

Голубовская О.А.¹, Шкурба А.В.¹, Анастасий И.А.¹, Глей А.И.¹, Артемов А.Е.², Мусаева Н.Я.²

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

² Горьковская клиническая больница № 9, Киев, Украина

Golubovskaya O.A.¹, Shkurba A.V.¹, Anastasiy I.A.¹, Gley A.I.¹, Artemov A.E.², Musaeva N.Y.²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² City Clinical Hospital No. 9, Kyiv, Ukraine

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: случай тяжелого течения

Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Severe Case

Резюме

Рассмотрены современные положения проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом, ее эпидемиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики, лечения. Обсуждены особенности патологического процесса, вызванного разными вирусами комплекса возбудителей этой болезни. Представлен клинический случай.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, Bunyaviridae, хантавирусы, вирус Puumala, острая почечная недостаточность, ДВС-синдром.

Abstract

The current situation of the problem of hemorrhagic fever with renal syndrome, its epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment presented. The features of the pathological process caused by different viruses of the complex of pathogens of this disease discussed. A clinical case presented.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, Bunyaviridae, hantaviruses, Puumala virus, acute renal failure, DIC.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (синонимы: ГЛПС, геморрагический нефрозонефрит, дальневосточная геморрагическая лихорадка, корейская геморрагическая лихорадка, эпидемическая нефропатия) – острая вирусная природно-очаговая болезнь, характеризующаяся лихорадкой, общей интоксикацией, своеобразным морфологическим поражением почек, развитием острой почечной недостаточности и ДВС-синдрома. Является одной из отдельных форм хантавирусной инфекции у людей, широко распространенным зоонозом. Второй такой формой является хантавирусный легочный синдром, который встречается в Восточной Азии, Латинской и Северной Америке.

ГЛПС распространена на Дальнем Востоке (Япония, Корейский полуостров, Китай, дальневосточная Россия), в Северной Азии

(Уральский и Сибирский регионы России), Восточной и Северной Европе (Россия до Урала, Беларусь, Украина, страны Прибалтики, Финляндия, Швеция, Норвегия, Дания, Бельгия, Франция), Балканском регионе, США. Заболеваемость регистрируется по всему миру и в совокупности, по разным информационным источникам, составляет от 100 000 до 200 000 случаев в год. А вот в Китае ежегодно с 2015 г. регистрируют до 250 000 случаев этой болезни. Среди всех стран Китай является наиболее пораженным ГЛПС, на него приходится более 90% от общего количества случаев во всем мире. В течение 1950–2014 гг. в Китае было зарегистрировано 1 625 002 случая и 46 968 смертей (летальность 2,89%) [1]. Тяжесть течения болезни в Европе и Азии изменяется в широких пределах (от легких до тяжелых форм), что связано с неоднородностью популяции вирусов и их различными патогенными свойствами. Летальность достигает 15%, преимущественно при поражениях, которые вызывает вирус Hantaan [2]. В Северной Европе, в основном в Швеции и Финляндии, уровень летальности составляет 0,1–1%. В Украине подобные заболевания встречаются практически по всей природной территории, но наибольшее количество приходится на северо- и юго-восточные районы; хантавирусная инфекция регистрируется в виде спорадических случаев с преимущественно доброкачественным течением, но, очевидно, реальная заболеваемость значительно выше и не учитывается официальной статистикой в связи с недостаточным обеспечением лабораторий диагностическими тест-системами для верификации диагноза [3].

Возбудители заболевания относятся к семейству Bunyaviridae и выделены в отдельный род, в который входят 23 вида [4]. Для человека патогенными считаются азиатские Hantaan, Amur, Seoul и европейские вирусы Puumala, Dobrava-Belgrade, Saaremaa. Вирусы этого рода содержат РНК. Гликопротеины G-1 и G-2, входящих в состав оболочки, способствуют проникновению вируса в клетку, стимулируют в организме развитие реакций нейтрализации и гемагглютинации вирусов. Кроме РНК-зависимой РНК-полимеразы вирусы кодируют нуклеокапсидный белок, который непосредственно взаимодействует с вирусным геномом. Этот белок является единственным антигеном, который непосредственно используется в практической серологической диагностике хантавирусных заболеваний. Геном HTNV-РНК состоит из трех сегментов, обозначенных S (малый) – 1700–2100 нуклеотидов; M (средний) – 3600–3700; L (большой) – ~6500. S-сегмент кодирует нуклеокапсидный белок. M-сегмент кодирует оболочковые гликопротеины (G1 и G2), L-сегмент кодирует РНК-зависимый полимеразный белок. Вирусы очень стабильны и могут оставаться патогенными в течение 2 недель при комнатной температуре и, вероятно, в течение больше времени при более низкой температуре. Инактивируются при температуре 50 °С в течение 30 минут, они более стабильны при низких температурах (до 12 часов при температуре 0–4 °С), длительно сохраняются при –60 °С в инфицированных клетках.

Вирус Хантаан отнесен к биологическим агентам, которые официально признаны факторами биологического оружия.

Резервуарами ГЛПС являются различные дикие и синантропные мышевидные грызуны, преимущественно семейства Muridae, реже

грызуны семейства Arvicolidae. Вирусы, вызывающие ГЛПС, различаются своей вирулентностью:

- Тяжелые заболевания у людей вызывает вирус Hantaan, циркулирующий в природных очагах Дальнего Востока: Японии, Китая, России, на Корейском полуострове. Основным источником этого вируса является полосатая полевая мышь. У грызунов заболевание протекает после инфицирования бессимптомно.
- На Корейском полуострове циркулирует вирус Seoul, источником которого являются серые и черные крысы, которые живут во многих портовых городах мира, что не исключает возможности развития там геморрагической лихорадки с почечным синдромом. По тяжести проявлений занимает среднюю позицию между Hantaan и Puumala.
- Вирус Amur циркулирует на Дальнем Востоке.
- Puumala обнаружен в Финляндии, Швеции, Бельгии, Франции, России, Беларуси и Украине. Источником его является рыжая европейская полевка. Вызывает заболевания с доброкачественным течением, их ранее обозначали как эпидемическую нефропатию.
- Вирус Dobrava-Belgrade распространен в странах Балканского полуострова: Болгария, Македония, Черногория, Сербия, Греция; источником его установлена желтошейная мышь, по тяжести течения немного уступает вирусу Hantaan.
- Вирус Saaremaa был выделен достаточно недавно, его источник – полевая мышь, а распространен этот вирус в Прибалтике, северной России, Скандинавии, по течению подобный эпидемической нефропатии Puumala. У грызунов эта инфекция проявляется в виде латентного вирусносительства. Возбудитель выделяется с калом, мочой. Передача между грызунами осуществляется в основном через дыхательные пути.

В отличие от других вирусов семейства Bunyviridae хантавирусы не передаются трансмиссивным механизмом передачи. Заражение человека осуществляется контактным механизмом: воздушно-пылевым путем, при вдыхании сухих испражнений инфицированных грызунов, попадании их на поврежденную кожу и микроповреждения слизистых глаза, носо- и ротоглотки, возможно, нижних дыхательных путей. Передача вируса возможна также при непосредственном соприкосновении с грызунами (работы с зоологическим материалом, укусы крыс) или инфицированными объектами внешней среды (хворост, солома, сено, растения и др.), которые были заражены выделениями мышевидных грызунов. Допускается возможность заражения человека при употреблении продуктов, которые не подвергались термической обработке (капуста, морковь и т. д.) и были загрязнены грызунами. Передачи инфекции от человека к человеку не зафиксировано.

Заболеваемость характеризуется выраженной сезонностью. С января по май заболеваний почти не встречается, что связано с резким сокращением численности мышевидных грызунов в зимнее время, их минимальным передвижением. В конце мая заболеваемость начинает повышаться и достигает пика в июне – октябре. Болеют чаще мужчины (70–90% пациентов), в основном наиболее активного возраста (от 16 до 50 лет). Основными группами риска считаются лесохозяйственные

рабочие, лесорубы, лесники, жители сельских лесных районов, дачники, связанные с началом весенних работ на дачных участках и в самих дачных домах, тогда как мыши на время холодов заселяют пустующие помещения, загрязняя их. У детей болезнь часто протекает благоприятно или даже субклинически. После перенесенной болезни возникает длительный иммунитет, повторные случаи не описаны. Существует перекрестный иммунитет между различными видами хантавирусов.

Болезнь считается одним из типов синдрома системного воспалительного ответа, а патофизиологические проявления гипотензивной стадии напоминают таковые при типичном дистрибутивном шоке. Входными воротами инфекции является даже минимально поврежденная слизистая оболочка носа, глаз, ротоглотки, вероятно, гортани и трахеи и реже кожа. На месте ворот инфекции изменений не наблюдается. Патогенез в значительной степени еще не прояснен, но считается, что иммунные механизмы играют в нем важную роль. После заражения отмечены продукция цитокинов, калликреин-кининов, активация естественных Т-киллеров, комплементного пути и повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Избыточное производство воспалительных цитокинов найдено у этих пациентов, что дало основание считать, что так называемый цитокиновый шторм может играть ключевую роль в патогенезе заболевания. У пациентов выявлено увеличение уровня TNF- α , IL6, IFN- γ , IL8, IP10 и RANTS (однако не IL4). Обнаружено, что цитокины продуцируют клетки (макрофаги, моноциты и лимфоциты) в ответ на провоспалительные сигналы. Эти компоненты играют важную роль во время лихорадочной и гипотензивной стадий. В острой фазе тяжесть заболевания меняется в соответствии с уровнем активации комплемента. Все вышеуказанные факторы вызывают повреждение эндотелия кровеносных капилляров, что клинически значимо в патогенезе ГЛПС.

Антитела к нуклеокапсидному белку хантавирусов могут быть обнаружены при наступлении острой почечной недостаточности (ОПН). Чем их титр выше, тем больше степень ОПН. Активация Т-лимфоцитов происходит очень рано и ассоциируется с абсолютным увеличением числа нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, Т-супрессоров. А количество Т-хелперов не меняется, что приводит к снижению отношения CD4+ : CD8+. Вирус выделяется из В-лимфоцитов и моноцитов, но не из Т-лимфоцитов. Таким образом, Т-клеточная активация ответа на возбудитель происходит в результате активации других типов клеток, а не является следствием прямой вирусной инфекции. Продукция γ -интерферона Т-клетками может помочь уменьшить риск прогрессирования ОПН.

Возможная роль циркулирующих иммунных комплексов в патогенезе болезни обсуждается из-за обнаружения их в сыворотке крови, на поверхности эритроцитов и тромбоцитов, в почечных клубочках и канальцах, в моче. Как классический, так и альтернативный путь активации комплемента доказан для этой болезни. При активации комплемента и триггерных медиаторов воспаления, которые высвобождаются из тромбоцитов и других клеток, комплексы приводят к повреждению сосудов, возникновению ДВС-синдрома с наибольшим тромботическим поражением почек, что является характерным признаком ГЛПС.

Существуют обоснованные предположения, что ГЛПС является прежде всего аллергическим заболеванием. Это основано на обнаружении раннего появления специфического IgE, наличия соответствующих циркулирующих комплексов, содержащих именно его, а также благоприятного влияния на течение болезни антиаллергической терапии.

Выявлено, что повышенный уровень секретируемого сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и сопутствующее снижение VE-кадгерина были обнаружены на ранних стадиях в человеческих эндотелиальных клетках легких. Исследование также показало, что активная репликация вируса может привести к повышению проницаемости и снижению целостности эндотелиальных клеточных барьеров.

Наиболее характерны выраженные морфологические изменения, наблюдающиеся в почках и соответствующие геморрагическому нефрозонофриту (тубулоинтерстициальный нефрит). Почка значительно увеличена в размерах. Корковое вещество сильно выступает над поверхностью разреза, серой окраски, с небольшими кровоизлияниями. Мозговой слой багрово-красного оттенка, с множественными кровоизлияниями. Мочевые канальцы резко расширены, в просвете содержится большое количество гиалиновых и зернистых цилиндров.

Сосудистые нарушения легочной ткани могут стать причиной развития легочного дистресс-синдрома и, как следствие, некардиального отека легких. Нарушение кровоснабжения сердца может привести к миолизу волокон, субэндокардиальным кровоизлияниям. В центральной нервной системе наиболее чувствительной к нарушениям является мягкая мозговая оболочка, но возможно и развитие отека вещества мозга с зонами диапедезных кровоизлияний.

В клинической классификации по степени тяжести выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы. В основе разделения выразительность ОПН и геморрагического синдрома. Классическим для течения ГЛПС считается триада: лихорадка, ОПН, ДВС-синдром (хотя при эпидемической нефропатии он бывает не более чем у 17% пациентов).

В течение болезни обычно выделяют следующие стадии (или периоды):

- начальная,
- гипотензивная (стадия почечных и геморрагических проявлений),
- полиурическая,
- реконвалесценции.

Иногда отдельные стадии у пациентов могут четко не разделяться.

Начальная стадия продолжается от 1 до 3 дней и характеризуется острым началом, повышением температуры тела до 38–40 °С, которое иногда сопровождается ознобом. Появляется сильная головная боль, слабость, сухость во рту, но признаков воспаления верхних дыхательных путей нет, ухудшается сон. При осмотре пациентов выявляется гиперемия кожи лица, шеи, верхних отделов груди (симптом «капюшона»), что связывают с действием вируса на вегетативную сосудистую иннервацию. Слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована, на фоне всегда гиперемирована конъюнктура, иногда можно заметить геморрагическую энантему и кровоизлияния. Появляется боль в животе, небольшая диарея, тошнота, часто рвота. Возможна умеренная брадикардия, некоторых пациентов беспокоит тупая боль в пояснице, положительный симптом постукивания по пояснице (Пастернацкого). Довольно часто пациенты реагируют не на вышеперечисленные проявления, а на резкое своеобразное нарушение зрения: мелькание мушек перед глазами, расплывчатость изображения, снижение остроты зрения, светобоязнь.

Некоторые пациенты отмечают даже изменение окраски предметов, видят их как бы в красном цвете.

Гипотензивная стадия развивается тогда, когда количество тромбоцитов в крови снижается, появляется тахикардия, ощутимая артериальная гипотензия и гипоксемия. Эта стадия может длиться от нескольких часов до 2 дней, но иногда ее нет. Олигурия может начинаться уже на 2-й день болезни в тяжелых случаях, но чаще это происходит с 4–5-го дня. Лихорадка остается на уровне 38–40 °С, может снижаться на 7–8-й день, однако снижение ее не сопровождается улучшением состояния, чаще оно даже ухудшается. Наиболее типичным проявлением олигурического периода является нарастание боли в пояснице, если она появилась еще в начальном периоде, или ее появление. Иногда боль настолько интенсивная, что пациенты даже не могут лежать в постели. Отсутствие боли в пояснице позже 5-го дня болезни при выраженности лихорадки и симптомов интоксикации позволяет сомневаться в диагнозе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. ОПН клинически проявляется отеком лица, пастозностью. Олигурия в тяжелых случаях может переходить в анурию. У большинства пациентов через 1–2 дня после появления боли в пояснице или возникает рвота до 6–8 раз в сутки и более, или просто нарастают те нарушения со стороны пищеварительного тракта, которые были на начальной стадии болезни. Кровоизлияния в брюшинную клетчатку могут стать причиной значительного усиления боли в животе и ложноположительных признаков острого живота. Артериальная гипотензия меняется на гипертензию. Может увеличиваться печень, но признаков печеночной недостаточности не бывает. Как правило, на 2-й день после наступления ОПН появляются геморрагические признаки. ДВС-синдром различной выраженности развивается только у половины пациентов с тяжелым течением болезни. Прежде всего, более выразительными становятся признаки поражения сосудов, которые проявляются сначала в виде высыпаний различного характера. Чаще это петехии или мелкоочечные высыпания, появляющиеся прежде всего в подмышечных впадинах и на коже боковой поверхности грудной клетки. Петехии могут группироваться в виде полос. Очень часто отмечается повышенная ломкость сосудов, макрогематурия, синяки в местах инъекций, иногда кишечные кровотечения, носовые кровотечения, кровоизлияния в склеры, редко могут быть примеси крови в рвотных массах и мокроте. Не характерны кровотечения из десен и матки. Частота геморрагических проявлений коррелирует с тяжестью болезни.

Полиурическая стадия наступает с 9–13-го дня болезни. Прекращается рвота, постепенно исчезает боль в пояснице и животе, нормализуются сон и аппетит, увеличивается суточное количество мочи (до 3–5, иногда до 10–12 литров в сутки). В этот период надо тщательно следить за состоянием пациента, чтобы не допустить значительного обезвоживания. Сохраняется слабость, сухость во рту, постепенно (с 20–25-го дня) наступает стадия реконвалесценции. Она может продолжаться до 4–6 месяцев. Концентрационная функция почек восстанавливается годами.

Диагноз геморрагической лихорадки с почечным синдромом основывается на комплексной оценке эпидемиологических, клинических и

лабораторных данных. Распознавание проводят с учетом эпидемиологических данных: пребывание в эндемичных очагах, сезонность. Имеет значение острое начало, сочетание лихорадки, общей интоксикации, изменений зрения, почечных проявлений и геморрагического синдрома.

В клиническом анализе крови отмечается тромбоцитопения, умеренный лейкоцитоз, увеличение количества плазматических клеток, повышение СОЭ. В клиническом анализе мочи значительно увеличивается содержание белка, нередко до 60 г/л в сутки (протеинурия), в начале олигурической стадии может быть микрогематурия, в осадке обнаруживают гиалиновые, зернистые, эритроцитарные цилиндры, иногда появляются характерные длинные грубые «фибринные» цилиндры Дунаевского, а также вакуолизированные клетки почечного эпителия (клетки Дунаевского).

Тогда же в крови возрастает уровень остаточного азота (азотемия), повышается содержание мочевины, креатинина, уменьшается количество общего белка, возникает гипонатриемия и гиперкалиемия, умеренно повышается активность АлАТ и АсАТ. Наиболее выраженной азотемия бывает до 7–10-го дня болезни. В эту стадию повышается продолжительность кровотечения, тромбиновое время, активируется частичное тромбопластиновое время. Могут появляться продукты деградации фибриногена. Нормализация содержания остаточного азота в крови наступает через 2–3 недели.

Ультразвуковое исследование обнаруживает значительное увеличение размеров почек и утолщение их паренхимы со снижением ее эхогенности и заметной деградацией структуры.

Безопасный, быстрый и специфический метод серотипирования для диагностики был разработан с использованием рекомбинантного нуклеокапсидного белка хантавируса (NP) в качестве антигена. Антитела IgM в высоких уровнях против всех трех структурных белков хантавируса обнаруживаются одновременно с появлением клинических признаков. Сывороточные уровни IgM достигают максимума через 7–11 дней после начальных симптомов. В фазе реконвалесценции уровни IgM обычно снижаются, в то время как уровни IgG растут. Поэтому их часто используют в диагностике болезни. Было продемонстрировано, что выявление специфических IgM антител в клинических образцах является четким показателем хантавирусной инфекции.

Этиотропных препаратов для лечения ГЛПС нет. Есть определенные сведения об эффективности в отдельных случаях рибавирина. Рекомендуют постельный режим 1-ю неделю (при легкой форме) до 3–4 недель (при тяжелых формах). При олигурии применяется диета с ограничением натрия, калия и воды. В фазе полиурии потребляемая жидкость должна утолять жажду. Проводят коррекцию водно-солевого баланса, сбалансированного растворами с уменьшенным количеством калия (растворы Рингера, Гартмана и т. д.). Назначают антигистаминные препараты. Для выведения повышенного количества циркулирующих иммунных комплексов показан плазмаферез. Коротким курсом вводят преднизолон в целях борьбы с аллергическим характером заболевания. Для борьбы с артериальной гипотонией применяют допамин в/в капельно медленно, не превышая дозу 20 мкг/кг/мин, чтобы не вызвать спазм сосудов почек. В таких дозах допамин не влияет на почечный кровоток.

Вирусологическое выделение вируса в широкой практике не проводится. Обнаружить следы вируса в крови возможно с помощью иммуногистохимического исследования (ИГХ) и ПЦР. Подтвердить диагноз можно выявлением антител класса IgM с помощью ИФА уже на ранних стадиях болезни.

При наличии анурии еще до появления отчетливого геморрагического синдрома нужно быстро провести гемодиализ, особенно при клинически значимой гиперкалиемии. При тяжелом течении показано пропорциональное введение коллоидных растворов, 1:2 по отношению к кристаллоидным растворам. Обычно в/в вводится альбумин. Антигипертензивные и вазоактивные препараты, коллоиды, мочегонные средства могут быть целесообразными для контроля артериальной гипертензии, частой в период олигурии, для лечения гиповолемического шока или чтобы стимулировать диурез соответственно. Для борьбы с гипертензией рекомендуют атенолол или каптоприл в обычных терапевтических дозах. Петлевые диуретики увеличивают выведение воды, в свою очередь, тормозят выведение натрия и хлора в восходящей петле Генле и дистальных почечных канальцах. Для уменьшения отеков, борьбы с задержкой жидкости в период олигурии с отеком легких применяется фуросемид или торасемид в/в каждые 6–8 часов по 0,02–0,04 г до появления отчетливого диуреза. Если в течение суток диурез при таких дозах диуретиков не устанавливается, немедленно следует проводить гемодиализ.

Из-за угрозы возникновения желудочно-кишечных кровотечений назначаются блокаторы H₂-рецепторов или ингибиторы протонного насоса. При нарастающем геморрагическом синдроме применяют ингибитор протеолиза контрикал внутривенно по 50–100 тысяч ЕД до 3 дней. При кровотечениях вводят эритроцитарную массу, свежемороженную плазму, криопреципитат и др. При больших потерях жидкости на полиурической стадии нужно их адекватное возмещение. Назначают антигистаминные препараты. При развитии ДВС-синдрома в тромботическую фазу, но при отсутствии кровотечения целесообразно в/в введение гепарина (капельно с 20% раствором глюкозы) в дозе от 10 000 до 60 000 ЕД/сут под контролем состояния свертывающей системы крови.

Клинический случай

Пациент Е., 36 лет, поступил в инфекционное отделение клинической больницы № 9 города Киева 09.08.2017 г. в первые сутки болезни с диагнозом «ОРВИ с признаками менингизма». Со слов пациента, накануне, во время отдыха на природе в Киевской области, был укушен каким-то насекомым, после чего развилась аллергическая реакция в виде аллергического дерматита в месте укуса. Вызвал скорую медицинскую помощь; пациенту было введено 8 мг дексаметазона, после чего высыпания на коже полностью регрессировали. Однако в вечернее время у пациента повысилась температура тела до 40 °С, появилась тошнота, однократно была рвота. Перед сном принял парацетамол. На следующее утро сохранялась тошнота с повторной рвотой, отмечались двукратное послабление стула и новый подъем температуры тела до 40 °С. Повторно вызвал скорую медицинскую помощь; внутривенно были введены дексаметазон 8 мг, анальгин 50% 2,0, папаверин 2% 2,0, натрия хлорид 400,0, направлен на госпитализацию в инфекционное отделение.

При поступлении в стационар пациент жаловался на общую слабость, лихорадку, тошноту, рвоту. В дополнение к анамнезу отметил, что на природе отдыхал еще несколько дней ранее того дня, когда был

укушен насекомым. Объективно при поступлении: температура тела до 38,1 °С, пациент в сознании, полностью адекватен. Менингеальных симптомов, очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Кожа без высыпаний. Катаральных проявлений со стороны респираторного тракта не выявлено. Гемодинамические показатели сердечно-сосудистой системы в пределах нормы. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика сохранена. Увеличены размеры печени +2 см из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии. Симптом постукивания по пояснице негативный с обеих сторон. Стул два раза: жидкий, без патологических примесей. В отделении пациенту был назначен цефтриаксон 2,0/сутки, проводилась дезинтоксикационная терапия.

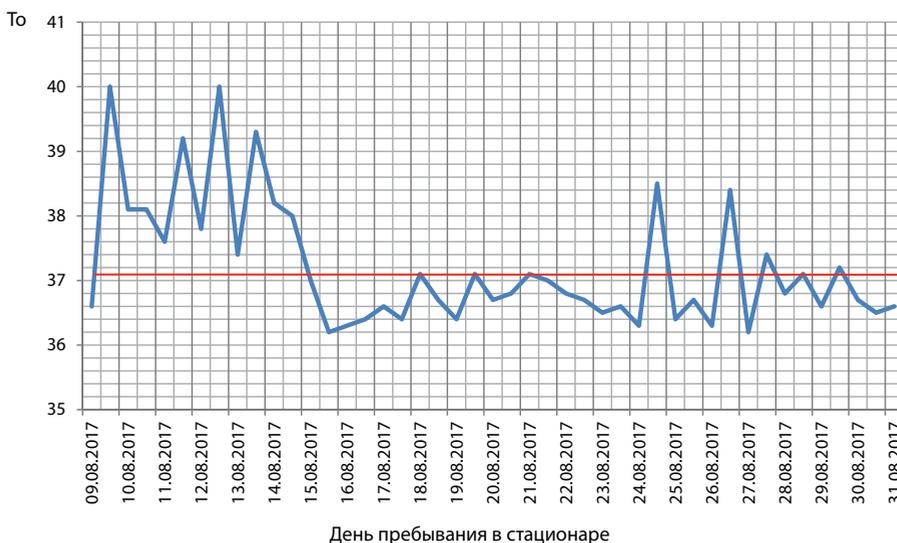
При рентгенологическом обследовании ОГК (10.08.17 и в динамике 24.08.17) патологии легких и сердца не обнаружено. На протяжении 10–12.08.17 у пациента на фоне лихорадки сохранялись тошнота и однократная рвота, появилась разлитая боль по всему животу. 10.08 осмотрен хирургом, был установлен диагноз «обострение хронического панкреатита».

С 12.08 состояние пациента ухудшилось: выросли явления интоксикации, усилилась боль в животе, появилась анурия, положительным стал симптом поколачивания по пояснице, в связи с чем был переведен в отделение инфекционной анестезиологии и интенсивной терапии.

Боль в животе различной интенсивности сохранялась в течение всего заболевания, наиболее значительная 12–16.08 (до 5 по числовой рейтинговой шкале для боли). В это время у пациента отмечались перитонеальные симптомы; симптом Щеткина – Блюмберга над всеми отделами живота, периоды исчезновения и восстановления перистальтики кишечника, примесь слизи и крови (иногда в значительном количестве) в испражнениях, в связи с чем пациент постоянно наблюдался хирургом. При проведении рентгенологического исследования органов брюшной полости (14.08.17) свободных газов и уровней жидкости не обнаружено. Зафиксирован пневматоз толстого кишечника. Вместе с тем каждый день у пациента отмечались неоднократная рвота и 3–4 раза послабление стула. В дальнейшем диарея и рвота прекратились, интенсивность болевого синдрома в животе начала ослабевать, однако умеренная боль, преимущественно в правом подреберье, продолжала беспокоить пациента и на момент выписки из стационара.

Характер лихорадки показан на рисунке. Небольшой подъем температуры в периоде реконвалесценции, по нашему рассуждению, был реакцией на введение антибактериальных препаратов на измененном аллергическом фоне, поскольку температура нормализовалась сразу после их отмены.

Острая почечная недостаточность развилась с 12.08. Стадии анурии (12–13.08), олигурия (14–19.08.17), с 19.08 – стадия полиурии (до 6000 мл мочи), продолжалась практически до завершения болезни. Все это время отмечался положительный симптом постукивания по пояснице (до 7 по числовой рейтинговой шкале для боли). При проведении сонографических исследований выявлены увеличенные размеры обеих почек, повышенная эхогенность коркового вещества, расширения полостных систем, утолщение (до 30 мм) и диффузные изменения в паренхиме обеих почек.



Характер температурной кривой за время пребывания в стационаре

12–15.08 отмечались расстройства зрения в виде невозможности сфокусировать взгляд на дальние расстояния, расплывчатости изображения, светобоязни (больше на правый глаз), из-за чего пациент постоянно держал глаза закрытыми. Офтальмологом при осмотре обнаружены несколько размытые диски зрительных нервов и извитость сосудов.

Наблюдалось симметричное расширение зрачков с сохранением фотореакций.

В связи с появившимися резкими изменениями зрения на фоне лихорадки, острой почечной недостаточности, ультразвуковой картины почек, эпидемиологическими предпосылками была заподозрена ГЛПС.

В течение первой недели болезни у пациента отмечалась выраженная гиперемия лица, со второй недели появился herpes simplex genitalis; других, в т. ч. и геморрагических, высыпаний на коже не было.

Увеличенные размеры печени (+2 см из-под края реберной дуги) были у пациента при поступлении в стационар. В течение первой недели болезни отмечалось ее увеличение (+4,5 см) с выявлением при ультразвуковом исследовании (14–15.08) повышенной эхогенности и диффузных изменений в ее паренхиме. В это же время были обнаружены явления асцита с небольшим количеством свободной жидкости под печенью и в нижних отделах живота. При повторном УЗИ 29.08.17 передне-задний размер правой доли печени 157 мм, левая доля 74 мм, сохранялась ее повышенная эхогенность при улучшении ультразвуковой картины структуры паренхимы и регрессирования асцита.

В таблице приведены изменения общеклинического и биохимического анализов крови. В течение всего периода болезни у пациента отмечался умеренный нейтрофильный лейкоцитоз с выраженным сдвигом формулы крови влево до появления метамиелоцитов; выраженной тромбоцитопенией и снижением гемоглобина и количества эритроцитов на второй неделе болезни.

Среди других клинических проявлений отмечались кратковременные проявления левосторонней межреберной невралгии.

Динамика показателей общеклинического и биохимического анализов крови

Показатель	12.08	14.08	15.08	16.08	17.08	21.08	23.08	28.08
Гемоглобин	143	135	133	123	110	118	120	142
Эритроциты	4,38	4,35	4,37	4,09	3,62	3,82	3,92	3,68
Гематокрит	0,42	0,43	0,44	0,41	0,37	0,37	0,39	0,36
Тромбоциты	–	38	84	117	207	342	284	301
Лейкоциты	9,22	12,8	15,5	12,9	13,7	12,3	10,0	10,6
– метамиелоциты	–	–	2	–	–	1	–	–
– юные	–	–	4	–	–	–	–	–
– палочкоядерные	78,1	11	4	9	5	1	1	1
– сегментоядерные		50	60	71	74	70	69	66
– эозинофилы		2	–	–	–	1	1	1
– лимфоциты		13,9	23	21	17	14	17	25
– моноциты	8,0	13	9	3	7	10	4	11
СОЭ	–	6	11	14	17	–	37	51
Общий билирубин	10,0	10,1	7,07	8,08	9,09	12,12	12,12	8,08
Прямой билирубин	0	0	0	0	0	0	0	0
Непрямой билирубин	10,0	10,1	7,07	8,08	9,09	12,12	12,12	8,08
АЛТ / разведение 1:10	3,0	1,0	1,46/2	1/0,72	0,17	–	–	1,1
АСТ	1,9	1,2	1,3	0,72	1,0	–	–	0,6
Общий белок	52,7	52,0	–	57,0	55,0	–	–	60,0
Мочевина	3,5	17,2	12,6	16,7	20,2	9,2	7,1	3,6
Креатинин	193	262	278	291	270	138	96	97
Тимоловая проба	2,4	2,0	2,1	1,8	2,0	–	–	1,8
Щелочная фосфатаза	–	1073	–	870	1094	–	–	–
Глюкоза	4,9	–	5,0	6,35	5,15	3,8	–	5,16
Калий	–	–	4,35	–	–	–	4,72	4,97
Натрий	–	–	131	–	–	–	139,9	139,6
Хлор	–	–	97	–	–	–	100,6	102,1
Альфа-амилаза	6,0	18,5	–	10,0	–	–	–	–

При исследовании биохимических анализов крови отмечается значительное увеличение показателей мочевины (до 20 ммоль/л) и креатинина (до 300 ммоль/л), умеренное снижение уровня общего белка, повышение активности аминотрансфераз в течение первой недели болезни при нормальных показателях билирубина. В коагулограмме отмечались преимущественно процессы гиперкоагуляции, положительный «фибриноген Б».

Изменения в анализах мочи характеризовались выраженной гематурией, в течение первой недели болезни (до 100 клеток в поле зрения) на фоне протеинурии (значительной в первые дни болезни – до 5,21 г/л), лейкоцитурии, цилиндрурии, выявлением спор дрожжеподобного грибка.

Результаты бактериологических исследований крови – отрицательные.

Обследование крови на ВИЧ (13.08.17 быстрыми тестами и 16.08.17 в ИФА) – отрицательное.

15.08.17 при проведении КТ органов грудной клетки и брюшной полости выявлены признаки двустороннего накопления жидкости в

плевре с объемом ее около 200 мл), гепатомегалия с диффузными изменениями в паренхиме печени.

Получены отрицательные результаты серологического исследования крови на лептоспироз (дважды), маркеры гепатитов В, С, антинуклеарные антитела. Уровень прокальцитонина был в норме. Отмечено умеренное повышение С-реактивного белка при других нормальных показателях ревмопроб.

Во время стационарного лечения пациент был под постоянным наблюдением хирурга, осматривался офтальмологом, терапевтом, гастроэнтерологом, урологом.

Проводилась инфузионная дезинтоксикационная и регидратационная терапия. Получал антибактериальную терапию, так как диагностический поиск был длительным и не исключалась другая патология: цефтриаксон 2,0/сутки (09–18.08), офлоксацин 400 мг/сут (14–20.08), цефоперазон + сульбактам 4,0/сутки (21–28.08); метронидазол (суммарно 500 мг). В связи с развитием осложнений назначался преднизолон (до 300 мг/сут). Пациент получал жаропонижающие, обезболивающие, мочегонные, гемостатические препараты; флуконазол (150 мг/сут 21–28.08), витаминные и симптоматические средства.

31.08.17 получен положительный анализ исследования крови на наличие антител классов IgM (1:320) и IgG (1:1280) к хантавирусу серотипа Puutala методом Elisa и в иммунофлуоресценции. Установлен основной диагноз: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (вирус Puutala), тяжелое течение, осложнившаяся острой почечной недостаточностью с отечным синдромом. Сопутствующие диагнозы: стеатоз и фиброз печени. *Negres simplex genitalis*.

Таким образом, в приведенном случае характерно наличие основных диагностических проявлений ГЛС: лихорадки, геморрагического синдрома в виде диареи с примесью крови и гематурии, выраженной ОПН с отечным синдромом, чем объяснялось наличие асцита и накопление жидкости в плевре. Наблюдался выраженный абдоминальный синдром с клиникой острого живота, парезом кишечника, кратковременными явлениями кишечной непроходимости, что описывается при тяжелом течении ГЛПС. Поражение зрения было типичным для ГЛПС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Hong Jiang, Hong Du, Li M. Wang, Ping Z. Wang and Xue F. (2016) Bai Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Front Cell Infect Microbiol.*, 6: 178.
2. Mustonen J., Mäkelä S., Outinen T., Laine O., Jylhävä J., Arstila P.T., Hurme M., Vaheri A. (2013) The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions. *Antiviral Res.*, 100 (3), pp. 589–604. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.10.001.
3. Golubovskaya O., Gudzenko O., Shestakova I., Gajnudina T., Gradobik A., Bebeskko Yu. (2019) Osobennosti hantavirusnoj infekcii v Ukraine [Features of hantavirus infection in Ukraine]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, vol. 8, no 1, pp. 114–115.
4. Rajendra Bhimma, Vellore K Sairam, Luther Travis (2018) *Hemorrhagic Fever With Renal Failure Syndrome Updated*. Medscape. Drugs & Diseases. Pediatrics: General Medicine.

Поступила/Received: 26.09.2019
Контакты/Contacts: infecto@recipe.by