



## Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клинико-патогенетические и терапевтические аспекты

**В. Ф. Павелкина\*, Ю. Г. Ускова**

*ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (г. Саранск, Россия)*

*\*pavelkina@rambler.ru*

*Введение.* Республика Мордовия является активным природным очагом геморрагической лихорадки с почечным синдромом, заболеваемость которой колеблется от 10 до 40 случаев на 100 тыс. нас. и традиционно превышает среднероссийскую. Актуальность данной лихорадки определяется вовлечением в патологический процесс многих органов и систем, тяжелым течением. Ведущее место в патогенезе болезни занимает интоксикационный синдром, развитие которого связано как с феноменом вирусемии, так и с накоплением эндогенных токсинов в организме. Несмотря на многочисленность рекомендаций, проблема коррекции ИС полностью не решена. Противовирусные препараты не применяются в связи с коротким периодом вирусемии, протекающим на догоспитальном этапе. Поэтому основной лечебной является патогенетическая терапия. Цель исследования – изучить клинико-эпидемиологические и терапевтические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом средней степени тяжести.

*Материалы и методы.* В ходе исследования были обследованы пациенты двух групп: первая (группа сравнения, 35 больных) получала базисную терапию, вторая (основная, 25 пациентов) в течение 7 дней получала внутривенно капельно препарат ремаксол (400 мл). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц сходного возраста. Изучены клинические особенности заболевания в РМ, а также объективные показатели интоксикационного синдрома. Для оценки эффективности терапии исследовали мочевину, креатинин, аланинаминотрансферазу, аспаратаминотрансферазу, молекулы средней массы, циркулирующие иммунные комплексы, общую, эффективную концентрацию и связывающую способность альбумина, индекс токсичности.

*Результаты исследования.* При изучении эпидемиологических аспектов установлено, что заражение в основном происходило в сельской местности (78,3 %). Несмотря на цикличность течения, в клинике геморрагической лихорадки с почечным синдромом отсутствовал четко выраженный период олигоурии (в 22 %), полиурии – в 27 % случаев. Из особенностей клиники отмечается гепатомегалия, сочетающаяся с изменением функциональных проб печени. Из патогенетических особенностей интоксикационного синдрома выявлено повышение МСМ<sub>254</sub> и МСМ<sub>280</sub>, циркулирующих иммунных комплексов, а также изменение альбуминовых показателей: снижение общей, эффективной концентрации и связывающей способности альбумина и повышение индекса токсичности. Указанные патологические изменения свидетельствуют о наличии выраженного интоксикационного синдрома, сохраняющегося после проведения базисной терапии, что патогенетически обосновывает необходимость применения средств с дезинтоксикационным и мембранопротекторным механизмом действия. Применение ремаксола в комплексной терапии рассматриваемого заболевания уменьшает выраженность клинических проявлений интоксикационного синдрома, укорачивает основные периоды болезни: олигурический и полиурический, способствует уменьшению вышеуказанных лабораторных показателей интоксикационного синдрома и печеночной дисфункции (снижение показателей цитолитического синдрома – аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы).

*Обсуждение и заключения.* Заболеваемость геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в РМ сохраняется на высоком уровне. В клинике данного заболевания не всегда отмечалась цикличность течения. Инфекционный процесс сопровождается развитием выраженного интоксикационного синдрома и цитолиза гепатоцитов. К периоду клинического выздоровления больных не происходит нормализации изучаемых показателей гомеостаза. Ремаксол, включенный в комплексную терапию уменьшает выраженность клинических симптомов интоксикационного синдрома и его лабораторных показателей. Все это подтверждает дезинтоксикационный, гепатопротекторный эффект препарата и свидетельствует о перспективности использования ремаксола в клинической практике.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эпидемиология, клиника, интоксикационный синдром, печень, лечение, ремаксол

**Для цитирования:** Павелкина В. Ф., Ускова Ю. Г. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клинико-патогенетические и терапевтические аспекты // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 315–329. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.315-329

## Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects

V. F. Pavelkina\*, Yu. G. Uskova

*National Research Mordovia State University (Saransk, Russia)*

\*pavelkina@rambler.ru

*Introduction.* The republic of Mordovia (RM) is an active natural focus of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). The incidence of HFRS ranges from 10 to 40 cases per 100 000 people, i.e. exceeds the average Russian rate. The relevance of HFRS is determined by the involvement of many organs and systems in the pathological process. The intoxication syndrome (IS) takes a leading place in the pathogenesis of the disease. The development of IS is associated with both the phenomenon of viremia, and the accumulation of endogenous toxins in the body. Despite the large number of recommendations, the problem of IS correction is not completely solved. Antiviral drugs are not applicable in connection with a short period of viremia. Therefore, the basis of treatment is pathogenetic therapy. The purpose of research is to study the clinical, epidemiological and therapeutic aspects of the medium degree HFRS.

*Materials and Methods.* In the course of the study, the patients of two groups were examined: the first group (comparison group, 35 patients) received basal therapy; the second group (primary group, 25 patients) received a dropwise preparation of remaxol (400 ml) for 7 days intravenously. The control group consisted of 30 healthy people of a similar age group. The clinical features of the disease in the Republic of Mordovia, as well as objective indicators were observed. Urea, creatinine, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), medium-weight molecules (MWM), circulating immune complexes (CIC), total, effective concentration and binding capacity of albumin (TCA, ECA, BCA), and toxicity index (TI) were studied.

*Results.* The infection was mainly in rural areas (78.3 %). Despite the cyclicity of the course, there was no clearly defined period of oliguria in the HFRS clinic (in 22 %), polyuria in 27 % of cases. Hepatomegaly is combined with a change in functional liver samples. The pathological changes indicate the presence of IS, which persists after the basic therapy, which pathogenetically substantiates the necessity of using agents with a detoxification and membrane-protective mechanism of action. The use of remaxol in the complex therapy of HFRS reduces the severity of clinical manifes-



tations of IS, shortens the oliguric and polyuric periods of the disease, contributes to a decrease in the laboratory indicators of IS and hepatic dysfunction.

*Discussion and Conclusions.* The incidence in the Republic of Mordovia remains high. The cyclicity of HFRS was not always noted in the clinic. The infectious process is accompanied by the development of expressed IS and cytolytic hepatocytes. Normalization of the studied homeostasis indices does not occur to the period of clinical recovery of patients. Remaxol as part of the complex therapy reduces the severity of clinical symptoms of IS and its laboratory indicators. All this things confirm the detoxifying and hepatoprotective efficacy of the drug and indicate the promise of remaxol in clinical practice.

**Keywords:** hemorrhagic fever with renal syndrome, epidemiology, clinic, intoxication syndrome, liver, treatment, remaxol

**For citation:** Pavelkina V. F., Uskova Yu. G. Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):315–329. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.315-329

## Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) распространена в различных районах земного шара. В мире ежегодно регистрируется около 200 тыс. случаев заболевания; по его распространенности Российская Федерация стоит на втором месте после Китая. В РФ ГЛПС занимает ведущее место среди зоонозов и первое – среди природных очаговых болезней человека. Наиболее высокие показатели ежегодной заболеваемости отмечены в Уральском, Приволжском и Центральном федеральном округах. В Приволжском федеральном округе отмечены самые крупные и активные очаги инфекции, которые обеспечивают 80–90 % заболеваемости ГЛПС в России<sup>1</sup> [1–3].

Республика Мордовия (РМ) является активным природным очагом ГЛПС. Заболеваемость ГЛПС в разные годы составляет от 10 до 40 случаев

на 100 тыс. нас.; данный показатель значительно выше, чем в РФ в целом: в 2011 г. – в 4,7 раза; в 2012 г. – в 3,4 раза, в 2013 г. – в 3,7 раза, в 2014 г. – в 10 раз, в 2015 г. – в 5,6 раза; в 2016 г. – в 5,1 раза [4–6].

Актуальность этой инфекции определяется не только высоким уровнем заболеваемости, но и связана с трудностью диагностики, продолжительными сроками временной нетрудоспособности, вовлечением в патологический процесс многих органов и систем, тяжелым течением, развитием осложнений и высокой летальностью<sup>1-2</sup> [7].

Большое значение в патогенезе ГЛПС имеет развитие интоксикационного синдрома (ИС), формирование которого обусловлено вирусемией и эндотоксемией<sup>3-4</sup> [6].

Поэтому, несомненно, актуальным при ГЛПС является изучение объективных критериев ИС. Имеется немало клинических рекомендаций по

<sup>1</sup> Фазылов В. Х., Кравченко И. Э., Бабушкина Ф. А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Казань : КГМУ, 2008. 72 с. URL: <http://kit.medicinanet.ru/akusherstvo/7b35a0f1d059275b3c06e754f8c1f1da.php>

<sup>2</sup> Рошупкин В. И., Суздальцев А. А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Самара : СГМУ, 2003. 64 с.

<sup>3</sup> Павелкина В. Ф. Клинико-патогенетические аспекты эндогенной интоксикации и ее коррекция при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии : автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2010. 48 с. URL: <http://www.dissercat.com/content/kliniko-patogeneticheskie-aspekty-endogennoi-intoksikatsii-i-ee-korreksiya-pri-zabolevaniya>

<sup>4</sup> Bannister B., Gillespie S., Jones J. Infection. Microbiology and management. Blackwell : Publishing, 2006. P. 495–497. URL: <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1444323938.html>

проведению коррекции ИС, однако эта проблема далека от разрешения. Известно, что период вирусемии, как правило, протекает на догоспитальном этапе, в связи с чем этиотропная терапия противовирусными препаратами не проводится. Поэтому основой лечения при ГЛПС как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах является патогенетическая (дезинтоксикационная) терапия. Все вышеизложенное определяет необходимость поиска новых средств терапевтического воздействия, направленных на коррекцию ИС, нормализацию функций почек, печени, профилактику развития осложнений с применением лекарственных средств, обладающих не только дезинтоксикационным, но и мембранопротекторным действием. Эти свойства выявлены у препаратов, созданных на основе янтарной кислоты (в частности, у ремаксола), которые обладают широким спектром фармакологического действия [8–9].

### Обзор литературы

Вирусные геморрагические лихорадки вызывают тревогу из-за значительной распространенности их в различных зонах земного шара [10–11]. Среди групп геморрагических лихорадок ГЛПС отличается наибольшим распространением, высокой контагиозностью, возникновением значительных эпидемических вспышек, тяжелым течением с выраженными нарушениями функции почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности) и достаточно высокой летальностью<sup>5–6</sup> [12–13].

ГЛПС характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и вовлечением в патологический процесс практически всех органов и си-

стем, имеющих богатую микроциркуляцию. Генерализованное поражение микроциркуляторного русла с глубоким повреждением эндотелия мелких сосудов вазотропным вирусом, относящимся к роду Хантавирус (семейство Bunyaviridae), вызывает изменения в обильно кровоснабжаемых органах: почках, головном мозге, гипофизе, надпочечниках, печени, сердце<sup>5</sup>. Преобладают воспалительные и деструктивно-некробиотические процессы микроциркуляторного звена в этих органах<sup>7</sup> [3; 14].

При поражении печени развивается острый безжелтушный гепатит, характеризующийся гепатомегалией в 46,4 % случаев в начальном периоде и в 97,2 % – в периоде разгара, гипертрансаминаземией у 51,2–90 % больных [12–13].

В патохимических механизмах, лежащих в основе клинических проявлений ГЛПС, существенную роль играют оксидативный стресс и эндогенная интоксикация, приводящие к усугублению метаболических расстройств, дисрегуляции гуморальных систем, структурно-функциональным сдвигам в биологических мембранах [15].

Ввиду ограниченности применения этиотропной терапии при ГЛПС основное место должно отводиться патогенетическим лечебным мероприятиям, направленным на коррекцию ведущего синдрома заболевания – ИС, формирование которого имеет многофакторный характер<sup>3</sup>. В настоящее время показана перспективность применения в комплексном лечении различных заболеваний, в т. ч. инфекционных, препаратов, обладающих многокомпонентным действием. Таким препаратом является ремаксол, содержащий в своем составе такие активные ком-

<sup>5</sup> Сиротин Б. З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Хабаровск, 1994. 302 с.

<sup>6</sup> Ли Х. В. Выявление хантавирусных инфекций и контроль над ними // Хантавирусы и хантавирусные инфекции. Владивосток, 2003. С. 42–64.

<sup>7</sup> Евсеев А. Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Пато- и морфогенез, макро- и микроскопическое исследование. Хабаровск : Омега-Пресс, 2010. 296 с.



поненты как янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин, а также электролиты (натрия, магния и калия хлорид) и сольстабилизирующий агент N-метилглюкамин. Он обладает дезинтоксикационным, антиоксидантным и антигипоксантным действием [16–17]. Данный препарат доказал свою гепатопротективную эффективность в доклинических и клинических исследованиях [8–9; 16–17].

Влияние ремаксола на клиническое течение и ИС при ГЛПС не изучено, что представляет, несомненно, научный и практический интерес.

**Цель исследования** – изучить клинико-патогенетические и терапевтические аспекты ГЛПС средней степени тяжести.

#### **Материалы и методы**

Работа выполнена на клинической базе кафедры инфекционных болезней в ГБУЗ РМ «Республиканская инфекционная клиническая больница» г. Саранска. Обследовано 60 пациентов в возрасте 18–59 лет с ГЛПС среднетяжелого течения. Диагноз ГЛПС основывался на характерной клинической картине с учетом эпидемиологического анамнеза, лабораторных исследований, включающих специфический метод – обнаружение в ИФА IgM к Хантавирусам в диагностических титрах (1:400 – 1:1600) и IgG (1:200 – 1:1600). Этиология ГЛПС была изучена в ФГА-ОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институте фундаментальной медицины и биологии, лаборатории «Генные и клеточные технологии». Во всех случаях выделена РНК вируса методом полимеразной цепной реакции. Заболевание было вызвано вирусом *Rushmala*, род *Hantavirus*, семейство *Bunyaviridae*. Хозяином вируса в природе является рыжая полевка<sup>6</sup> [18].

Проведено обследование двух групп больных: первая (группа сравнения, 35 больных) получала базисную терапию, вторая (основная, 25 пациентов) 1 раз в сут. в течение 7 дней получала внутривенно капельно препарат ремаксол (400 мл). Для контроля проводимых лабораторных показателей исследовали группу практически здоровых лиц (30 чел.). Из исследования исключались лица с хроническими воспалительными заболеваниями в фазе обострения и сопутствующей соматической патологией в стадию декомпенсации. Обследование пациентов проводили в олигурическом и раннем реконвалесцентном периодах (5–7 и 19–21 дни болезни). Все обследованные пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин) определяли на анализаторе HUMASTAR 600. Показатели интоксикационного синдрома изучали по накоплению в крови молекул средней массы при длинах волн 254 и 280 нм (MCM<sub>254</sub> и MCM<sub>280</sub>) [19], циркулирующих иммунных комплексов мелкого размера (ЦИКм), а также определяли общую и эффективную концентрацию альбумина (ОКА и ЭКА) флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 с помощью набора «Зонд – альбумин». Рассчитывали индекс токсичности (ИТ) по формуле:

$$\text{ИТ} = (\text{ОКА}/\text{ЭКА}) - 1$$

и связывающую способность альбумина (ССА) по формуле:

$$\text{ССА} = \text{ЭКА}/\text{ОКА} \times 100,$$

<sup>6</sup> Гаврилов В. Б., Бибула М. М., Фурманчук Д. А. Снижение эффективной концентрации альбумина как индикатор дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови при эндогенной интоксикации // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998. Кн. 2. С. 132–139.

Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики путем вычисления средней арифметической ( $M$ ), критерия Стьюдента ( $t$ ). Достоверность различия определяли при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В РМ заболеваемость ГЛПС значительно превышает аналогичный показатель в РФ в целом: в последние 2 года – в 5,6 и в 5,1 раза соответственно. Особенно резко она возросла в 2014 г.: с 16,3 случаев на 100 тыс. нас. в 2013 г. до 37,7 – в 2014 г.; в 2015 г. она составила 35,5 на 100 тыс. нас.; в 2016 г. – 20,9 на 100 тыс. нас.

Высокие уровни заболеваемости отмечены в Темниковском (61,3 на 100 тыс. нас.), Zubovo-Полянском (32,5), Большеберезниковском (31,2), Атюрьевском (23,1), Торбеевском (25,8), Атяшевском (22,4), Кочкуровском (19,8) районах и г.о. Саранск (29,95). Активные очаги инфекции отмечаются также в Инсарском, Ковылкинском, Лямбирском и др. районах РМ.

Городские жители инфицировались в 4,3 раза чаще, чем сельские. При этом у 78,3 % горожан заражение произошло при контакте с мышевидными грызунами во время пребывания в сельской местности: при посещении леса (20 %), при работе на садово-огородных участках (80 %). При проживании в частном жилом секторе инфицирование людей происходило в 16,7 %, на производстве – у 13,3 %. Активное посещение природных объектов обусловило летне-осеннюю сезонность. Наибольшее количество случаев было зарегистрировано с мая по январь; минимальной заболеваемость была с февраля по апрель.

В начальный период ГЛПС диагностика и дифференциальная диагностика заболевания представляет большие трудности. Врачи затруднялись в постановке правильного диагноза как на амбулаторном этапе оказания

медицинской помощи, так и на стационарном. Лишь в 30 % случаев пациенты направлялись с правильным диагнозом в инфекционный стационар. Ошибочно были выставлены следующие диагнозы: острый гастроэнтероколит, грипп, острая респираторная вирусная инфекция. В приемном отделении ГБУЗ РМ «Республиканская инфекционная клиническая больница» дифференциальная диагностика проводилась с вышеуказанными нозологиями и острым пиелонефритом. Правильный диагноз был выставлен в 40 % случаях.

При изучении клиники ГЛПС было установлено циклическое течение заболевания с последовательной сменной следующих периодов: инкубация, лихорадка, олигурия, полиурия и ранняя реконвалесценция. Однако четко выраженный период олигоурии отсутствовал в 22 %, полиурии – в 27 % случаев. Инкубационный период чаще составлял 2–3 нед., но колебался от 7 до 46 дней. Продромальные явления были выявлены у 5 пациентов: першение в горле и умеренная общая слабость.

У всех обследованных лиц было зарегистрировано острое начало болезни с появлением симптомов общей инфекционной интоксикации, повышения температуры (период лихорадки). При этом в 100 % случаях наблюдались головная боль и общая слабость. Важными диагностическими клиническими признаками ГЛПС были сухость во рту и жажда, наблюдаемые у 80 % пациентов, и ухудшение зрения, которое встречалось в 25 % случаях.

Олигурический период наступал на 5–7-е сут. болезни. Снижение суточного диуреза составляло в среднем  $0,43 \pm 0,06$  л. Преобладающим симптомом этого периода являлись боли различной интенсивности в поясничной области, наблюдаемые в 85 % случаях. Положительный симптом поколачивания по поясничной области отмечался у 90 % пациентов. Болевой абдоминальный синдром был выявлен в 20 % случаях.



На 11–14-е сут. болезни олигурический период сменялся развитием полиурии с увеличением диуреза до  $3,6 \pm 0,45$  л в сутки. Продолжительность полиурии составила 19–21 сут. В этот период наблюдалась регрессия ведущих клинических симптомов, значительно улучшалось состояние больных: прекращалась рвота, уменьшались интоксикация, боли в животе и поясничной области, но сохранялись общая слабость, сухость во рту и жажда.

С 21–25 сут. наступал период ранней реконвалесценции, который характеризовался улучшением общего самочувствия пациентов, уменьшением жажды и сухости во рту, постепенным восстановлением функции почек. Суточный диурез в среднем составил  $2,3 \pm 0,34$  л.

При сравнительном изучении влияния патогенетической терапии в двух исследуемых группах больных на

клиническое течение ГЛПС было отмечено, что включение в комплексную терапию ремаксола привело к сокращению длительности периодов заболевания и ряда симптомов ГЛПС. Так, продолжительность таких симптомов как общая слабость укорачивалась с  $25,43 \pm 1,54$  до  $20,42 \pm 1,59$  дней ( $p < 0,05$ ), головная боль – с  $5,54 \pm 0,47$  до  $4,31 \pm 0,41$  дня ( $p < 0,05$ ). Время сохранения нарушения зрения, жажды и болей в поясничной области, а также длительность лихорадочного периода не изменялись. Продолжительность периода олигурии сокращалась с  $6,76 \pm 0,48$  дня у пациентов в группе сравнения до  $5,31 \pm 0,54$  дня – в основной группе ( $p < 0,05$ ). Период полиурии был длиннее в группе сравнения –  $6,92 \pm 0,58$  дня, по отношению к основной группе –  $5,15 \pm 0,51$  дня (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

**Длительность основных клинических симптомов ГЛПС на фоне различных методов терапии ( $M \pm m$ ) (в сут.)**

**Duration of the main clinical symptoms of HFRS in the background different therapies ( $M \pm m$ ) (in days)**

Симптомы / Symptoms	Группа сравнения / Comparison group n = 35	Основная группа / Main group n = 25	p
Лихорадочный период / Feverish period	$6,57 \pm 0,49$	$5,27 \pm 0,51$	$> 0,05$
Олигурический период / Oligurical Period	$6,76 \pm 0,48$	$5,31 \pm 0,54$	$< 0,05$
Полиурический период / Polyuric period	$6,92 \pm 0,58$	$5,15 \pm 0,51$	$< 0,05$
Головная боль / Headache	$5,54 \pm 0,47$	$4,31 \pm 0,41$	$< 0,05$
Общая слабость / General weakness	$25,43 \pm 1,54$	$20,42 \pm 1,59$	$< 0,05$
Ухудшение зрения / Visual impairment	$2,64 \pm 0,42$	$2,37 \pm 0,43$	$> 0,05$
Сухость во рту, жажда / Dry mouth, thirst	$22,23 \pm 1,76$	$20,64 \pm 1,58$	$> 0,05$
Тяжесть, боль в поясничной области / Heaviness, pain in the lumbar region	$6,83 \pm 0,83$	$5,72 \pm 0,89$	$> 0,05$

Примечание: p – достоверность различий между показателями основной группы и сравнения / Note: p – the reliability of the differences between the indices of the main and comparison group

При изучении функционального состояния почек в период олигурии (5–7 дни болезни) была выявлена гиперазотемия (повышение креатинина до  $161,03 \pm 8,85$  мкмоль/л, мочевины до  $8,14 \pm 0,73$  ммоль/л), что можно объяснить усилением распада тканевых белков и нарушением выделительной функции почек. На фоне проведения базисной терапии показатели гиперазотемии постепенно снижались, но не достигали значений группы контроля ( $p < 0,05$ ), что говорит о неполном восстановлении азотовыделительной функции почек

в фазу ранней реконвалесценции. После проведения патогенетической терапии ГЛПС с включением препарата ремаксол большим основной группы наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей азотовыделительной функции почек (креатинина и мочевины) по отношению к группе сравнения. В фазу ранней реконвалесценции, после окончания терапии значения вышеуказанных показателей достоверно отличались в исследуемых группах и были ниже в группе пациентов, получавших ремаксол (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

**Биохимические показатели на фоне различных методов лечения (M ± m)**  
**Biochemical indicators on the background of different treatment methods (M ± m)**

Показатели / Indicators	Здоровые / Healthy n = 30	5–7 дни болезни / 5–7 days of illness (n = 60)	Группа сравнения / Comparison group (n = 35)	Основная группа / Main group n = 25	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	5,18 ± 0,42	8,14 ± 0,73	7,88 ± 0,52	6,46 ± 0,43	< 0,05	< 0,05
Креатинин / Creatinine мкмоль/л / mkmol / l	52,00 ± 10,0	161,03 ± 8,85	101,8 ± 7,74	78,4 ± 7,51	< 0,05	< 0,05

Примечание: p<sub>1</sub> – достоверность различий между показателями основной группы и здоровыми лицами; p<sub>2</sub> – между показателями основной группы и группы сравнения / Note: p<sub>1</sub> – reliability of differences between the indices of the main group and healthy persons; p<sub>2</sub> – between the indices of the main and comparison group

У всех пациентов в период олигурии со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались сухость языка, склонность к задержке стула, умеренное вздутие живота. У 25 больных (41,7 %) выявлялась болезненность при пальпации в эпигастральной и окологепаточной областях. Клинически поражение печени в начальном периоде представлено гепатомегалией, болями в правом подреберье при пальпации у 15 пациентов (25 %), в периоде олигурии – у 20 пациентов (33,3 %). Изменение функционального состояния печени при ГЛПС связано

с очагово-некротическими изменениями паренхимы, мезенхимальными реакциями и проявлениями общетоксического синдрома<sup>5</sup> [14].

В начальном периоде у 53 пациентов (88,33 %), а в периоде разгара – у 58 больных (96,7 %) были выявлены изменения в биохимических тестах, характеризующих функциональное состояние печени. В течение всего периода наблюдения регистрировался цитолитический синдром. Так, активность АлТ в период олигурии превышала данные контрольной группы в 3,13 раза и со-





ставила  $88,77 \pm 10,59$  ед/л. В стадии ранней реконвалесценции был выявлен дальнейший рост активности АлТ до  $96,22 \pm 6,13$  ед/л, что в 3,4 раза раз выше уровня контрольных величин. В динамике АсТ наблюдались иные изменения, к периоду олигурии ее активность была повышена до  $85,51 \pm 6,65$  ед/л, что в 3,5 раза выше значений группы контроля. В стадию ранней реконвалесценции активность АсТ снижалась, составляя  $77,23 \pm 5,38$  ед/л. Однако она оставалась выше значений здоровых лиц в 3,2 раза. Наши данные согласуются с результатами других исследователей, выявивших изменения в функциональных пробах печени [17–18] (табл. 3).

При изучении показателей функциональных проб печени на фоне различ-

ных методов терапии было выявлено, что в обеих группах уровень билирубина не изменялся. Патогенетическая терапия в основной группе с включением ремасола способствовала снижению активности цитолитического синдрома: АлТ до  $74,5 \pm 5,11$  ед/л, АсТ до  $41,28 \pm 6,25$  ед/л. Эти показатели были достоверно ниже значений группы пациентов, получающих только базисную терапию, что свидетельствует о гепатопротекторном эффекте препарата ремасол. Однако они оставались повышенными по сравнению с группой здоровых лиц, что обуславливает необходимость дальнейшей коррекции препаратами с дезинтоксикационным и гепатопротекторным механизмами действия (Там же).

Таблица 3

Table 3

**Показатели функциональных проб печени на фоне различных методов лечения ( $M \pm m$ )**

**Indicators of functional liver samples against the background of different treatment methods ( $M \pm m$ )**

Показатели / Indicators	Здоровые / Healthy (n = 30)	5–7 дни болезни / 5–7 days of illness (n = 60)	Группа сравнения / Comparison group (n = 35)	Основная группа / Main group (n = 25)	$P_1$	$P_2$
АлТ, ед/л / АЛТ, u/l	$28,33 \pm 2,38$	$88,77 \pm 10,59$	$96,22 \pm 6,13$	$74,5 \pm 5,11$	< 0,001	< 0,05
АсТ, ед/л / АсТ, u/l	$24,43 \pm 1,43$	$85,51 \pm 6,65$	$77,23 \pm 5,38$	$41,28 \pm 6,25$	< 0,05	< 0,001
Билирубин, мкмоль/л / Bilirubin, mkmol/l	$8,09 \pm 0,59$	$8,13 \pm 0,65$	$7,01 \pm 0,84$	$6,43 \pm 1,0$	> 0,05	> 0,05

Примечание:  $p_1$  – достоверность различий между показателями основной группы и здоровыми лицами;  $p_2$  – между показателями основной группы и группы сравнения / Note:  $p_1$  – reliability of differences between the indices of the main group and healthy persons;  $p_2$  – between the indices of the main and comparison group

Таким образом, патогенетическая коррекция ИС при ГЛПС с включением ремасола способствовала уменьшению длительности олигурического, полиурического периодов болезни, клинических признаков интоксикации,

Therapy

а также снижала содержание азотистых шлаков и лабораторные показатели цитолитического синдрома.

По совокупности клинических и лабораторных данных можно оценить выраженность, длительность ИС

и тяжесть течения ГЛПС. Универсальным критерием эндогенной интоксикации (ЭИ) являются МСМ [19]. В период олигурии при проведении базисной терапии титр МСМ<sub>254</sub> и МСМ<sub>280</sub> превышал аналогичный показатель здоровых лиц в 1,75 и 1,8 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно. В динамике заболевания уровень МСМ в фазу ранней реконвалесценции снижался, однако превышал показатели группы контроля: МСМ<sub>254</sub> – в 1,4 и МСМ<sub>280</sub> – в 1,5 раза. Это свидетельствует о сохранении ЭИ даже в фазу клинического выздоровления.

В основной группе пациентов уровень МСМ<sub>254</sub> и МСМ<sub>280</sub> был достоверно ниже показателей группы сравнения, но при этом содержание МСМ при обеих длинах волн не достигло значений здоровых лиц ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). Следовательно, включение препарата ремаксол в патогенетическую терапию ГЛПС приводит к уменьшению уровня гидрофильных компонентов токсичности в крови, что свидетельствует о снижении ЭИ. Отсутствие нормализации показателей МСМ обосновывает усовершенствование схемы применения препарата с возможным удлинением курса лечения.

Таблица 4

Table 4

Уровень молекул средней массы и ЦИК при ГЛПС на фоне различных методов терапии ( $M \pm m$ )  
The level of medium-mass molecules and CEC at HFRS in the background of different therapies ( $M \pm m$ )

Показатели / Indicators	Здоровые / Healthy (n = 30)	5–7 дни болезни / 5–7 days of illness (n = 60)	Группа сравнения / Comparison group (n = 35)	Основная группа / Main group (n = 25)	$p_1$	$p_2$
МСМ <sub>254</sub> / MSM <sub>254</sub>	0,218 ± 0,005	0,382 ± 0,03	0,302 ± 0,010	0,245 ± 0,01	< 0,05	< 0,001
МСМ <sub>280</sub> / MSM <sub>280</sub>	0,255 ± 0,004	0,458 ± 0,02	0,376 ± 0,010	0,306 ± 0,02	< 0,05	< 0,001
ЦИК <sub>м</sub> / CEC <sub>м</sub>	73,10 ± 3,60	162,4 ± 9,10	141,22 ± 8,29	96,10 ± 7,08	< 0,05	< 0,001

Примечание:  $p_1$  – достоверность различий между показателями основной группы и здоровыми лицами;  $p_2$  – между показателями основной группы и группы сравнения / Note:  $p_1$  – reliability of differences between the indices of the main group and healthy persons;  $p_2$  – between the indices of the main and comparison group

Другим показателем ЭИ являются ЦИК<sub>м</sub>. После проведения базисной терапии они оставались повышенными в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ). При сравнительном анализе значений ЦИК<sub>м</sub> основной группы и группы сравнения было установлено их достоверное снижение в группе пациентов, получающих ремаксол ( $p < 0,05$ ) (Там же). Следовательно, комплексная патогенетическая терапия ГЛПС с включением ремаксола способствует уменьшению синдрома ЭИ и мо-

жет препятствовать развитию «иммунокомплексного» синдрома.

При изучении гидрофобного компонента токсичности было установлено, что детоксикационные свойства альбумина при ГЛПС снижались. Как в основной группе, так и в группе сравнения ОКА была низкой, что свидетельствует об активации катаболических процессов и накоплении эндогенных токсинов.

Компенсаторные возможности организма можно определить, исследуя



эффективную концентрацию альбумина – концентрацию оставшихся незанятыми токсинами альбуминовых центров<sup>8</sup>. После проведения базисной терапии ЭКА оставалась сниженной в 1,23 раза по сравнению с группой здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). При включении в терапию ремаксола ЭКА повышалась до  $39,88 \pm 1,09$  г/л ( $p < 0,05$ ) и была выше показателей группы пациентов, получающих базисную терапию, что свидетельствует об уменьшении выраженности ЭИ (табл. 5).

Связывающая способность альбумина характеризует отношение доли свободных центров альбумина к его общей концентрации. При снижении ССА доставка токсинов к органам детоксикации замедляется, что усугубляет ИС. Как в олигурический период ГЛПС, так и в фазу клинического выздоровления ССА остава-

лась низкой. Ее снижены обусловлено блокированием центров связывания альбумина продуктами метаболизма в развитии заболевания<sup>8</sup>. Включение в терапию ремаксола способствовало повышению связывающей способности альбумина.

Другим показателем, характеризующим тяжесть ИС, является индекс токсичности, который рассчитывается по альбуминовым параметрам и отражает степень заполнения активных центров альбумина токсинами. В фазу реконвалесценции он превышал данные группы контроля в 11 раз. При использовании ремаксола отмечалась позитивная динамика этого показателя, наблюдалось его снижение в 1,8 раза. Однако он оставался повышенным в сравнении с группой здоровых лиц, что обуславливает продолжение дезинтоксикационной терапии.

Таблица 5

Table 5

**Функциональные свойства альбумина при ГЛПС на фоне различных методов терапии (M ± m)**

**Functional properties of albumin in HFRS in background Different therapies (M ± m)**

Показатели / Indicators	Здоровые / Healthy (n = 30)	5–7 дни болезни / 5–7 days of illness (n = 60)	Группа сравнения / Comparison group (n = 35)	Основная группа / Main group (n = 25)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
ОКА, г/л / ОКА, g / l	45,80 ± 1,02	42,65 ± 1,27	40,89 ± 1,31	42,4 ± 1,06	< 0,05	> 0,05
ЭКА, г/л / ЕСА, g / l	45,15 ± 0,96	38,54 ± 1,34	36,76 ± 1,12	39,88 ± 1,09	< 0,001	< 0,05
ССА, % / ССА, %	98,58 ± 0,23	89,94 ± 1,14	89,89 ± 0,63	94,06 ± 0,45	< 0,001	< 0,001
ИТ / IT	0,01 ± 0,002	0,12 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,06 ± 0,01	< 0,001	< 0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – достоверность различий между показателями основной группы и здоровыми лицами; p<sub>2</sub> – между показателями основной группы и группы сравнения / Note: p<sub>1</sub> – reliability of differences between the indices of the main group and healthy persons; p<sub>2</sub> – between the indices of the main and comparison group

### Обсуждение и заключения

Заболлеваемость ГЛПС в РМ сохраняется на высоком уровне. Ведущим механизмом инфицирования является пребывание в сельской местности (контакт с мышевидными грызунами).

Therapy

Для ГЛПС характерны преобладание заболевших лиц мужского пола трудоспособного возраста, летне-осенняя сезонность, большие трудности диагностики в начальный период. В клинике отмечена цикличность течения

с последовательной сменой следующих периодов: инкубационный, начальный (лихорадочный), олигурический, полиурический и ранняя реконвалесценция. Однако четко выраженный период олигоурии отсутствовал в 22 %, полиурии – в 27 % случаев.

Инфекционный процесс при ГЛПС сопровождается развитием выраженного синдрома ЭИ, что проявляется повышением уровня азотистых шлаков, молекул средней массы, циркулирующих иммунных комплексов, снижением детоксикационных свойств альбумина и формированием синдрома цитолиза гепатоцитов. Вышеуказанные изменения зависели от периода заболевания. Базисная терапия ГЛПС в фазу ранней реконвалесценции не приводила к нормализации показателей ЭИ и цитолитического синдрома гепатоцитов, что свидетельствует о незавершенности патологического процесса, неполном выздоровлении пациентов и является патогенетическим обоснованием для назначения препаратов

с дезинтоксикационным и гепатопротекторным механизмами действия.

Применение ремаксола в комплексной терапии среднетяжелых форм ГЛПС уменьшает выраженность клинических симптомов ИС (общая слабость, головная боль), укорачивает основные периоды болезни: олигурический и полиурический. Препарат способствует уменьшению показателей ЭИ, о чем свидетельствуют снижение уровня мочевины, креатинина, молекул средней массы, циркулирующих иммунных комплексов, восстановление функциональных свойств альбумина (повышение эффективной концентрации и связывающей способности альбумина, снижение индекса токсичности) и печеночной дисфункции (снижение показателей цитолитического синдрома – АлТ и АсТ). Все это подтверждает дезинтоксикационный, гепатопротекторный эффект препарата, свидетельствует о перспективности использования ремаксола в комплексной терапии ГЛПС и возможности его применения в клинической практике.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Иванова А. В., Куклев Е. В., Попов Н. В.** Современная стратегия повышения биологической безопасности территорий Приволжского федерального округа, энзоотичных по геморрагической лихорадке с почечным синдромом // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2016. № 1. С. 102–107. URL: [http://infectionnmo.geotar.ru/ru/jarticles\\_infection/295.html?SSr=250133c77c23ffffff27c\\_07e10614171907-340a](http://infectionnmo.geotar.ru/ru/jarticles_infection/295.html?SSr=250133c77c23ffffff27c_07e10614171907-340a)
2. **Хасанова Г. М.** Особенности заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в крупном промышленном городе // *Вестник Башкирского университета*. 2007. Т. 12, № 1. С. 57–59. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9537300>
3. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России – проблема XXI века / Е. А. Ткаченко [и др.] // *Вестник Российской академии естественных наук*. 2012. № 1. С. 48–54. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23715956>
4. **Ускова Ю. Г., Павелкина В. Ф.** Эпидемиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Мордовия // *Актуальные вопросы экологии человека : сб. науч. ст. участников Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием : в 3 т.* Уфа : РИО ИЦИПТ, 2015. Т. 2. С. 146–150. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24268708>
5. **Ускова Ю. Г., Павелкина В. Ф.** Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Мордовия: особенности эпидемиологии и клинического течения // *XLIV Огарёвские чтения : мат-лы науч. конф. : в 3 ч.* Саранск : Изд-во Мордов. гос. ун-та, 2016. Ч. 2 : Естественные науки. С. 163–167. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26380363>
6. Оценка эндогенной интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом среднетяжелой и тяжелой формы / Ю. Г. Ускова [и др.] // *Академический журнал Западной Сибири*. 2014. Т. 10, № 3 (52). С. 81–82. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21691060>



7. Serological diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia and Herzegovina in 2002 / S. Hamxic [et al.] // Acta Med. Croatica. 2003. Vol. 57, № 5. P. 381–385.

8. **Коваленко А. Л., Суханов Д. С., Романцов М. Г.** Эффективность оригинального препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» при поражении печени различного генеза // Фармацевтическая промышленность. 2010. № 4. С. 58–61.

9. **Павелкина В. Ф., Амплеева Н. П.** Сравнительная эффективность гепатотропной активности ремаксола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77, № 12. С. 17–21. URL: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/viewFile/1662/1580>

10. Structural studies of hantaan virus / A. J. Battisti [et al.] // Journal of Virology. 2011. Vol. 85, № 2. P. 835–841.

11. Hantaviruses: rediscovery and new beginnings / R. Yanagihara [et al.] // Virus Res. 2014. Vol. 17, № 187. P. 6–14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058404>

12. Особенности клинических проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Приморском крае / В. И. Афанасьева [и др.] // Дезинфекционное дело. 2011. № 2. С. 22–25. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16379237>

13. Клинико-эпидемиологические особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Пермском крае / М. В. Иванова [и др.] // Журнал инфектологии. 2011. Т. 3, № 3. С. 66–73. URL: <http://journal.niidi.ru/jofin/article/view/44>

14. **Байгильдина А. А.** Вазомодулирующая функция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93, № 3. С. 421–422. URL: <http://www.kazan-medjournal.ru/ru/2012/3/93p421>

15. **Вагапова В. Ш., Байгильдина А. А.** Структурно-метаболические изменения эндотелия при осложненном течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7, № 4. С. 62–64. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18860976>

16. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом / В. В. Шилов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 1. С. 45–48. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/1/031997-7298201217>

17. Совершенствование патогенетической терапии хронического гепатита С / А. А. Шульдяков [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. № 3. С. 18–21. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12788514>

18. Genetic diversity of puumala virus isolates in the Republic of Tatarstan and the Republic of Mordovia / Y. N. Davidyuk [et al.] // BioNanoScience. 2016. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12668-016-0331-9>

19. Способ определения средних молекул / В. В. Николайчик [и др.] // Лабораторное дело. 1991. № 10. С. 13–18.

*Поступила 17.05.2017; принята к публикации 07.07.2017; опубликована онлайн 29.09.2017*

*Об авторах:*

**Павелкина Вера Федоровна**, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), доктор медицинских наук, профессор, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9582-9986>**, [ravelkina@rambler.ru](mailto:ravelkina@rambler.ru)

**Ускова Юлия Геннадьевна**, аспирантка кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3027-8842>**, [juliamurzilka@gmail.com](mailto:juliamurzilka@gmail.com)

*Вклад соавторов:*

В. Ф. Павелкина: научное руководство, определение замысла и методологии исследования, постановка задачи, критический анализ литературных данных, доработка и редактирование текста; Ю. Г. Ускова: сбор и анализ литературных данных, клинических материалов, курирование пациентов по теме исследования, статистическая обработка данных, подготовка первоначального варианта текста статьи, формирование выводов, компьютерная работа с текстом и верстка статьи.

*Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.*

## REFERENCES

1. Ivanova A. V., Kuklev Ye. V., Popov N. V. [The modern strategy of increasing the biological safety of the territories of the Volga Federal District, enzootic in hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* = Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2016; 1:102–107. Available at: [http://infectionnmo.geotar.ru/ru/jarticles\\_infection/295.html?SSr=250133c77c23fffff27c\\_07e10614171907-340a](http://infectionnmo.geotar.ru/ru/jarticles_infection/295.html?SSr=250133c77c23fffff27c_07e10614171907-340a) (In Russ.)
2. Khasanova G. M. The role essential microelements and immunologic reactivity in device of hemorrhagic fever with nephritic syndrome. *Vestnik Bashkirskogo universiteta* = Bashkir University Bulletin. 2007; 12(1):57–59. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9537300> (In Russ.)
3. Tkachenko E. A., Dzagurova T. K., Bernshtein A. D., Okulova N. M., Korotina N. A., Trankvilevskiy D. V., et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia – problem of 21<sup>st</sup> century. *Vestnik Rossiyskoy akademii estestvennykh nauk* = Russian Academy of Natural Sciences Bulletin. 2012; 1:48–54. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23715956> (In Russ.)
4. Uskova Yu. G., Pavelkina V. F. [Epidemiological aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Republic of Mordovia]. In: [Topical issues of human ecology: Proceedings]. Ufa: RIO ITsIPT; 2015; 2:146–150. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24268708> (In Russ.)
5. Uskova Yu. G., Pavelkina V. F. [Hemorrhagic fever with renal syndrome in the Republic of Mordovia: features of epidemiology and clinical course]. In: 44<sup>th</sup> Ogarev Readings: Proceedings. Saransk: Mordovia University Publ., 2016. Part 2: Natural Sciences. p. 163–167. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26380363> (In Russ.)
6. Uskova Yu. G., Pavelkina V. F., Almyasheva R. Z., Ampleeva N. P., Ignatev V. N. [Otsenka endogennoy intoksikatsii pri gemorragicheskoy likhoradke s pochechnym sindromom srednetyazhelyy i tyazhelyy formy]. *Akademicheskyy zhurnal Zapadnoy Sibiri* = Academic Journal of Western Siberia. 2014; 10,3(52):81–82. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21691060> (In Russ.)
7. Hamzić S., Beslagić E., Zvizdić S., Puvacić Z., Cengiđ D. Serological diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia and Herzegovina in 2002. *Acta Med. Croatica*. 2003; 57(5):381–385.
8. Kovalenko A. L., Sukhanov D. S., Romantsov M. G. The effectiveness of the Remaxol, a solution for infusions original drug with liver lesions of various origins. *Farmatsevticheskaya promyshlennost* = Pharmaceutical Industry. 2010; 4:58–61. (In Russ.)
9. Pavelkina V. F., Ampleeva N. P. Comparative effectiveness hepatotropic activity remaxol and essentielle n in chronic viral hepatitis. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* = Experimental and Clinical Pharmacology. 2014; 77:17–21. Available at: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view-File/1662/1580> (In Russ.)
10. Battisti A. J., Chu Y. K., Chipman P. R., Kaufmann B., Jonsson C. B., Rossmann M. G. Structural studies of hantaan virus. *Journal of Virology*. 2011; 85(2):835–841.
11. Yanagihara R., Gu S. H., Arai S., Kang H. J., Songd J.-W. Hantaviruses: rediscovery and new beginnings. *Virus Res*. 2014; 17(187):6–14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058404>
12. Afanasyeva V. I., Ivanis V. A., Maksyema I. G., Kompanyets G. G., Slonova R. A. [Features of clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Primorsky Krai]. *Dezinfektsionnoye delo* = Disinfection. 2011; 2:22–25. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16379237> (In Russ.)



13. Ivanova M. V., Vorobeva N. N., Shmagel K. V., Malkova A. M., Kostarev A. A. Clinical and epidemiological features of the course of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Perm region. *Zhurnal infektologii* = Journal of Infectology. 2011; 3(3):66–73. Available at: <http://journal.niidi.ru/jofin/article/view/44> (In Russ.)

14. Baygildina A. A. [Vasomodulatory function of the endothelium with hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* = Kazan Medical Journal. 2012; 93(3):421–422. Available at: <http://www.kazan-medjournal.ru/ru/2012/3/93p421> (In Russ.)

15. Vagapova V. Sh., Baygildina A. A. The structural and metabolic changes in endothelium in complicated form of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* = Astrakhan Medical Journal. 2012; 7(4):62–64. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18860976> (In Russ.)

16. Shilov V. V., Shikalova I. A., Vasilev S. A., Loladze A. T., Batotsyrenov B. V. Features of pharmacological correction of toxic lesions of the liver in patients with alcohol dependence syndrome and severe forms of acute ethanol poisoning. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii* = Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 1:45–48. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhatrii-im-s-sorsakova/2012/1/031997-7298201217> (In Russ.)

17. Shuldyakov A. A., Rechnik V. N., Soboleva L. A., Blinnikova Ye. N., Savinova G. A. [Perfection of pathogenetic therapy of chronic hepatitis C]. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni* = Epidemiology and Infectious Diseases. 2009; 3:18–21. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12788514> (In Russ.)

18. Davidiyuk Y. N., Kabwe E., Khaiboullina S. F., Ismagilova R. K., Shakirova V. G., Isaeva G. S., et al. Genetic diversity of puumala virus isolates in the Republic of Tatarstan and the Republic of Mordovia. *BioNanoScience*. 2017 Jun; 7(2):309–312. Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12668-016-0331-9> (In Russ.)

19. Nikolaychik V. V., Moin V. M., Kirkovskiy V. V. [Method for determination of average molecules]. *Laboratornoye delo* = Laboratory Work. 1991; 10:13–18. (In Russ.)

*Submitted 17.05.2017; revised 07.07.2017; published online 29.09.2017*

#### *About the authors:*

**Vera F. Pavelkina**, Head of Chair of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology, Phthisiology, Skin and Venereal Diseases, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Dr.Sci. (Medicine), Professor, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9582-9986>**, [pavelkina@rambler.ru](mailto:pavelkina@rambler.ru)

**Yuliya G. Uskova**, Postgraduate of Chair of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology, Phthisiology, Skin and Venereal Diseases, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3027-8842>**, [juliamur-zilka@gmail.com](mailto:juliamur-zilka@gmail.com)

#### *Contribution of co-authors:*

V. F. Pavelkina: scientific guidance, developing the concept and methods of the study, critical review of relevant literature, editing the final text; Yu. G. Uskova: analysis of relevant literature and clinical materials, patient care on the topic of research, statistical data processing, writing the draft, computer formatting.

*All authors have read and approved the final version of the manuscript.*