

## ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК КАК МАРКЕРЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**ГАЛИМОВА САИДА ШАМИЛЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7865-8326; ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: saida9319@mail.ru

**АБДРАХМАНОВА НУРИЯ ИСКАНДАРОВНА**, ORCID ID: 0009-0007-7573-7196; заведующая инфекционным отделением № 3, врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы № 4, 450015, Россия, г. Уфа, ул. Запотоцкого, д. 37. E-mail: nuria.abdrahmanova@mail.ru

**СЕБЯКИНА ИРИНА ДЕНИСОВНА**, ORCID ID: 0009-0007-9707-2623; студент 6 курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2. E-mail: isebyakina@yandex.ru

**ГАЛИМОВ ШАМИЛЬ НАРИМАНОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-5871-5151; докт. мед. наук, заведующий кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: sngalim@mail.ru

**МОЧАЛОВ КОНСТАНТИН СЕРГЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-8010-3338; канд. биол. наук, доцент кафедры фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Уфа, 450008, ул. Ленина, д. 3. E-mail: kostja.mochalov@yandex.ru

**ГАЛИМОВ КАМИЛЬ ШАМИЛЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-0148-4380; аспирант кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2. E-mail: kamil9819@mail.ru

**ФЕДОРОВЦЕВА ЖАННА ГЕННАДЬЕВНА**, ORCID ID: 0009-0006-6689-1223; студент 1 курса ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Уфа, 450008, ул. Ленина, д. 3. E-mail: zhanna.fedorovceva@gmail.com

**САДЫКОВА АЙЛИНА РИНАТОВНА**, ORCID ID: 0009-0004-2289-9106; студент 1 курса института Естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира 19. E-mail: AlinaRS@yandex.ru

**ГАЛИМОВА ЭЛЬМИРА ФАНИСОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3351-7669; докт. мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: efgalimova@mail.ru

**ЛИТВИЦКИЙ ПЕТР ФРАНЦЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-0151-9114; докт. мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2. E-mail: lisovikr@mail.ru

**Реферат. Введение.** Одним из распространенных зоонозных заболеваний, которое в тяжелых случаях приводит к развитию острой почечной недостаточности является геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Несмотря на исследования клинико-лабораторных показателей, еще не выявлены маркеры геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью. **Цель** – оценить лабораторные параметры тромбоцитобразования и факторов воспаления в качестве маркеров геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью. **Материалы и методы.** В исследование включено 135 пациентов. Группа с легкой и средней степенью заболевания составила 62 человека и группу с тяжелым заболеванием без острой почечной недостаточности (73 человека). У всех пациентов были проведены анализы крови: общий анализ крови и биохимический анализ. Для установления диагноза использовались клинические и лабораторные данные в соответствии с клиническими рекомендациями. В исследовании были изучены следующие показатели: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, протромбиновое время, С-реактивный белок, общий белок, сывороточный креатинин, остаточный азот, глюкоза, ионы калия. Были использованы параметрические методы статистики. **Результаты и их обсуждение.** Для большинства анализируемых параметров установлены существенные изменения при всех степенях тяжести геморрагической лихорадки. У пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью было отмечено низкое число тромбоцитов (менее  $60 \times 10^9/\text{л}$ ) и высокий уровень С-реактивного белка (более 30 мг/л). **Выводы.** Выявленные изменения могут быть рассмотрены как ранние признаки осложнения геморрагической лихорадки острой почечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, С-реактивный белок, тромбоциты, острая почечная недостаточность, олиго-/анурический синдром.

**Для ссылки:** Галимова С.Ш., Абрахманова Н.И., Себякина И.Р., [и др.]. Тромбоцитопения и С-реактивный белок как маркеры геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С.13–18. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).13-18.

# THROMBOCYTOPENIA AND C-REACTIVE PROTEIN AS MARKERS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME, COMPLICATED BY ACUTE KIDNEY FAILURE

**GALIMOVA SAIDA SH.**, ORCID ID: 0000-0002-7865-8326; SCOPUS Author ID: 58176429300, Assistant Professor at the Department of Therapy and General Medical Practice with a Course in Geriatrics, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450008 Ufa, Russia. E-mail: saida9319@mail.ru

**ABDRAKHMANOVA NURIYA I.**, ORCID ID: 0009-0007-7573-7196; Head of Infectious Diseases Department No. 3, Republican Clinical Infectious Diseases Hospital No. 4, 37 Zapototsky str., 450015 Ufa, Russia. E-mail: nuria.abdrahmanova@mail.ru

**SEBYAKINA IRINA D.**, ORCID ID: 0009-0007-9707-2623; 6<sup>th</sup>-year student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia. E-mail: isebyakina@yandex.ru

**GALIMOV SHAMIL N.**, ORCID ID: 0000-0002-5871-5151; SCOPUS Author ID: 6602936166, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450008 Ufa, Russia. E-mail: sngalim@mail.ru

**MOCHALOV KONSTANTIN S.**, ORCID ID: 0000-0002-8010-3338; SCOPUS Author ID: 57196260033, Cand. sc. biol, Associate Professor, Department of Fundamental and Applied Microbiology, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450008 Ufa, Russia. E-mail: kostja.mochalov@yandex.ru

**GALIMOV KAMIL SH.**, ORCID ID: 0000-0002-0148-4380; SCOPUS Author ID: 57221733482; Postgraduate Student, Department of Pathological Physiology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya st., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia. E-mail: kamil9819@mail.ru

**FEDOROVTEVA ZHANNA G.**, ORCID ID: 0009-0006-6689-1223; 1<sup>st</sup>-year student, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450008 Ufa, Russia. E-mail: zhanna.fedorovceva@gmail.com

**SADYKOVA AILINA R.**, ORCID ID: 0009-0004-2289-9106; 1<sup>st</sup>-year student, Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University, 19 Mira str., 620002 Ekaterinburg, Russia. E-mail: AlinaRS@yandex.ru

**GALIMOVA ELMIRA F.**, ORCID ID: 0000-0002-3351-7669; SCOPUS Author ID: 8332586100, Dr. sc. med., Professor, Department of Pathological Physiology, Bashkir State Medical University, 3 Lenina str., 450008 Ufa, Russia. E-mail: efgalimova@mail.ru

**LITVITSKII PETR F.**, ORCID ID: 0000-0003-0151-9114; SCOPUS Author ID: 6602403952; Dr. sc. med., Professor, Department of Pathological Physiology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya st., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia. E-mail: lisovikp@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Hemorrhagic fever with renal syndrome is a common zoonotic disease that can lead to acute kidney failure in severe cases. Although there has been a lot of research on clinical and laboratory indicators, there are no specific markers to identify cases of hemorrhagic fever with renal syndrome, complicated by acute kidney failure. **This study aims** to examine platelet production and inflammatory factors in laboratory tests as potential markers for identifying this complication. **Materials and Methods.** 135 patients were examined. The group with mild to moderate disease consisted of 62 individuals, and the group with severe disease without acute kidney failure included 73 individuals. Blood tests, including complete blood count and biochemical analysis, were performed on all patients. Clinical and laboratory data were used to establish the diagnosis in accordance with clinical recommendations. The following parameters were studied: Leukocytes, erythrocytes, hemoglobin, platelets, prothrombin time, C-reactive protein, total protein, serum creatinine, blood urea nitrogen, glucose, and potassium ions. Parametric statistical methods were used. **Results and Discussion.** Substantial changes were found in most parameters analyzed at all severity levels of hemorrhagic fever. Platelet levels below  $60 \times 10^9/L$ , as well as significantly increased C-reactive protein levels exceeding 30 mg/L, preceded the development of acute kidney failure. **Conclusions.** Thrombocytopenia and high C-reactive protein levels may be considered the early signs of hemorrhagic fever complicated by acute kidney failure.

**Keywords:** acute kidney failure, C-reactive protein, platelets, hemorrhagic fever with renal syndrome, oliguric/anuric syndrome.

**For reference:** Galimova SSh, Abrahamnova NI, Sebyakina ID, et al. Thrombocytopenia and C-reactive protein as markers of hemorrhagic fever with renal syndrome, complicated by acute kidney failure. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 13-18. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).13-18.

**Введение.** Одна из наиболее распространенных сезонных зоонозных инфекций – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), при которой серьезным осложнением является острая почечная недостаточность (ОПН). Это инфекционное заболевание передается через воздух при контакте с аэрозольными экскрементами различных грызунов, таких как мыши, крысы, землеройки и полевки. Инфекция вызывается различными видами вирусов из рода хантавирусов, которые используют грызунов в качестве хозяев. Тяжесть заболевания зависит от штамма вирусов [1]. Вирус Пуумала (PUUV) является одним из основных представителей ортохантавирусов, обуславливающих заболеваемость геморрагической лихорадкой

в Европе и на территории Российской Федерации (РФ). Около 90% всех случаев заражения ГЛПС в Российской Федерации обнаружены в регионах Волго-Уральского и Дальневосточного округов. Приволжский федеральный округ имеет наибольшую долю заболеваемости в стране. В Республике Башкортостан отмечены высокие показатели заболеваемости, сопровождающимся острым поражением почек [2, 3]. Смертность при ГЛПС составляет от 5% до 10%, в зависимости от возбудителя. Тяжелая форма ГЛПС также может привести к осложнениям, таким как кровотечение, асцит, панкреатит, пульмональный отек и неврологические проявления [4, 5].

Исходным патогенетическим звеном ГЛПС является репликация вируса в эпителии верхних

дыхательных путей. Вирус атакует эндотелиальные клетки через бета-3 интегриновые рецепторы, вызывая реорганизацию цитоскелета. Это приводит к снижению целостности барьера эндотелиальных клеток и дисфункции клубочковой фильтрации [6]. Повышение проницаемости стенок капилляров часто приводит к развитию общего интерстициального отека, что активирует процессы тромбообразования, которые приводят к осложнениям, в том числе ОПН. Рецепторы  $\alpha$ -гранул тромбоцитов играют важную роль в их адгезии к другим клеткам и высвобождении различных медиаторов, которые регулируют процессы, такие как хемотаксис, миграция, пролиферация, дифференцировка клеток и репликация вируса в эндотелиальных клетках [7, 8]. Эти рецепторы также важны для взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой, лейкоцитами и эндотелиальными клетками [9].

Лабораторные параметры крови являются предметом исследования при ГЛПС различной тяжести, в том числе и тяжелых форм [10]. Однако, фокус исследования в них не был направлен на анализ особенностей течения тяжелой формы ГЛПС, осложненной ОПН. Поскольку острое повреждение почек является одной из главных причин смертности при тяжелых формах общего интерстициального отека, то поиск предикторов и маркеров данного состояния является важной задачей для ранней диагностики и назначения соответствующей терапии. Так как при общем интерстициальном отеке часто возникает тромбоцитопения, повышение количества лейкоцитов, а также повешение факторов воспаления [11], то эти параметры могут рассматриваться в качестве перспективных маркеров ГЛПС, осложненной ОПН. Этим и предопределена цель исследования.

**Цель исследования.** Оценить лабораторные параметры тромбоцитобразования и факторов воспаления в качестве маркеров геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью.

**Материалы и методы исследования.** Исследование включало 135 пациентов из Республиканской клинической инфекционной больницы (г. Уфа). Средний возраст пациентов составил  $37,4 \pm 3,1$  года. В большинстве случаев заболевшие были мужчинами трудоспособного возраста (84 человека), женщин было 51. Из них 62 пациента имели легкую и среднюю форму заболевания, а 38 – тяжелую форму с осложнениями ОПН. Тяжелую форму без осложнений имели 35 пациентов. В контрольную группу вошли 46 практически здоровых лиц без истории ГЛПС, среди которых было 34 мужчин и 12 женщин. Средний возраст в контрольной группе составил  $31,96 \pm 10,8$  лет. Для диагностики ГЛПС были использованы методы сбора анамнеза, клинические и лабораторные методы исследования. Образцы крови пациентов собирали при поступлении в стационар. Дополнительные образцы крови для подтверждения диагноза ГЛПС собирали в различные периоды болезни. В стационаре пациентам с тяжелой формой заболевания ежедневно делали общий анализ крови, анализ крови на электролиты и другие показатели. Также ежедневно собирали образцы

мочи для анализа. У пациентов с легкой и средней тяжестью заболевания брали анализы крови и мочи раз в три дня. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование проводили в соответствии с этическими принципами. Для оценки состояния почек у пациентов с ГЛПС применяли ультразвуковое исследование брюшной полости. Биохимический анализ крови проводили в стационаре в стандартных условиях.

Для проведения анализа данных была использована программа «Statistica for Windows». Вычисляли средние значения и стандартные ошибки с помощью описательной статистики. Проверили нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка и, так как оно было нормальным, использовали  $t$ -критерий Стьюдента для сравнения групп. Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента Пирсона. Статистически значимое значение выявлено на уровне  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** У всех пациентов с тяжелой формой болезни наблюдались следующие клинические признаки: лихорадка, поясничные боли, слабость, мало- или отсутствие мочеотделения. Большинство пациентов с тяжелой формой ГЛПС также имели геморрагический синдром, включающий кровоизлияния в склеры глаз, подкожные кровоизлияния в местах инъекций, носовые кровотечения, протеинурию и микрогематурию в анализах мочи. Данные результаты представлены на *рисунке 1*.

У пациентов с ГЛПС тяжелой степени тяжести было проведено ультразвуковое исследование, которое выявило измененные участки в пирамидах почек. Частота обнаружения этих участков зависела от степени тяжести заболевания. Воздействие хантавируса PUUV на различные клетки почек приводит к нарушениям в клубочковой фильтрации, что вызывает клинические проявления ГЛПС.

Далее был проведен анализ результатов гематологических и биохимических показателей крови. *Таблица 1* содержит представленные данные.

Были проанализированы уровни сывороточного креатинина. Начиная с первых суток заболевания, концентрация креатинина в крови начинает значительно увеличиваться. При легкой и средней степени тяжести геморрагической лихорадки максимальное увеличение сывороточного креатинина достигало на 11 день после начала заболевания. У пациентов с тяжелой формой ГЛПС наблюдалось максимальное увеличение уровня сывороточного креатинина на 7-й день болезни. В лихорадочный период этот показатель превышал норму в 3,3 раза, в период олигурии в 8,5 раза и в период полиурии в 4,9 раза. Уровень сывороточного креатинина отражает изменения в функциональной активности почек у пациентов с ГЛПС, однако его уровень может быть также зависеть от массы тела, возраста, пола, лекарств и других факторов, что не позволяет использовать его в качестве маркера заболевания [12,13]. У пациентов, перенесших ГЛПС, функция фильтрации почек нормализуется примерно через 16 дней (диапазон 7-38 дней) после проявления олиго- или анурических симптомов.



Рисунок 1. Клинические проявления тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом  
Figure 1. Clinical manifestations of severe hemorrhagic fever with renal syndrome

Таблица 1

Лабораторные показатели у пациентов с геморрагической лихорадкой

Table 1

Laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever

Показатель	Контроль (n=46)	Легкой формы (n=30)	Средней тяжести (n=32)	Тяжелая форма без ОПН (n=35)	Тяжелая форма с ОПН (n=38)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,2 $\pm$ 0,3	4,42 $\pm$ 0,36	5,4 $\pm$ 0,43*	5,61 $\pm$ 0,23*	5,67 $\pm$ 0,31*
Гемоглобин, г/л	128,1 $\pm$ 24,8	132,4 $\pm$ 26,8	138,5 $\pm$ 36,8*	144,5 $\pm$ 4,8*	148,5 $\pm$ 6,8*
Гематокрит, %	36,1 $\pm$ 3,2	36,57 $\pm$ 4,24	37,27 $\pm$ 3,24*	41,4 $\pm$ 4,2*	44,7 $\pm$ 4,4*
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,68 $\pm$ 2,29	6,40 $\pm$ 2,48	6,92 $\pm$ 2,61*	10,56 $\pm$ 2,7*	11,84 $\pm$ 2,98*
Лимфоциты, %	25,4 $\pm$ 4,24	16,1 $\pm$ 5,4*	17,12 $\pm$ 6,52*	18,42 $\pm$ 8,31*	19,53 $\pm$ 8,2*
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	174,5 $\pm$ 12,3	120,2 $\pm$ 11,8	103,5 $\pm$ 10,8	85,2 $\pm$ 6,8*,**	60,4 $\pm$ 7,1*,**
Протромбиновый индекс, сек.	9,0 $\pm$ 2,19	9,4 $\pm$ 3,1	12,0 $\pm$ 3,89	14,0 $\pm$ 4,1*,**	24,5 $\pm$ 4,7*,**
СОЭ, мм/ч	4,4 $\pm$ 3,21	7,8 $\pm$ 6,3	17,88 $\pm$ 8,23	17,1 $\pm$ 8,4*	17,9 $\pm$ 10,5*
Сывороточный креатинин ммоль/л	54 $\pm$ 1,2	104 $\pm$ 4,2*	117 $\pm$ 6,2*	180 $\pm$ 7,8*,**	624 $\pm$ 8,8*,**
Остаточный азот ммоль/л	2,14 $\pm$ 1,2	6,8 $\pm$ 1,43	14,8 $\pm$ 6,22*	28,8 $\pm$ 7,8*	33,8 $\pm$ 8,43*
Общий белок г/л	84,1 $\pm$ 4,1	75,1 $\pm$ 5,2	65,2 $\pm$ 5,6	62,5 $\pm$ 6,1	61,3 $\pm$ 6,5
Ионы калия ммоль/л	3,7 $\pm$ 1,4	4,1 $\pm$ 1,54	4,5 $\pm$ 4,28	5,3 $\pm$ 4,56*	6,7 $\pm$ 7,1*
C-реактивный белок мг/л	5,2 $\pm$ 0,42	7,2 $\pm$ 1,1*	10,1 $\pm$ 1,22*	24,5 $\pm$ 2,28*,**	32,3 $\pm$ 3,28*,**

Примечание: ОПН – острая почечная недостаточность, СОЭ – скорость оседания эритроцитов. Статистические показатели представлены в виде  $M \pm m$ . \*Статистически достоверное различие от контроля ( $p < 0,05$ ); \*\* Статистически достоверное различие ГЛПС тяжелой формы без ОПН и с ОПН ( $p < 0,05$ ).

Notes: ARF – acute renal failure, ESR – erythrocyte sedimentation rate. Statistical indicators are presented as  $M \pm m$ . \*Statistically significant difference from control ( $p < 0,05$ ); \*\* Statistically significant difference between severe HFRS without acute renal failure and with acute renal failure ( $p < 0,05$ ).

Отмечалось нарастание С-реактивного белка (СРБ); его максимальное значение было при тяжелых формах с ОПН (>30 мг/л). СРБ – это белок острой фазы. Его уровень начинает повышаться уже через 12-48 часов после начала заболевания и отражает прямую связь с активностью воспалительного процесса. В начальном периоде тяжелой формы ГЛПС отклонение от контрольного значения СРБ было наибольшим – в 5,3 раза, в легкой форме – 1,4 раза, в среднетяжелой – 1,8 раза. Статистически значимые различия были выявлены между группами пациентов с тяжелой формой ГЛПС с и без ОПН. Корреляционный анализ показал связь между уровнем СРБ и лихорадкой ( $r=0,64$ ;  $p<0,01$ ), но не между СРБ и СОЭ. Сгущение крови наблюдалось в начальном периоде, в то время как СОЭ оставалась в пределах нормы. Связь между уровнем СРБ и тромбоцитов зависела от формы и периода заболевания. Зависимость между уровнем СРБ и сывороточным креатинином была обнаружена в группах среднетяжелой ( $r=0,66$ ;  $p<0,05$ ) и тяжелой форм заболевания ( $r=0,73$ ;  $p<0,01$ ) в олигоурическом периоде. В исследовании также было показано, что изменения уровня СРБ ассоциированы с тяжелым течением ГЛПС и развитием ОПН. Существует прямая связь между СРБ и активацией иммунной системы, где цитокины играют важную роль в развитии воспаления. Например, при ГЛПС IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  действуют как пирогены, стимулируя синтез белков острой фазы в ответ на повреждение, что приводит к повышенным уровням С-реактивного белка и ферритина у пациентов [14, 15, 16].

Исследование показало, что у пациентов с среднетяжелыми и тяжелыми формами ГЛПС наблюдается повышенное содержание эритроцитов, что может быть связано с гемоконцентрацией. Уровень гемоглобина также увеличивается со степенью тяжести заболевания, достигая 148 г/л при тяжелых формах.

Количество лейкоцитов оставалось высоким только при тяжелом течении заболевания и связано с нейтрофилами и моноцитами. Уровень лимфоцитов был низким независимо от степени тяжести заболевания. Повышенное количество лейкоцитов при первом обследовании не прогнозировало в последующем развитие тяжелого течения и развития ОПН. В отличие от этого параметра, симптом тромбоцитопении, отмечался уже в ранний период ГЛПС и четко коррелировал с тяжестью заболевания. У пациентов с тяжелой формой заболевания уровень тромбоцитов в стационаре был ниже  $100 \times 10^9$ /л. Взаимосвязь между уровнем тромбоцитов и сывороточным креатинином была статистически значимой по данным корреляционного анализа ( $r = -0,432$ ;  $p = 0,05$ ). Уровень тромбоцитов менее  $60 \times 10^9$ /л предшествовал развитию ОПН при тяжелом заболевании. 38 пациентов 6 (4,4 %) нуждались в гемодиализе, проводимом в первые 5 дней заболевания.

Существует определенная связь между уровнем тромбоцитов, тяжестью и периодами заболевания, а также связь между начальным развитием тромбоцитопении и развитием ГЛПС [17, 18]. Тромбоциты

содержат ряд прокоагулянтных факторов и играют важную роль в совершенствовании системы гемостаза. При ГЛПС отмечается увеличение времени протромбина и наличие активированного тромбопластина [19]. Кроме того, уровень факторов свертывания II, V, VIII, IX и X падает, а уровень фибриногена в сыворотке крови повышается и связывается с тромбоцитопенией [20], что и наблюдается у пациентов. При ГЛПС тромбоцитопения происходит на ранних этапах болезни и сопровождается ОПН.

**Выводы.** Повреждение кровеносных сосудов играет значительную роль в патогенезе ГЛПС с развитием ОПН, что подчеркивает важность ранней диагностики и лечения для предотвращения развития осложнений. Иммунологический и биохимический статус пациента оказывает существенное влияние на течение и результаты болезни, поэтому раннее определение отдельных факторов может помочь в выборе оптимальной стратегии лечения и прогнозировании исхода инфекции. Такими факторами могут являться уровни тромбоцитов и С-реактивного белка. Они могут быть использованы в качестве прогностических маркеров геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью.

*Прозрачность исследования.* Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

*Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.* Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Laenen L, Vergote V, Calisher CH, et al. Hantaviridae: Current Classification and Future Perspectives. *Viruses*. 2019; 11: 788. DOI: 10.3390/v11090788
2. Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2019; 25 (12): 2325-2328. DOI:10.3201/eid2512.181649
3. Кирьянов Н.А., Мокрецов А.Г., Суханов С.А. Патоморфология геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Международный научно-исследовательский журнал. – 2019. – № 1-1 (79). – С.128-131. [Kiryanov NA, Mokretsov AG, Sukhanov SA. Patomorfologiya gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom [Pathomorphology of hemorrhagic fever with renal syndrome] *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. [International scientific research journal]. (In Russ.)). 2019; 1-1 (79): 128-131. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00001
4. Bui-Mansfield LT, Cressler DK. Imaging of hemorrhagic fever with renal syndrome: a potential bioterrorism agent of military significance. *Mil Med*. 2011; 176 (11): 1327-1334. DOI: 10.7205/milmed-d-11-00048
5. Jiang H, Du H, Wang LM, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016; 6: 1. DOI:10.3389/fcimb.2016.00001
6. Wang W, Zhang Y, Li Y, et al. Dysregulation of the  $\beta 3$  integrin-VEGFR2 complex in Hantaan virus-directed

- hyperpermeability upon treatment with VEGF. 2012; 157 (6): 1051-1061. DOI: 10.1007/s00705-012-1245-7
7. Rumbaut RE, Thiagarajan P. Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences. 2010. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21452436/>
  8. Галимова С.Ш., Литвицкий П.Ф., Галимова Э.Ф., [и др.] Молекулярные аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом (обзор литературы) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2023. – Т. 67, № 2. – С.106-111. [Galimova SSh, Litvickij PF, Galimova EF, et al. Molekulyarnye aspekty patogeneza gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom (obzor literatury) [Molecular aspects of the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome (literature review)]. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2023; 67 (2): 106-111. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.106-111
  9. Settergren B. Clinical aspects of nephropathia epidemica (Puumala virus infection) in Europe: a review. Scand J Infect Dis. 2000; 32: 125–132. DOI: 10.1080/003655400750045204
  10. Любушкина А.В. Особенности гематологических изменений у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в зависимости от степени тяжести и периода заболевания // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 5-6. – С.72-80. [Lyubushkina A. Osobennosti gematologicheskikh izmenenij u bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom v zavisimosti ot stepeni tyazhesti i perioda zabolevaniya [Features of hematological changes in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome depending on the severity and period of the disease]. Aspirantskij vestnik Povolzh'ya [Postgraduate Bulletin of the Volga Region]. 2019; 5-6: 72-80. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/2072-2354.2019.19.3.72-80
  11. Jiang H, Du H, Wang LM, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinic. Front Cell Infect Microbiol. 2016; 6: 1. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00001
  12. Meyer M, Kramer J, Jabs WJ, et al. Proteinuria and the clinical course of Dobrava-Belgrade hantavirus infection. Nephron Extra. 2018; 8 (1): 1-10. DOI: 10.1159/000486322
  13. Strandin T, Mäkelä S, Mustonen J, Vaheri A. Neutrophil activation in acute hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by hantavirus-infected microvascular endothelial cells. Frontiers in Immunology. 2018; 9: 2098. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02098
  14. Смирнов А.В., Каюков И.Г. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С // Нефрология. – 2005. – №3. – С.16-27. [Smirnov AV, Kayukov IG. Problema ocenki skorosti klubochkovoj fil'tracii v sovremennoj nefrologii: novyj indikator – cistatin S [The problem of assessing glomerular filtration rate in modern nephrology: a new indicator – cystatin C]. Nefrologiya [Nephrology]. 2005; 3 (16-27). (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-16-27
  15. Галимова С.Ш., Мочалов К.С., Абдрахманова Н.И., [и др.]. Цитокиновый профиль пациентов с тяжелым течением геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 1. – С.101-107. [Galimova SSh, Mochalov KS, Abdrahmanova NI, et al. Citokinovyy profil' pacientov s tyazhelym techeniem gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom, oslozhnennoj ostroj pochechnoj nedostatochnost'yu [Cytokine profile of patients with severe hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by acute renal failure]. Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]. 2023; 15 (1): 101-107. (In Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-1-101-107
  16. Che L, Wang Z, Du N, et al. Evaluation of Serum Ferritin, Procalcitonin, and C-Reactive Protein for the Prediction of Severity and Mortality in Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome. Front Microbiol. 2022; 13: 865233. DOI: 10.3389/fmicb.2022.865233
  17. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. Clin Microbiol Infect. 2019; 21S: e6-e16. DOI:10.1111/1469-0691.12291
  18. Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Валишин Д.А., [и др.]. Тромбоцитопения и дисфункция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, № 4. – С.48–52. [Muhetdinova GA, Fazlyeva RM, Valishin DA, et al. Trombocitopeniya i disfunkciya endoteliya pri gemorragicheskoy lihoradke s pochechnym sindromom [Thrombocytopenia and endothelial dysfunction in hemorrhagic fever with renal syndrome]. Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]. 2018; 10 (4): 48–52. (In Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-48-52
  19. Sehgal A, Mehta S, Sahay K, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Asia: History, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, and Prevention. Viruses. 2023; 15 (2): 561. DOI: 10.3390/v15020561
  20. Гилязова И.Р., Иванова Е.А., Хасанова А.Н., [и др.]. Ассоциация полиморфного варианта RS1127327 гена-мишени микроРНК-146А CCDC6 с пониженным риском развития тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов из Волго-уральского региона России // Якутский медицинский журнал. – 2022. – № 2 (78). – С.5-8. [Gilyazova IR, Ivanova EA, Hasanova AN, et al. Associaciya polimorfного варианта RS1127327 gena-misheni mikroRНК-146A CCDC6 s ponizhennym riskom razvitiya tyazhelej formy gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom u pacientov iz Volgo-ural'skogo regiona Rossii [Polymorphism rs1127327 of the microRNA-146A target gene CCDC6 associated with a reduced risk of severe hemorrhagic fever with renal syndrome in patients from the Volga-Ural region of Russia]. Yakutskij medicinskij zhurnal [Yakut medical journal]. 2022; 2 (78): 5-8. (In Russ.)]. DOI: 10.25789/YMJ.2022.78.01