

**ОСОБЕННОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ПЕРИОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ****А.В. Любушкина**

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Для цитирования: 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. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.3.72-80>

Поступила: 15.07.2019

Одобрена: 23.08.2019

Принята: 09.09.2019

В данной статье проведен анализ особенностей гематологических изменений у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) на территории Самарской области, в зависимости от степени тяжести и периода заболевания. Углубленное изучение метаболического профиля проводилось больным с ранней госпитализацией (до 5-го дня болезни). Таким пациентам ( $n = 73$ ), поступившим в начальном периоде заболевания, выполнялись исследования ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК), показатели белкового спектра, электролиты. Среди больных с доказанными случаями ГЛПС, были сформированы три группы сравнения: группа 1 ( $n = 22$ ) — легкая форма заболевания (уровень мочевины до 8,3 ммоль/л, креатинина до 130 мкмоль/л); группа 2 ( $n = 25$ ) — среднетяжелая форма (уровень мочевины до 19 ммоль/л, креатинина до 300 мкмоль/л); группа 3 ( $n = 26$ ) — тяжелая форма заболевания (уровень мочевины выше 19 ммоль/л, креатинина выше 300 мкмоль/л). Сравнения групп выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, межгрупповые сравнения — по критерию Даннетта. Для исследования взаимосвязей выполняли корреляционный анализ Спирмена. В результате исследования было установлено, что ранними признаками при любой степени тяжести являются тромбоцитопения и лимфопения, а также значительное повышение уровней ферритина и С-реактивного белка (10–20-кратное). Не только уровень мочевины и креатинина, но и гемоконцентрация, а также усугубляющиеся тромбо- и лимфоцитопении, определяют степень тяжести заболевания. Выявленные различия ключевых метаболических показателей уже на 3–5 сутки заболевания позволят подойти к проблеме раннего прогнозирования степени тяжести заболевания, которая проявится в полной мере в олигурическом периоде.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; Самарская область; гематологические изменения.

**FEATURES OF HEMATOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME DEPENDING ON THE SEVERITY AND PERIOD OF THE DISEASE****A.V. Lyubushkina**

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Lyubushkina AV. Features of hematological changes in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome depending on the severity and period of the disease. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2019;(5-6):72-80. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.3.72-80>

Received: 15.07.2019

Revised: 23.08.2019

Accepted: 09.09.2019

This article provides a comparative analysis of the features of hematological changes in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the Samara region, depending on the severity and period of the disease. In-depth study of the metabolic profile was carried out in patients with early hospitalization (until the 5<sup>th</sup> day of illness). Enzyme studies (ALT, AST, LDH, CPK), indicators of the protein spectrum and electrolytes were performed in patients ( $n = 73$ ) who were admitted in the initial period of the disease. The patients with proven cases of HFRS were divided into 3 comparison groups: group 1 ( $n = 22$ ) represents cases of a mild form of the disease (urea level up to 8.3 mmol/l, creatinine up to 130 mmol/l); group 2 ( $n = 25$ ) includes the cases of a moderate form of the disease (urea level up to 19 mmol/l, creatinine up to 300 μmol/l); group 3 ( $n = 26$ ) comprises cases of a severe form of the disease (urea level above 19 mmol/l, creatinine above 300 μmol/l). The comparison of the groups was performed by using single-factor analysis of variance, between-group comparisons was carried out by means of Dunnetts test. Spearman's correlation analysis was performed to investigate the relationships. Our study demonstrates that thrombocytopenia and

lymphopenia, as well as a significant increase in ferritin and C-reactive protein (10–20-fold) are the early signs of any severity of the disease. Both the level of urea and creatinine and their concentration in the blood as well as aggravated thrombo- and lymphocytopenia, determine the severity of the disease. The revealed differences in the key metabolic indicators on the 3<sup>rd</sup>–5<sup>th</sup> day of the disease will allow to solve the problem of early prediction of the severity of the disease, which will be fully manifested in the oliguric period.

▪ **Keywords:** hemorrhagic fever with renal syndrome; Samara Region; morbidity; hematological changes.

## Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — природно-очаговая хантавирусная инфекция, характеризующаяся вазопатией, тромбогеморрагическим синдромом и преимущественным поражением почек [5]. Данное заболевание характеризуется проявлениями системного воспаления, суть которых недостаточно отражена в литературе [1, 2, 4, 5, 8]. Не описаны корреляционные связи, отражающие степень тяжести и связь с периодом болезни доступных и используемых в реальной клинической практике исследований. Самарская область относится к эндемичным регионам с заболеваемостью, значительно превышающей средние российские показатели, в отдельные годы более чем в 5 раз (2012), поэтому патогенетические и клинические аспекты этой инфекции являются весьма актуальными для нашего региона [1, 3].

**Цель исследования** — проведение сравнительного анализа гематологических изменений у больных ГЛПС на территории Самарской области, в зависимости от степени тяжести и периода заболевания.

## Материалы и методы

Среди госпитализированных в инфекционную клинику с подтвержденным диагнозом ГЛПС в 2015–2018 гг. проведено изучение метаболического профиля больным с ранней госпитализацией (до 5-го дня болезни;  $n = 73$ ), чтобы иметь возможность оценить показатели в динамике во все периоды болезни. Таким пациентам, помимо рутинных лабораторных анализов, предусмотренных системой ОМС, выполнялись исследования ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК), показатели белкового спектра, электролиты во все периоды болезни: начальный, олигурический, полиурический. Для проведения сравнительного анализа, согласно рекомендациям профессора В.И. Рощупкина о степени тяжести заболевания [6, 7], были сформированы три группы сравнения: группа 1 ( $n = 22$ ) — легкая форма заболевания (уровень мочевины до 8,3 ммоль/л, креатинина до 130 мкмоль/л); группа 2 ( $n = 25$ ) — среднетяжелая форма

(уровень мочевины до 19 ммоль/л, креатинина до 300 мкмоль/л); группа 3 ( $n = 26$ ) — тяжелая форма заболевания (уровень мочевины выше 19 ммоль/л, креатинина выше 300 мкмоль/л). Статистический анализ данных выполняли в среде пакета SPSS 21. Описательные статистики представлены в виде средних и их стандартных ошибок ( $M \pm m$ ). Сравнения групп выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, межгрупповые сравнения — по критерию Даннетта. Для исследования взаимосвязей выполняли корреляционный анализ Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Сравнительный анализ общеклинических и биохимических исследований крови у больных с разной степенью тяжести в начальный, олигурический и полиурический периоды ГЛПС представлены в табл. 1–3, исследование взаимосвязей между различными лабораторными показателями — в табл. 4. В начальном периоде ГЛПС уже при легком течении заболевания наблюдалось повышенное содержание RBC и HGB, более высокое при среднетяжелых и тяжелых формах, отличающееся от показателей пациентов с легкой формой болезни ( $Ht, p < 0,001$ ). Признак, вероятно обусловленный гемоконцентрацией. Наблюдается также статистически значимое повышение гемоглобина, коррелирующее со степенью тяжести ГЛПС и достигающее при тяжелых формах  $Hb 200$  г/л и выше, при незначительном повышении эритроцитов (до верхних границ нормы). При любой степени тяжести заболевания регистрируется глубокая тромбоцитопения, наиболее выраженная у больных с тяжелым течением ГЛПС. Выявлено умеренное повышение лейкоцитов при легких, среднетяжелых формах и выраженный лейкоцитоз при тяжелых. Их повышение обусловлено преимущественно палочкоядерными нейтрофилами и моноцитами. Противоположная тенденция наблюдается по количеству лимфоцитов — их удельный вес в общем пуле лейкоцитов значительно снижен при всех формах заболевания.

При любой степени тяжести ГЛПС в начальном периоде регистрируются повышение

Таблица 1 / Table 1

Сравнительный анализ общеклинического и биохимического исследования крови в начальный период у пациентов с разной степенью тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом

Comparative analysis of the full blood count and the biochemical blood test at the initial stage of the disease in patients with different severity level of hemorrhagic fever with renal syndrome

Показатели	Легкая, n = 22 M ± m	Средняя, n = 25 M ± m	Тяжелая, n = 26 M ± m	$P_{ANOVA}$	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
Гемоглобин, г/л	164,95 ± 2,03	172,56 ± 1,89	180,50 ± 2,33	<0,001	0,026	<0,001	0,033
Гематокрит, %	47,88 ± 0,91	52,80 ± 0,85	51,81 ± 0,65	<0,001	0,001	0,003	0,732
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	5,67 ± 0,08	5,70 ± 0,05	5,83 ± 0,09	0,305	0,981	0,483	0,551
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	88,95 ± 3,39	82,64 ± 3,77	73,35 ± 3,22	0,009	0,519	0,005	0,185
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	10,10 ± 0,51	9,82 ± 0,73	17,27 ± 0,82	<0,001	0,983	<0,001	<0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, %	59,68 ± 1,04	57,28 ± 0,73	50,96 ± 0,77	<0,001	0,182	<0,001	<0,001
Палочкоядерные нейтрофилы, %	10,18 ± 0,86	13,68 ± 0,69	16,54 ± 1,04	<0,001	0,009	<0,001	0,078
Лимфоциты, %	17,23 ± 0,75	15,88 ± 0,54	17,92 ± 0,62	0,070	0,389	0,857	0,049
Моноциты, %	12,32 ± 0,49	13,16 ± 0,38	14,46 ± 0,51	0,007	0,453	0,013	0,134
СОЭ, мм/час	18,55 ± 1,81	16,20 ± 1,65	12,35 ± 1,39	0,027	0,711	0,028	0,218
Мочевина, ммоль/л	6,71 ± 0,40	7,87 ± 0,44	11,97 ± 0,93	<0,001	0,159	<0,001	0,001
Креатинин, мкмоль/л	104,02 ± 4,08	117,93 ± 6,95	178,52 ± 16,76	<0,001	0,248	0,001	0,006
АЛТ, Е/л	57,14 ± 4,72	58,94 ± 4,68	97,22 ± 8,31	<0,001	0,990	<0,001	0,001
АСТ, Е/л	40,10 ± 4,22	39,27 ± 2,34	72,32 ± 4,11	<0,001	0,997	<0,001	<0,001
ЛДГ, Е/л	602,77 ± 36,33	527,50 ± 18,97	532,15 ± 13,81	0,055	0,206	0,217	0,996
КФК, Е/л	94,77 ± 10,21	85,76 ± 4,67	157,53 ± 11,88	<0,001	0,807	0,001	<0,001
С-реактивный белок, мг/л	61,42 ± 11,76	41,70 ± 5,19	83,94 ± 6,43	0,001	0,348	0,272	<0,001
Калий, ммоль/л	4,46 ± 0,14	4,08 ± 0,13	5,08 ± 0,15	<0,001	0,142	0,012	<0,001
Натрий, ммоль/л	138,50 ± 1,09	141,16 ± 1,02	145,38 ± 1,04	<0,001	0,224	<0,001	0,017
Хлориды, ммоль/л	98,14 ± 0,93	99,36 ± 0,50	101,58 ± 0,83	0,008	0,579	0,024	0,078
Ферритин, мкг/л	1159,08 ± 57,30	1290,02 ± 78,33	2583,53 ± 137,57	<0,001	0,452	<0,001	<0,001
Трансферрин, г/л	1,98 ± 0,05	2,07 ± 0,04	2,03 ± 0,02	0,269	0,408	0,721	0,790
Общий белок, г/л	60,00 ± 0,75	60,00 ± 0,65	58,35 ± 0,32	0,072	1,000	0,150	0,083

Таблица 2 / Table 2

Сравнительный анализ общеклинического и биохимического исследования крови в олигурический период у пациентов с разной степенью тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом

Comparative analysis of the full blood count and the biochemical blood test in the period of oliguria in patients with different severity level of hemorrhagic fever with renal syndrome

Показатели	Легкая, n = 22 M ± m	Средняя, n = 25 M ± m	Тяжелая, n = 26 M ± m	$P_{\text{ANOVA}}$	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
Гемоглобин, г/л	157,77 ± 1,99	157,24 ± 1,36	166,46 ± 1,77	<0,001	0,995	0,006	<0,001
Гематокрит, %	44,46 ± 0,72	48,16 ± 0,57	51,35 ± 0,72	<0,001	0,001	<0,001	0,003
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,21 ± 0,08	5,04 ± 0,08	5,43 ± 0,07	0,003	0,396	0,153	0,003
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	102,41 ± 4,36	99,08 ± 4,04	88,69 ± 3,82	0,049	0,923	0,065	0,187
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9,34 ± 0,39	9,76 ± 0,59	14,95 ± 0,65	<0,001	0,912	<0,001	<0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, %	60,32 ± 1,10	62,20 ± 0,65	54,81 ± 0,95	<0,001	0,380	0,001	<0,001
Палочкоядерные нейтрофилы, %	10,50 ± 1,17	7,84 ± 0,84	10,96 ± 0,81	0,041	0,200	0,983	0,030
Лимфоциты, %	19,68 ± 0,89	19,48 ± 0,71	19,96 ± 0,58	0,888	0,997	0,991	0,934
Моноциты, %	9,50 ± 0,64	10,48 ± 0,38	14,12 ± 0,61	<0,001	0,480	<0,001	<0,001
СОЭ, мм/час	15,50 ± 1,62	14,20 ± 1,44	15,38 ± 1,26	0,776	0,907	1,000	0,899
Мочевина, ммоль/л	6,40 ± 0,59	15,27 ± 0,68	21,97 ± 0,93	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	107,37 ± 8,88	247,24 ± 13,04	409,88 ± 20,97	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
АЛТ, Е/л	56,81 ± 7,35	48,88 ± 2,33	83,61 ± 8,60	0,001	0,666	0,064	0,002
АСТ, Е/л	43,23 ± 5,16	35,86 ± 1,80	60,28 ± 4,78	<0,001	0,458	0,057	<0,001
ЛДГ, Е/л	577,55 ± 52,26	469,82 ± 14,75	477,62 ± 7,48	0,021	0,162	0,195	0,952
КФК, Е/л	110,88 ± 14,40	80,61 ± 4,18	91,94 ± 6,91	0,070	0,151	0,561	0,419
C-реактивный белок, мг/л	51,81 ± 11,96	24,67 ± 4,89	71,98 ± 4,44	<0,001	0,126	0,324	<0,001
Калий, ммоль/л	4,53 ± 0,12	4,98 ± 0,09	5,25 ± 0,07	<0,001	0,016	<0,001	0,078
Натрий, ммоль/л	147,18 ± 1,13	141,56 ± 0,84	138,38 ± 1,02	<0,001	0,001	<0,001	0,060
Хлориды, ммоль/л	102,09 ± 0,98	100,38 ± 0,48	97,88 ± 0,37	<0,001	0,327	0,001	0,001
Ферритин, мкг/л	896,13 ± 49,40	881,78 ± 58,05	1850,39 ± 150,07	<0,001	0,997	<0,001	<0,001
Трансферрин, г/л	2,13 ± 0,05	2,05 ± 0,04	2,12 ± 0,04	0,368	0,586	1,000	0,482
Общий белок, г/л	63,59 ± 1,08	62,72 ± 0,57	62,41 ± 0,51	0,511	0,858	0,693	0,966

Таблица 3 / Table 3

Сравнительный анализ общеклинического и биохимического исследования крови в полиурический период у пациентов с разной степенью тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом  
Comparative analysis of the full blood count and the biochemical blood test in the period of polyuria in patients with different severity level of hemorrhagic fever with renal syndrome

Показатели	Легкая, n = 22 M ± m	Средняя, n = 25 M ± m	Тяжелая, n = 26 M ± m	P <sub>ANOVA</sub>	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Гемоглобин, г/л	143,77 ± 0,96	141,80 ± 0,89	145,58 ± 1,19	0,036	0,356	0,562	0,043
Гемаокрит, %	39,77 ± 0,58	39,48 ± 0,42	42,54 ± 0,86	0,002	0,968	0,031	0,008
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,56 ± 0,07	4,27 ± 0,05	4,64 ± 0,07	0,001	0,009	0,832	0,001
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	302,09 ± 15,35	269,32 ± 13,36	246,50 ± 12,58	0,022	0,302	0,023	0,520
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	5,68 ± 0,29	7,70 ± 0,33	7,69 ± 0,41	<0,001	<0,001	0,001	1,000
Сегментоядерные нейтрофилы, %	55,68 ± 0,73	56,08 ± 1,02	58,92 ± 0,69	0,013	0,984	0,007	0,076
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,68 ± 0,30	3,44 ± 0,34	3,85 ± 0,45	0,101	0,264	0,107	0,852
Лимфоциты, %	36,09 ± 0,70	33,04 ± 1,16	29,27 ± 0,85	<0,001	0,087	<0,001	0,036
Моноциты, %	5,55 ± 0,29	7,44 ± 0,31	7,96 ± 0,37	<0,001	<0,001	<0,001	0,636
СОЭ, мм/час	7,73 ± 0,57	11,16 ± 1,00	11,46 ± 0,82	0,004	0,015	0,002	0,994
Мочевина, ммоль/л	5,21 ± 0,22	7,26 ± 0,47	8,50 ± 0,46	<0,001	0,001	<0,001	0,181
Креатинин, мкмоль/л	80,86 ± 1,63	99,36 ± 3,69	115,08 ± 5,05	<0,001	<0,001	<0,001	0,046
АЛТ, Е/л	29,92 ± 2,61	37,28 ± 2,16	53,35 ± 3,01	<0,001	0,101	<0,001	<0,001
АСТ, Е/л	24,57 ± 2,38	27,76 ± 1,86	33,85 ± 1,75	0,005	0,647	0,009	0,061
ЛДГ, Е/л	428,96 ± 13,22	418,56 ± 13,87	366,14 ± 12,66	0,002	0,929	0,004	0,022
КФК, Е/л	63,65 ± 3,85	72,96 ± 2,99	67,00 ± 2,96	0,135	0,176	0,868	0,410
C-реактивный белок, мг/л	7,88 ± 1,80	8,01 ± 1,20	25,18 ± 2,45	<0,001	1,000	<0,001	<0,001
Калий, ммоль/л	3,87 ± 0,08	4,22 ± 0,07	4,36 ± 0,07	<0,001	0,005	<0,001	0,432
Натрий, ммоль/л	141,23 ± 0,72	141,04 ± 0,84	139,08 ± 0,60	0,069	0,998	0,077	0,176
Хлориды, ммоль/л	99,64 ± 0,56	99,76 ± 0,39	100,92 ± 0,56	0,144	0,997	0,296	0,258
Ферритин, мкг/л	369,57 ± 14,12	410,83 ± 15,01	432,06 ± 27,56	0,108	0,145	0,143	0,874
Трансферрин, г/л	2,21 ± 0,03	2,28 ± 0,02	2,20 ± 0,02	0,048	0,179	0,993	0,030
Общий белок, г/л	72,52 ± 0,61	69,32 ± 0,51	67,95 ± 0,46	<0,001	0,001	<0,001	0,147

Таблица 4 / Table 4

Корреляционный анализ общеклинических и биохимических исследований крови в олигурический период геморрагической лихорадки с почечным синдромом  
Correlation analysis of the full blood count and the biochemical blood test in the oliguric period of hemorrhagic fever with renal syndrome

Показатели	Ферритин	Трансферрин	С-реактивный белок	АЛТ	АСТ	ЛДГ	КФК
Гемоглобин	r	-0,019	0,527**	0,536**	0,569**	0,337**	-0,098
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,241
Гематокрит,	r	0,045	0,311**	0,399**	0,403**	0,170*	-0,041
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,042	0,625
Тромбоциты	r	0,003	0,196*	0,007	0,035	0,093	0,075
	p	0,971	0,019	0,934	0,678	0,269	0,369
Лейкоциты	r	0,289**	0,128	0,267**	0,295**	0,031	0,033
	p	<0,001	0,127	0,001	<0,001	0,710	0,692
Нейтрофилы п/я	r	-0,376**	-0,425**	-0,391**	-0,400**	-0,321**	-0,040
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,636
Лимфоциты	r	-0,374**	-0,361**	-0,425**	-0,354**	-0,231**	-0,034
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,005	0,683
Моноциты	r	-0,101	-0,248**	-0,093	-0,195*	-0,110	-0,047
	p	0,230	0,013	0,003	0,019	0,189	0,578
СОЭ	r	-0,033	-0,140	-0,175*	-0,187*	-0,159	-0,062
	p	0,697	0,094	0,036	0,025	0,057	0,461
Мочевина	r	0,296**	0,131	0,169*	0,259**	0,114	0,021
	p	<0,001	0,117	0,043	0,002	0,174	0,801
Креатинин	r	0,143	-0,036	0,071	0,111	0,063	0,049
	p	0,087	<0,001	0,667	0,184	0,454	0,559

Окончание табл. 4 / End of tabl. 4

Показатели		Ферритин	Трансферрин	С-реактивный белок	АЛТ	АСТ	ЛДГ	КФК
АЛТ	r	0,625**	-0,007	0,544**	1,000	0,656**	0,373**	-0,022
	p	<0,001	0,933	<0,001	-	<0,001	<0,001	0,795
АСТ	r	0,598**	0,001	0,544**	0,656**	1,000	0,460**	0,121
	p	<0,001	0,990	<0,001	<0,001	-	<0,001	0,148
ЛДГ	r	0,379**	0,123	0,417**	0,373**	0,460**	1,000	0,087
	p	<0,001	0,141	<0,001	<0,001	<0,001	-	0,302
ГГТ	r	0,362**	0,023	0,338**	0,400**	0,253**	0,224**	-0,052
	p	<0,001	0,783	<0,001	<0,001	0,002	0,007	0,539
ЩФ	r	0,172*	-0,123	-0,024	0,161	0,082	0,114	0,108
	p	0,039	0,142	0,771	0,053	0,326	0,174	0,198
С-реактивный белок	r	0,554**	0,019	1,000	0,544**	0,544**	0,417**	0,063
	p	<0,001	0,822	-	<0,001	<0,001	<0,001	0,451
Ферритин	r	1,000	0,002	0,554**	0,625**	0,598**	0,379**	0,071
	p	-	0,981	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,400
Трансферрин	r	0,002	1,000	0,019	-0,007	0,001	0,123	0,034
	p	0,981	-	0,822	0,933	0,990	0,141	0,685
Белок общий	r	0,316**	0,010	0,337**	0,353**	0,372**	0,196*	-0,133
	p	<0,001	0,907	<0,001	<0,001	<0,001	0,018	0,113

Примечание. \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ .

Note. \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ .

ферритина (3–6-кратное) и значительное повышение С-реактивного белка (10–20-кратное). Во всех клинических группах отмечается небольшое повышение АЛТ и АСТ, более выраженное у пациентов с тяжелой степенью тяжести ( $p < 0,001$ ), а также вне зависимости от степени тяжести заболевания повышение активности ЛДГ и умеренное снижение общего белка.

У больных с тяжелым течением уже в начальном периоде начинает повышаться креатинин и мочевины, уровень которых при легких и среднетяжелых формах остается в пределах референсных значений. В олигурическом периоде уровень гематокрита снижается, приближаясь при легком и среднетяжелом течении ГЛПС к норме, однако при тяжелых формах — остается высоким. Показатели красной крови (Ег, Нв) также снижаются, однако при тяжелой форме значения гемоглобина остаются более высокими, чем в группах сравнения ( $p < 0,001$ ).

Количество лейкоцитов остается высоким только при тяжелом течении и так же, как в начальном периоде, это повышение обусловлено нейтрофилами и моноцитами. Независимо от степени тяжести заболевания число лимфоцитов остается низким. При олигурии происходит нарастание мочевины и креатинина соответственно степени тяжести заболевания, повышается уровень калия. Высокими остаются значения ферритина и С-реактивного белка, однако, с тенденцией к их снижению относительно начального периода. Вне зависимости от степени тяжести заболевания наблюдается уменьшение уровней АЛТ и ЛДГ (до 1,5 нормы), нормализуются значения АСТ, возрастает содержание общего белка (приближается к нижней границе нормы).

В полиурическом периоде во всех клинических группах показатели общеклинического исследования крови приходят в интервал референсных значений, за исключением относительного числа лимфоцитов, особенно при тяжелых формах заболевания,  $p < 0,001$  по сравнению с легким и среднетяжелым течением ГЛПС. В этом периоде происходит нормализация всех изучаемых биохимических показателей за исключением С-реактивного белка. Он остается слабо повышенным (до 1,5–2 норм) при легких и среднетяжелых формах и до 5 норм при тяжелом течении ГЛПС.

Рассмотрим корреляционные связи лабораторных показателей у пациентов всех групп в разгаре заболевания ( $n = 73$ ), представленные в табл. 4. Для ключевых метаболических показателей выявлено следующее: силь-

ная положительная взаимосвязь ферритина, мочевины, ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ), С-реактивного белка, общего белка, а также уровней гемоглобина и гематокрита и отрицательная — с содержанием числа палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. Количество трансферрина отрицательно коррелировало с лейкоцитами, палочкоядерными нейтрофилами; лимфоцитами, а также мочевиной и креатинином.

## Выводы

Ранними признаками при любой степени тяжести ГЛПС являются тромбоцитопения и лимфопения на фоне общего лейкоцитоза (нейтрофилез и моноцитоз), а также значительное повышение ферритина и С-реактивного белка (10–20-кратное), максимально выраженные по сравнению с другими периодами болезни. Не только уровень мочевины и креатинина, но и гемоконцентрация а также усугубляющиеся тромбо- и лимфоцитопении, определяют степень тяжести заболевания. Системный характер заболевания отражают повышенные АЛТ, АСТ, ЛДГ, диспротеинемия, максимально выраженные в начальном и олигурическом периодах. Выявленные различия ключевых метаболических показателей уже на 3–5-е сутки заболевания позволят подойти к проблеме раннего прогнозирования степени тяжести заболевания, которая проявится в полной мере в олигурическом периоде.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Афтаева Л.Н., Мельников В.Л., Никольская М.В., Дуванова Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности течения ГЛПС в зависимости от степени тяжести // Сб. науч. трудов по материалам XIII международной научной конференции «Научный диалог: Вопросы медицины», 15 апреля 2018 г. – СПб.: ЦНК МНИФ «Общественная наука», 2018. – С. 4–10. [Aftaeva LN, Mel'nikov VL, Nikol'skaya MV, Duvanova EA. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti techeniya GLPS v zavisimosti ot stepeni tyazhesti. (Conference proceedings) XIII mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya "Nauchnyy dialog: Voprosy meditsiny"; 2018 April 15. Saint Petersburg: Mezhdunarodnaya nauchno-issledovatel'skaya federatsiya "Obshchestvennaya nauka"; 2018. Pp. 4-10. (In Russ.)]
2. Клинические рекомендации «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых» (утв. решением Пленума правления Национально-

- го научного общества инфекционистов 30 октября 2014). – Уфа: ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2014. [Klinicheskiye rekomendatsii “Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom u vzroslykh” (utv. resheniyem Plenuma pravleniya Natsional’nogo nauchnogo obshchestva infektsionistov 30 oktyabrya 2014). Ufa: Bashkirskiy gosudarstvennyu meditsinskiy universitet Minzdrava Rossii; 2014. (In Russ.)]
3. Государственный доклад о санитарно-эпидемиологической обстановке в Самарской области в 2018 году. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М., 2019. – С. 158–160. [Gosudarstvennyu doklad o sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Samarskoy oblasti v 2018 godu. Federal’naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. Moscow; 2019. Pp. 158-160. (In Russ.)]
  4. Любушкина А.В., Стулова М.В., Константинов Д.Ю., Попова Л.Л. Особенности современного течения среднетяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Самарской области // Евразийский союз ученых. – 2018. – № 4-2. – С. 47–50. [Lyubushkina AV, Stulova MV, Konstantinov DYU, Popova LL. Osobennosti sovremennoy techeniya srednetyazhelykh form gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom v Samarskoy oblasti. *Eurasian Union of Scientists*. 2018;(4-2):47-50. (In Russ.)]
  5. Нехаев С.Г., Мельник Л.В. Актуальные аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – № 1. – С. 151–158. [Nehaev SG, Mel’nic LV. Relevant pathogenesis aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome (literature review). *Journal of new medical technologies*. 2018;(1):151-158. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-15980>.
  6. Рощупкин В.И. Клиника и патогенез почечной недостаточности при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (По материалам Сред. Поволжья): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Куйбышев, 1970. – 27 с. [Roshchupkin VI. Klinika i patogenez pochechnoy nedostatochnosti pri gemorragicheskoy likhoradke s pochechnym sindromom (Po materialam Sred. Povolzh’ya). [dissertation abstract] Kuibyshev; 1970. 27 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007206204>. Ссылка активна на 14.09.2019.
  7. Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (Современные критерии оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 1992. – 19 с. [Suzdal’tsev AA. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom (Sovremennyye kriterii otsenki tyazhesti techeniya, effektivnosti lecheniya i prognoza). [dissertation abstract] Saint Petersburg; 1992. 19 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000016107>. Ссылка активна на 14.09.2019.
  8. Thanberg T. Study of pathogenesis and immune response in human Puumala virus infection. [dissertation] Umea: Umea University; 2013.

#### ■ Информация об авторе

Анна Валентиновна Любушкина — ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: a.lyubushkina@mail.ru.

#### ■ Information about the author

Anna V. Lyubushkina — Assistant of the Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: a.lyubushkina@mail.ru.