

УДК 616-022.7:578]:616-005.1:616.6

Гудзенко О.А.¹, Шестакова И.В.¹, Гайнудинова Т.Э.², Береславская Е.М.²

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

² Александровская больница, Киев, Украина

Gudzenko O.¹, Shestakova I.¹, Gaynudinova T.², Bereslavskaya Y.²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Alexandrovskaya Hospital, Kyiv, Ukraine

Случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом у жителя Киева: особенности дифференциальной диагностики

The case of hemorrhagic fever with renal syndrome in a resident of Kyiv: features of differential diagnostics

Резюме

Описан клинический случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), вызванный хантавирусом Puumala, у жителя Киева. Болезнь протекала в средней степени тяжести и характеризовалась острым началом, фебрильной лихорадкой в течение 7 дней, лабораторно-инструментальными признаками умеренного нефрита на 2-й неделе болезни, без развития тяжелой почечной недостаточности, глазной симптоматикой (нечеткость зрения, снижение остроты зрения, преимущественно слева), отсутствием геморрагического синдрома, быстрой регрессией патологических признаков. Представлены результаты лабораторного и инструментального обследования пациента в динамике, результаты серологической верификации диагноза.

Ключевые слова: хантавирусная инфекция, хантавирус Puumala, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Abstract

The case of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), caused by Hantavirus Puumala, is described in the article. The severity of disease was moderate. It was characterized by acute onset, febrile fever within 7 days, laboratory and instrumental signs of mild nephritis at the 2nd week of disease without development of severe renal failure, ocular symptoms (blurred vision, reduced visual acuity, mostly on the left), the lack of hemorrhagic syndrome, rapid regression of pathological symptoms. There are presented the results of laboratory and instrumental examination of the patient in dynamics, the results of serological verification of the diagnosis

Keywords: hantavirus infection, hantavirus Puumala, hemorrhagic fever with renal syndrome.

■ ВВЕДЕНИЕ

Заболевание, известное сегодня как геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), было описано еще в начале прошлого века русскими исследователями. Возбудитель был впервые выделен сравнительно недавно – в 1976 г. корейским ученым Х. Ли, который дал открытому им вирусу имя реки на Корейском полуострове – Хантаан [1]. Согласно современной номенклатуре род *Hantavirus* относится к семейству *Bunyaviridae* и включает более 20 видов вирусов. Наибольшее клиническое значение имеют хантавирусы: *Hantaan*, *Dobrava*, *Puumala* и *Sin Nombre* [9]. Хантавирусная инфекция – группа широко распространенных зоонозов, резервуаром которых являются преимущественно мышевидные грызуны семейства *Muridae*. В отличие от других вирусов семейства *Bunyaviridae* хантавирусы не передаются трансмиссивным механизмом передачи. Заражение человека осуществляется аэрогенным путем: при вдыхании пыли, содержащей экскременты инфицированных грызунов; реже алиментарным путем – при употреблении контаминированных выделениями грызунов воды или пищевых продуктов, при контакте слизистых оболочек или поврежденной кожи с инфицированной средой или тканями животных [4]. Заболевание распространено повсеместно. У человека хантавирусная болезнь может протекать в виде 2 основных клинических форм: ГЛПС и хантавирусного кардиопульмонального синдрома, которые регистрируются по всему миру и в совокупности, по разным информационным источникам, составляют от 100 000 до 200 000 случаев в год [4, 5]. При чем ГЛПС преимущественно распространена в Восточном полушарии, включая Европейский регион, страны Азии, Ближнего Востока. Кардиопульмональный хантавирусный синдром встречается на Американском континенте. Болезнь может протекать в тяжелой форме. Летальность при ГЛПС составляет 10–15%, при кардиопульмональном синдроме – от 30 до 50% [7].

В Украине регистрируется ГЛПС в виде спорадических случаев, но, несомненно, реальная заболеваемость значительно выше и не учитывается официальной статистикой в связи с отсутствием тест-систем для верификации диагноза. В Украине распространен хантавирус *Puumala*, резервуаром служит рыжая европейская полевка. Заболевание протекает в виде ГЛПС с преимущественно доброкачественным течением [1].

Патогенез ГЛПС является сложным и до конца не изучен. Тем не менее, как полагают, включает вирусиндуцированный гипертрофический иммунный ответ. Так, недавно полученные данные свидетельствуют о том, что хантавирусная инфекция подавляет накопление тромбоспондина-1 (TNBS1) во внеклеточном матриксе. TNBS1 – белок, который играет предполагаемую роль в регуляции гомеостаза. Гиперчувствительность к воспалительным раздражителям также связывают с дефектами в гене TNBS1. Кроме того, это подавление зависит от репликации вируса, что предполагает прямой механизм действия. Доказано, что патогенные штаммы *Andes* и *Hantaan* ингибируют экспрессию TNBS1, в то время как непатогенный штамм *Prospect Hill* проявил небольшое торможение. Эти наблюдения указывают на то, что нарушение регуляции TNBS1 может вносить свой вклад в патогенез ГЛПС [2, 3, 6, 8].

Клинические проявления ГЛПС варьируют от доброкачественных нетяжелых форм до фатальных, сопряженных с высокой летальностью.

Инкубационный период составляет от 7 до 45 дней. Клинические признаки характеризуются классической триадой: лихорадка, геморрагический синдром, острая почечная недостаточность. При типичном течении выделяют определенные стадии болезни:

- 1) Начальная (продолжается 1–3 дня), характеризуется острым началом, лихорадкой до 38–40°C, ознобом, интоксикационным синдромом. Могут наблюдаться гиперемия слизистой глотки и конъюнктив, нарушения зрения в виде снижения его остроты, расплывчатости изображения.
- 2) Гипотензивная (длится от нескольких часов до 2 дней, может отсутствовать), характеризуется тромбоцитопенией, тахикардией, гипотензией.
- 3) Олигурическая (4–5-й день болезни, в тяжелых случаях – со 2-го дня болезни), характеризуется болью в пояснице, развитием ОПН, геморрагическим синдромом.
- 4) Полиурическая (с 9–13-го дня болезни).
- 5) Реконвалесценция (с 20–26-го дня болезни) может продолжаться несколько месяцев. Концентрационная функция почек может восстанавливаться в течение нескольких лет.

Описание случая

Пациент Л., 39 лет, доставлен в инфекционное отделение Александровской клинической больницы Киева бригадой скорой помощи 30.05.16 на 3-й день болезни с жалобами на общую слабость, ломоту в теле, першение в горле, повышение температуры до 40°C.

Заболел остро 28.05.16, когда появились общее недомогание, слабость, ломота в теле. Температуру в первый день болезни не измерял. 29.05 температура с ознобом повысилась до 40°C, в связи с чем была вызвана бригада скорой помощи. Пациенту парентерально были введены жаропонижающие препараты, названий которых пациент не помнит. В связи с отсутствием эффекта на антипиретики через несколько часов пациент повторно вызвал КСМП и был госпитализирован в инфекционное отделение.

Эпидемиологический анамнез: с 05.05.16 по 15.05.16 пациент отдыхал в Египте, а с 25.05.16 по 26.05.16 – в Волынской области Украины (Шацкие озера).

При осмотре на момент поступления: состояние пациента средней степени тяжести. Температура 39,7°C. Сознание ясное. Достаточно активен. Менингеальных знаков, очаговой неврологической симптоматики нет. Телосложение нормостеническое. Кожа цвета загара, сыпи нет. Небные дужки, задняя стенка глотки умеренно гиперемированы. Язык влажный, слегка обложен. Миндалины не увеличены, налетов, энантем на слизистой ротоглотки нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца удовлетворительной звучности. ЧСС 112/мин, пульс частый, 112/мин, АД 140/80 мм рт. ст. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 18/мин. Перкуторно определяется ясный легочной звук над всей поверхностью легких. Живот мягкий, безболезненный, участвует в дыхании, не вздут, симптомов раздражения брюшины нет. Отделы толстой кишки – без особенностей. Печень пальпаторно не увеличена, край эластичный. Селезенка не пальпируется.

Стула 2 дня не было. Мочеиспускание безболезненное, моча обычного цвета. Диурез около 1200 мл в сут.

Диагноз при поступлении: Острое респираторное заболевание?

Во время пребывания в стационаре у пациента отмечалась лихорадка ремиттирующего типа (под влиянием антипиретиков) до 39–40°C, с 04.06.16 температура снизилась до субфебрильной и сохранялась еще 3 дня. С 07.08.16 температура нормализовалась, что сопровождалось полным восстановлением самочувствия. Синдром общей интоксикации соответствовал высоте лихорадки, однако не был выраженным даже при температуре 39°C и выше: отсутствовали адинамия, сильные головные боли, головокружение, рвота. Таким образом, с учетом длительности периода болезни, продолжительность лихорадки составила 10 дней, 7 из которых она была фебрильной. В первые дни болезни отмечалась задержка стула не дольше 2 дней. Другие патологические признаки со стороны дигестивной, а также респираторной систем в течение периода госпитализации отсутствовали.

Принимая во внимание лихорадку, увеличение печени по данным УЗИ, задержку стула, показатели гемограммы в дебюте болезни (нормоцитоз, анэозинофилия, тромбоцитопения), эпидемиологический анамнез – с первого дня госпитализации проводилась дифференциальная диагностика с брюшным тифом, малярией. На 5-й день болезни появились жалобы на снижение остроты зрения и ощущение инородного тела в левом глазу, которые сохранялись в течение недели и были расценены окулистом как явления конъюнктивита.

Диурез оставался нормальным в течение всего периода госпитализации, отсутствовали жалобы на боль в пояснице, дизурические признаки. При этом на протяжении всего периода госпитализации отмечалась незначительная протеинурия (даже после нормализации температуры). УЗИ при поступлении не выявило увеличения почек. Спустя 7 дней при повторном обследовании обе почки увеличены в размерах. В этот же период отмечается повышение уровня креатинина в сыворотке крови до 163 мкмоль/л, что позволило нефрологу по совокупности лабораторных и инструментальных данных поставить диагноз острого тубуло-интерстициального нефрита, фаза восстановления. Принимая во внимание острое начало болезни, длительность лихорадки, наличие нефрита, преходящие нарушения зрения, эпидемиологические предпосылки, с целью исключения геморрагической лихорадки с почечным синдромом пациенту было назначено дополнительное серологическое обследование на антитела к хантавирусам.

К моменту выписки температура стойко нормализовалась. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 13-й день от начала болезни. Ретроспективно получены положительные результаты серологического обследования, что позволило ретроспективно верифицировать заключительный диагноз: Хантавирусная инфекция: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, течение средней степени тяжести.

Результаты обследования. В общем анализе мочи в течение всего периода госпитализации отмечались следы белка при нормальных прочих показателях. Основные гематологические и биохимические показатели приведены в табл. 1, 2.

Таблица 1
Общий анализ крови в динамике

Дата	Эр	Hb	Тр	Лейк	Лейкоцитарная формула					СОЭ
					Пал	Сегм	Эоз	Лимф	Мон	
30.05	5,11	153	256	6,3	21	54	0	15	10	7
02.06	4,9	149	134	10,2	14	44	2	30	10	6
06.06	4,3	128	274	10,3	7	37	4	44	8	31

Таблица 2
Биохимические показатели крови в динамике

Дата	АлТ	АсТ	Билирубин (общий)	Глюкоза	Креатинин	Мочевина
30.05	30,3	46,0	4,96	6,41	123,26	4,4
02.06					102,21	5,5
06.06	29,0	28,5			163,84	7,0

Электролиты крови 07.06.16 – в пределах нормы. СРБ 02.06.16 – 192, ревматоидный фактор не повышен. Коагулограмма 02.06.16: фибрин – 22,0 мг, фибриноген – 5,5 г/л, активированное время рекальцификации – 58 с, протромбиновое время – 95% бета-нафтоловый тест (+), этаноловый тест (-). Анализ крови на малярию (мазки, толстая капля) дважды негативный. Гемокультура, копроуринокультура негативны.

УЗИ ОБП и почек от 31.05.16 – увеличение печени (толщина правой доли 150 мм, левой – 80 мм), эхогенность средняя, звукопроводимость не снижена, структура паренхимы однородная. Желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка – без особенностей. Почки не увеличены, в полостной системе обеих почек – единичные мелкие гиперэхогенные включения. При повторном УЗИ селезенки и почек 07.06.16 селезенка прежних размеров, не увеличена, отмечается умеренное увеличение обеих почек (правая – 130x51 мм, левая – 130x54 мм), паренхима не истончена, полостная система не расширена, определяются микролиты обеих почек.

Рентгенография ОГК от 31.05.16 – легкие и сердце в норме.

Рентгенография ППН от 31.05.16 – пневматизация удовлетворительная, небольшие старые наслоения слизистой в гайморовых пазухах.

ЭКГ от 31.05.16 – ЧСС 69. Ритм синусовый, регулярный. Нормальное положение ЭОС. Преобладание потенциалов левого желудочка.

ЭхоКГ от 03.06.16 – ПМК с минимальной регургитацией. ПЛТК с регургитацией до 1 ст. ЛГ 1 ст.

КТ ОГП от 06.06.16 – очаговые изменения в легких с обеих сторон, наиболее вероятно, обусловлены пневмофиброзом, рекомендовано обследование в динамике через 3 мес.

Пациент был консультирован офтальмологом, заключение: вялотекущий конъюнктивит, больше – слева. 09.06.16 осмотрен нефрологом, заключение: острый тубуло-интерстициальный нефрит, фаза восстановления.

Ретроспективно, после выписки пациента из стационара, были получены результаты обследования сыворотки крови на наличие антител

класса IgM и IgG (качественное определение) к хантавирусам методом иммуноблота с использованием тест-системы «recomLine HantaPlus Ig G» и «recomLine HantaPlus Ig M» производства Mikrogen Diagnostik (Германия) от 09.06.16 – выявлены IgM и IgG к Hantavirus, serotype – Puumala.

Лечение. Со 2-го дня госпитализации в течение 9 сут. пациент принимал цефтриаксон 1 г дважды в день внутримышечно и внутривенно, а также ципрофлоксацин 500 мг дважды в день внутрь с учетом проведения дифференциальной диагностики с брюшным тифом. Принимал также инфузионную терапию с целью детоксикации (калия хлорид+кальция хлорид+магния хлорид+натрия лактат+натрия хлорид+сорбитол, калия хлорид+кальция хлорид+натрия хлорид, 5%-й раствор глюкозы), на высоте лихорадки – антипиретики (парацетамол внутрь, диклофенак внутримышечно, парацетамол внутривенно).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ГЛПС у пациента протекала в средней степени тяжести, что соответствует литературным данным об особенностях заболевания, вызванного вирусом Puumala. Пребывание на Шацких озерах с учетом известного минимального инкубационного периода – 7 дней – не явилось причиной болезни. Возможно, пациент заразился во время отдыха в Египте, но с наибольшей вероятностью (с учетом известной распространенности данного вида вируса) – в пределах Украины, хотя информации о явных ситуациях контакта с грызунами или продуктами их жизнедеятельности в анамнезе нет. Заболевание возникло в период, типичный для сезонного подъема заболеваемости, описанного в литературе.

Болезнь характеризовалась острым началом, фебрильной лихорадкой в течение недели, лабораторно-инструментальными признаками нетяжелого нефрита на 2-й неделе болезни, глазной симптоматикой (нечеткость зрения, снижение остроты зрения преимущественно слева), отсутствием геморрагического синдрома, быстрой регрессией патологических симптомов. Особенностью данного случая является несоответствие между выраженностью и длительностью лихорадки, интенсивностью интоксикационного синдрома, с одной стороны, и минимальными проявлениями нефрита (отсутствие олигурии, значимой протеинурии, умеренное повышение уровня креатинина крови), а также отсутствием геморрагического синдрома с другой. Среди лабораторных показателей обращают на себя внимание нормоцитоз с палочкоядерным сдвигом лейкоцитов, анэозинофилия в первые дни болезни, развитие умеренной тромбоцитопении, умеренного лейкоцитоза со сдвигом формулы вправо, постепенным нарастанием СОЭ с конца 1-й и на 2-й неделе болезни. Значимых изменений в коагулограмме, существенного снижения уровня тромбоцитов не отмечалось, что клинически соответствовало отсутствию геморрагического синдрома.

Особенностью случая явилось некоторое увеличение печени по результатам УЗИ и эпизод незначительного повышения АсАТ (до 46 МЕ/мл) однократно на 3-й день болезни, что затруднило дифференциальную диагностику в первые дни госпитализации. Возможно, сыграло роль фоновое состояние печени, которое требует дальнейшего наблюдения и верификации.

■ ВЫВОДЫ

1. ГЛПС, вызванная вирусом Puumala, встречается в Украине.
2. В дифференциальной диагностике ГЛПС важно учитывать весенне-летнюю сезонность, острое начало, лихорадку, ухудшение остроты зрения, развитие нефрита.
3. Отсутствие геморрагического синдрома, выраженной почечной недостаточности не исключают диагноз ГЛПС.
4. Особенности гемограммы были нормоцитоз со сдвигом влево, анэозинофилия в первые дни болезни; умеренный лейкоцитоз, тромбоцитопения и постепенное ускорение СОЭ с 6-го дня болезни.
5. Доступность своевременной специфической диагностики является решающим фактором в постановке заключительного диагноза ГЛПС.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Golubovs'ka O. (ed) (2012) *Infekcijni hvorobi* [Infection Diseases]. Київ: VSV Medicina, pp. 563–569.
2. Bondu Virginie, Ron Schrader, Mary Ann Gawinowicz, Paul McGuire, Daniel A. Lawrence, Brian Hjelle and Tione Buranda (2015) Elevated Cytokines, Thrombin and PAI-1 in Severe HCPS Patients Due to Sin Nombre Virus. *Viruses*, vol. 7, pp. 559–589. doi:10.3390/v702/0559.
3. (2016) Hantavirus Infection Suppresses Thrombospondin-1 Expression in Cultured Endothelial Cells in a Strain-Specific Manner. *Frontiers in Microbiology*. doi:10.3389/fmicb.2016.01077.
4. Hjelle B. (2014) Epidemiology and diagnosis of hantavirus infections. In UpToDate; Rose, B.D., Ed.; Wolters Kluwer: Wellesley, MA, USA.
5. Jonsson C.B., Figueiredo L.T.M., Vapalahti O. (2010) A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 23, pp. 412–441.
6. Keller T.T., Mairuhu A.T., de Kruif M.D., Klein S.K., Gerdes V.E., ten Cate H., Brandjes D.P., Levi M., van Gorp E.C. (2003) Infections and endothelial cells. *Cardiovasc. Res.*, vol. 60, pp. 40–48.
7. Krautkramer E., Zeier M. (2008) Hantavirus causing hemorrhagic fever with renal syndrome enters from the apical surface and requires decay-accelerating factor (DAF/CD55). *J. Virol.*
8. Paessler S., Walker D.H. (2013) Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers. *Ann. Rev. Pathol.*, vol. 8, pp. 411–440.
9. Vaheri A., Strandin T., Hepojoki J., Sironen T., Henttonen H., Makela S., Mustonen J. (2013) Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 11, pp. 539–550.

Поступила / Received: 08.09.2016
Контакты / Contacts: suinf@mail.ru