

9. More than half of the patients with acute Puumalahantavirus infection have abnormal cardiac findings /S. Makela [et al.] // Scand. J. Infect. Dis. 2009; 41(1): 57-62.
10. Evseev, A.N. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom (Hemorrhagic fever with renal syndrome) /A.N. Evseev. – Khabarovsk: Omega-Press, 2010. – 293 s. (In Russ)
11. Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus / J. Rasmuson [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011;30(5):685-690.

УДК 616.61-002.151-07:[616.15-074:577.112.386]

© Коллектив авторов, 2019

Г.Р. Латыпова, Д.Х. Хунафина,
Д.А. Валишин, Г.М. Хасанова, Г.А. Галиева
**ГОМОЦИСТЕИН КАК МАРКЕР ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
И ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Цель работы – определить содержание гомоцистеина в крови у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) различной степени тяжести в динамике болезни для оценки необходимости гомоцистеинкорректирующего лечения.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 93 пациента мужского пола с различными формами тяжести ГЛПС (возрастной диапазон 18-50 лет). Для коррекции уровня гомоцистеина в крови применяли витаминный препарат «Ангиовит®».

Результаты. Выявлено, что при ГЛПС различной степени тяжести (среднетяжелая, тяжелая и тяжелая с осложнениями) уровень гомоцистеина статистически значимо повышается по сравнению с контрольной группой. Пик концентрации гомоцистеина отмечался в олигоурический период. Установлены сильные корреляционные связи между гомоцистеином и тромбомодулином, гомоцистеином и цистатином C. Гомоцистеинкорректирующая терапия способствует снижению уровня гомоцистеина в крови и оказывает положительное воздействие на состояние пациентов с ГЛПС, укорачивая время олигурии.

Заключение. Выявлено повышение уровня гомоцистеина в крови больных ГЛПС, зависящее от тяжести и периода болезни. Установлена прогностическая значимость гомоцистеина как раннего маркера эндотелиальной дисфункции и острого повреждения почек при ГЛПС. Применение при ГЛПС препарата «Ангиовит®» в сочетании со стандартной терапией позволяет снизить продолжительность и степень олигурии.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, гомоцистеин, витаминотерапия.

G.R. Latypova, D.Kh. Khunafina,
D.A. Valishin, G.M. Khasanova, G.A. Galieva
**HOMOCYSTEINE AS A MARKER OF ACUTE KIDNEY INJURY
AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC
FEVER WITH RENAL SYNDROME**

The purpose of the work is to determine the changes of homocysteine blood level in patients with HFRS of varying severity in the dynamics of the disease in order to evaluate the necessity of homocysteine correcting treatment.

Material and methods. 93 male patients with HFRS of various severity (aged 18-50) were observed. To reduce the blood level of homocysteine, the composition of vitamins «Angiovit®» was used.

Results. The study showed that in HFRS of various severity (moderate, severe and severe with complications) the blood homocysteine level significantly increased with the peak observed in oliguric period. The strong correlations between blood levels of homocysteine and thrombomodulin, homocysteine and cystatin C were found. The used vitamin composition reduced the level of homocysteine in the blood and duration of oliguria.

Conclusion. Increased homocysteine level in patients with HFRS, depending on the severity and period of the disease, was revealed. The prognostic significance of homocysteine as an early marker of endothelial dysfunction and acute kidney injury in HFRS was established. The use of vitamin composition «Angiovit®» in combination with standard therapy for HFRS can reduce the duration and degree of oliguria.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), homocysteine, vitamin therapy.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – это природно-очаговая инфекция, преобладающая в Российской Федерации, где самый обширный очаг данного заболевания располагается на территории Республики Башкортостан [1,6]. Имеется несколько исследований, в которых отражена патогенетическая роль различных медиаторов эндотелиальной дисфункции и острого повреждения почек (ОПП) при ГЛПС, среди которых большой интерес представляет гомоци-

стеин [3,5]. Гомоцистеин – это аминокислота, вырабатываемая в организме из метионина. В норме он расщепляется на цистеин и глутатион при участии витаминов В6, В12 и фолиевой кислоты, при недостатке последних возникает гипергомоцистеинемия [8,6]. В почках реабсорбируется и подвергается превращению по путям транссульфирования и реметилирования в системе канальцев более 99,5% данной аминокислоты, поэтому любое нарушение функционирования почек ведет к

накоплению гомоцистеина в крови. [2]. В многочисленных работах было показано, что гипергомоцистеинемия приводит к деструкции сосудистого эндотелия [7]. Представляется актуальным изучение гомоцистеина как универсального показателя эндотелиальной дисфункции и ОПП при ГЛПС и предиктора тяжелых форм и серьезных осложнений.

Цель исследования – определить концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС различной степени тяжести в динамике болезни при дальнейшей применении гомоцистеинкорректирующей терапии.

Материал и методы

Под наблюдением находились 93 пациента с ГЛПС среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями форм. Средний возраст пациентов составил $37,6 \pm 3,3$ года. Все пациенты были разделены на 2 группы: первая группа (53 человека) получала базисную терапию, вторая (40 человек) кроме общепринятого лечения получала витаминный препарат «Ангиовит®», разработанный фармацевтической компанией «Алтайвитамины» совместно с российскими научными работниками под руководством профессора З.С. Баркагана. Действующими веществами препарата являются цианокобаламин, пиридоксина гидрохлорид и фолиевая кислота. «Ангиовит®» применяли в ранние сроки заболевания (1-4 дни болезни) по 1 таблетке 2 раза в день на протяжении 14 дней. В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев. Концентрацию гомоцистеина, тромбомодулина и цистатина С в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Axis® Homocysteine EIA производства фирмы Axis-Shield Diagnostics Limited (Великобрита-

ния). Пробы венозной крови пациентов забиралась в вакуумные пробирки натошак до проведения инфузионных процедур. Сыворотка отделялась центрифугированием, замораживалась и хранилась при -24°C до исследования. Для обработки данных использовали программу «Statistica 6.0». В качестве основного метода применялся параметрический дисперсионный анализ по Фишеру. Сравнение длительности течения периодов болезни осуществлялось с применением критерия Манна-Уитни [4].

Результаты и обсуждение

Факторный анализ показал, что концентрация гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС зависит от тяжести ($\eta^2=68\%$, $F=425$, $p<0,0001$) и периода заболевания ($\eta^2=14\%$, $F=56$, $p<0,0001$). Уровень гомоцистеина достоверно увеличивался ($p<<0,0001$) в лихорадочный период (при средней степени тяжести в 2,18 раза, тяжелой – в 2,95 раза и тяжелой с осложнениями – в 4,01 раза) (табл. 1). В период олигоурии наблюдалось повышение уровня гомоцистеина при средней степени тяжести в 2,58 раза, тяжелой – в 3,59 раза и тяжелой с осложнениями – в 5,15 раза. В полиурический и поздний реконвалесцентный периоды уровень гомоцистеина умеренно снижался, но превосходил значения в группе контроля. В полиурический период уровень гомоцистеина сохранялся повышенным при средней степени тяжести в 2,32 раза, тяжелой – в 3,25 раза, тяжелой с осложнениями – в 4,14 раза. В реконвалесценцию уровень гомоцистеина оставался высоким, при средней степени тяжести был повышен в 2,1 раза, тяжелой – в 3,15 раза и тяжелой с осложнениями – в 3,48 раза. Средний уровень гомоцистеина в группе контроля составил $8,8 \pm 1,44$ мкмоль/л.

Таблица 1

Динамика содержания гомоцистеина в сыворотке крови ($M \pm m$) у больных ГЛПС различной степени тяжести

Контрольная группа, n=20	Периоды заболевания	Гомоцистеин, мкмоль/л		
		Степень тяжести		
		среднетяжелая, n=26	тяжелая, n=19	тяжелая с осложнениями, n=8
8,8±1,44	Лихорадочный	19,2±0,8**	26,0±2,3**	35,3±4,0**
	Олигоурический	22,7±2,3**	31,6±4,1**	45,3±2,4**
	Полиурический	20,4±1,6*	28,6±4,0*	36,4±3,9*
	Реконвалесцентный	18,5±0,9	27,7±3,0	30,6±4,5

* $p<0,001$; ** $p<0,0001$.

При определении содержания тромбомодулина в сыворотке крови больных ГЛПС было обнаружено достоверное повышение данного маркера в зависимости от тяжести течения ($\eta^2=55\%$, $F=288$, $p<<0,0001$) и периода болезни ($\eta^2=35\%$, $F=122$, $p<<0,0001$) (табл. 2).

При исследовании уровня цистатина С в сыворотке крови больных ГЛПС было установлено, что данный показатель изменялся в динамике болезни ($\eta^2=45\%$, $F=132$, $p<<0,0001$)

и возрастал в зависимости от формы тяжести ГЛПС ($\eta^2=60\%$, $F=298$, $p<<0,0001$) (табл. 3).

При анализе взаимосвязей уровней исследуемых показателей установлена прямая корреляционная связь между гомоцистеином и тромбомодулином ($r=0,86 \div 0,91$, $p<0,0001$), между гомоцистеином и цистатином С ($r=0,86 \div 0,93$, $p<0,0001$).

В группе с применением витаминного комплекса «Ангиовит®» концентрация гомо-

цистеина в период реконвалесценции достоверно ($p<0,0001$) снижалась почти до верхней границы в группе контроля ($9,4$ мкмоль/л). При средней степени тяжести уровень гомоцистеина уменьшился в $1,88$ раза, при тяжелой – в $2,35$ раза, при тяжелой с осложнениями – в 3 раза.

После применения препарата «Ангиовит®» в комбинации со стандартной терапией у больных ГЛПС наблюдалось статистически достоверное снижение продолжительности олигурии (при среднетяжелой: $Z=5,0$, $p<0,0001$, тяжелой: $Z=4,2$, $p<0,0001$ и тяжелой с осложнениями формами заболевания: $Z=2,9$, $p<0,004$).

Таблица 2

Динамика содержания растворимого тромбомодулина в сыворотке крови ($M\pm m$) у больных ГЛПС различной степени тяжести заболевания

Контрольная группа, n=20	Периоды заболевания	Тромбомодулин, нг/мл		
		Степень тяжести		
		среднетяжелая, n=26	тяжелая, n=19	тяжелая с осложнениями, n=8
1,1±1,2	Лихорадочный	5,0±0,5**	10,0±2,4**	12,9±1,7**
	Олигоурический	9,5±1,2**	12,5±2,8**	16,8±1,2**
	Полиурический	7,0±0,9*	11,0±2,5*	14,5±1,4*
	Реконвалесцентный	4,2±0,4	6,3±0,6	9,4±0,9

* $p<0,001$; ** $p<0,0001$.

Таблица 3

Динамика содержания цистатина С в сыворотке крови ($M\pm m$) у больных ГЛПС различной степени тяжести заболевания

Контрольная группа, n=20	Периоды заболевания	Цистатин С, мг/л		
		Степень тяжести		
		среднетяжелая, n=26	тяжелая, n=19	тяжелая с осложнениями, n=8
0,87±1,2	Лихорадочный	2,0±1,3**	3,5±1,4**	5,3±1,7**
	Олигоурический	3,8±1,2**	10,5±1,8**	12,8±1,2**
	Полиурический	3,0±0,9*	6,0±1,5*	7,5±1,4*
	Реконвалесцентный	2,8±0,4*	3,3±0,6	4,4±0,9*

* $p<0,001$; ** $p<0,0001$.

Выводы

Концентрация гомоцистеина достоверно возрастает в соответствии со степенью тяжести и периодом болезни ($p<0,0001$).

Выявлена прямая корреляционная связь между гомоцистеином и тромбомодулином ($p<0,0001$), гомоцистеином и цистатином С ($p<0,0001$). Тем самым показано значение го-

моцистеина как раннего маркера эндотелиальной дисфункции и ОПП.

Использование в комплексном лечении больных ГЛПС препарата «Ангиовит®» показало его положительное влияние на клиническое течение ГЛПС и снижение гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС.

Сведения об авторах статьи:

Латыпова Гульнара Руслановна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)250-18-88. E-mail: gulnara1-s@yandex.ru.

Хунафина Дина Халимовна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)250-18-88.

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Хасанова Гузель Миргасимовна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)250-18-46. E-mail: nail_ufa1964@mail.ru.

Галиева Гузель Ахметовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 272-41-73 E-mail: gmukhetdinova@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (обзор литературы) / Д.Х. Хунафина [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 8(1). – С. 14-17.
- Гипергомоцистеинемия в клинической практике: руководство / В.С. Ефимов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 80 с.
- Дмитриев, А.С. Динамика концентрации растворимого тромбомодулина у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / А.С. Дмитриев, Г.Р. Абдулова, Д.А. Валишин // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. – № 16 (16). – С. 118-122.
- Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
- Тромбоцитопения и дисфункция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, № 4. – С. 48-52.
- Хасанова, Г.М. Клинико-иммунологическое обоснование применения витаминно-минерального комплекса и иммунофана у реконвалесцентов после геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.М. Хасанова, А.В. Тутельян, Д.А. Валишин // Журнал инфектологии. – 2011, Т.3. – № 3. – С. 79-85.
- Aleman, G. Homocysteine metabolism and risk of cardiovascular diseases: importance of the nutritional status on folic acid, vitamins B6 and B12 / G. Aleman, A.R. Tovar, N. Torres // Rev. Invest. Clin. – 2001. – Vol. 53, № 2. – P. 141-151.
- Efficacy of folic acid therapy in patients with hyperhomocysteinemia / H. Tian [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. – 2017. – Vol. 36, № 7. – P. 528-532.

REFERENCES

1. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom (obzor literatury) / D.Kh. Khunafina // Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya. – 2014. – № 8(1). – S. 14-17. (In Russ).
2. Gipergomotsisteinemiya v klinicheskoi praktike: rukovodstvo / V.S. Efimov – Moskva: Izd-vo GEOTAR-Media, 2013. – 80 s. (In Russ).
3. Dmitriev, A.S. Dinamika kontsentratsii rastvorimogo trombomodulina u bol'nykh gemorragicheskoi likhoradkoi s pochechnym sindromom / A.S. Dmitriev, G.R. Abdulova, D.A. Valishin // Dal'nevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii. – 2010. – № 16 (16). – S. 118-122. (In Russ).
4. Rebrova, O.Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA / O.Yu. Rebrova. – Moskva: MediaSfera, 2002. – 312 s. (In Russ).
5. Trombotsitopeniya i disfunktsiya endoteliya pri gemorragicheskoi likhoradke s pochechnym sindromom / G.A. Mukhetdinova // Zhurnal infektologii. – 2018. – T. 10, № 4. – S. 48-52. (In Russ).
6. Khasanova, G.M. Kliniko-epidemiologicheskie proyavleniya gemorragicheskoi likhoradki s pochechnym sindromom v period pod"ema zabolevaemosti v Respublike Bashkortostan / G.M. Khasanova, D.A. Valishin, A.N. Khasanova // Mezhdunarodnyi akademicheskii vestnik. – 2015. – № 1 (7). – S. 148-150. (In Russ).
7. Aleman, G. Homocysteine metabolism and risk of cardiovascular diseases: importance of the nutritional status on folic acid, vitamins B6 and B12 / G. Aleman, A. R. Torres // Rev. Invest. Clin. – 2001. – Vol. 53, № 2. – P. 141-151.
8. Efficacy of folic acid therapy in patients with hyperhomocysteinemia / H. Tian [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. – 2017. – Vol. 36, № 7. – P. 528-532.

УДК 616.248-06:616.71-007.234-085

© А.Ф. Ивченкова, Ф.А. Садыков, Э.Г. Муталова, 2019

А.Ф. Ивченкова, Ф.А. Садыков, Э.Г. Муталова
**ВЛИЯНИЕ СТРОНЦИЙ-РАНЕЛАТА НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ
 КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
 В СОЧЕТАНИИ С ОСТЕОПОРОЗОМ**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Цель исследования: оценить влияние стронция ранелата на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) пояснично-го отдела позвоночника и шейки бедра у мужчин, больных бронхиальной астмой (БА) в сочетании с остеопорозом (ОП).

Материал и методы. Исследование выполнено в 2016-2017 гг. В открытое, контролируемое, нерандомизированное, проспективное наблюдательное годичное исследование были включены 39 мужчин в возрасте от 51 года до 70 лет. Основную группу составили 27 пациентов мужского пола с бронхиальной астмой в сочетании с остеопорозом, в контрольную группу вошли 12 практически здоровых мужчин.

Результаты. Средний возраст пациентов с БА в сочетании с ОП составил 64,6±1,2 года, длительность течения БА – 20,1±9,8 года. Пациенты с БА в сочетании с ОП получали базисную терапию БА, а также стронций-ранелат, препараты кальция и витамин D. За 12 месяцев лечения отмечено значимое повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 6,6% и шейки бедра на 1,9%. За время наблюдения уменьшилось число пациентов с болью в спине с 57 до 35%, что, вероятно, связано с повышением повседневной деятельности и занятиями лечебной физкультурой, так как обследованные пациенты не использовали нестероидные противовоспалительные средства. Так, 55,56% мужчин оценили повседневную деятельность на «отлично» или «хорошо» после полугода лечения, а после года – 66,67% пациентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, остеопороз, стронция ранелат, минеральная плотность костной ткани.

A.F. Ivchenkova, F.A. Sadykov, E.G. Mutalova
**THE INFLUENCE OF STRONTIUM RANELATE ON BONE MINERAL DENSITY IN
 MEN WITH BRONCHIAL ASTHMA IN COMBINATION WITH OSTEOPOROSIS**

Objective: to evaluate the influence of strontium ranelate on bone mineral density (BMD) of the lumbar spine and femoral neck in men with bronchial asthma (BA) in combination with osteoporosis (OP).

Material and methods: the study was performed in 2016-2017. 39 men aged 51 to 70 were included in an open controlled non-randomized prospective observational one-year study. The main group consisted of 27 male patients with bronchial asthma combined with osteoporosis; the control group consisted of 12 almost healthy men.

Results. The average age of patients with BA in combination with OP was 64.6±1.2; the duration of BA was 20.1±9.8 years. Patients with BA in combination with OP received basic therapy of BA, strontium ranelate, calcium and vitamin D. 12 months of treatment showed a significant increase in BMD in the lumbar spine by 6.6% and femoral neck by 1.9%. During the follow-up, the number of patients with back pain decreased from 57 to 35%, which is probably due to increased daily activity and exercise therapy, since the examined patients did not use non-steroidal anti-inflammatory drugs. So, 55.56% of men rated daily activity as excellent or good after six months of treatment, and after a year – 66.67% of patients.

Key words: bronchial asthma, osteoporosis, strontium ranelate, bone mineral density.

Бронхиальная астма (БА) – наиболее распространённое заболевание, встречаемое у 3-19% взрослого населения Российской Федерации (РФ). Данные статистики свидетельствуют об увеличении заболеваемости, инвалидности и смертности от БА во всем мире [7,9]. Во многих исследованиях доказано, что БА уменьшает среднюю продолжительность жизни на 14,6 года у женщин и на 7,7 у муж-

чин. Бронхиальная астма является причиной инвалидности в 1,6% случаев и в 1,5% всех госпитализаций [1].

Остеопороз (ОП) при БА является одним из наиболее типичных и тяжелых осложнений стероидной терапии. Согласно исследованиям через 12 месяцев после дебюта БА относительный риск переломов увеличивается в 1,5 раза [3]. Частота низкой минеральной