

**АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ  
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ  
(обзор литературы)**

С.Г. НЕХАЕВ, Л.В. МЕЛЬНИК

*ФГБОУВО «Тулский Государственный Университет»,  
проспект Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия, e-mail: info@tsu.tula.ru*

**Аннотация.** Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – острое вирусное заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов с возникновением иммунокомплексного васкулита с полиорганным поражением и развитием опасных для жизни осложнений: инфекционно-токсическим шоком, острой почечной недостаточностью, ДВС-синдромом. Актуальность изучения аспектов патогенеза развития геморрагической лихорадки с почечным синдромом обуславливается отсутствием тенденции к снижению заболеваемости, сложность ранней этиотропной диагностики, отсутствием эффективных способов ее профилактики. А также, важное значение имеет тот факт, что существует риск развития тяжелых осложнений, из-за отсутствия этиотропного лечения, в последующем ведущие к длительной потере трудоспособности пациентов. На данный момент исследования показывают, что дать объяснение развития геморрагической лихорадки с почечным синдромом представляется возможность только благодаря косвенным механизмам, таким как особенность вирусного и иммунного фактора, генетическая детерминированная склонность эндотелия хозяина к усиленной десквамации под действием хантавируса. И, несмотря на значительные попытки дать полное объяснение развития механизмов геморрагической лихорадки с почечным синдромом на сегодняшний день остаются очень много открытых вопросов.

**Ключевые слова:** патогенез, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эндотелий, метаболический статус, иммунные комплексы

**RELEVANT PATHOGENESIS ASPECTS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME  
(literature review)**

S.G. NEHAEV, L.V. MELNIC

*State Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Tula State University”,  
Lenin Av., 92, Tula, 300012, Russia, e-mail: info@tsu.tula.ru*

**Abstract.** Hemorrhagic fever with renal syndrome is an acute viral disease characterized by systemic systemic lesion of small vessels with the emergence of immunocomplex vasculitis with multiple organ dysfunctions and the development of life-threatening complications: infectious-toxic shock, acute renal failure, DIC syndrome. The relevance of studying the pathogenesis aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome is predetermined by lack of a tendency to any decrease in the disease incidence, the complexity of early etiotropic diagnosis, as well as by the absence of effective methods to prevent it. The fact that a risk of severe complications exists due to lack of etiotropic treatment, which further results in long-term loss of patients' labor capacity, is also of great importance. The research currently shows that the development of hemorrhagic fever with renal syndrome can be explained only due to indirect mechanisms, such as the specificity of the viral and immune factor, genetically determined propensity of the host's endothelium to intensified desquamation under the influence of the hantavirus. And despite significant attempts to give full explanation to the development of mechanisms of hemorrhagic fever with renal syndrome, a great number of open issues currently remain unsolved.

**Key words:** pathogenesis, hemorrhagic fever with renal syndrome, endothelium, metabolic status, immune complexes

*Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) представляет собой острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек по типу остроуго интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности [3].*

В мире ежегодно регистрируется около 200 тыс. случаев заболевания ГЛПС, среди которых лидируют скандинавские страны (Швеция, Норвегия, Финляндия), Болгария, Югославия, Чехословакия, Бельгия, Франция. На Дальнем Востоке – КНР, КНДР, Южная Корея. Российская Федерация по распространенности среди всех вышеуказанных стран стоит на втором месте после Китая. В России ГЛПС занимает

ведущее место среди зоонозов и первое – среди природных очаговых болезней человека. Наиболее высокие показатели ежегодной заболеваемости отмечены в Уральском, Приволжском и Центральном федеральных округах. В Приволжском федеральном округе отмечены самые крупные и активные очаги инфекции, которые обеспечивают 80-90% заболеваемости ГЛПС в России. Республика Мордовия 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 [11].

По данным М.В. Полишук и соавт. [10] Тульская область относится к территориям, неблагополучным по природно-очаговым инфекционным болезням (ПОИБ), в частности, по ГЛПС. С 1981-1997 гг. в области зафиксировано 959 случаев заболеваний ГЛПС. Население в 92% случаев инфицировалось в очагах циркуляции хантавирусов Пуумала, расположенных в широколиственных («засечных» и островных) лесах северо-западной части области. Показатель заболеваемости на наиболее активной очаговой территории в различные годы составил от 2,0 до 32,0 на 100 тыс. населения. Динамика инцидентности в очагах лесного типа обусловлена цикличностью эпизоотического процесса в популяции рыжей полевки. В лесостепной зоне области с 1986 г. регистрируются единичные случаи заболеваний, вызванные хантавирусами Добрава (ДОБ), основным резервуаром которого в регионе является полевая мышь. В эпидсезон 1991-1992 гг. в области зафиксирована высокая активность очагов ДОБ-ГЛПС в юго-восточных районах области с заражением 45 человек, преимущественно в Новомосковском и Куркинском районах (23 и 13 случаев соответственно). Также авторы отмечают, что за период 1993-2013 гг. средняя инцидентность населения Тульской области ГЛПС превышает данный показатель по Российской Федерации в 1,3 раза и характеризуется умеренной тенденцией к росту при стабильном уровне заболеваемости этой инфекцией по стране. В динамике показателя при семилетней периодизации отмечается его нарастание во втором и третьем периодах по сравнению с первым в 1,3 раза. В последние семь лет инцидентность населения ГЛПС в Тульской области превышает таковую по России в 1,6 раза ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, высокий уровень распространенности ГЛПС среди населения Российской Федерации демонстрирует важность и актуальность в изучении патогенеза данного заболевания, для дальнейшей перспективы в разработке этиотропного лечения.

Хантавирус (возбудитель ГЛПС) обладает высоким тропизмом к эндотелию. Однако, на данный момент многие аспекты патогенеза ГЛПС остаются мало изученными. В настоящее время отсутствует единая теория объясняющая патогенез ГЛПС. Проведены клинические исследования, направленные на изучение основных механизмов патогенеза ГЛПС [2, 3, 22]. Предполагается, что инфицирование эндотелиальных клеток играет одну из главных ролей в патогенезе ГЛПС. Это предположение утверждали авторы тем, что хантавирусные антигены зачастую обнаруживаются в эндотелиальных клетках при исследовании тканей умерших от ГЛПС. А также, в этих тканях были обнаружены признаки повышения проницаемости микрососудистого эндотелия. Но, механизмы благодаря которым хантавирусы вызывают повышение проницаемости эндотелия, остаются неизвестными, поскольку: 1) в исследованных тканях не было обнаружено признаков повреждения эндотелия, вызванного репликацией хантавируса; 2) хантавирусы не оказывают цитопатического действия *in vitro* и 3) хантавирусная инфекция *in vitro* не оказывает влияния на проницаемость монослоя эндотелиальных клеток. Возможно предположить, что патогенез ГЛПС является многофункциональным и включает изменения в эндотелии, активацию иммунного ответа, цитокинов и хемокинов и т.д. [2, 3, 12, 14].

Е. Геймонен и соавт., используя ДНК чипы, продемонстрировали транскрипционную активность клеточной РНК, которая значительно изменена в эндотелиальных клетках инфицированных хантавирусом. Авторами было показано изменение экспрессии многих генов, включая противовирусные факторы, факторы транскрипции, факторы роста, хемокины, рецепторы, структурные белки, индуцируемые интерфероном гены и специфические киназы. Исследователи старались указать, что активация этих генов возможна только при наличии репликации хантавирусов и не зависит от индукции эндогенного интерферона. Вдобавок, было показано, что инфекция вирусом *PHV* приводила к изменениям в транскрипционной активности 67 генов через 24 часа после инфекции, в то время как уровень транскрипции был изменен только у 3 генов при инфицировании клеток вирусом *HTNV*. Отмечено, что ранняя транскрипционная активация интерферон-зависимых генов является фундаментальным отличием непатогенных хантавирусов, каковым является *PHV* от патогенных, таких как *HTNV* и *NYV*. Кроме того, инфекция вирусом *HTNV* характеризовалась активацией хемокинов, молекул адгезии и факторов регулирующих активацию комплемента, что не было характерно для клеток инфицированных вирусами *PHV* или *NYV* [19]. Группой исследователей С.Л. Клейна на крысиной модели хантавирусной инфекции продемонстрировали активацию интерферон-зависимых белков, хемокинов и цитокинов, подобно тому, что было описано при инфицировании клеток человека *in vitro*. Авторы показали, что у самцов экспрессия белков теплового шока (*hsp70*) была значительно выше по сравнению с самками. Эти данные позволили сделать предположение, что хантавирусная инфекция вызывает отличные реакции в мужском организме по сравнению с женским

и эти различия, возможно, находят отражение в более высокой заболеваемости мужчин по сравнению с женщинами [3, 15].

Важно отметить, что *иммунные комплексы* (ИК) обнаруживаются в сыворотке крови больных ГЛПС еще до выявления специфических антител [20]. Уровни ИК постепенно увеличиваются в течение фебрильной, олигурической и полиурической фаз ГЛПС. Концентрация ИК снижается в фазу реконвалесценции, хотя в некоторых случаях они могут сохраняться на высоком уровне в течение нескольких недель после выздоровления. Остаётся спорным вопрос относительно того, коррелируют ли уровни ИК в сыворотке крови с тяжестью клинических проявлений. Электронная микроскопия биопсийного материала почек, взятого через 3 дня после начала ГЛПС, выявила наличие *C3*-компонента комплемента и депозиты *IgM* по ходу базальных мембран капилляров почечных клубочков. В том же исследовании *C3*-компонент комплемента и депозиты *IgM* были продемонстрированы в интерстициальных тканях почек, взятых при аутопсии в поздние сроки заболевания (9–35 день после появления первых симптомов заболевания). Депозиты ИК на базальных мембранах капилляров наблюдались до 19-го дня болезни, тогда как депозиты в интерстициальных тканях и системе канальцев нефрона регистрировались и на 35-й день от начала заболевания. Морфологические отличительные признаки ИК-опосредованного повреждения тканей больных ГЛПС наиболее выражены в капиллярах мозгового слоя почек и проявляются в виде некроза и преимущественно нейтрофильного клеточного инфильтрата. Было высказано предположение, что некроз, ишемия и кровоизлияния в мозговом слое почек при ГЛПС вызваны воспалительно-клеточной инфильтрацией. Размер ИК отличается в зависимости от фазы заболевания в момент их формирования. Например, фракционный анализ ИК, собранных в фазу реконвалесценции, выявляет низкую молекулярную массу ИК. Однако анализ ИК, собранных на более ранних стадиях, обнаруживает фракции низкой и высокой молекулярной массы. Вариации в размерах ИК, вероятно, обусловлены количественным соотношением антиген/антитело в крови на момент формирования ИК. Например, на ранней стадии инфекции ИК формируются в присутствии больших количеств вируса в крови и относительно низких уровнях антиген-специфичных антител. Во время олигурической фазы и фазы реконвалесценции ИК формируются в условиях низкой концентрации вирусных антигенов в крови в сочетании с высокими уровнями вирус специфичных антител. Размер ИК оказывает влияние на эффективность их удаления из циркуляторного кровотока. Например, купферовские клетки эффективно удаляют из крови растворимые иммунные комплексы большого размера. Напротив, иммунные комплексы малого размера менее эффективно удаляются из крови купферовскими клетками и макрофагами селезенки. Поэтому мелкие ИК, формируемые на ранней стадии ГЛПС, могут циркулировать в крови дольше. Длительная циркуляция ИК может приводить к локальной активации комплемента, цитокинов и хемокинов, увеличению экспрессии молекул адгезии [1-3, 20-22].

Показано, что при ГЛПС задействованы классический и альтернативный пути активации комплемента. Тяжесть заболевания коррелирует со степенью активации комплемента. Увеличение сывороточных уровней активированного *C1*-компонента комплемента обнаруживается при ГЛПС на 5-6-й день заболевания. Кроме того, присутствие активированного *C1* в сыворотке крови совпадает по времени с проявлениями геморрагического синдрома, протеинурией и шоком. Снижение сывороточной концентрации *C3*-компонента комплемента на ранних стадиях ГЛПС коррелирует с длительными геморрагическими проявлениями и ДВС. Было показано, что в течение всех четырёх стадий ГЛПС отсутствуют различия в сывороточной концентрации *C4* компонента комплемента. Напротив, сывороточные концентрации активированных компонентов комплемента, например, *C3a*, *C4a* и *C5a*, существенно увеличиваются на ранних стадиях инфекции. Показано, что ИК, содержащие подклассы антител *IgG1* и *IgG3*, являются мощными активаторами классического пути активации комплемента. Однако, ИК содержащие *IgG1* и *IgG3*, плохо связываются с рецептором комплемента 1 который используется для транспорта удаления ИК из крови. Выраженная экспрессия этого рецептора обнаружена на эритроцитах, поэтому считается, что эти клетки играют важную роль в клиренсе ИК из крови. После адсорбции эритроцитами, ИК доставляются в печень и селезёнку, где они диссоциируются от эритроцитов и захватываются макрофагами или купферовскими клетками. Однако природа ИК сформировавшихся при ГЛПС и характеризующихся высоким содержанием *IgG1* и *IgG3*, может негативно сказываться на их клиренсе и способствовать длительной циркуляции в крови. А это, в свою очередь, может приводить к активации комплемента [4, 7, 16, 23].

Поэтому патологические изменения органов при ГЛПС не являются обусловленными вирус-индуцированным некрозом клеток. Наиболее вероятно, что клеточные изменения развиваются в результате косвенных механизмов, таких как иммунные реакции, ингибирующее или активирующее влияние цитокинов и хемокинов, ИК и активация комплемента [1-3, 5].

Имеются сведения, что патогенез ГЛПС связан с врожденным и приобретенным иммунным ответом, который играет огромную роль в эндотелиальной дисфункции и нарушении коагуляции крови. Характер патогенеза и противовирусная защита зависит от двух видов иммунитета как от клеточного, так и от гуморального. Роль клеточного иммунитета сводится к элиминации инфицированных клеток, что препятствует распространению вируса. Гуморальный иммунный ответ при ГЛПС характеризуются высоки-

ми уровнями антихантавирусных *IgM* появляющихся в сыворотке в начале заболевания. Сывороточные уровни *IgM* достигают своего максимума, как правило, на 7-11-й день после появления клинических симптомов. Антитела класса *IgM* направлены против всех трёх структурных белков хантавирусов, включая нуклеокапсидный белок и 2 гликопротеина. Уровни *IgM*, снижаются в фазу реконвалесценции заболевания, что обычно совпадает с повышением содержания анти-хантавирусных *IgG*. Необходимо иметь в виду, что *PUUV* инфекция, в некоторых случаях, характеризуется отсроченным *IgM* ответом. Следовательно, у этих пациентов отрицательный результат исследования на *IgM* исключает хантавирусную инфекцию только после 6-го дня заболевания [5, 9].

ГЛПС индуцирует ранний *IgG1*-ответ, который усиливается с прогрессированием заболевания. Наблюдалось преобладание антител к гликопротеинам *G1* и *G2* над вирус-специфичными антителами подкласса *IgG1* вырабатываемые против всех структурных белков, по сравнению с титром к *N*-белку. Уровни *IgG2* обычно не изменены при ГЛПС. Вирус-специфичные *IgG3* против *N* и *G1*-белков обычно выявляются в крови пациентов к моменту госпитализации. Они достигают пика во время фазы реконвалесценции и постепенно снижаются, причем угасание титра антител может происходить в течение десятилетий после перенесённой инфекции. Несмотря на активацию разных подклассов *IgG* антител у больных с ГЛПС, корреляция между тяжестью заболевания и уровнями подклассов *IgG* не была обнаружена [7, 13, 19].

Исследования показали, что разные изоформы антител класса *IgG* коррелируют с активацией определенных популяций *CD4+* Т-хелперов и формированием специфических лимфокиновых профилей. *CD4+* Т-хелперы способны индуцировать секрецию антиген-специфичными В-лимфоцитами либо *IgG1* (*TH2*-клетки) или *IgG2a* (*TH1*-клетки) изоформы *IgG*. Поэтому можно сделать вывод, что ранняя активация подклассов *IgG1* и *IgG3* при ГЛПС без существенных изменений уровней подклассов *IgG2* указывает на активацию иммунного ответа *TH2*-типа [19].

Имеется ряд данных, указывающих на то, что нейтрализующие *IgA* способны ингибировать репликацию вирусов путем связывания с вирусами находящимися внутри инфицированных клеток, таким образом нейтрализуя вирус внутриклеточно. Наибольшие уровни анти-*PUUV IgA* выявляются в сыворотке крови в острую фазу и ранний период фазы реконвалесценции и постепенно снижаются с прогрессированием заболевания. Таким образом, антитела класса *IgA*, подобно антителам класса *IgM*, являются маркерами ранней стадии инфекции [3, 13, 19].

Хантавирусные инфекции, в отличие от других вирусных заболеваний, таких как например, грипп, цитомегаловирусная инфекция и инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, характеризуются существенным повышением уровня сывороточных *IgE*. Высокие уровни общего и хантавирус-специфичного *IgE* обнаруживаются в сыворотке крови в острую фазу заболевания, после чего они постепенно снижаются. Было замечено, что у пациентов инфицированных *PUUV*, корреляции уровня вирус-специфичного *IgE* с тяжестью заболевания не обнаруживается, в отличие от других вирусных инфекциях [13].

В литературе детально описана высокая степень перекрестной реактивности хантавирусных антигенов, особенно внутри каждой из трёх групп вирусов, резервуарами которых являются грызуны подсемейства *Murinae* (*HTNV*, *SEOV* и *DOBV*), *Arvicolinae* (*PUUV*, *PHV*) и *Sigmodontinae* (*SNV* и *ANDV*-подобные вирус. Хотя перекрестная реактивность обнаруживается среди генетически близких хантавирусных серотипов, наличие реактивности между более отдаленными хантавирусами считается маловероятной. Следует отметить, что основным антигеном определяющим перекрестную реактивность является *N*-белок, тогда как *G1*- и *G2*-белки обладают меньшей перекрестной реактивностью. *N*-белок является превосходной антигенной мишенью для активации иммунного ответа, так как он способен активировать быстрый и сильный иммунный ответ на ранней стадии инфекции. Поэтому определение линейных эпитопных детерминант на этом белке может послужить основой для разработки методов диагностики и исследования патогенеза хантавирусной инфекции. *N*- и *C*-концы хантавирусного *N*-белка демонстрируют существенные различия в распределении антигенных детерминант, распознаваемых В-лимфоцитами. Большое количество исследований посвящено изучению изменений в популяционном составе лейкоцитов крови больных ГЛПС. Например, было показано, что количество циркулирующих моноцитов увеличивалось значительно у хантавирусных больных. Увеличение количества моноцитов коррелировало с тяжестью заболевания и было выше у больных с тяжелой формой болезни. Изменения в популяции лимфоцитов было в основном связано с увеличением числа *T* (*CD3*) лимфоцитов и *B* клеток (*CB190* и *9CB20*). Опять же, эти изменения были более выражены у пациентов с тяжелой формой заболевания в острой фазе. Популяционный анализ лимфоцитов выявил повышение количества ЦТЛ (*CD8*) в то время как количество *T*-хелперов (*CD4*) оставалось неизменным. Эти изменения приводили к снижению *CD4/CD8* соотношения ниже 1,0. Уровень *T*-хелперов и ЦТЛ изменялся в течение заболевания и соотношение *CD4/CD8* увеличивалось становясь выше 1.0 в олигурическую фазу болезни. Увеличение количества *CD8+* ЦТЛ описано в тканях больных с тяжелой формой ГЛПС. Так, например, Т-лимфоциты (главным образом *CD8+*) обнаруживаются в мононуклеарно-клеточных инфильтратах почек при остром течении ГЛПС [16-19].

Также отмечается ведущая роль цитокинов в патогенезе ГЛПС. Считается, что увеличение проницаемости сосудов у больных ГЛПС связано с цитокиновой активацией иммунного ответа. При этом, высказывается мнение, что цитокины совместно с активированными лейкоцитами нарушают целостность эндотелиального монослоя увеличивая проницаемость сосудистой стенки. Активация воспалительных цитокинов, например ФНО- $\alpha$  достигает максимального уровня к 3–5-му дню и остается повышенными в течение 7–10 дней. Кроме того, ФНО- $\alpha$  способен повышать проницаемость эндотелиального барьера, приводя к деполимеризации F-актин и таким образом формирует межклеточных промежутков. Среди других исследованных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$  и ГМ-КСФ) в крови госпитализированных пациентов с ГЛПС были повышены только концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10. Эти данные подтверждают факт регуляторного влияния ИЛ-6 и ИЛ-10 на ФНО- $\alpha$ . Например, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 образуют авторегуляторную петлю, в которой ФНО- $\alpha$  индуцирует продукцию ИЛ-10, в то время как ИЛ-10 выступает ингибитором продукции ФНО- $\alpha$ . ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 имеют много схожего в физиологических процессах запускаемых при повышении продукции этих цитокинов; известно, что эти цитокины имеют синергичный эффект. Равным образом, было обнаружено, что повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке больных ГЛПС коррелирует с вероятностью смертельного исхода. Увеличение продукции ИЛ-10 зачастую происходит одновременно с повышением сывороточной концентрации ФНО- $\alpha$ . Поэтому было высказано предположение, что ГЛПС характеризуется одновременной активацией *ТН1* и *ТН2* типов иммунного ответа. Однако активация *ТН1* иммунитета коррелирует с тяжестью заболевания. *ТН1* тип иммунного ответа характеризуется повышенной сывороточной концентрацией цитокинов ИФН- $\gamma$  и ИЛ-12 которые способствуют активации ЦТЛ [5, 15].

А.А. Байгильдина в работе: «Особенности метаболизма и структурно-функционального состояния эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом» впервые продемонстрировала биохимическую картину сдвигов метаболизма сосудистой интимы при ГЛПС. Автор показала патогенетическую значимость веществ эндотелиального происхождения – оксида азота (*NO*), эндотелина-1 (*ЭТ-1*), ангиотензина II (*АТ II*), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (*ФНО $\alpha$* ), интерлейкина (*ИЛ*)-1 $\beta$  – в общей системе метаболической перестройки интимы сосудов при ГЛПС различной степени тяжести. Выявлено коррелирующее со степенью тяжести ГЛПС снижение уровня *ЭТ-1*, увеличение концентрации стабильных метаболитов *NO*, повышение активности ангиотензинпревращающего фермента (*АПФ*). Установлена ведущая патогенетическая роль *АПФ* в поддержании системного тонуса сосудов у больных ГЛПС различной степени тяжести. На основании исследования концентрации молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (*VCAM-1*) в крови больных ГЛПС в зависимости от периода и тяжести течения болезни. Изучение характера ассоциации между уровнями этой адгезивной молекулы и регуляторов ее синтеза установило, что при среднетяжелой и тяжелой неосложненной формах болезни происходит провоспалительная перестройка метаболической активности сосудистой интимы, сохраняющаяся вплоть до периода клинического выздоровления и выявлена низкая активность этого процесса при тяжелом осложненном течении заболевания. Дано биохимическое обоснование слабовыраженной инфильтрации макрофагами периваскулярного пространства при тяжелом осложненном течении ГЛПС, как результата снижения продукции эндотелиальными клетками (*ЭК*) молекул *VCAM-1* в период разгара болезни. Выявлено коррелирующее со степенью тяжести ГЛПС снижение концентрации *VE*-кадгерина (*vascular endothelial cadherin*, кадгерин сосудистого эндотелия) от начального периода болезни к периоду восстановления диуреза, наиболее выраженное при тяжелом ее течении. Показано сохранение при всех формах тяжести ГЛПС баланса в продукции кадгерина и *VCAM-1* в системе обеспечения трансэндотелиальной миграции моноцитов. Охарактеризована роль сосудистого эндотелиального фактора роста (*СЭФР*) и *VCAM-1* в торможении продукции *VE*-кадгерина в динамике заболевания различной степени тяжести. Показано, что низкая активность фибринолитических процессов в динамике ГЛПС различной степени тяжести обусловлена торможением продукции тканевого активатора плазминогена (*ТАП*) и ингибитора активаторов плазминогена 1 типа (*ИАП-1*) вследствие снятия активирующего воздействия на их продукцию индукторов синтеза – *ФНО $\alpha$*  и *ИЛ-1 $\beta$* . На основе определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток (*ЦЭК*) в периферической крови больных ГЛПС установлена прямая зависимость между тяжестью течения болезни и степенью выраженности деэндотелизации сосудов. Выявлено, что одной из причин слущивания *ЭК* является уменьшение степени связности между ними и подлежащими слоями вследствие снижения продукции *VE*-кадгерина. Показана низкая активность процессов репаративного ангиогенеза на всем протяжении болезни как результата отсутствия стимулирующего влияния на синтез *СЭФР* со стороны проангиогенных эффекторов и торможения его продукции комплексом антиангиогенных факторов [2, 3, 6, 15, 17].

Впервые у больных ГЛПС проведен анализ полиморфных локусов генов сосудистой системы – локусов *rs5370* гена *ЭТ-1* (*ET 1\*G5665T*), *rs5186* гена рецептора *АТ II* типа 1 (*ATRII\*A1166C*), *rs1799768* гена *ИАП-1* (*PAI- 1\*4G(-675)5G*) и *rs1049970* гена *VE*-кадгерина (*VE-cadherin\*Т1706С*) и изучена ассоциация вариантов генетического полиморфизма с тяжестью течения ГЛПС. Выявлена ассоциация носительства минорного генотипа *\*Т/\*Т* (миссенс-мутации *с.1550Т>С*) гена *VE*-кадгерина с риском

развития заболевания в тяжелой форме. Показана патогенетическая связь между степенью выраженности эндотелизации сосудов, генетической детерминированной склонностью к усиленной десквамации ЭК и депрессией продукции компонентов системы фибринолиза в развитии *синдрома диссеминированного свертывания крови* (ДВС-синдрома) при тяжелом течении ГЛПС [3, 23].

**Выводы.** Проводя обзор научной литературы по актуальным вопросам патогенеза ГЛПС можно отметить следующее:

1. Патогенез геморрагической лихорадки с почечным синдромом представляет огромные трудности и до сих пор существуют преграды, не дающие возможность объяснить заболевание в одном факторе.
2. На данный момент исследования показывают, что дать объяснение развития геморрагической лихорадки с почечным синдромом представляется возможность только благодаря изучению косвенных механизмов, таких как особенность вирусного и иммунного фактора, генетическая детерминированная склонность эндотелия хозяина к усиленной десквамации под действием хантавируса.
3. Предполагается, что инфицирование эндотелиальных клеток играет одну из главных ролей в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом.
4. Исследователи также попытались дать объяснения, изменений метаболического статуса эндотелиоцитов во время геморрагической лихорадки с почечным синдромом, заключающихся в сдвиге продукции соединений – таких как снижение уровня эндотелина-1, увеличение концентрации *NO*, повышение активности АПФ, высокая активность плазматического ренина, увеличение концентрации *VCAM-1*, повышение продукции индукторов (интерлейкины-1 $\beta$  и -4, ФНО $\alpha$ , ангиотензин II), способствующие реализации вазомоторной, адгезивной, гемостатической и ангиогенной функции сосудистой интимы, определяющие в свою очередь тяжесть клинического течения заболевания.
5. Несмотря на попытки дать полное объяснение развития механизмов геморрагической лихорадки с почечным синдромом, на сегодняшний день остаются очень много открытых вопросов, связанных с патогенезом, которые в свою очередь, выливаются в отсутствие этиотропного лечения, тяжелое осложнение заболевания и длительной потери трудоспособности пациентов.

#### Литература

1. Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Старикова Э.А., Фрейдлин И.С. Цитокиновый контроль ангиогенеза // Медицинская иммунология. 2003. Т. 6, №5/6. С. 493–506.
2. Байгильдина А.А. Вазомодулирующая функция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93, № 3. С. 421–422.
3. 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.
4. Валишин Д.А., Рабинович В.И., Мурзабаева Р.Т. Иммунологические и патоморфологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всероссийской научно-практической конференции. Уфа: изд. отдел филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО Микроген», 2006. С. 58–64.
5. Валишин Д.А., Венгеров Ю.Я. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 835–843.
6. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза // Российский кардиологический журнал. 2010. №2. С. 84–92.
7. Галиева А.Т., Кулагина И.Г. Оксид азота в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Биохимия: от исследования молекулярных механизмов до внедрения в клиническую практику: материалы межрегиональной конференции биохимиков Урала, Западной Сибири и Поволжья / Под ред. Твердохлиба В.П. Оренбург: ИПК «Южный Урал», 2003. С. 424–428.
8. Дмитриев А.С., Абдулова Г.Р., Валишин Д.А. Динамика концентрации растворимого тромбомодулина у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010. №16. С. 118–122.
9. Евсеев А.Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Пато- и морфогенез, макро- и микроскопическое исследование. Хабаровск: Омега-Пресс, 2010. С. 293.
10. Полищук М.В., Данилина Л.Н., Болдырева В.В., Здольник Т.Д. Характеристика заболеваемости населения Тульской области природно-очаговыми инфекционными болезнями // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. вып. 4. С. 41–44.
11. 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.

12. Aird W.C. Endothelium as an organ system // *Crit. Care Med.* 2004. Vol. 32 (Suppl 5). P. 271–279.
13. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium. I. Structure, function, and mechanisms // *Circ. Res.* 2007. Vol. 100(2). P. 158–173.
14. Aird W.C. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis // *Crit. Care Med.* 2001. Vol. 29 (Suppl 7). P. 28–34.
15. Akaike T., Maeda H. Nitric oxide and virus infection // *Immunology.* 2000. Vol. 101(3). P. 300–308.
16. Akhmatova N.K., Yusupova R.S., Khaiboullina S.F., Sibiryak S.V. Lymphocyte apoptosis during hemorrhagic fever with renal syndrome // *Rus. J. Immunol.* 2003. Vol. 8(3). P. 37–46.
17. Bakir M., Bakir S., Sari I. Evaluation of the relationship between serum levels of VEGF and sVEGFR1 with mortality and prognosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever // *J. Med. Virol.* 2013. Vol. 85(10). P. 1794–1801.
18. Basu A., Chaturvedi U.C. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2008. Vol. 53(3). P. 287–299.
19. Chen R.F., Wang L., Cheng J.T. Combination of CTLA-4 and TGFbeta1 gene polymorphisms associated with dengue hemorrhagic fever and virus load in a dengue-2 outbreak // *Clin. Immunol.* 2009. Vol. 131(3). P. 404–409.
20. Gavrilovskaia I.N., Brown E.J., Ginsberg M.H., Mackow E.R. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta integrins // *J Virol.* 1999. Vol.73, №5. P. 3951–3959.
21. Gavrilovskaya I.N., Gorbunova E.E., Mackow E.R. Pathogenic Hantaviruses direct the adherence of quiescent platelets to infected endothelial cell // *J. Virol.* 2010. Vol. 84. P. 4832–4839.
22. Gavrilovskaya I. N., Gorbunova E. E., Mackow N.A., Mackow E.R.. Hantaviruses direct endothelial cell permeability by sensitizing cells to the vascular permeability factor VEGF, while angiopoietin 1 and sphingosine 1- phosphate inhibit hantavirus-directed permeability // *J. Virol.* 2008. Vol. 82, P. 5797–5806.
23. Jiang H., Du H., Wang L.M., Wang P.Z., Bai X.F. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2016. Vol. 6 (1). P. 1–11

#### References

1. Amchislavskiy EI, Sokolov DI, Starikova EA, Freydlin I.S. Tsitokinovyy kontrol' an-giogeneza [Cytokine control EN-giogeneza]. *Meditsinskaya immunologiya.* 2003;6(5/6):493-506. Russian.
2. Baygil'dina AA. Vazomoduliruyushchaya funktsiya endoteliya pri gemorragicheskoy likhoradke s pochechnym sindromom [Vasomotorная endothelial function in hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012;93(3):421-2. Russian.
3. Vagapova VS, Baygil'dina AA. Strukturno-metabolicheskie izmeneniya endoteliya pri oslozhnennom techenii gemorragicheskoy likhoradke s pochechnym sindromom. [Structural and metabolic changes in the endothelium in a complicated course of hemorrhagic fever with renal syndrome] *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012;7(4):62-4. Russian.
4. Valishin DA, Rabinovich VI, Murzabaeva RT. Immunologicheskie i patomorfologicheskie aspekty patogeneza gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom [the Immunological and pathological aspects of pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. Hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom: istoriya izucheniya i sovremennoe sostoyanie epidemiologii, patogeneza, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii.* Ufa: izd. otdel filiala «Immunopreparat» FGUP «NPO Mikrogen»; 2006. Russian.
5. Valishin DA, Vengerov YY. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom // *Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo [Hemorrhagic fever with renal syndrome].* Pod red. Yushchuka ND, Vengerova YY. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Russian.
6. Vorob'eva EN, Shumakher GI, Khoreva MA, Osipova IV. Disfunktsiya endoteliya – klyuchevoe zveno v patogeneze ateroskleroza [endothelial Dysfunction – a key factor in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2010;2:84-92. Russian.
7. Galieva AT, Kulagina IG. Oksid azota v patogeneze gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom. [nitric Oxide in the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome] *Biokhimiya: ot issledovaniya molekulyarnykh mekhanizmov do vnedreniya v klinicheskuyu praktiku: materialy mezhhregional'noy konferentsii biokhimikov Urala, Zapadnoy Sibiri i Povolzh'ya.* Pod red. Tverdokhliba VP. Orenburg: IPK «Yuzhnyy Ural»; 2003. Russian.
8. Dmitriev AS, Abdulova GR, Valishin DA. Dinamika kontsentratsii rastvorimogo trombomodulina u bol'nykh gemorragicheskoy likhoradkoy s pochechnym sindromom [the Dynamics of concentration of soluble thrombomodulin in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii.* 2010;16:118-22. Russian.

9. Evseev AN. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom. Pato- i morfogenez, makro- i mikroskopicheskoe issledovanie [Hemorrhagic fever with renal syndrome]. Khabarovsk: Omega-Press; 2010. Russian.
10. Polishchuk MV, Danilina LN, Boldyreva VV, Zdol'nik TD. Kharakteristika zaboлеваemosti nasele-niya Tul'skoy oblasti prirodno-ochagovymi infektsionnymi boleznyami [Characteristics of the incidence of natu-ral focal infectious diseases in the population of the Tula region]. Problemy osobo opasnykh infektsiy. 2015;4:41-4. Russian.
11. Pavelkina VF, Uskova YG. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom: kliniko-patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty [Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical-pathogenetic and therapeutic aspects]. Vestnik Mordovskogo Universiteta. 2017;27(3):315-29. Russian.
12. Aird WC. Endothelium as an organ system. Crit. Care Med. 2004;32 (5):271-9.
13. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium. I. Structure, function, and mechanisms. Circ. Res. 2007;100(2):158-73.
14. Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. Crit. Care Med. 2001;29 (7):28-34.
15. Akaike T, Maeda H. Nitric oxide and virus infection. Immunology. 2000;101(3):300-8.
16. Akhmatova NK, Yusupova RS, Khaiboullina SF, Sibiryak SV. Lymphocyte apoptosis during hemorr-hagic fever with renal syndrome. Rus. J. Immunol. 2003;8(3):37-46.
17. Bakir M, Bakir S, Sari I. Evaluation of the relationship between serum levels of VEGF and sVEGFR1 with mortality and prognosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. J. Med. Virol. 2013;85(10):1794-801.
18. Basu A, Chaturvedi UC. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2008;53(3):287-99.
19. Chen RF, Wang L, Cheng JT. Combination of CTLA-4 and TGFbeta1 gene polymorphisms asso-ciated with dengue hemorrhagic fever and virus load in a dengue-2 outbreak. Clin. Immunol. 2009;131(3):404-9.
20. Gavrilovskaia IN, Brown EJ, Ginsberg MH, Mackow ER. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta integrins. J Virol. 1999;73(5):3951-9.
21. Gavrilovskaya IN, Gorbunova EE, Mackow ER. Pathogenic Hantaviruses direct the adherence of quiescent platelets to infected endothelial cell. J. Virol. 2010;84:4832-9.
22. Gavrilovskaya IN, Gorbunova EE, Mackow NA, Mackow ER.. Hantaviruses direct endothelial cell permeability by sensitizing cells to the vascular permeability factor VEGF, while angiopoietin 1 and sphingosine 1- phosphate inhibit hantavirus-directed permeability. J. Virol. 2008;82:5797-806.
23. Jiang H, Du H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogene-sis and Clinical Picture. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2016;6 (1):1-11

---

**Библиографическая ссылка:**

Нехаев С.Г., Мельник Л.В. Актуальные аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом (обзор литера-туры) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 7-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-4.pdf> (дата обращения: 13.02.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15980.