гломерулонефритом с острым повреждением почек: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$*

К концу лихорадочного периода у 55% детей с ГЛПС имелись значительно выраженные признаки сгущения крови: повышение гематокрита до 51,5-55,5; гемоглобина - 187-190 г/л, эритроцитов - $5,5-5,8 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитов - $450-480 \times 10^9$ /л. При взятии крови нередко она свертывалась в игле. Клинически у данных больных наблюдалось длительное (5-7 дней и более) и значительное (39-40°C) повышение температуры, многократная рвота,

явления эксикоза, токсикоза, резкое снижение или отсутствие диуреза. Выраженность признаков гиперкоагуляции, расцененная нами как стадия гиперкоагуляции ДВС-синдрома, соответствовала тяжести клинических проявлений болезни у ребенка. У 23,2 % детей наблюдались кровоизлияния в склеру глаз, у 76,8 % - инъекция сосудов склер. После регидратационной терапии у большинства детей нарастали проявления геморрагического синдрома. Параллельно отмечались изменения клинического анализа крови со снижением количества эритроцитов до $3,0 \times 10^{12}/л$, гематокрита (28-30), тромбоцитов (табл. 17).

Таблица 17

**Средние показатели уровня тромбоцитов ($10^9/л$) в крови
у детей с ГЛПС**

Период болезни	ОПП, стадии			Контроль n=50
	III n=35	II n=40	I n=20	
Лихорадочный	455 ± 3,1***	428 ± 7,3***	412± 10,2***	305 ± 13,81
Олигоанурический	170 ± 10,4***	195 ± 8,1 ***	202±15,1 ***	
Полиурический	285 ± 21,5	290 ± 13,4	295 ± 12,7	

*Сравнение показателей тромбоцитов у детей с ГЛПС с показателями у детей контрольной группы: *** p < 0,001*

К концу лихорадочного периода количество тромбоцитов оставалось высоким и статистически достоверно превышало их уровень у контрольной группы детей. Информативно значимых различий количества тромбоцитов в зависимости от стадии ОПП не выявлялось. В олигоанурическом периоде у

всех больных ГЛПС количество тромбоцитов снижалось ($p < 0,01$) и статистически достоверно было ниже показателей детей контрольной группы. Наиболее выраженная тромбоцитопения выявлялась у детей с ГЛПС, осложненной ОПП III стадии. В полиурическом периоде наблюдалось восстановление количества тромбоцитов до нижней границы нормы. Однако количество тромбоцитов оставалось несколько ниже ($p > 0,05$), чем их показатели у детей контрольной группы. Параллельно отмечалось исчезновение клинических симптомов геморрагического синдрома.

У детей с III и II стадией ОПП при ГЛПС наблюдалось снижение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, что проявлялось статистически достоверным снижением показателей теста с адреналином 5 мМ ($46 \pm 1,4\%$), АДФ М ($44,2 \pm 2,6\%$), ристоцином ($63 \pm 2,2\%$), по сравнению с их показателями у детей в контрольной группе (соответственно, $60 \pm 2,7\%$; $60 \pm 2,2\%$; $80 \pm 2,1\%$). Следовательно, геморрагический синдром у детей с ГЛПС, развивающийся к концу лихорадочного и в олигоанурическом периодах, можно объяснить как количественным снижением тромбоцитов в крови, так и их качественными изменениями (нарушение адгезивно-агрегационных свойств).

В начале олигоанурического периода ГЛПС отмечались признаки гиперкоагуляции, что проявлялось статистически достоверным снижением уровня активированного времени рекальцификации плазмы (АВР), повышением индекса АПТВ, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), протеина С, по сравнению с показателями контрольной группы детей. Степень выраженности гиперкоагуляции у детей с ГЛПС коррелировала с тяжестью острого повреждения почек (табл. 18).

У всех детей с III стадией ГЛПС, осложненной ОПП в олигоанурическом периоде гемостазиограмма изменялась в сторону как гипер-, так и гипокоагуляции, что характерно для тромбгеморрагического синдрома.

Таблица 18

**Средние показатели гемостазиограммы у детей с ГЛПС в начале
олигоанурического периода**

Показатели	ОПП, стадии			Контроль n=50
	III n=35	II n=40	I n=20	
ABP, сек	45,8±0,25***	49,8±0,3**	51,2±0,15*	52,5±0,5
Индекс АПТВ	1,18±0,02***	1,09±0,015**	0,98±0,02	0,95±0,03
Протромбиновый индекс, %	106±0,8***	102±0,4**	99±0,3**	95±0,03
Фибриноген, г/л	6,16±0,4***	5,2±0,25**	4,6±0,14**	3,0±0,3
РФМК, г/л	6,85±0,25***	6,1±0,12***	5,2±0,15**	3,2±0,1
Протеин С, %	175,5±12,2***	168,8±11,5**	135,2±10,0*	105,3±10,1
Антитромбин III, %	96,5±2,7	97,8±2,7	98,5±1,5	100,0±5,0

*Сравнение показателей гемостазиограммы у детей с ГЛПС и группы контроля: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$*

У детей ГЛПС со II стадией ОПП проявления тромбгеморрагического синдрома были выявлены в 65%, при I стадии — в 5,6% случаев ($p < 0,001$). Обращало на себя внимание значительное повышение уровня фибриногена плазмы крови у детей с III и II стадией ОПП. Даже при I стадии ОПП средний уровень фибриногена в крови статистически значимо был выше его уровня у детей группы контроля ($p < 0,01$). У больных с ГЛПС в период олигурии наблюдалось повышение протромбинового индекса, индекса АПТВ, укорочение АВР, удлинение тромбинового времени, по сравнению с их уровнем у детей контрольной группы. Одновременно с гиперкоагуляцией у детей с ГЛПС в

этот период выявлялись признаки гипокоагуляции (повышение С-пептида крови, растворимых фибрин-мономерных комплексов). Уровень антитромбина III у детей с ГЛПС в олигоанурическом периоде имел тенденцию к некоторому снижению по сравнению с его уровнем у детей контрольной группы. У пациентов с III стадией ОПП отмечалось значительное повышение в крови уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) по сравнению с их показателями у детей с I стадией ОПП и здоровых детей. У детей с I стадией ОПП уровень РФМК также статистически значимо отличался от его показателя у детей группы контроля.

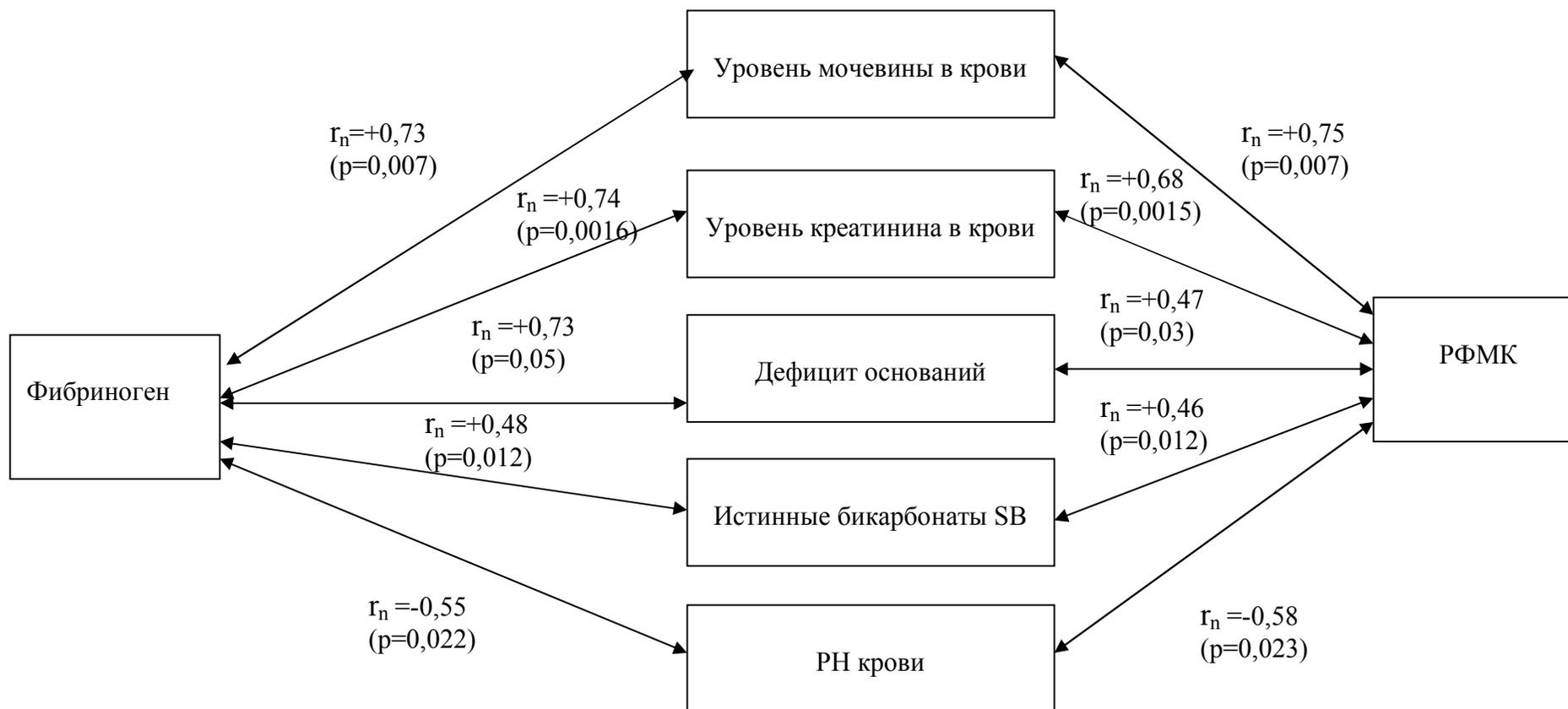


Рис. 10. Показатели корреляции фибриногена и РФМК плазмы крови с показателями ОПП у больных ГЛПС

Установлена прямая тесная корреляция концентрации фибриногена и растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) в плазме крови (рис. 10) с уровнем мочевины крови (соответственно, $r_n = +0,73$ и $r_n = +0,75$, $p=0,002$), креатинина (соответственно, $r_n = +0,74$; $r_n = +0,68$, $p=0,0015$), дефицитом оснований ($r_n = +0,38$; $r_n = +0,47$, $p=0,05$), с показателями истинных бикарбонатов ($r_n = -0,48$; $r_n = -0,46$, $p = 0,012$), обратная корреляция с РН крови ($r_n = -0,55$; $r_n = -0,58$, $p= 0,023$). В дебюте полиурического периода параллельно с нормализацией показателей гемостаза (мочевина, креатинин, щелочной резерв крови) отмечалась нормализация большинства показателей гемостазиограммы (табл. 19).

Таблица 19

Средние показатели гемостазиограммы у детей с ГЛПС в дебюте полиурического периода

Показатели	ОПП, стадии			Контроль n=50
	III n=35	II n=40	I n=20	
АВР, сек	49,8±0,31	51,3±0,15	50,25±0,17	52,5±0,5
Индекс АПТВ	0,98±0,12	0,96±0,03	0,87±0,15	0,95±0,03
Протромбиновый индекс, %	97±0,72	95±0,32	87±0,31	95±0,03
Фибриноген, г/л	3,24±0,23	2,87±0,15	3,26±0,14	3,0±0,3
РФМК, г/л	5,35±0,27***	4,32 ±0,18**	3,84±0,25*	3,2±0,1
Протеин С, %	135,5±7,2*	128,7±5,5	125,2±5,0*	105,3±10,1
Антитромбин III, %	98,8±1,7	97,9±1,6	99,5±2,5	100,0±5,0

*Сравнение показателей гемостазиограммы у детей с ГЛПС и группы контроля: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.*

Однако у больных с III и II стадией ОПШ сохранялось более высокий, чем у детей контрольной группы уровень РФМК крови.

При ГЛПС у детей наблюдались значительно выраженные изменения состояния свертывающей системы крови и тромбоцитарного звена гемостаза, степень их нарушений соответствовала тяжести клинических проявлений болезни. В начале периода олигоанурии у большинства больных возникали признаки гиперкоагуляции, с переходом в стадию гипокоагуляции в олигоанурическом периоде. К факторам, вызывающим активацию свертывающей системы крови, относится прежде всего повреждение стенок сосудов воздействием вируса. О тропности вируса к эндотелию сосудов свидетельствуют исследования Д.Х. Хунафиной с соавт. [21, 84]. Развитию гиперкоагуляции в позднем лихорадочном и раннем олигоанурическом периодах, по нашим данным, способствуют явления эксикоза, обусловленные многократной рвотой, гипертермией, что проявляется повышением уровня гематокрита, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, повышением уровня фибриногена.

В патогенезе развития острого повреждения почек у детей с ГЛПС основную роль играет нарушение локального внутрисосудистого свертывания крови с микротромбированием капилляров клубочков, о чем свидетельствуют повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в олигоанурическом периоде, тесная прямая корреляция РФМК с показателями мочевины, креатинина сыворотки крови (соответственно, $r_n = + 0,73$ и $r_n = + 0,65$, $p = 0,002$).

4. 3. Клинико-лабораторные проявления ОПШ у детей с ГЛПС в период полиурии

У детей с ГЛПС, осложненной острым повреждением почек, клинические проявления полиурического периода информативно значимо отличались от проявлений у детей с острым гломерулонефритом, осложненным острым

повреждение почек (табл. 20). У детей с ГЛПС длительность периода полиурии, максимальный суточный диурез статистически достоверно превышали показатели у детей с острым постинфекционным гломерулонефритом. Нормализация показателей мочевины и креатинина сыворотки крови у детей с ГЛПС и ОПН наступала статистически достоверно позже, чем при гломерулонефрите.

Таблица 20

Отдельные показатели периода полиурии у детей с ОПН при ГЛПС и гломерулонефрите

Показатели	ОПН, стадии (n=95)			ОГН (n=30)
	III n=35	II n=40	I n=20	
Длительность периода полиурии (сутки)	21 ± 2,0***	17 ± 2,5***	13 ± 1,5**	5 ± 1,3
Максимальный диурез (л)	6,75 ± 0,25***	4,25 ± 0,15***	3,75 ± 0,25***	2,5 ± 0,2
Нормализация мочевины в сыворотке крови (день)	9,6 ± 0,23***	7,6 ± 0,3***	4,5 ± 0,25**	3,5 ± 0,25
Нормализация креатинина в сыворотке крови (день)	9,8 ± 0,3***	7,8 ± 0,5***	4,8 ± 0,35*	4,0 ± 0,3

Сравнение показателей у детей с ГЛПС и гломерулонефритом:

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

При III стадии ОПП у детей с ГЛПС наблюдались статистически достоверно высокие показатели длительности полиурического периода ($p < 0,001$) и суточного диуреза ($p < 0,001$) по сравнению с их показателями у детей со II и I стадией ОПП. Длительность полиурического периода составила при I стадии ОПП – $13 \pm 1,5$, при II стадии – $17 \pm 2,5$, при III стадии – 21 ± 2 дня. Максимальное количество мочи в период полиурии достигало при I стадии ОПП – $3,75 \pm 0,25$ л., при II стадии – $4,25 \pm 0,15$ л., при III стадии – $6,75 \pm 0,25$ л. У отдельных больных с III стадией ОПП суточный диурез составлял $8,5 \pm 0,5$ л. В дебюте периода полиурии (2 - 4 день) сохранялись статистически достоверно повышенные показатели мочевины и креатинина в сыворотке крови (табл. 21). Наиболее высокие показатели мочевины и креатинина отмечались у больных с III стадией ОПП. Нормализация показателей мочевины наступила при I стадии ОПП – на 3-6 день, при II стадии – на 7-8 день, при III стадии – на 9-10 день от начала полиурии. Одной из особенностей ГЛПС у детей являлось сохранение увеличения СОЭ в течение длительного периода. У детей с I стадией ОПП СОЭ нормализовалось через 2-3 недели от начала полиурии, при II стадии – через 1-2 месяца, при III стадии – через 3-4 месяца. У 16,6 % больных с III стадией ОПП нормализация СОЭ наступила лишь через 6 месяцев. В течение 8-10 дней от начала полиурии сохранялись повышенные показатели иммуноглобулинов и ЦИК, по сравнению с их показателями у детей с острым гломерулонефритом. Наиболее высокие показатели иммуноглобулинов и ЦИК отмечались у детей с III стадией ОПП. На фоне полиурии анализы мочи нормализовались у большинства детей. Однако у 22,4 % детей со II и у 52,3 % с III стадией ОПП выявлялась микропротеинурия ($0,066 - 0,99$ г/л), гематурия ($25-50$ μ /л) и снижение удельного веса мочи – гипоизостенурия (колебания удельного веса мочи составили 1002-1012).

Таблица 21

**Отдельные показатели ($M \pm m$) у детей с ГЛПС в дебюте
полиурического периода**

Показатели	ОПП, стадии			Контроль n = 50
	I n = 20	II n = 40	III n = 35	
Мочевина сыворотки крови (ммоль/л)	7,8± 1,04*	12,5±1,14***	18,8 ±1,12***	5,41± 0,34
Креатинин сыворотки крови (мкмоль/л)	84,3± 1,63	124,5±1,7***	205,6±2,15***	78,5± 5,38
Иммуноглобулины А, г/л	1,38 ± 0,12*	1,73 ± 0,08**	2,41 ±0,14***	0,98 ±0,05
Иммуноглобулины М, г/л	0,92 ±0,07*	1,48 ±0,11**	2,96 ±0,18***	0,76 ±0,15
Иммуноглобулины G, г/л	13,4 ±0,1**	14,5±0,14***	17,8±0,16***	11,6 ±0,03
ЦИК у.е	55,3 ±2,3**	75 ±2,8***	96 ±3,7***	45,5 ±1,0
СОЭ (мм/час)	22±1,5	31±0,5	45±2,5	9,8±1,2
Суточный диурез (л)	3,75 ±0,25	4,25 ±0,15	6,75 ± 0,25	1,35 ±0,15

*Сравнение показателей у больных ГЛПС с показателями контрольной группы: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.*

В стадии полиурии у большинства детей с ГЛПС отмечались уменьшение частоты и интенсивности болей в животе, прекращение рвоты, лишь у 37 (38,9 %) детей сохранялись боли в эпигастральной области. При ФЭГДС у 19 (51,3 %) из 37 детей был обнаружен эрозивный гастрит и фолликулярный бульбит, у 18 (48,7 %) детей – поверхностный гастрит (табл. 22). Эрозивный гастрит и фолликулярный бульбит статистически достоверно ($p < 0,001$) чаще встречались у больных с ОПП III стадии, по сравнению с детьми со II и I стадией ОПП. Поверхностный гастрит был более типичен для I и II стадии ОПП. Косвенные признаки дискинезии желчевыводящих путей были обнаружены у

40,5 % больных ГЛПС, достоверно чаще ($p < 0,01$), чем у больных острым гломерулонефритом.

Таблица 22

Частота изменений при ФЭГДС у детей с ГЛПС

Показатели	Всего (n=37)	ОПП, стадии			ОГН (n=20)
		III (n=20)	II (n=10)	I (n=7)	
Эрозивный гастрит	19 (51,3%)*	15 (75%)*	2 (20%)	0	1 (5%)
Фолликулярный бульбит	19 (51,3%)*	15 (75%)*	2 (20%)	0	1 (5%)
Поверхностный гастрит	18 (48,7%)	5 (25%)	8 (80%)	5 (71,4%)	10 (50%)
Дуодено-гастральный рефлюкс	17 (45,9%)	3 (65%)*	3 (30%)	1 (14,3%)	6 (30%)
Косвенные признаки дискинезии желчевыводящих путей	15 (40,5%)	12 (60%)*	2 (20%)	1 (14,3%)	3 (15%)

*Сравнение частоты показателей у детей с ГЛПС и гломерулонефритом: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,005$.*

Гепатомегалия выявлялась у 67,4% детей с ГЛПС в периоде олигоанурии, преимущественно с III и II стадией ОПП и сохранялась в полиурическом периоде болезни. У детей с III стадией ОПП печень выступала на 3 - 4 см из-под края реберной дуги, со II стадией на 2-3 см, с I стадией – 0,5-1 см. У 55,5 % детей с гепатомегалией выявлялось увеличение уровня аланинаминотрансфераз ($102 \pm 12, 3$ ед), по сравнению с контролем ($42,3 \pm 2,4$ ед). Уровень билирубина сыворотки крови сохранялся в пределах нормы ($16,7 \pm 1,3$ мкмоль/л). Нормализация показателей аминотрансфераз и размеров печени наступила через 2-3 месяца после нормализации диуреза и показателей мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Таким образом, у детей с ГЛПС, осложненной ОПП, наиболее частым проявлением в лихорадочный и олигоанурический периоды являются болевой и диспептический синдромы. При сохранении болевого синдрома в пе-

риод полиурии необходимо проведение ФЭГДС и лечебных мероприятий. ОПП III и II стадией у детей с ГЛПС сопровождается поражением печени с длительным восстановлением ее функции (в течение 2-3 месяцев).

В полиурическом периоде периодически возникающие головные боли сохранялись у 27 (28,4 %) детей. 21 (77,8 %) из 27 детей перенесли ОПП III стадии, 5 (18,5 %) – II стадии, 1 (3,7 %) I стадии. У 23 детей головные боли отмечались до заболевания геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

Снижение концентрационной функции почек в период полиурии наблюдалось у всех детей с ГЛПС. Колебания удельного веса мочи составляли 1000-1006. Восстановление концентрационной функции почек и клубочковой фильтрации отмечалось у детей с I стадией ОПП через 1-2 месяца, со II стадией ОПП – через 3-5 месяцев, при III стадии ОПП – через 6-9 месяцев. У 3,3 % детей с III стадией ОПП восстановление концентрационной функции почек наблюдалось через 12 месяцев от дебюта болезни. При контрольном ультразвуковом исследовании через 3 месяца у всех реконвалесцентов ГЛПС восстановились размеры почек и толщины паренхимы, у 35,5 % детей, перенесших ОПП III стадии сохранялась небольшая гиперэхогенность паренхимы почек.

Таким образом, течение ОПП у детей с ГЛПС отличается от проявлений острого повреждения почек у больных с острым постинфекционным гломерулонефритом более быстрым нарастанием показателей мочевины, креатинина в сыворотке крови, сопровождающимся общеинтоксикационным синдромом, экстраренальными нарушениями; более длительным периодом полиурии с нарушением концентрационной функции почек.

ГЛАВА V. ИСХОДЫ ГЛПС У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СТАДИЕЙ ОПП

Дети с ГЛПС и острым повреждением почек выписывались из стационара к концу периода полиурии с улучшением общего состояния и нормализацией биохимических показателей крови. У большинства детей сохранялась клиническая симптоматика (табл. 23).

Таблица 23

Клиническая симптоматика в восстановительный период ГЛПС у детей, перенесших ОПП

Показатели	Всего (n =95)	ОПП, стадии		
		III (n=35)	II (n=40)	I (n=20)
Головные боли	54 (56,8 %)	27 (77,1 %) **	18 (45 %)	9 (45 %)
Слабость	63 (66,3 %)	30 (85,7 %) **	21 (52,5 %)	12 (60 %)
Вялость	68 (71,5 %)	32 (91,4 %) **	23 (75 %)	13 (65 %)
Быстрая утомляемость	72 (75,8 %)	34 (97,1 %) **	24 (60 %)	12 (60 %)
Нарушение сна	48 (50,5 %)	25 (71,4 %) ***	15 (15,8 %)	4 (20 %)
Боли в пояснице	59 (62,1 %)	33 (94,3 %) ***	21 (52,5 %)	5 (25 %)
Снижение аппетита	72 (75,8 %)	35 (100 %) ***	25 (62,5 %)	12 (60 %)
Извращение вкуса	15 (15,8%)	7 (20 %)	5 (12,5 %)	3 (15 %)
Боли в животе	35 (36,8 %)	17 (48,5 %)	12 (30 %)	6 (30 %)
Нарушение диуреза	21 (22,1 %)	12 (34,3 %)	6 (15 %)	3 (15 %)
Изменения со стороны ССС	25 (26,3 %)	15 (42,6 %) **	8 (20 %)	2 (10 %)
Гипотония	19 (20 %)	13 (37,1 %) **	5 (12,5 %)	1 (5 %)
Брадиаритмия	21 (22,1 %)	14 (40 %) **	9 (22,5 %)	1 (5%)

Сравнение показателей у детей с ОПП III и II стадией с показателями у детей с I стадией ОПП: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.

Более чем у половины детей, перенесших ГЛПС, осложненной ОПП, сохранялся астено-вегетативный синдром (у 56,8% больных). У детей-реконвалесцентов ГЛПС с ОПП III стадии астено-вегетативный синдром наблюдался статистически достоверно чаще, по сравнению с детьми с ОПП II и I стадией. У 62,1 % детей отмечались непостоянные боли в поясничной области. Боли в пояснице у детей - реконвалесцентов ОПП III стадии выявлялись достоверно чаще, чем при II и I стадиях ОПП. Одной из частых жалоб у детей в восстановительный период являлось снижение аппетита, реже отмечались боли в животе и извращение вкуса. На табл. 24 представлены изменения, обнаруженные на ФЭГДС у 35 больных с болями в животе.

Таблица 24

**Изменения, выявленные при ФЭГДС у детей с ГЛПС
в восстановительном периоде**

Изменения желудка и 12-перстной кишки	ГЛПС (n=35)	
	абс	%
Язва 12-перстной кишки	2	5,7
Эрозивный гастрит	3	8,5
Гипертрофический гастрит	4	11,4
Поверхностный гастрит	10	28
Бульбит	13	37,1
Эрозивный эзофагит	3	8,5
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	1	2,8
Косвенные признаки дискинезии желчевыводящих путей	5	14

У 5,7 % детей была обнаружена язва 12-перстной кишки, у 8,5 % - эрозивный гастрит. Все 5 детей перенесли острое повреждение почек III стадии. Наиболее часто при ФЭГДС встречались поверхностный гастрит и бульбит.

После проведенной терапии, рекомендованной гастроэнтерологом, наблюдалось исчезновение болевого синдрома, улучшение состояния детей.

У 45,2 % детей – реконвалесцентов от ГЛПС имелись изменения в анализах мочи в виде минимальной протеинурии ($0,066 \pm 0,12$ г/л) и микрогематурия (3-5 эритроцитов в поле зрения). Незначительная лейкоцитурия (8500 ± 550 / в 1 мл мочи) встречалась у 13,7 %. Однако данных за инфекцию органов мочевой системы ни у одного из детей не было выявлено. Результаты посевов мочи на стерильность у всех обследованных были отрицательны. У детей, перенесших острое повреждение почек III стадии, протеинурия и микрогематурия встречались статистически достоверно чаще, чем у реконвалесцентов с ОПП I стадии (табл. 25).

Таблица 25

Мочевой синдром у детей с ГЛПС и ОПП в восстановительный период (частота)

Показатели	ОПП, стадии			Всего (n=95)
	III (n=35)	II (n=40)	I (n=20)	
Протеинурия	25 (71,4%)***	15 (37,5%)**	3 (15%)	43 (45,2%)
Микрогематурия	29 (82,8%)***	13 (32,5%) *	2 (10%)	44 (46,3%)
Лейкоцитурия	7 (20%)	5 (12,5%)	1 (5%)	13 (13,7%)

*Сравнение показателей мочевого осадка у детей с III и II стадией ОПП с показателями у детей с I стадией ОПП: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.*

В ранний восстановительный период у детей с ГЛПС, перенесших острое повреждение почек, III и II стадии отмечалось повышение клубочковой фильтрации (гиперфильтрация), что достоверно значимо превышало показатели у контрольной группы детей (табл. 26).

**Показатели клубочковой фильтрации в восстановительном
периоде у детей с ОПП при ГЛПС**

Показатели	Клубочковая Фильтрация (мл/мин)			
	III (n=35)	II n=40)	I (n=20)	Контроль (n=50)
При выписке	145 ±5,5***	130 ± 4**	105 ±10	100 ±12
Через 1 мес	130 ±10	120 ±5	95 ± 7	100 ±12
Через 3 мес	120 ±11	105 ±8	90 ± 9	100 ±12
Через 1 год	105 ±10	102 ± 6	95 ±10	100 ±12

*Сравнение показателей клубочковой фильтрации у детей с ГЛПС с показателями детей группы контроля: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.*

У детей – реконвалесцентов с ОПП I стадии показатели клубочковой фильтрации не отличались от показателей детей группы контроля. Контрольное исследование клубочковой фильтрации, проведенное через 1, 3 и 12 месяцев, констатировало нормализацию показателей клубочковой фильтрации у детей со II стадией ОПП через 1 месяц, а при III стадии ОПП через 3 месяца от начала восстановительного периода (табл. 27). Полученные данные свидетельствуют о более длительном восстановлении клубочковой фильтрации у детей, перенесших ОПП III стадии, по сравнению с детьми со II и I стадией ОПП.

**Частота нарушения клубочковой фильтрации
у детей - реконвалесцентов ГЛПС**

Показатели	Острое повреждение почек, стадии		
	III (n=35)	II (n=40)	I (n=20)
При выписке	35 (100 %)***	25 (62,5 %)***	2 (10 %)
Через 1 мес.	25 (71,4 %)***	10 (25 %)*	0
Через 3 мес.	15 (42,8 %)***	7 (20 %)*	0
Через 1 год	5 (14,2 %)	0	0

*Сравнение частоты нарушений клубочковой фильтрации у детей с III и II стадией ОПП с частотой нарушений у детей с I стадией ОПП: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.*

Нарушение клубочковой фильтрации у детей реконвалесцентов ГЛПС, перенесших острое повреждение почек, проявлялось в основном гиперфильтрацией, снижения клубочковой фильтрации ни у одного из детей не наблюдалось. В ранний восстановительный период гиперфильтрация отмечалась у всех детей, перенесших ОПП III стадии, информативно значимо отличалась от частоты при II и I стадиях ОПП. Нормализация показателей клубочковой фильтрации наступила в течение одного месяца у большинства больных, а у 14,2 % детей, перенесших ОПП III стадии, сохранялось снижение клубочковой фильтрации. Нами выявлена тесная корреляция длительности сохранения гипостенурии с уровнем мочевины и креатинина сыворотки крови в олигоанурическом периоде (соответственно, $r_n = +0,63$, $r_n = +0,71$) (табл. 28).

**Максимальный удельный вес мочи у детей, перенесших ГЛПС,
осложненной острым повреждением почек**

Показатели	Острое повреждение почек, стадии		
	III (n=35)	II (n=40)	I (n=20)
При выписке	1008 ± 1,3***	1012 ± 1,5***	1018 ± 1,1
Через 1 мес.	1010 ± 2,4***	1015 ± 2,2*	1020 ± 1,3
Через 3 мес.	1013 ± 2,5***	1017 ± 2,3*	1022 ± 1,2
Через 1 год	1018 ± 2,8	1019 ± 3,1	1023 ± 0,8

*Сравнение показателей удельного веса мочи у детей с III и II стадией ОПП с показателями детей с I стадией ОПП: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.*

При УЗИ в раннем восстановительном периоде у большинства детей отмечалась положительная динамика: уменьшение размеров почек до нормальных показателей, уменьшение толщины и гиперэхогенности паренхимы почек. Однако у половины детей, перенесших ОПП III стадии, сохранялись небольшая гиперэхогенность и увеличение толщины паренхимы почек (табл. 29). Нормализация размеров и структуры почек у детей, перенесших ОПП III стадии, наступила через год у 91,4% детей с ГЛПС, при II стадии ОПП у 92,5% – через 3 месяца, при I стадии ОПП – через 1 месяц у всех детей. У 2 детей, перенесших ОПП III стадии, при УЗИ были обнаружены пиелэктазия и гипотония мочеточников. На цистограммах пузырно-почечный рефлюкс ни у одного из них не был обнаружен.

Таблица 29

**Изменения при УЗИ почек у детей с ГЛПС и ОПП в период
реконвалесценции**

Показатели	ОПП, стадии		
	III (n=35)	II (n=40)	I (n=20)
При выписке	17 (48,6 %) ^{***}	12 (30 %) ^{**}	1 (5 %)
Через 1 мес.	9 (25,7 %) ^{**}	6 (15 %) [*]	0
Через 3 мес.	8 (22,8 %) [*]	3 (7,5 %)	0
Через 1 год	3 (8,6 %)	0	0

*Сравнение частоты нарушений при УЗИ у детей с III и II стадией ОПП и I стадией ОПП: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.*

Через 2 года после перенесенной ГЛПС, осложненной острым повреждением почек, при УЗИ почек толщина и эхогенность паренхимы, структура и размеры почек у большинства детей сохранялись в пределах нормы, у 2 детей было обнаружено нарушение кортико-медуллярной дифференциации. У 2 (2,1 %) детей с проявлениями хронической болезни почек после перенесенной ГЛПС было выявлено уменьшение размеров и неровность контуров почки. В биохимических анализах крови наблюдалось повышение уровня мочевины ($16,5 \pm 0,9$ ммоль/л), креатинина ($185,5 \pm 2,8$), снижение клубочковой фильтрации ($43 \pm 2,1$), концентрационной функции почек ($1005 \pm 1,5$), статистически достоверно отличающихся от показателей группы контроля (соответственно мочевина ($5,4 \pm 0,34$ ммоль/л), креатинин ($78,5 \pm 5,38$), клубочковая фильтрация (100 ± 12), концентрационная функция почек ($1021 \pm 2,0$)).

Приводим клиническое наблюдение № 3.

Мальчик М., поступил в нефрологическое отделение повторно с жалобами на головные боли, слабость, боли в поясничной области и животе, боли в области сердца ноющего характера.

Из анамнеза: в 3-х летнем возрасте 3 года назад перенес ГЛПС, осложненной ОПП III стадии. Находился в реанимационном отделении. Анурия сохранялась в течение 5 дней. Показатели мочевины 45 ммоль/л, креатинина 880 мкмоль/л. Проведено 6 сеансов гемодиализа. Длительность полиурии в течение 2 месяцев. Гипоизостенурия сохранялась до 1 года. В анализах мочи постоянно микропротеинурия (до 0,066 - 0,99 г/л), микрогематурия, периодически лейкоцитурия. Показатель МФА в парных сыворотках 1:64 и 1:1024. Год назад участковый врач выявил повышение АД до 130/85 мм. рт.ст. Наблюдался нерегулярно, анализы мочи сдавал редко. Ухудшение состояния началось за 6-7 дней до поступления в стационар.

При поступлении: состояние тяжелое, пониженного питания. Угревидная сыпь на коже. Сердце: брадиаритмия, систолический шум средней интенсивности. АД до 140/100 мм.рт.ст. Живот болезнен в эпигастрии и в области почек. Выделяет до 2500 мл. мочи.

В ОАМ удельный вес - 1010; следовая протеинурия - 75 мг/дл, лейкоцитурия - 25/мкл, микрогематурия - 25/мкл.

Анализ мочи по Зимницкому: количество 2200 мл, ночной диурез 1500, уд. вес от 1000 до 1002. Клубочковая фильтрация по Шварцу - 31,5 мл/мин. Посев мочи: *Streptococcus Viridians* 10^3 /л.

В общем анализе крови НВ 170 г/л, лейкоциты - $4,5 \times 10^9$ /л, эритроциты - $5,29 \times 10^{12}$ /л, НСТ 46,4%, СОЭ 5 мм/ч, эозинофелия 7,0%, лимфоциты - 31,0 %, моноциты 8,0 %, нейтрофилы 54,0 %.

Гемостазиограмма: индекс АПТВ - 1,2, МНО - 1,8, ПТИ - 57%, тромбиновое время - 100 %, концентрация фибриногена - 2,5 г/л.

Иммунограмма: IgA - 0,90 г/л, IgM - 1,03 г/л, IgG - 12,0 г/л, комплимент 1:16, ЦИК - 34 Ед.

Биохимический анализ крови: общий белок - 74,8 г/л, мочевина - 16,9 ммоль/л, креатинин - 182,5 мкмоль/л, АЛТ - 15 Ед/л, холестерин - 4,2

ммоль/л, общий билирубин - 12,6 ммоль/л, К - 5,0 ммоль/л, Na - 144,6 ммоль/л, Са - 1,096 ммоль/л.

УЗИ ОБП и почек: Печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка – без особенностей. Почки уменьшены в размерах: правая – 80x33x42 мм, левая – 89x41x44 мм, контуры неровные, топка обычная, паренхима толщиной 9-16 мм, повышенной эхогенности; единичные пирамидки визуализируются нечетко.

Суточное мониторирование АД: Средняя величина систолического и диастолического АД в течение всего времени наблюдения без динамики. Индекс нагрузки систолического АД характерен для умеренной артериальной гипертензии в течение всего времени наблюдения.

На ЭКГ: Ритм синусовый с ЧСС 65-75 в мин, брадиаритмия. ЭОС отклонена вправо. Повышение потенциалов миокарда левого желудочка. Нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков.

Проведена пункционная биопсия почки под контролем УЗИ.

Гистологическое исследование биоптата почки: В пунктате почки- 10 клубочков, 8 из них полностью гиалинизированы. В 2-х сохранившихся клубочках отмечается диффузное утолщение и удвоение базальных мембран капилляров; умеренная пролиферация мезангиоцитов. Капсула клубочков не изменена. Просвет капсулы сужен. Отмечаются синехии капиллярных петель с капсулой клубочков. Проксимальные канальцы дилатированы. Нефроциты умеренно уплощены. Белковая дистрофия эпителия канальцев. В просвете части проксимальных канальцев – аморфные эозинофильные массы. В интерстиции почки негустые очаговые лимфоцитарные инфильтраты. В сосудах – явления продуктивно-деструктивных васкулитов.

Иммуногистохимическое исследование: Используемые антисыворотки: анти Ig G, анти Ig M; анти Ig A, анти C1q: По базальной мембране капилляров всех склерозированных и гиалинизированных клубочков отмечаются мелкогранулярные отложения C3(3+) и мелкогранулярные отложения в ин-

тима сосудов мышечного типа. В просвете всех проксимальных канальцев отмечаются выраженные округлые отложения Ig A и Ig M. Мелкогранулярные отложения IgA (3+) в нефротелии всех проксимальных канальцев. Отложений иммуноглобулинов в клубочках почки не обнаружено.

Заключение: Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит с резко выраженным тубулярным и умеренно выраженным интерстициально-васкулярным компонентом. Переход в фибропластический гломерулонефрит.

Таким образом, представленный случай свидетельствует о развитии хронической болезни почек III стадии у ребенка через 3 года после перенесенной в трехлетнем возрасте ГЛПС, осложненной ОПП III стадии.

Клиническое наблюдение № 4.

М., 11 лет поступил в нефрологическое отделение с жалобами на головные боли, слабость

Клинический диагноз: Хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Хроническая болезнь почек III стадия. Артериальная гипертензия. Сопутствующий диагноз: Церебральная ангиовенозная дисфункция. Симптоматический эритроцитоз.

Из анамнеза: В 3 - летнем возрасте перенес ГЛПС, осложненной ОПП III стадии. Показатели МФА: 1:8 (I) и 1:64 (II). Показатели мочевины сыворотки крови в олигоанурической стадии ОПП 28 ммоль/л, креатинина 560 мкмоль/л. Получал инфузионную, дезинтоксикационную терапию. Период олигоанурии 24 часа, период полиурии 30 дней. В последние 2 года начал жаловаться на головные боли. При измерении АД выявлено его повышение до 130/80 – 145/90 мм рт. ст. Лечение не получал. Динамического наблюдения за анализами не проводилось.

При поступлении: АД 150/90 мм рт ст. Со стороны сердца выслушиваются экстрасистолы. Область почек безболезненна.

В анализах мочи: протеинурия - 500 мг/дл, микрогематурия - 25/мкл, микролейкоцитурия - 25/мкл, удельный вес - 1012.

В клиническом анализа крови эритроциты - $6,8 \times 10^{12}$ /л, Нв - 135 г/л, лейкоцитарная формула без особенностей, СОЭ - 4 мм/час.

Проба Зимницкого: снижение концентрационной функции почек (колебания удельного веса мочи 1005-1011, суточный диурез 2250, ночной диурез 1300 мл).

Клубочковая фильтрация по Шварцу: 58 мл/мин.

Гемостазиограмма: индекс АПТВ – 0,9, МНО – 1,7, ПТИ – 62%, тромбиновое время – 99 %, концентрация фибриногена – 2,8 г/л.

Иммунограмма: IgA – 0,89 г/л, IgM – 1,03 г/л, IgG – 14,0 г/л, комплимент 1:32, ЦИК – 38.

Биохимический анализ крови: общий белок – 68 г/л, мочевины – 10,4 ммоль/л, креатинин – 128 мкмоль/л, АЛТ – 8 Е/л, холестерин – 3,5 ммоль/л, общий билирубин – 20.ммоль/л, К – 4,5 ммоль/л, Na - 144,6 ммоль/л, Ca - 1,096.

УЗИ ОБП и почек: Печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка – без особенностей. Почки - несколько уменьшены в размерах, паренхима неравномерной толщины, пирамидки визуализируются нечетко. В режиме ЭД сосудистый рисунок почки не изменен, кровоток определяется вплоть до капсулы.

При радиоизотопной сцинтиграфии обнаружено выраженное нарушение кровотока в обеих почках. Значительное снижение функциональной активности почек, более выраженное справа. Сцинтиграфические признаки хронических воспалительных изменений в ЧЛС правой почки. Признаков нарушения уродинамики левой почки не выявлено.

Таким образом, представленный случай свидетельствует о развитии тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) у ребенка, перенесшего в 3-х летнем возрасте ГЛПС, осложненную ОПП. Течение ТИН осложнилось развитием артериальной гипертензии и нарушением парциальных функции почек (ХБП, III стадия).

При наблюдении в катамнезе нами установлена нормализация анализов мочи и восстановление функции почек в течение 1 – 3 месяцев у 48 (50,5%) детей, из них у 20 пациентов перенесших I стадию ОПП, у 28 – II стадию ОПП. У 47 (49,5%) детей перенесших ГЛПС с ОПП (35 детей – III стадии ОПП, 12 детей – II стадии ОПП) в течение 3 – 12 месяцев сохранялся минимальный мочевого синдром (микропротеинурия, микрогематурия). Функция почек: клубочковая фильтрация и концентрирование мочи восстановились у 42 (89,4%) из 47 детей, у 5 (10,4%) развилась ХБП: II стадия у 3 и III стадия у 2 детей.

Средние биохимические показатели крови у детей, проведенные через 3 и 12 месяцев после перенесенной ГЛПС, осложненной острым повреждением почек не отличались информативно значимо от показателей детей контрольной группы (табл. 30). Однако уровень АлАТ сыворотки крови у реконвалесцентов ГЛПС был несколько выше ($p > 0,05$), чем у детей контрольной группы.

Таблица 30

**Отдельные биохимические показатели сыворотки крови ($M \pm m$)
у детей через 3-12 месяцев после перенесенной ГЛПС**

Показатели	ОПП, стадии			Контроль n = 50
	III n = 35	II n = 40	I n = 20	
Мочевина (ммоль/л)	6,7 ± 0,76	6,5 ± 0,23	5,8 ± 0,15	5,41 ± 0,34
Креатинин (мкмоль/л)	77,3 ± 2,35	75,5 ± 3,53	73,7 ± 2,34	78,5 ± 5,38
Калий (ммоль/л)	5,2 ± 0,22	5,1 ± 0,25	4,9 ± 0,15	4,53 ± 0,23
Натрий (ммоль/л)	139,8 ± 2,32	138,98 ± 1,27	136,9 ± 2,31	138,5 ± 3,32
Кальций (ммоль/л)	2,35 ± 0,25	2,38 ± 0,14	2,32 ± 0,25	2,31 ± 0,24
Общий белок (г/л)	75,3 ± 3,3	74,5 ± 1,17	76,1 ± 1,75	71,28 ± 2,37
Холестерин (ммоль/л)	4,32 ± 0,28	4,2 ± 0,38	4,18 ± 0,37	4,35 ± 0,26
АлАТ (ед/л)	15,7 ± 6,34	14,55 ± 1,1	13,56 ± 0,52	12,49 ± 0,34

Комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, примененных у детей, перенесших ОПП при ГЛПС, включал диетотерапию, режим с ограничением физической нагрузки: освобождение от уроков физкультуры (после перенесенного острого повреждения почек III стадии на 12 месяцев, II стадии – на 6 месяцев, I стадии – на 3 месяца). Детям через каждые 3 месяца, в течение 3-4 недель назначались витамины А, Е, В₆, мембраностабилизирующие препараты. По рекомендации иммунолога в отдельных случаях назначались иммуномодулирующие препараты. При сохранении протеинурии применялась нефропротективная терапия - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы-АПФ). На фоне приема ингибиторов АПФ у детей (n=20) отмечалось снижение протеинурии с $0,3 \pm 0,012$ г/л до $0,066 \pm 0,011$ г/л через 1 месяц ($p = 0,00183$), исчезновение протеинурии через 2 месяца. У детей (n=27), не получавших ингибиторы АПФ сохранялась протеинурия до $0,28 \pm 0,014$ г/л. Дети наблюдались педиатром и нефрологом с проведением комплексного обследования, в том числе и оценки функционального состояния почек. У детей, получавших регулярно лечебно-реабилитационные мероприятия, изменения в анализах мочи (протеинурия, микрогематурия), нарушение функционального состояния почек встречались статистически достоверно реже, чем среди детей, наблюдавшихся нефрологом и педиатром нерегулярно. Снижение концентрационной функции почек и клубочковой фильтрации ($56,5 \pm 3,45$ мл/мин) выявлялось у 5 (5,26%) из 95 детей. У 3 из 5 детей имело место ХБП II стадии, у 2 больных ХБП III стадии (умеренное снижение СКФ). Причины нерегулярного наблюдения: а) 15 (15,8 %) подростков в связи с достижением 18 летнего возраста и перевода во взрослую сеть, б) 16 (16,8 %) подростков – из-за отказа обследоваться и лечиться (считают себя здоровыми); в) 12 (12,6 %) детей и подростков – из-за социально-неблагополучных факторов в семье (отказ родителей).

Сравнение отдельных клинико-лабораторных показателей среди детей и подростков, перенесших острое повреждение почек на фоне ГЛПС, позво-

лило выявить более частое обнаружение изменений в анализах мочи в виде протеинурии ($p < 0,01$), микрогематурии ($p < 0,01$) и лейкоцитурии ($p > 0,05$) среди детей и подростков, наблюдавшихся нефрологом нерегулярно и не получавших лечебно-реабилитационные мероприятия, по сравнению с реконвалесцентами, наблюдавшимися регулярно (табл.31). Изменения, свидетельствующие о нарушении функции почек встречались только во II группе детей. У двух детей после перенесенной ГЛПС, осложненной острым повреждением почек развилась ХБП III стадии. Подтверждением сказанного являются клинические наблюдения 3, 4. Оба ребенка перенесли ОПП на фоне ГЛПС в возрасте 3 лет.

Таблица 31

Частота сохранения изменений отдельных лабораторных показателей у реконвалесцентов ГЛПС с ОПП, получавших регулярно (I группа) и нерегулярно (II группа) лечебно-реабилитационные мероприятия

Показатели	Всего (n=95)	I группа (n=52)	II группа (n=43)
Протеинурия	47 (49,4%)	20 (38,4%)	27 (60%) **
Микрогематурия	37 (38,9%)	15 (28,9%)	22 (51,1%)**
Повышение мочевины, креатинина крови	2 (2,1%)	0	2 (4,4%)
Нарушение скорости клубочковой фильтрации	5 (5,26%)	1 (1,5%)	4 (6%)
Снижение концентрационной функции почек	5 (5,26%)	2 (3,0%)	3 (4,5%)
Анемия	4 (4,1%)	1 (1,5%)	3 (6,98%)
Уменьшение размеров почек при УЗИ	3 (3,17%)	0	3 (6,98%)

*Сравнение показателей у детей I и II группы: ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$*

Для выявления риска прогрессирования заболевания почек у детей, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, осложненную

острым повреждением почек, предлагается разработанный нами диагностический алгоритм (табл. 31).

Таблица 32

Алгоритм диагностики прогрессирования патологии почек у реконвалесцентов ГЛПС, осложненной ОПП

Признаки	Характеристика признака	Диагностический коэффициент	Информативность признака
1	2	3	4
возраст детей к моменту заболевания	до 3-4 лет	+7,8	4,5
	4-7 лет	+4,5	2,3
	8-11 лет	+3,2	2,1
	12-17 лет	+3,8	1,2
ОПП, стадии	III	+5,3	1,54
	II	+3,2	1,2
	I	+1,78	0,78
мочевина крови (ммоль/л) в олигоанурическую стадию	более 25	+3,75	1,23
	19-24	+2,1	0,87
	11-18	+1,1	0,56
креатинин крови (мкмоль/л) в олигоанурическую стадию	500 и более	+4,1	1,98
	300-499	+2,7	1,1
	120-299	+0,5	0,45
	119 и ниже	-2,5	0,23
длительность анурии	72 час. и более	+3,85	2,22
	24-71 час.	+3,2	2,0
	12-23 час.	+2,1	1,56
	менее 12 час.	-1,5	0,23
длительность полиурии	до 30 дней	+3,6	2,1
	14-29 дней	+2,1	1,34
	6-13 дней	+1,3	0,56
суточный диурез при полиурии	4-6 л и более	+2,3	1,76
	2,5-3,9 л	+1,5	1,1
	2-2,5 л	+0,55	0,23

Продолжение таблицы 32

1	2	3	4
восстановительный период: гипоизостенурия	до 1 года и более	+4,5	3,8
	6-12 мес.	+3,5	3,2
	3-6 мес.	+2,4	2,78
	1-3 мес.	+1,7	2,1
	менее 1 мес.	-0,8	1,1
Протеинурия в олигоанурическую стадию	есть	+2,5	2,1
	нет	-1,7	0,27
микропротеинурия в олигоанурическую стадию	есть	+1,25	0,65
	нет	-1,25	0,12
изменения почек при УЗИ в олигоанурическую стадию	есть	+3,5	2,2
	нет	-2,5	1,1

Способ применения таблицы: необходимо найти диагностические коэффициенты, соответствующие имеющимся у ребенка признакам и суммировать их. При сумме признаков более +13 наблюдается высокий риск прогрессирования патологии почек у реконвалесцентолев ГЛПС, осложненной острым повреждением почек. При сумме баллов менее - 13 риск прогрессирования минимальный.

Проведенный расчет (по Г. Гринхальк) у 95 детей-реконвалесцентолев ГЛПС достоверности диагностической таблицы по оценке риска прогрессирования патологии почек доказал ее высокую чувствительность (89,1 %), специфичность (91,3 %), прогностическую ценность положительного результата (96,3 %), прогностическую ценность отрицательного результата (76,5 %), индекс точности – 90,1 %. Учитывая высокую чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата, высокий индекс точности, разработанная нами таблица может быть применена для ранней диагностики прогрессирования патологии почек у детей и подростков, перенесших острое повреждение почек при геморрагиче-

ской лихорадке с почечным синдромом, с целью организации лечебно-реабилитационных мероприятий.

Таким образом, наиболее частыми признаками раннего восстановительного периода являются астено-вегетативный синдром (у 56,8% больных), болевой абдоминальный (62,1%), снижение концентрационной функции почек (84,2%), минимальный мочевого синдром в виде следовой протеинурии (45,2%), микрогематурии (46,3%). Имелись информативно значимые различия частоты встречаемости указанных синдромов в зависимости от стадии перенесенного острого повреждения почек ($p < 0,001$), наиболее частые и выраженные изменения сохраняются у детей, перенесших III стадию ОПП. Острое повреждение почек III стадии является неблагоприятным прогностическим признаком, исходом которого может быть развитие хронической болезни почек в связи со склерозированием тубулоинтерстициальной ткани почек. Дети, перенесшие ГЛПС, осложненной острым повреждением почек, требуют длительного диспансерного наблюдения не только педиатром, но и нефрологом с проведением реабилитационных мероприятий, комплексным исследованием состояния почек и оценкой функционального состояния почек. Проведение лечебно-реабилитационных мероприятий улучшает прогноз у реконвалесцентов ГЛПС, осложненной ОПП, что подтверждается сравнением показателей наблюдения у детей и подростков, регулярно получавших лечебно-реабилитационные мероприятия и нерегулярно наблюдавшихся нефрологом и не получавших терапию.

Глава VI. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании нами была использована классификация ГЛПС (Пиотрович А.К., Сиротин З.В., 1988). Для характеристики внезапной утраты функции почек у больных ГЛПС, в отличие от указанной классификации, мы применили термин «острое повреждение почек» (ОПП), который пришел в последние годы на смену ранее употреблявшегося термина «острая почечная недостаточность» (ОПН).

Острое повреждение почек (ОПП) у детей с ГЛПС оценивалось согласно практическим клиническим рекомендациям KDIGO, в соответствии с критериями RIFLE и AKIN [82, 157]. Для I стадии ОПП было характерно повышение креатинина сыворотки крови в 1,5-1,9 раза выше исходного (или больше нормальных показателей на 26,5 мкмоль/л), объем выделяемой мочи в течение 6-12 часов менее 0,5 мл/кг/час. II стадия ОПП характеризовалась повышением креатинина сыворотки крови в 2 – 2,5 раза выше исходного, объем выделяемой мочи в течение 12 часов менее 0,5 мл/кг/час. III стадия – повышение креатинина сыворотки крови в 3 раза выше исходного (или выше 353,0 мкмоль/л), объем выделяемой мочи в течение 24 часов менее 0,3 мл/кг/час или анурия в течение более 12 часов.

Результаты ретроспективного анализа заболеваемости ГЛПС у 220 детей, госпитализированных в нефрологическое отделение за 11 - летний период, свидетельствуют, что заболевание протекает циклично с периодами: лихорадочный, олигоанурический, полиурический, восстановительный. У 36,8% из 220 детей течение ГЛПС осложнилось острым повреждением почек III стадии, у 42,2% - II стадии, у 21% - I стадии по AKIN. Заболеваемость ГЛПС среди мальчиков встречалась статистически достоверно чаще ($p < 0,001$), по сравнению с девочками, что, видимо, связано с активной жизнью мальчиков (чаще бывали в лесу, на рыбалке, участие в сельхозработах). Наиболее часто болели дети в возрасте 7-14 лет (72,3%). Заболеваемость сре-

ди детей сельской местности (58,7%) несколько превышала ($p < 0,05$) показатели среди детей городской местности. Максимальная заболеваемость ГЛПС приходилась на летне-осенний период: с июня по ноябрь месяцы, составляя 81,1%. Контакт с возбудителем болезни чаще всего происходил при выезде на природу.

За 11 - летний период от ГЛПС, осложненной острым повреждением почек, из 220 больных умерли 4, летальность составила 1,82%. Дети были в возрасте 9-14 лет. Летальный исход наступил на 1-2 сутки от момента поступления. Все дети поступали в крайне тяжелом состоянии в олигоанурическом периоде ГЛПС, в сопорозном ($n=2$) или в коматозном состоянии ($n=2$). Причиной летальности явились инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, отек головного мозга, дислокационный синдром, полиорганная недостаточность. Подобные данные получены Д.А. Валишиным с соавт. [42], которые считают основной причиной летального исхода у взрослых больных ГЛПС в начальном и олигоанурическом периоде болезни инфекционно-токсический шок и геморрагический синдром.

Проведенное проспективное обследование 95 детей и подростков с ГЛПС, осложненной ОПП, показало, что заболевание у большинства детей начинается бурно с фебрильной лихорадки, при III стадии по АКIN – выше 39°C . Длительность лихорадочного периода колебалась от 3 до 8 дней. Ухудшение состояния ребенка совпадало с периодом снижения температуры, проявлялось вялостью, многократной рвотой, абдоминальным болевым синдромом, снижением функции почек.

У больных ГЛПС, в отличие от острого постинфекционного гломерулонефрита, статистически достоверно реже встречались отеки (у 9 больных из 95, что составило 9,5%), артериальная гипертензия (3; 3,15%) и макрогематурия (2; 2,1%). При остром гломерулонефрите в наших наблюдениях отеки, артериальная гипертензия и макрогематурия были у всех обследованных

детей – в 100%, что было статистически достоверно чаще ($p < 0,001$), чем у больных с ГЛПС. Наиболее часто встречающимися клиническими симптомами ГЛПС являлись: гиперемия лица (92; 96,8%), инъекция сосудов склер (95; 100%), кровоизлияния в склеру глаз (7; 7,3%), боли в поясничной области (95; 100%), отличаясь статистически достоверно от их частоты при гломерулонефрите (соответственно, 0%; 10, 33,3%; 0%; 15, 50%). Брадиаритмия, склонность к гипотензии встречались у трети больных ГЛПС и ни у одного из детей с острым гломерулонефритом. Частота встречаемости указанных синдромов и их выраженность варьировали в зависимости от стадии ОПП. Наиболее выраженная симптоматика наблюдалась у детей при III стадии ОПП.

Типичным изменением в анализах мочи в олигоанурической стадии ОПП при ГЛПС являлась значительная протеинурия, наиболее выраженная при III стадии ОПП (до 10,0 г/л). При этом не отмечалось распространенных отеков, имелась только небольшая пастозность лица. Можно предполагать, что протеинурия является не только проявлением ОПП у больных ГЛПС, но может усиливать степень повреждения почек. Подобного мнения придерживаются Дж. Э. Тинтиналли с соавт. [102]. Исследователи установили, что после воздействия на почки повреждающих факторов (шок, интоксикация) наблюдаются скопления измененных ишемией гликопротеинов с обеих сторон базальной мембраны клубочков. К концу суток гликопротеиды накапливаются в таком количестве, что приводят к закупорке клубочков и вызывают тяжелые нарушения в отводящих артериолах и расстройство кровообращения в проксимальных канальцах.

Клинические анализы крови у больных ГЛПС характеризовались у 37,9% больных анемией легкой степени, у 77,9% -лейкоцитозом, у 72,6% - нейтрофилезом, у 90,5% - увеличением СОЭ. У пациентов с III и II стадией ОПП анемия (соответственно, 47,5% и 42,8%), лейкоцитоз (97,1% и 87,5%),

нейтрофилез (94,3% и 70%), увеличение СОЭ (100% и 100%) встречались статистически достоверно чаще ($p < 0,001$), по сравнению с показателями при I стадии ОПП (соответственно, 10%, 25%, 40%, 55%). Отличительной особенностью при ГЛПС у детей являлось быстрое - в течение 1-2 суток – нарастание уровня мочевины и креатинина, происходившее на фоне снижения температуры. Наиболее высокие показатели мочевины крови были характерны для ОПП III стадии ($35 \pm 0,78$ ммоль/л), статистически значимо ($p < 0,001$) отличающиеся от их показателей при II и I стадиях ОПП ($23 \pm 0,23$ ммоль/л и $14,8 \pm 0,5$ ммоль/л). У больных с III стадией ОПП при многократных рвотах электролитные расстройства проявлялись гипокалиемией и гипонатриемией. Видимо, гипокалиемия у данной группы детей связана с потерей калия через желудочно-кишечный тракт. Подтверждением сказанного является обнаруженная нами обратная корреляция уровня калия ($r_n = - 0,352$, $p = 0,023$) и натрия сыворотки крови ($r_n = - 0,343$, $p = 0,0314$) с частотой рвоты у детей.

Характерными изменениями при ультрасонографии у всех (100%) детей с ОПП, сопровождавшей ГЛПС, являлись увеличение размеров почек, утолщение и гиперэхогенность паренхимы почек, что, видимо, связано с отеком интерстициальной ткани почек. Асцитический ободок вокруг почек был обнаружен у 31,4% детей с III стадией и у 5% пациентов со II стадией ОПП. Подобного мнения придерживается Б.Ф. Терегулов [103].

В олигоанурическом периоде ОПП у детей с ГЛПС наблюдалось поражение ряда органов и систем. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись брадиаритмией (44,2%), склонностью к гипотонии (21%). Имелись статистически значимые различия в частоте обнаружения брадиаритмии у детей с различной стадией ОПП: при III стадии брадиаритмия отмечалась у 91,4% детей, при II стадии – у 25%, при I стадии ОПП брадиаритмии не было ни в одном случае. У детей со снижением вольтажа ос-

новых зубцов, констатированных на ЭКГ, при эхокардиографии было обнаружено снижение сократительной способности желудочков (у 20% детей с III стадией ОПП), наличие жидкости в полости перикарда (у 42,8% детей с III стадией ОПП).

Патология со стороны бронхолегочной системы была обнаружена в 42,8% случаев при III стадии ОПП, в 10% случаев при II стадии ОПП ($p < 0,01$), клинически проявлялась одышкой, наличием разнокалиберных влажных хрипов в легких. Помимо рентгенологических изменений в легких (усиление бронхо-сосудистого рисунка) у детей с III стадией ОПП статистически достоверно чаще, чем при II (10%) и I (0%) стадиях ОПП имеет место метаболический ацидоз тяжелой степени, который может быть причиной одышки. По мнению О.Г. Моховой с соавт. [50], печень, легкие являются такими же органами - мишенями для хантавирусов разных серотипов, как и почки.

Наиболее частыми симптомами поражения ЦНС у всех детей (100%) являлись головные боли, сопровождавшиеся при III стадии ОПП адинамией, слабостью, вялостью, изменением поведенческих реакций. У 48,6% детей с III стадией ОПП отмечались заторможенность, у 4 из них (11,43%) – нарушение сознания. При ЯМРТ у всех 4 детей был выявлен отек мозга.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта проявлялись болями в животе, тошнотой и рвотой, встречались у всех больных при всех стадиях ОПП (100%), начинались с лихорадочного периода, усиливались в олигоанурическом периоде и отмечались статистически достоверно чаще ($p < 0,001$), чем у пациентов с ОГН (23,3%). Обнаруженная тесная корреляция частоты рвоты с показателями мочевины и креатинина (соответственно, $r_n = + 0,76$, $p = 0,012$; $r_n = + 0,65$, $p = 0,021$) подтверждает связь появления рвоты с интоксикацией организма, вызванной нарушением функции почек.

При ГЛПС у детей наблюдались значительно выраженные изменения состояния свертывающей системы крови и тромбоцитарного звена гемостаза, степень их нарушений соответствовала тяжести клинических проявлений болезни. В начале периода олигоанурии у большинства больных возникали признаки гиперкоагуляции, с переходом в стадию гипокоагуляции в олигоанурическом периоде.

К факторам, вызывающим активацию свертывающей системы крови, относится прежде всего повреждение стенок сосудов воздействием вируса. О тропности вируса к эндотелию сосудов свидетельствуют исследования Д.Х. Хунафиной с соавт. [81]. Развитию гиперкоагуляции в позднем лихорадочном и раннем олигоанурическом периодах, по нашим данным, способствуют явления эксикоза, обусловленные многократной рвотой, гипертермией, что проявлялось повышением уровня гематокрита, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, повышением уровня фибриногена.

В патогенезе развития острого повреждения почек у детей с ГЛПС основную роль играет нарушение локального внутрисосудистого свертывания крови с микротромбированием капилляров клубочков, о чем свидетельствуют повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в олигоанурическом периоде, тесная прямая корреляция РФМК с показателями мочевины, креатинина сыворотки крови (соответственно, $r_n = + 0,73$ и $r_n = + 0,65$, $p = 0,002$).

Полиурический период ОПП при ГЛПС отличался от постинфекционного гломерулонефрита с ОПП, длительным сохранением полиурии (соответственно, $28 \pm 3,5$ дней и $6,3 \pm 1,5$ дней), снижения концентрационной функции почек ($65 \pm 4,5$ дней и $10,5 \pm 1,5$ дней), более высоким объемом суточного диуреза ($4,6 \pm 0,3$ литра и $2,3 \pm 0,5$ литра) и более высоким уровнем в крови креатинина ($158,7 \pm 2,3$ и $72,3 \pm 1,35$ мкмоль/л), СОЭ ($32,1 \pm 2,5$ и $21,5 \pm 0,4$ мм/час).

В раннем восстановительном периоде у большинства больных ГЛПС с ОПП сохранялись: астено-вегетативный синдром (у 56,8% больных), абдо-

минальный болевой (62,1%), снижение концентрационной функции почек (84,2%), минимальный мочевого синдром в виде следовой протеинурии (45,2%), микрогематурии (46,3%). Имелись информативно значимые различия частоты встречаемости указанных синдромов в зависимости от стадии перенесенного ОПП ($p < 0,001$). Продолжительность полиурического и восстановительного периодов зависели так же от тяжести острого повреждения почек, классифицированного в соответствии с RIFLE. Таким образом, длительность течения различных периодов геморрагической лихорадки с почечным синдромом (лихорадочный, олигоанурический, полиурический, восстановительный) зависит от стадии острого повреждения почек.

Результаты длительного катамнеза показывают, что у детей, перенесших ОПП III стадии по AKIN, могут развиваться осложнения в виде артериальной гипертензии и хронического тубулоинтерстициального нефрита с формированием хронической почечной недостаточности, являющиеся следствием некроза канальцев и повреждения эндотелия сосудов в остром периоде. Сохранение мочевого синдрома (протеинурия до 1г/л, микрогематурия, лейкоцитурия), изменения почек при УЗИ (уменьшение размеров, снижение дифференцировки) у 2,1% реконвалесцентов ГЛПС свидетельствуют о развитии хронического тубулоинтерстициального нефрита.

В отличие от результатов исследований Р.М. Фазлыевой и соавт. [107] отдаленных последствий тяжелых форм ГЛПС у взрослых, которые наблюдали хронический пиелонефрит у 17 %, артериальную гипертензию – у 18,6 %, мы не выявили развития хронического пиелонефрита среди детей – реконвалесцентов ГЛПС.

Длительность восстановительного периода зависит от степени тяжести острого повреждения почек. Увеличение СОЭ и изменения в анализах мочи свидетельствуют о сохранении активности почечного процесса. Л.Т. Пименов с соавт. [87] также указывают на длительное сохранение признаков почечного поражения у большинства реконвалесцентов ГЛПС, со снижением

почечного функционального резерва у 56,9% из них через 2 месяца. По нашему мнению, после перенесенного ОПП при ГЛПС развивается тубулоинтерстициальный нефрит, о чем свидетельствуют сохраняющиеся протеинурия, микрогематурия, гипостенурия в зависимости от степени тяжести острого повреждения почек в олигоанурическом периоде. По данным ряда авторов - Э. Лойманна, А.Н. Цыгина [26], О.В. Борисова с соавт. [91], S. Bianchi, R. Biqazzi [91], W. Lieb, B. Mayer [136], C.S. Wong [137], постоянный тип мочевого синдрома является наиболее неблагоприятным в плане последующей хронизации почечного повреждения.

Неблагоприятным исходом ОПП при ГЛПС является развитие хронической болезни почек, обусловленной склерозированием почечной ткани, проявляющееся уменьшением размеров, неровностью контуров почек, нарушением кортико-медуллярной дифференциации при УЗИ, а так же гиалинозом большинства клубочков, склерозом тубулоинтерстициальной ткани почек при гистологическом исследовании биоптата почки, что было выявлено у 2 (2,1%) из 95 детей. Мы считаем неблагоприятным прогностическим признаком начало заболевания ГЛПС, осложненной острым повреждением почек III стадии, в раннем детском возрасте. Подтверждением сказанного является развитие артериальной гипертензии и хронической болезни почек через 3 года после перенесенного заболевания у двух из 95 больных, перенесших ГЛПС в возрасте 3 лет.

Таким образом, острое повреждение почек при III стадии ОПП является неблагоприятным прогностическим признаком, исходом которого может быть развитие хронической болезни почек в связи со склерозированием тубулоинтерстициальной ткани почек. Дети, перенесшие ГЛПС, осложненной острым повреждением почек, требуют длительного диспансерного наблюдения не только педиатром, но и нефрологом с применением лечебно-реабилитационных мероприятий, комплексным обследованием ребенка, включая оценку функционального состояния почек. Проведение лечебно-

реабилитационных мероприятий улучшает прогноз у реконвалесцентов ГЛПС, осложненной ОПП, что подтверждается сравнительной оценкой клинико-лабораторных показателей у детей и подростков, получавших регулярно и нерегулярно лечебно-реабилитационные мероприятия под наблюдением нефролога. Разработанная нами диагностическая таблица может быть применена для выявления риска прогрессирования заболевания почек у детей, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом.

ВЫВОДЫ

1. По данным одноцентрового исследования, в Республике Башкортостан в специализированное нефрологическое отделение ежегодно госпитализируется 9-28 детей с геморрагической лихорадкой с поражением почек. У всех госпитализированных детей (100%) имеет место ОПП. В соответствии с критериями AKIN, I стадия ОПП определялась у 21% детей, II стадия – у 42,2%. III – у 36,8%.
2. ГЛПС чаще развивается у детей в возрасте 7-14 лет, чаще у мальчиков, чем у девочек, и чаще у детей, проживающих в сельской местности, по сравнению с городскими детьми. Максимальная заболеваемость ГЛПС приходится на летнее-осеннее время, с июня по ноябрь, составляя 81,1% .
3. Летальность от ГЛПС у детей составила 1,82%. Причинами летального исхода были: инфекционно- токсический шок, ДВС-синдром, отек головного мозга с дислокационным синдромом.
4. Дифференциально-диагностическими признаками, позволяющими разграничить ГЛПС от острого постинфекционного гломерулонефрита с ОПП в стадии олигоанурии, являются: быстрое нарастание интоксикации, совпадающее с быстрым повышением уровня креатинина и мочевины, наличие болевого синдрома, геморрагического, системность поражения с вовлечением сердечно-сосудистой, бронхо-легочной, центральной нервной систем и желудочно-кишечного тракта, более длительный период полиурии со снижением концентрационной функции почек и восстановительный период.
5. В раннем восстановительном периоде после перенесенной ГЛПС протеинурия сохраняется у 45,2% больных, гематурия – у 46,3%, частота этих симптомов зависит от тяжести ОПП: среди больных, перенесших III стадию ОПП, протеинурия сохранялась у 71,4%, гематурия - у

82,8% больных. В среднем функция осмотического концентрирования восстановилась через 1 месяц при I стадии ОПП, только через 1 год у перенесших III стадию ОПП.

6. Хроническая болезнь почек в виде тубулоинтерстициального нефрита и артериальной гипертензии развилась у 2,1% детей, перенесших ГЛПС. Регулярное диспансерное наблюдение нефролога с проведением реабилитационных мероприятий у детей, перенесших острое повреждение почек при ГЛПС улучшает прогноз заболевания.
7. Наиболее значимыми факторами риска прогрессирования патологии почек у детей, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, осложненную острым повреждением почек, являются: возраст к моменту заболевания менее 3 лет, III стадия ОПП, повышение мочевины крови выше 25 ммоль/л, креатинина – выше 500 мкмоль/л, длительность анурии более 72 часов, сохранение изостенурии в течение 1 года и более. Разработан алгоритм прогнозирования исхода ГЛПС у детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При длительной лихорадке у детей, сопровождающейся поражением почек, независимо от времени года необходимо серологическое исследование парных сывороток на хантавирусы для исключения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Детям, перенесшим острое повреждение почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, требуется длительное диспансерное наблюдение с проведением лечебно-реабилитационных мероприятий в связи с риском развития и прогрессирования хронической болезни почек.

Для прогнозирования риска развития ХБП у детей, перенесших острое повреждение почек при ГЛПС, разработана таблица, высокая чувствительность, специфичность, прогностическая ценность которой доказана проведенными расчетами, согласно последовательному анализу Вальда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулова, Г.Р. Клинико-лабораторная эффективность применения йодантипирина в комплексном лечении больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук. - Казань, 2000. - 24 с.
2. Авзалетдинова, А.Р. Эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в г. Уфе / А.Р. Авзалетдинова // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всерос. науч.-практич. конференции. – Уфа, 2006. - С. 157-160.
3. Алкунаизи, А.М. Лечение острой почечной недостаточности / А.М. Алкунаизи, Р.В. Шрайер // Современная нефрология: 2 международный нефрологический семинар. - М., 1997. - С. 151-161.
4. Амирова, Г.Ф. Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом на фоне лечения плацентарным альбумином и специфическим иммуноглобулином: автореф. дис. канд. мед. наук. Челябинск, 1994. - 24 с.
5. Арутюнова, Г.П. Проблема гиперфльтрации в клинической практике / Г.П. Арутюнова, Л.Г. Оганезова // Клиническая нефрология. – 2009. - № 1. - С. 29-40.
6. Бабушкина, Ф.А. Нарушения гемостаза при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ф.А. Бабушкина, В.Х. Фазылов // Хантавирусы и хантавирусные инфекции. - Владивосток: ОАО «Примполиграфкомбинат», 2003. - С. 239-246.
7. Бурганова, А.Н. Сравнительная оценка некоторых видов этиотропной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук. - Уфа, 2001. - 22 с.

8. Валишин, Д.А. Гормонально-иммунологический статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 1999. – 31 с.
9. Валишин, Д.А. Субпопуляционная структура лимфоцитов периферической крови у больных ГЛПС / Д.А. Валишин, С.В. Сибиряк, И.Н. Курчатова // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник научных работ. – Уфа, 1998. – С. 75-76.
10. Габбасова, Н.В. Исследование белкового спектра мочи у больных с сахарным диабетом 1-го типа / Н.В. Габбасова, Н.П. Куприна // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 5. – С. 11-16.
11. Газымов, М.М. Причины острой почечной недостаточности и смертности при ней. / М.М. Газымов, В.Г. Доброе, А.А. Карушкин // Нефрология и диализ. - 2003. - Т. 5, № 3. - С. 310.
12. Галиева, А.Т. Оксид азота в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А.Т. Галиева, И.Г. Кулагина // Биохимия: от исследования молекулярных механизмов - до внедрения в клиническую практику и производство. - Оренбург, 2003. - С. 424-428.
13. Галиева, А.Т. Патогенетическое значение оксида азота при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук. - Уфа, 2004. - 21 с.
14. Галиева, Г.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан / Г.М. Галиева, З.М. Еникеева // Здоровоохранение и социальное развитие Башкортостана. - 2009. - Спецвыпуск. - С. 87-89.
15. Гареев, Е.М. Основы математико-статистической обработки медико-биологической информации: (краткий обзор в двух частях): учебное пособие для студентов и аспирантов медицинских вузов / Е.М. Гареев; ГОУ ВПО БГМУ. - Уфа: БГМУ, 2009. - 346 с.

16. Гасилина, Е.С. Роль инфекции в формировании хронической болезни почек у детей / Е.С. Гасилина, О.В. Борисова, Г.В. Саитанова // Практическая медицина. – 2012. - № 1. - С. 7-12.
17. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Удмуртской Республике, история изучения, эпидемиология и профилактика / Н.А. Забродин, Е.С. Горева, В.П. Санников [и др.] // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всерос. науч.-практич. конференции. – Уфа, 2006. - С. 33-39.
18. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Современная эпидемиология (обзор литературы) / Д.Х. Хунафина, А.Т. Галиева, Л.Р. Шайхуллина [и др.] // Медицинский альманах. – 2009. - № 2.
19. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / под ред. акад. АНРБ Р.Ш. Магазова. - Уфа: Гилем, 2006. - 240 с.
20. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: вопросы патогенеза и диагностики / Л.А. Ибрагимова, Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камилов, Г.Х. Мирсаева. - Уфа: Башкирский государственный медицинский университет, 2002. — 81 с.
21. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: современные вопросы патогенеза и лечения / Д.Х. Хунафина, Е.К. Алехин, Ф.Х. Камилов [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник науч. трудов науч.-практич. конференции. – Уфа, 2010. - С. 208-211.
22. Гермаш, Е.И. Клиническое течение и патогенетическая терапия тяжёлой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук — Уфа, 1998. - 22 с.

23. Группы риска по заболеваемости геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Липецкой области / А.Н. Мурашкина, Л.П. Зуева, И.А. Ходякова, И.А. Щукина // Профилактическая и клиническая медицина. – 2009. - № 2. - С. 178-183.
24. Давидович, И.М. Тромбоцитарно-сосудистый и эритроцитарный гемостаз при острой почечной недостаточности у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (роль в патогенезе, клинике и лечении заболевания): автореф. дис. д-ра мед. наук. - Хабаровск, 1996. - 44 с.
25. Деконенко, А.Е. Хантавирусы и хантавирусные инфекции / А.Е. Деконенко, Е.А. Ткаченко // Вопросы вирусологии. - 2004. – Т. 49, № 30. - С. 40-44.
26. Детская нефрология: практическое руководство / под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. – М.: Литтерра, 2010. – 400 с.
27. Длин, В.В. Вирусассоциированный гломерулонефрит у детей / В.В. Длин // Лечащий врач. – 2004. - № 1. – С. 38-40.
28. Добронравов, В.А. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С / В.А. Добронравов // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 9-12.
29. Дударев, М.В. 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. – 44 с.
30. Евсеев, А.Л. Морфологические изменения в почках при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.Л. Евсеев // Дальневосточный медицинский журнал. – 2003. - № 3. – С. 99.
31. Еникеева, З.М. Клинические проявления острой почечной недостаточности при геморрагической лихорадке с почечным синдромом у детей / З.М. Еникеева, А.Ш. Хасанова // Педиатрия. – 1997. - № 2. - С. 20.
32. Еникеева, З.М. Особенности течения и терапия острой почечной недостаточности различного генеза у детей / З.М. Еникеева // Педиатрия. – 2001. - № 6. - С. 19-22.

33. Ермоленко, В.М. Острая почечная недостаточность / В.М. Ермоленко // Нефрология: руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. - М.: Медицина, 2000. - С. 580-596.
34. Жарский, С.Л. Диагностика и классификация последствий геморрагической лихорадки с почечным синдромом / С.Л. Жарский, Б.З. Сиротин // Хантавирусы и хантавирусные инфекции / под ред. Р.А. Слоновой, В.А. Иванис. – Владивосток, 2003. – С. 254-275.
35. Жарский, С.Л. Клинические синдромы у перенесших ГЛПС и их классификация / С.Л. Жарский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2003. - № 3. – С. 82-86.
36. Загидуллин, И.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (эпидемиология, клиника, осложненная острой почечной недостаточностью): автореф. дис. д-ра мед. наук. – Уфа, 2001. – 40 с.
37. Загидуллин, И.М. Эпидемиология, клиника, диагностика и лечение тяжёлых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложнённой острой почечной недостаточностью: автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2002. – 48 с.
38. Земченко, А.Ю. «K/DOKI» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций K/DOKI по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек) / А.Ю. Земченко, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. - 2004. - № 6. - С. 204-220.
39. Ибрагимова, Л.А. Клинико-диагностическая оценка изменений АТФ-азной активности, состояния ПОЛ и стабильности мембран эритроцитов у больных ГЛПС / Л.А. Ибрагимова, Р.М. Фазлыева // Терапевтический архив. - 2000. - № 11. - С. 21-24.
40. Ибрагимова, Л.А. Некоторые особенности, нарушения центральной гемодинамики и реологических свойств эритроцитов у больных ГЛПС / Л.А. Ибрагимова // Клиническая медицина. - 2001. - № 5. - С. 36-39.

- 41.Иванис, В.А. Клинико-патогенетические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае / В.А. Иванис // Хантавирусы и хантавирусные инфекции / под ред. Р.А. Слоновой, В.А. Иванис. – Владивосток, 2003. – С. 212-239.
- 42.Игнатова, М.С. Вирусная инфекция Эпштейна-Барра у больной с гормонрезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита / М.С. Игнатова, В.В. Длин, Т.А. Никишина // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 70-73.
- 43.Игнатова, М.С. Вопросы профилактики развития и прогрессирования хронических болезней почек у детей / М.С. Игнатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 54, № 5. – С. 6-13.
- 44.Игнатова, М.С. Диагностика и лечение нефропатий у детей: руководство для врачей / М.С. Игнатова, Н.А. Коровина. - М.: Геотар-Медиа, 2007. – 336 с.
- 45.Иммунологические и патоморфологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Д.А. Валишин, В.И. Рабинович, Р.Т. Мурзбаева [и др.] // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всерос. науч.-практич. конференции. – Уфа, 2006. - С. 58-64.
- 46.Индукцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите / Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, И.Н. Бобкова [и др.] // Вестник РАМН. - 2005. - №4. - С. 3-8.
47. Исламова, А.А. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы и её коррекция в комплексном лечении больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук. - Уфа, 1999. – 22 с.

48. Исходы и прогноз хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте / С.А. Лоскутова, А.В. Чупрова, Е.А. Мовчан [и др.] // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 18-21.
49. Картамышева, Н.И. Некоторые механизмы формирования тубуло-интерстициального компонента при заболеваниях почек / Н.И. Картамышева, О.Б. Чумакова // Нефрология и диализ. – 2001. - № 3. – С. 314-317.
50. Клинико-функциональное состояние печени при геморрагической лихорадке с почечным синдромом у детей / О.Г. Мохова, Поздеева, П.Н. Шараев [и др.] // Детские инфекции. - 2008. - Т. 7, № 3. - С. 30-34.
51. Клинические и диагностические особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Удмуртской Республике / В.В. Трусов, Д.С. Мосеев, С.А. Липатников, Т.К. Кустарников // Казанский медицинский журнал. – 2004. – № 2. — С. 110–114.
52. Комиссарова, М.М. Характер поражения почек у детей в острый и реконвалесцентный периоды геморрагической лихорадки с почечным синдромом / М.М. Комиссарова, О.Г. Мохова, И.Г. Тришкин // Дальневосточный медицинский журнал. – 2003. - № 3. – С. 62-64.
53. Комитет экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). - М., 2008.
54. Коробов, Л.И. О заболеваемости и профилактике геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Башкортостан / Л.И. Коробов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней. - 2001. - № 4. - С. 58-60.
55. Коррекция почечных дисфункций троксевазином у больных, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом / М.В. Дударев [и др.] // Нефрология. – 1999. – Т. 3, № 2. - С. 57-61.

56. Котова, Л.И. Прогностические факторы исходов острой почечной недостаточности / Л.И. Котова, В.И. Совалкин // Нефрология и диализ. - 2003. - Т. 5, № 4. - С. 387-390.
57. Кузнецова, Л.В. Хроническая болезнь почек у больных, перенесших острое повреждение почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук. – Ульяновск, 2012. – 21 с.
58. Лещинская, Е.В. К характеристике эндемических очагов ГЛПС в разных регионах СССР / Е.В. Лещинская, Е.А. Ткаченко, Е.В. Рыльцева // Вопросы вирусологии. - 1990. - № 1. - С. 42-45.
59. Мавзютова, Г.А. Клинико иммунологическое обоснование применения $\alpha 1$ - интерферона в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук. - Уфа, 1996. – 26 с.
60. Маковецкая, Г.А. Актуальные вопросы амбулаторной нефрологии / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур // Педиатрия. – 2008. - Т. 87, № 3. - С. 6-12.
61. Маковецкая, Г.А. Острое повреждение почек при гемалитико-уремическом синдроме / Г.А. Маковецкая // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. - С. 69-70.
62. Мальханов, В.Б. Иммунопатология глазных поражений при ГЛПС / В.Б. Мальханов, Д.Х. Хунафина, М.Т. Азнабаев // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник научных работ. – Уфа, 1998. – С. 72.
63. Мирсаева, Г.Х. Влияние танакана на свободно-радикальное окисление и систему гемостаза у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.Х. Мирсаева Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камилов // Нефрология. - 2001. – Т. 5, № 4. - С. 49-54.
64. Мирсаева, Г.Х. Внутрисосудистое свёртывание крови у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.Х. Мирсаева, Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камилов // Здоровоохранение Башкортостана. - 1993. - № 1. - С. 35-40.

65. Мирсаева, Г.Х. Конзим Q10 в комплексной терапии больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.Х. Мирсаева // Нефрология. - 1999. – Т. 3, № 2. - С. 67-72.
66. Мирсаева, Г.Х. О роли перекисного окисления липидов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.Х. Мирсаева Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камилов // Нефрология. - 1998. - № 2. – С. 12-14.
67. Морозов, В.Т. Затяжной вариант течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.Т. Морозов, В.И. Рогцупкин // Дальневосточный медицинский журнал. – 2003. - № 3. – С. 104-105.
68. Мурзабаева, Р.Т. Система интерферона и иммунный статус больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, разработка новых способов терапии: автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2003. – 48 с.
69. Мухетдинова, Г.А. Клинико-диагностические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемичном регионе / Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазлыева, В.Х. Мустафина // Казанский мед. журнал. – 2008. – Т. 89, № 5. – С. 630-633.
70. Мухетдинова, Г.А. Особенности клинико-функционального состояния легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазлыева, В.Х. Мустафина // Материалы VII съезда научного общества нефрологов России. – М., 2010. – С. 127-128.
71. Мухин, Н.А. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / Н.А. Мухин, Г.П. Арутюнов, В.В. Фомин // Клиническая нефрология. – 2009. - № 1. - С. 5-10.
72. Мухин, Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации - общепопулярный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин // Терапевтический архив. - 2007. - № 6. - С. 5-10.
73. Наумова, В.И. Почечная недостаточность у детей / В.И. Наумова, А.В. Папаян. – Л.: Медицина, 1991. – 228 с.

74. Некоторые эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Башкортостан / И.М Загидуллин, Ш.З. Загидуллин, С.Н. Ожгихин [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник научных трудов. – Уфа, 2010. – С.133-135
75. Низамова, Э.И. Гематологические, биохимические и структурные особенности эритроцитов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в различные периоды болезни: автореф. дис. канд. мед. наук. - Уфа, 1999. – 22 с.
76. Новикова, Л.Б. Цереброваскулярная патология у больных с геморрагической лихорадкой / Л.Б. Новикова // Неврологический вестник. - 1998. - Т. 80, № 3-4. - С. 19-21.
77. Оксид азота и продукты перекисного окисления липидов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ф.Х. Камилов, Д.Х. Хунафина, Л.Р. Шайхуллина [и др.] // Актуальные проблемы инфекционной патологии: сборник статей юбилейной конференции. – М., 2002. - С. 36-39.
78. Окунькова, Е.В. Изменения в почках в острый период инфекционных заболеваний / Е.В. Окунькова, И.Н. Зрячкин, Т.Н. Малюгина // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 50-56.
79. Онищенко, Г.Г. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко, Е.А. Ткаченко // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всерос. науч.-практич. конференции. – Уфа, 2006. - С. 4-14.
80. Организация лечебно-профилактической помощи реконвалесцентам ГЛПС / Р.М. Фазлыева, Г.А. Мухетдинова, Г.Д. Борис, А.Р. Авзалетди-

- нова // Материалы VII съезда научного общества нефрологов России. – М., 2010. – С. 126-127.
81. Особенности иммуногенетического статуса у больных с осложненным течением геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Т.А. Хабелова, Д.Х. Хунафина, А.И. Кутуев [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник науч. трудов науч.-практич. конференции. – Уфа, 2010. - С. 190-193.
82. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, А.Г. Кучер // Клиническая нефрология. – 2009. - № 1. – С. 11-15.
83. Папаян, А.В. Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей / А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова. – СПб.: Левша, 2008. – 599 с.
84. Патогенез и лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.Х. Мирсаева, Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камиллов, Д.Х. Хунафина. - Уфа, 2000. - 236 с.
85. Паунова, С.С. Патогенетические основы нефросклероза / С.С. Паунова // Нефрология и диализ. – 2005. - № 2. – С. 130-135.
86. Петров, Р.В. Иммунология / Р.В. Петров. - М., 1982. - 368 с.
87. Пименов, Л.Т. Возможности формирования хронической болезни почек в исходе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Л.Т. Пименов, М.В. Дударев, М.Ю. Васильев // Клиническая нефрология. – 2009. - № 2. – С. 63-65.
88. Пименов, Л.Т. Последствия геморрагической лихорадки с почечным синдромом: диагностика, вторичная профилактика, диспансеризация. / Л.Т. Пименов, М.В. Дударев. - Ижевск: Ассоциация «Научная книга», 2005. - 166 с.
89. Пиотрович, А.К. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у детей / А.К. Пиотрович, З.В. Сиротина. – М.: «Медицина», 1988. – 191 с.

90. Прогнозирование развития заболеваний почек, ассоциированных в дебюте с инфекцией / Г.А. Маковецкая, О.В. Борисова, Л.И. Мазур, Е.С. Гасилина // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 6. - С. 12-17.
91. Раннее выявление прогрессирования хронической болезни почек: стандартные и модифицированные методы диагностики / О.В. Борисова, С.С. Терехин, Г.А. Маковецкая [и др.] // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 50-54.
92. Результаты клинического исследования эффективности йодантипирина при комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Е.К. Алехин [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник науч. трудов науч.-практич. конференции. – Уфа, 2010. - С. 67-68.
93. Рекомендации научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков [и др.] // Нефрология. - 2008. - № 2. - С. 75-93.
94. Санаторно-курортное лечение больных, перенесших ГЛПС, осложненную спонтанным разрывом почки и забрюшинным кровоизлиянием / А.А. Казихинуров, В.Н. Павлов, Р.А. Казихинуров, А.Р. Загитов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. - № 2. - С. 97-101.
95. Сиротин, Б.З. Вопросы патогенеза и патогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Б.З. Сиротин, Ю.Л. Федорченко, И.М. Давидович // Терапевтический архив. - 1995. - № 3. - С. 30-33.
96. Сиротин, Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (последствия, их диагностика и классификация, диспансеризация переболевших) / Б.З. Сиротин, С.Л. Жарский, Е.А. Ткаченко. – Хабаровск, 2002.

97. Сиротин, Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Б.З. Сиротин. - Хабаровск, 1994. – 300 с.
98. Сиротин, Б.З. Патология гипофиза при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Б.З. Сиротин, Т.К. Тен // Нефрология. - 2002. - Т. 6, № 1. - С. 29-34.
99. Сомова-Исачкова, Л.М. Патоморфогенез геморрагической лихорадки с почечным синдромом: от прошлого к будущему / Л.М. Сомова-Исачкова, Н.Т. Плеханова // Хантавирусы и хантавирусные инфекции / под ред. Р.А. Слоновой, В.А. Иванис. – Владивосток, 2003. - С. 182-200.
100. Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ф.Х. Камиллов, Д.Х. Хунафина, Л.Р. Шайхуллина, В.Ш. Шайхмиева // Дальневосточный медицинский журнал. — 2003. - № 3. - С. 89-91.
101. Сравнительный анализ эпидемических вспышек геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванных вирусами Пуумала и Добrava/Белград / Е.А. Ткаченко, А.Д. Бернштейн, Т.К. Дзагурова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. –2005.– № 4. — С. 28–34.
102. Суздальцев, А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные критерии оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза): автореф. дис. д-ра мед. наук. - Л., 1992. – 35 с.
103. Терегулов, Б.Ф. Клиника и осложнения геморрагической с почечным синдромом у детей в Республике Башкортостан: автореф. дис. канд. мед. наук. – Уфа, 2000. - 24 с
104. Ткаченко, Е.А. История изучения этиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Е.А. Ткаченко // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всерос. науч.-практич. конференции. – Уфа, 2006. - С. 14-24.

105. Томилина, Н.А. Острое почечное повреждение в практике терапевта / Н.А. Томилина // Медицинский вестник. – 2013. - № 10 (623). – С. 9-10.
106. Утенкова, Е.О. Клинико-эпидемиологические особенности и исходы ГЛПС в различных возрастных группах / Е.О. Утенкова, А.Л. Бондаренко, Н.Л. Зыкова // Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3, № 1. - С. 47-50.
107. Фазлыева, Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан / Р.М. Фазлыева, Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камиллов. - Уфа, 1995. – 242 с.
108. Фазлыева, Р.М. Возможность развития хронической болезни почек у реконвалесцентов ГЛПС / Р.М. Фазлыева, А.Р. Авзалетдинова, Г.К. Макеева // Нефрология. - 2009. - Т. 13, № 3. - С. 100.
109. Фазлыева, Р.М. Риск формирования хронической болезни почек у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Р.М. Фазлыева, Г.А. Мухетдинова, Г.Д. Борис // Материалы VII съезда научного общества нефрологов России. – М., 2010. – С. 124-126.
110. Функциональное состояние почек у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом / Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева, Л.А. Ибрагимова [и др.] // Нефрология. – 2003. - № 7, прил. 1. - С. 26.
111. Хантавирусы / Е.А. Ткаченко, А.Е. Деконенко, Ф.П. Филатов [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2003. - № 3. – С. 50-54.
112. Хасанова, Г.М. Актуальные аспекты реабилитации пациентов перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом / Г.М. Хасанова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 4. – С. 15-17.
113. Хасанова, Г.М. Особенности заболеваемости, течения, осложнений и исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном промышленном городе / Г.М. Хасанова // Вестник Башкирского университета. - 2007. - Т. 12, № 4. – С. 45.

114. Хроническая почечная недостаточность, у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: миф или реальность? / А.М. Шутов, Л.В. Кузнецова, С.А. Ханьжина [и др.] // Нефрология и диализ. - 2004. - Т. 6, № 3. - С. 262-265.
115. Хунафина, Д.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (клинико-патогенетические аспекты): автореф. дис. д-ра мед. наук. - СПб., 1995. – 36 с.
116. Хунафина, Д.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (клинико-патогенетические аспекты) / Д.Х. Хунафина // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник научных работ. – Уфа, 1998. – С. 48-51.
117. Шайхуллина, Л.Р. Состояние процессов пероксидации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на фоне терапии с применением йодантипирина: автореф. дис. канд. мед. наук. - Уфа, 2004. – 22 с.
118. Шилов, Е.М. Хроническая болезнь почек / Е.М. Шилов, В.В. Фомин, М.Ю. Швецов // Терапевтический архив. - 2007. - № 6. - С. 75-78.
119. Шутов, А.М. Течение и исходы острой почечной недостаточности у больных, леченных гемодиализом / А.М. Шутов // Терапевтический архив. - 1997. - № 6. - С. 51-53.
120. Шутов, А.М. Острое почечное повреждение при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.М. Шутов, Е.А. Остапенко, В.Н. Речник // Нефрология. - 2009. – Т. 13, № 3. - С. 72-73.
121. Экстракорпоральные методы лечения тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом / М.И. Петричко [и др.] // Нефрология. - 2005. – Т. 9, № 2. - С. 73-77.
122. Этиотропная терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом. / Е.К. Алехин [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной

- патологии: сборник науч. трудов науч.-практич. конференции. – Уфа, 2010. - С. 69-70.
123. Янбаев, Б.Ш. Комплексная клинико-иммунологическая характеристика больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук. – Уфа, 1997. – 22 с.
124. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease / S. Bianchi, R. Biqazzi, A. Caiazza, V.M. Campese // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 565-570.
125. A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population: the EPIC-Norfolk study / M.F. Yuyun, K.T. Khaw, R. Luben [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 159. – P. 284-93.
126. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum [et al.] // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. R204-212.
127. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients / F. Barrantes, J. Tian, R. Vazquez [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 5. – P. 1397-403.
128. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R.L. Mehta, J.A. Kellum, S.V. Shah [et al.] // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. R31.
129. Additive antiproteinuric effect of enalapril and losartan in children with hemolytic uremic syndrome / M.G. Calleti, A. Balestracci, M. Missoni, C. Vezzani // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 745-750.
130. Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells in vitro and in vivo / S. Tang, J.C. Leung, K. Abe [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111, № 4. – P. 515-27.

131. Alexeyev, O.A. Neurological manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus: review of 811 cases / O.A. Alexeyev, V.G. Morozov // *Clin. Inf. Dis.* – 1995. – Vol. 20. – P. 255-258.
132. Anderson, R.J. Acute renal failure / R.J. Anderson, R.W. Schrier // *Diseases of the kidney* / ed. R.W. Schrier, C.W. Gottschalk. - Little Brown and C, 1997. - P. 1069-1104.
133. Andreoli, S.P. Acute kidney injury in children / S.P. Andreoli // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 253-263.
134. Angiotensin receptor blockade decreases markers of vascular inflammation / M. Graninger, R. Reiter, C. Drucker [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 335-16.
135. Approaching clinical proteomics: current state and future fields of application in fluid proteomics / R. Apweiler, C. Aslanidis, T. Deufel [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 47, № 6. – P. 724-744.
136. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population: The MONICA/KORA Augsburg Echocardiographic Substudy / W. Lieb, B. Mayer, J. Strizke [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21, № 10. – P. 2780-87.
137. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study / C.S. Wong, C.B. Pierce, S.R. Cole [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 4. – P. 812-9.
138. Avasthi, G. Acute renal failure in medical and surgical intensive units - a one year prospective study / G. Avasthi, J.S. Sandbu, K. Mohindra // *Ren. Fail.* – 2003. – Vol. 25. – P. 105-113.
139. Bagshaw, S.M. ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients / S.M. Bagshaw, C. George, R. Bellomo // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 5. – P. 1569-74.

140. Brady, H. Acute renal failure / H. Brady, G. Singer // *Lancet*. - 1995. - Vol. 336. - P. 1533-1540.
141. Brennan, D.C. Cytomegalovirus in renal transplantation / D.C. Brennan // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 7, № 12. – P. 848-855.
142. Caletti, M.G. Hemolytic uremic syndrome. Treatment of secondary glomerulopathy / M.G. Caletti, G. Gallo // *Medicina (Buenos Aires)*. – 2005. – Vol. 65. – P. 528-532.
143. Christensen, E.I. Interstitial fibrosis: tubular hypothesis versus glomerular hypothesis / E.I. Christensen, P.J. Verroust // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 74, № 10. – P. 1233-6.
144. Cosgriff, I.M. Mechanisms of Diseases in Hantavirus Infection: Pathophysiology of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome / I.M. Cosgriff // *Rev. Infect. Dis.* - 1991. - Vol.13. – P. 97-107.
145. Definition of acute renal failure. Acute Dialysis Quality Initiative / C. Bouman, J.A. Kellum, N. Lamiere, N. Levin // 2nd International Consensus Conference. – 2002.
146. Delles, C. Renal endothelial effects of antihypertensive therapy / C. Delles, R.E. Schmider // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2004. – Vol. 13. – P. 489-93.
147. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure / R.Z. Mehta, M.T. Pascual, S. Soroko, G.M. Chertow // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2547-2553.
148. Effect of diet, enalapril, or losartan in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome nephropathy / M.G. Caletti, M. Missoni, C. Vezzani [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26, № 8. – P. 1247-54.
149. Electrocardiographic changes in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome / I. Puljiz, I. Kuzman, A. Markotic [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 37. — P. 594–598.

150. Erkan, E. Albumin overload induces apoptosis in LLC-PK(1) cells / E. Erkan, M. De Leon, P. Devarajan // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2001. – Vol. 280, № 6. – P. F1107-14.
151. Erkan, E. Apoptotic response to albumin overload: proximal vs. distal/collecting tubule cells / E. Erkan, P. Devarajan, G.J. Schwartz // *Am. J. Nephrol.* – 2005. – Vol. 25, № 2. – P. 121-31.
152. Erkan, E. Proteinuria and progression of glomerular diseases / E. Erkan // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28, № 7. – P. 1049-58.
153. ESH-ESK Guidelines Committee. ESH-ESK guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-53.
154. Feith, G.W. Acute renal failure in patients with glomerular diseases: a consequence of tubular cell damage caused by haematuria? / G.W. Feith, K. Assman, J.F. Wetzels // *Neth. J. Med.* – 2003. – Vol. 61. – P. 146-150.
155. Glomerulonephritis (GN) associated with nephropathia epidemica (NE) / J. Mustonen, S. Makela, H. Helin [et al.] // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 1999. – Vol. 14. – P. A141.
156. Haemorrhagic fever with renal syndrome and chronic renal failure / A. Shutov, E. Maximova, K. Potrashkova, O. Bruzgacheva // *Lancet.* – 1996. – № 348. – P. 1594-1595.
157. Hakim, R.M. Clinical implications of hemodialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure / R.M. Hakim // *Kidney Int.* – 1993. – Vol. 44. – P. 484-494.
158. Hantavirus infection in Europe / O. Vapalahti, J. Mustonen, A. Zundkvist [et al.] // *Lancet. Infect. Dis.* – 2003. – № 3. – P. 653-661.
159. Hantavirus infection -new threats by an old virus / T.M. Welzel, M. Zeier, G. Darai, E. Ritz // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – № 3. – P. 2731-2733.
160. Hantavirus pulmonary syndrome is distinguishable from acute interstitial pneumonia / T.V. Colby, S.R. Zaki, R.M. Feddersen, K.B. Nolle // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2000. – Vol. 124. – P. 1463-1466.

161. Hemorrhagic fever with renal syndrome: diagnostic problems with a known disease / D. Wichmann, W. Slenczka, P. Alter [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* - 2001. - Vol. 39, № 9. - P. 3414-3416.
162. Hoste, E.A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis / E.A. Hoste, G. Clermont, A. Kersten // *Crit. Care.* - 2006. - Vol. 10, № 3. - P. R73.
163. Hypertension and microalbuminuria in children with congenital solitary kidneys / M.F. Schreuder, M.E. Langemeijer, A. Bökenkamp [et al.] // *J. Paediatr. Child. Health.* - 2008. - Vol. 44, № 6. - P. 363-8.
164. Increased tubular proliferation as an adaptive response to glomerular albuminuria / J.K. Guo, A. Marlier, H. Shi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2012. - Vol. 23, № 3. - P. 429-37.
165. Induction of renal tubular cell apoptosis in focal segmental glomerulosclerosis: roles of proteinuria and Fas-dependent pathways / E. Erkan, C.D. Garcia, L.T. Patterson [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2005. - Vol. 16, № 2. - P. 398-407.
166. Launay, D. Pulmonary-renal syndrome due to hemorrhagic fever with renal syndrome: an unusual manifestation of Puumala virus infection in France / D. Launay, C.H. Thomas, D. Fleury // *Clin. Nephrol.* - 2003. - Vol. 59. - P. 297-300.
167. Lee, H.W. Emergence and Control of Hantavirus Diseases / H.W. Lee // *Хантавирусы и хантавирусные инфекции / под ред. Р.А. Слоновой, В.А. Иванис. - Владивосток: ОАО «Примполиграфкомбинат», 2003. - С. 20-42.*
168. Litwin, M. Risk factors for renal failure in children with non-glomerular nephropathies / M. Litwin // *Pediatr. Nephrol.* - 2004. - Vol. 19, № 2. - P. 178-86.

169. Long term renal outcome of children born preterm: a regular follow-up is needed / J. Bacchetta, J. Harambat, B. Guy [et al.] // Arch. Pediatr. – 2009. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. S42-8.
170. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria / D. Ellis, A. Vats, M.L. Moritz [et al.] // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 143. – P. 89-97.
171. Low-dose dual blockade of the rennin-angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis / P. Rutkowski, L. Tylicki, M. Renke [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 43. – P. 260-268.
172. Low-grade albuminuria and cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study / J. Arnlov, J.C. Evans, J.B. Meigs [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112, № 7. – P. 969-75.
173. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? / R.E. Schmieder, J. Schrader, W. Zidek [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2007. – Vol. 96, № 5. – P. 247-57.
174. Low-grade albuminuria and the risk of hypertension and blood pressure progression / T.J. Wang, J.C. Evans, J.B. Meigs [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 11. – P. 1370-76.
175. Mehta, R.Z. Outcomes research in acute renal failure / R.Z. Mehta // Semin. Nephrol. – 2003. – Vol. 23. – P. 283-294.
176. Melnikov, V.Y. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury / V.Y. Melnikov, B.A. Molitoris // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2008. – Vol. 19, № 4. – P. 537-44.
177. Microalbuminuria, renal dysfunction and Cardiovascular complication in essential hypertension / G. Cerasola, S. Cottone, J. Mule [et al.] // J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14, № 7. – P. 915-20.
178. Nguyen, M.T. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury / M.T. Nguyen, P. Devarajan // Pediatr. Nephrol. – 2008. – Vol. 23. – P. 2151-2157.

179. PKC-delta promotes renal tubular cell apoptosis associated with proteinuria / X. Li, N. Pabla, Q. Wei [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21, № 7. – P. 1115-24.
180. Prognostic significance of microalbuminuria in non –diabetic patients with acute myocardial infarction / I. Lekatsas, S. Koulouris, K. Triantafyllou [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 106, № 2. – P. 218-23.
181. Prognostic significance of microalbuminuria in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome / R. Lou-Meda, R.S. Oakes, J.N. Gilstrap [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 117-20.
182. Proteinuria induces tubular cell turnover: A potential mechanism for tubular atrophy / M.E. Thomas, N.J. Brunskill, K.P. Harris [et al.] // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 55, № 3. – P. 890-8.
183. Rees, L. *Paediatric Nephrology* / L. Rees, N.J.A. Webb, P.A. Brogan. - Oxford University Press, 2007.
184. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes / B.R. Hemmelgarn, B.J. Manns, A. Lloyd [et al.] // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303, № 5. – P. 423-9.
185. Renal dunction and blood pressure five years after Puumala virus-induced nephropathy / S. Makela, Ala-Houhalant, J. Mustonen [et al.] // *Kidney Int.* – 2000. - Vol. 58. – P. 1711-1718.
186. Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. Short-term observation / L. Tylicki, P. Rutkowski, M. Renke, B. Rutkowski // *Am. J. Nephrol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 356-362.
187. Sowers, J.R. Metabolic risk factors and renal disease / J.R. Sowers // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71. – P. 719-20.
188. Spectrum of pathological lesions in acute renal failure / J.J. Kazi, M. Mubarak, F. Akhter [et al.] // *J. Coll. Phys. Surg. Pak.* – 2003. – Vol. 13. – P. 22-24.

189. Susa, S. Immunologic and histopatologic aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome / S. Susa, Lj. Susa // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2000. – Vol. 15. – P. A89 (abstr.).
190. Trends in treatment and outcomes of survival of adolescents initiating end-stage renal disease care in the United States of America / M.E. Ferris, D.S. Gipson, P.L. Kimmel, P.W. Eggers // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21, № 7. – P. 1020-6.
191. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center / Y. Du, M. Zappitelli, A. Mian [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 267-274.
192. Vapalanti, O. Hantavirus infection in Europe / O. Vapalanti, J. Mustonen, A. Zundrvist // *Lancet. Infect. Dis.* – 2003. – № 3. – P. 653-661.
193. Waikar, S.S. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury / S.S. Waikar, K.D. Liu, G.M. Chertow // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 844-61.
194. Walters, S. Dialysis and pediatric acute kidney injury: choice of renal support modality / S. Walters, C. Porter, P.D. Brophy // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 37-38.
195. Wardle, E.N. Cellular oxidative processes in relation to renal disease / E.N. Wardle // *Am. J. Nephrol.* – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 13-22.