

УДК 616.98:616.61-002.151-036

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва

<sup>2</sup>Тульский государственный университет, г. Тула

<sup>3</sup>Инфекционная клиническая больница № 2, г. Москва

Малов В.А.<sup>1</sup>, Немилостива Е.А.<sup>1</sup>, Нехаев С.Г.<sup>2</sup>, Туаева А.О.<sup>3</sup>, Потекаева С.А.<sup>3</sup>

*На основе комплексного клинико-лабораторного обследования 284 больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом дана характеристика особенностей течения в зависимости от периода и тяжести течения заболевания. Корреляции между длительностью и выраженностью клинических проявлений начального периода заболевания и тяжестью течения в олигурическом периоде не выявлены. Показана сложность диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом в начальный период заболевания, что требует проведения дифференциальной диагностики со многими заболеваниями инфекционного генеза. Геморрагический синдром выявлялся только у больных с тяжелым течением заболевания. В большинстве случаев пациентам с тяжелым течением заболевания требовалось проведение гемодиализа.*

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клинические симптомы.

*On the basis of a comprehensive clinical and laboratory examination of 284 patients with hemorrhagic fever with renal syndrome, the characteristics of the course depending on the period and the severity of the disease was given. Correlations between the duration and severity of clinical manifestations of the initial disease period and the severity of the course in the oliguric period have not been revealed. The difficulty of diagnosing hemorrhagic fever with renal syndrome in the initial disease period was shown, which requires differential diagnosis with many infectious genesis diseases. The hemorrhagic syndrome was found only in patients with a severe course of the disease. In most cases, patients with a severe course of the disease required hemodialysis.*

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome, clinical symptoms.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая вирусная зоонозная природно-очаговая болезнь, характеризующаяся системным поражением мелких кровеносных сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек с развитием ОПН [1].

За последние десятилетия хантавирусные болезни включены в круг актуальных и приоритетных проблем во всем мире, так называемых «новых и возвращающихся» инфекций, грозящих сложными эпидемическими ситуациями. Это обусловлено изменчивостью генома хантавирусов, появлением новых типов и генетических вариантов с высокой вирулентностью для человека, распространением на территории, где ранее случаи заболевания не регистрировались [2, 3].

Возбудитель ГЛПС относится к семейству буньявирусов (Bunyaviridae) и принадлежит к роду Hantavirus. Его репликация осуществляется в цитоплазме инфицированных клеток. Хантавирусы политропны: инфицированию подвергаются моноциты, клетки легких, почек, печени, слюнных желез [6].

К настоящему времени известно более 30 серологически и генетически отличающихся друг

от друга хантавирусов. Описаны две клинические формы хантавирусной инфекции у людей:

- геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, возбудителями которой являются вирусы Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava/Belgrade, Amur;
- хантавирусный пульмональный синдром, возбудителями которого являются хантавирусы Sin-Nombre, Black Creek, New York, Bayou, Andes, Laguna Negra [10].

На территории России регистрируется только первая клиническая форма заболевания (ГЛПС) и установлена циркуляция семи хантавирусных типов, из них четыре патогенны для человека [4, 11].

В европейских очагах возбудителем заболевания в подавляющем большинстве случаев является тип Puumala. Показана также возможность циркуляции Hantaan, Seoul и Dobrava. Вирусы Hantaan и Seoul, Amur циркулируют в природных очагах Дальнего Востока России, Южной Кореи, КНДР, Китая, Японии. В последние годы появились сообщения о выделении вируса Seoul и в европейской части, который способен инфицировать домовых крыс [6, 12].

Как показывают многие наблюдения, наиболее тяжелые формы заболевания вызывают

вирусы Hantaan, Seoul и Dobrava, тогда как вирус Puumala вызывает относительно более легкие формы заболевания, которые могут иметь атипичную манифестацию, редко выявляется геморрагический синдром, пациенты могут переносить заболевание «на ногах». Летальность при ГЛПС, вызванной вирусом Puumala, не превышает 1%, а при других возбудителях составляет около 5% и выше в зависимости от эпид-сезона.

Заражение людей происходит преимущественно воздушно-пылевым (при аспирации из высохших испражнений инфицированных грызунов), а также контактным (при укусе грызунов) и алиментарным путями. Больной человек не заразен. Естественная восприимчивость людей высокая. Чаще болеют мужчины (70–90%), преимущественно работники сельского хозяйства, трактористы, водители. Перенесенная инфекция оставляет стойкий пожизненный типоспецифический иммунитет [3, 8, 14].

Заражение ГЛПС может происходить в любое время года, но с мая по декабрь отмечается подъем заболеваемости. В последние годы наблюдается смещение сезонного пика из летне-осеннего в осенне-зимний период [3]. В зимний период заражение людей чаще происходит в условиях помещений (овощехранилища, жилые помещения и др.), что обусловлено сезонной миграцией грызунов к жилищу человека.

Цель настоящего исследования – изучение и сравнение клинико-лабораторных изменений при ГЛПС в зависимости от тяжести заболевания.

### Материалы и методы

За период 2014–2016 гг. нами было обследовано 284 случая заболевания ГЛПС (мужчин – 243 (85,8%), женщин – 41 (14,2%)). Средний возраст обследуемых составил  $36,19 \pm 0,68$  лет, подавляющее большинство пациентов – 91,2% – были лица работоспособного возраста (18–50 лет), находившиеся на стационарном лечении в инфекционном отделении ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗ г. Москвы и ГУЗ ГБ № 2 им. Е.Г. Лазарева г. Тулы.

В зависимости от тяжести течения болезни все больные были разделены на 3 группы. Первую группу составили 48 человек с легким течением болезни, вторую группу – 162 человека со среднетяжелым и третью группу – 74 человека с тяжелым течением. Диагноз ГЛПС устанавливали на основании общепринятых клинических, эпидемиологических, лабораторно-инструментальных данных.

Диагноз ГЛПС подтвержден реакцией непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) в парных сыворотках, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения фрагментов вирусной РНК в крови.

Обработку результатов исследований выполняли с использованием параметрических методов на ПК с помощью программы Microsoft Excel. Данные приведены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Для оценки достоверности различий сравниваемых средних (относительных величин) использовался критерий Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

Анализ клинических проявлений ГЛПС показал, что заболевание характеризовалось циклическим течением с последовательной сменой периодов болезни – начальный (лихорадочный) период – средней продолжительностью  $4,24 \pm 0,3$  дня, олигурический период – средней продолжительностью  $8,01 \pm 0,2$  дня, полиурический период – средней продолжительностью  $10,5 \pm 0,8$  дня – и период реконвалесценции. Средний срок поступления больных в стационар от начала заболевания составил  $5,1 \pm 0,13$  дня болезни.

У всех больных с ГЛПС в лихорадочный период отмечался интоксикационный синдром в виде повышения температуры, головной боли, боли в глазных яблоках, миалгии, отсутствия аппетита (52,2%), рвоты (37%). Респираторный синдром в начальном периоде развивался лишь у больных с легкой формой заболевания (26%). Ведущими признаками респираторного синдрома были жалобы больных на заложенность носа, сухой кашель, першение в горле. У больных средней степени тяжести достоверно чаще встречался абдоминальный синдром (37%), который проявлялся болями в животе и диареей. Нарушение зрения (снижение остроты зрения, появление «тумана, сетки» перед глазами) наблюдалось у 84% больных, выраженность также зависела от тяжести болезни с наибольшей частотой при тяжелой форме заболевания.

Ретроспективный анализ направительных диагнозов показал, что в 24,0% случаев имел место ошибочный диагноз. Из общего числа ошибочных диагнозов в 18% случаев имел место направительный диагноз инфекционного заболевания (лептоспироз, грипп, ОРВИ, бактериальное пищевое отравление, менингит). В 6% – терапевтическое/хирургическое заболевание (пиелонефрит, гломерулонефрит, холецистопанкреатит, пневмония, кишечная непроходимость).

Астеновегетативный синдром, проявляющийся слабостью, недомоганием, снижением трудоспособности и повышением температуры тела до фебрильных цифр, в начальном периоде наблюдался у всех пациентов. Клинические признаки геморрагического синдрома обнаружены у 10,2% заболевших.

Олигурический период у всех больных сопровождался снижением температуры тела

до нормальных (14%) и субфебрильных (86%) цифр с сохранением интоксикационного синдрома. Выраженность симптомов интоксикации коррелировала с тяжестью течения заболевания. Одновременно формировался и почечный синдром в виде боли в поясничной области и олигоанурии. Боли в поясничной области отмечали 100% больных при средне-тяжелой, тяжелой и 81,3% при легкой форме. Продолжительность этого синдрома в среднем составила 12,4±0,4 дня и коррелировала с тяжестью инфекционного процесса. Олигурия наблюдалась у всех больных тяжелой формой заболевания и у 56,2% легкой. Анурия встречалась только у больных с тяжелой формой заболевания. Больным тяжелой формой ГЛПС в 91% случаев потребовалось проведение гемодиализа. При тяжелом течении ГЛПС олигурический период сопровождался абдоминальными болями и периферическими отеками.

Обращает внимание, что клинические признаки геморрагического синдрома выявлены

лишь у 10,2% заболевших – это 30 больных с тяжелой формой ГЛПС, которая у всех пациентов сопровождалась петехиальной сыпью, кровоизлиянием в склеры (24 чел.), носовым кровотечением (17 чел.), желудочно-кишечным кровотечением (1чел.).

Наступление полиурии сопровождалось улучшением самочувствия больных. Купировались клинические проявления геморрагического и абдоминального синдромов, улучшался аппетит, исчезали отеки, появлялась сильная жажда. Важнейшим признаком этого периода являлось увеличение объема суточной мочи до 4-5 литров. Сохранялась астения, которая в среднем длилась до 23,3±0,5 дня болезни. Тяжелая форма сопровождалась более длительной астенизацией и болями в пояснице.

При изучении данных лабораторных исследований были получены следующие результаты.

Таблица 1

Результаты клинического анализа крови в олигурический период

Параметры	Легкое течение	Средней степени	Тяжелое течение
WBC	9,63±3,83	11,05±2,39	14,13±3,32
RBC	4,73±0,47	4,7±0,43	5,18±0,37
HGB, g/L	138,93±11,63	137,37±11,36	154,97±12,28
HCT, %	36,88±3,51	36,67±4,18	40,49±4,01
MCV, fL	79,60±4,75	77,35±4,86	79,34±4,80
MCH, Pg	29,80±2,12	28,87±1,34	29,82±1,16
MCH C, g/L	346,38±51,88	375,13±18,38	377,88±17,56
PLT	159,56±58,05	114,37±65,78	69,14±68,23
LY, %	22,89±9,87	29,22±9,54	25,95±6,22
MO, %	8,26±3,46	8,22 ± 2,80	9,58±2,92
GP, %	68,08±13,39	58,97±9,58	62,7±7,82

Проведенный сравнительный анализ основных гематологических показателей выявил, что уровень лейкоцитов крови в лихорадочном периоде был достоверно выше у больных со среднетяжелым и тяжелым течением ГЛПС (7,8 x10<sup>9</sup>/л – 13,1±0,4 x10<sup>9</sup>/л). При легкой форме количество лейкоцитов не повышалось (4,9±0,06 x10<sup>9</sup>/л). В олигурический период количество лейкоцитов достоверно возрастало во всех трех сравниваемых группах. Тромбоцитопения выявлялась практически во всех сравниваемых группах уже в лихорадочном периоде (159,1±10,8 x10<sup>9</sup>/л, 114,3±8,8 x10<sup>9</sup>/л и 69,2±6,9 x10<sup>9</sup>/л соответственно).

Среди биохимических исследований уровень мочевины и креатинина традиционно является одним из основных критериев тяжести

ГЛПС и развития острой почечной недостаточности. В нашем исследовании при легких формах уровень мочевины и креатинина практически не изменялся, оставаясь в пределах нормы на всем протяжении болезни. При среднетяжелой форме средний уровень мочевины в крови достигал 18,12±0,7 ммоль/л, а креатинина 236,6±20,4 мкмоль/л. При тяжелом течении ГЛПС уровень мочевины и креатинина был наиболее высоким и составлял соответственно 32,76±0,9 ммоль/л и 543,1±20,8 мкмоль/л. Нормализация показателей мочевины и креатинина происходила в период полиурии соответственно в среднем на 14,5±0,5 и 18,8±0,5 день болезни, коррелируя с тяжестью заболевания.

В олигурическом периоде в связи с развитием почечного синдрома в моче определялись

гипоизостенурия, протеинурия, цилиндрурия, гематурия (микро- и макрогематурия). Наиболее выраженные изменения в моче были у боль-

ных тяжелой формой. В период полиурии сохранялась гипоизостенурия.

Таблица 2

Результаты биохимического анализа крови в олигурический период

Показатели (min-max)	Легкое течение (min-max)	Средней степени тяжести (min-max)	Тяжелое течение (min-max)
АСТ, ед/л	31,65 – 23,63	39,35 – 13,15	47,61 – 19,46
АЛТ, ед/л	38,56 – 36,86	44,98 – 23,57	54,67 – 25,60
ГГТ, ед/л	22,2 – 9,70	43,3 – 19,19	48,72 – 26,06
ЩФ, ед/л	84,25 – 14,25	133,18 – 39,02	93,06 – 21,01
Альбумин, г/л	43,05 – 7,55	39,78 – 3,98	37,75 – 4,42
Креатинин, мкмоль/л	67,93 – 111,31	236,58 – 65,53	543,13 – 65,59
Мочевина, ммоль/л	6,5 – 5,9	18,12 – 14,5	32,76 – 27,9
Общий белок, г/л	68,76 – 3,01	53,21 – 5,51	44,38 – 6,85
Холестерин, ммоль/л	5,14 – 0,21	4,06 – 0,77	3,93 – 0,69
Общий билирубин, мкмоль/л	13,52 – 4,71	10,16 – 3,29	10,52 – 3,51

Таблица 3

Результаты клинического анализа мочи в олигурическом периоде

Показатели	Легкое течение	Средней степени тяжести	Тяжелое течение
GLU, ммоль/л	0	0	0,13 – 0,24
PRO, г/л	0,61 – 0,70	0,86 – 1,13	1,92 – 2,76
РН	5,45 – 0,75	5,1 – 0,6	5,32 – 0,66
Уд. вес	1015 – 1010	1010 – 1005	1005 – 1001
WBC	0–4	6–14	16–24
RBC	2–6	10–18	28–46
Цилиндр. эпителий	2–8	12–20	22–34

### Заключение

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что ГЛПС в настоящее время характеризуется высоким уровнем заболеваемости с формированием среднетяжелых и тяжелых форм. Правильной постановке диагноза в начальный период может помочь обнаружение следующих клинических симптомов: высокая лихорадка, головная боль, боль и першение в горле, жажда, боли в пояснице, животе, снижение остроты зрения, наличие гиперемии лица, шеи, воротниковой зоны, инъекция сосудов склер. О тяжести заболевания может свидетельствовать наличие гипотензии, тахикардии, выраженных болей в животе и в поясничной области, тошноты, рвоты, снижения остроты зрения. По результатам наших исследований, периферические отеки и геморрагический синдром (петехиальная сыпь, кровоизлияния в склеру, носовые и кишечные кровотечения) обнаружены лишь у больных с тяжелой формой ГЛПС. Из лабораторных показателей заподозрить ГЛПС помогает наличие сочетания

тромбоцитопении, увеличения СОЭ, протеинурии, цилиндрурии, лейкоцитурии, микрогематурии. Косвенными признаками развития тяжелой формы заболевания уже в начальный (лихорадочный) период ГЛПС может быть выраженный лейкоцитоз, тромбоцитопения, выраженная протеинурия, лейкоцитурия, макрогематурия, цилиндрурия. Изменения показателей мочевины, креатинина информативны для постановки диагноза только в олигурическом периоде. Ранняя диагностика ГЛПС (на уровне приемного покоя) позволяет обеспечить правильную тактику режима и лечения больных, настороженность по угрозе развития осложнений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы:

1. Алексеев О.А., Суздальцев А.А., Ефратова Е.С. Иммуные механизмы в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Терапевтический архив.* 1998; 11: 39–42.



2. Магазов Р.Ш. (ред.) *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом*. Уфа; 2006: 240.

3. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. (ред.) *Инфекционные болезни. Национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 1104.

4. Колпачихин Ф.Б. и др. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) в Среднем Поволжье*. Казань: КИБ КФАН; 1989: 327.

5. Налюфеев А.А., Ибрагимов С.Х., Молева Л.А. Специфическая лабораторная диагностика ГЛПС. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002; 2: 48.

6. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К. *Инфекционные болезни. Руководство для врачей общей практики*. Санкт-Петербург: Питер; 2001: 576.

7. Рощупкин В.И., Суздальцев А.А. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом*. Самара; 2003: 68.

8. Лобзин Ю.В. (ред.) *Руководство по инфекционным болезням*. Санкт-Петербург: Фолиант; 2003:1036.

9. Сиротин Б.З., Жарский С.Л., Ткаченко Е.А. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: последствия, их диагностика и классификация, диспансеризация переболевших*. Хабаровск; 2002: 128.

10. Сомов Г.П., Беседнова Н.Н. *Геморрагические лихорадки*. Москва: Медицина; 1981: 200.

11. Ткаченко Е.А. Эпидемиологические аспекты изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Инфекционные болезни на рубеже XXI века*. Москва, 2000; Ч. 2: 58.

12. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан*. Уфа; 1995: 245.

13. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. *Лекции по инфекционным болезням*. Москва: Медицина; 2007: 1032.

14. Cossgriff T.M. Mechanisms of disease in Hantavirus infection: Pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Rev. Infect. Dis.* 1991; 36(1): 55–61.

15. Huggins J.W., Hsiang C.M., Cosgriff T.M. et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin

therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Infect. Dis.* 1991; 6(164):119–127.

16. Murphy M.E., Kariwa H., Mizutani T. et al. Characterization of in vitro and in vivo antiviral activity of lactoferrin and ribavirin upon hantavirus. *J. Vet. Med. Sci.* 2001; 6(63): 637–645.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Малов Валерий Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 1.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: valmalov@list.ru

#### Информация об авторах

Немилюстива Елена Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 1.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: Infection\_mma@mail.ru

Нехаев Сергей Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Тульского государственного университета, г. Тула.

300012, г. Тула, пр. Ленина, 92.

Тел.: (4872) 734444.

E-mail: info@tsu.tula.ru

Туаева Алана Олеговна, врач-гематолог 10 инфекционного отделения МГЦ СПИД Инфекционной клинической больницы № 2, г. Москва.

105275, г. Москва, 8-я улица Соколиной горы, 15.

Тел.: (495) 3655183.

E-mail: ikb2@zdrav.mos.ru

Потекаева Светлана Александровна, к.м.н., врач-инфекционист, заведующая 1 инфекционным отделением Инфекционной клинической больницы № 2, г. Москва.

105275, г. Москва, 8-я улица Соколиной горы, 15.

Тел.: (495) 3652833.

E-mail: ikb2@zdrav.mos.ru