

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ГЕМОРРАГИЧЕСКУЮ ЛИХОРАДКУ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Аннотация. Проанализированы исходы геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) у 66 больных, которым в связи с тяжелым острым повреждением почек проводился гемодиализ. Установлена возможность развития хронической болезни почек у реконвалесцентов ГЛПС, что говорит о необходимости наблюдения нефрологом больных, перенесших острое повреждение почек хантавирусной этиологии, с проведением мероприятий по нефропротекции.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хроническая болезнь почек, острый интерстициальный нефрит, острое почечное повреждение.

Abstract. The authors have analyzed the outcomes of hemorrhagic fever with a renal syndrome (HFRS) in 66 patients who underwent hemodialysis due to severe kidneys damage. The researchers have established a possibility of chronic renal disease development in HFRS reconvalescents, which raises a question of nephrologist supervision necessity of patients who suffered a severe renal damage of hantavirus etiology, with nephroprotection measures.

Key words: hemorrhagic fever with a renal syndrome, chronic renal disease, acute interstitial nephritis, acute renal failure.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) широко распространена на территории Российской Федерации. Летальность в европейской части России не превышает 1 %, однако отдаленные последствия ГЛПС окончательно не ясны. Функциональное состояние почек у больных, перенесших ГЛПС, изучали многие авторы [1–5]. Описаны единичные случаи развития хронической почечной недостаточности (ХПН) у перенесших ГЛПС, в том числе потребовавшей заместительной почечной терапии [6, 7]. Вместе с тем авторы из Дальневосточного региона, где наблюдаются наиболее тяжелые случаи ГЛПС на территории России, не наблюдали исходов в ХПН [5, 8], а если и наблюдали, то объясняют это присоединением пиелонефрита в периоде реконвалесценции [9]. Получившая в последние годы признание концепция хронической болезни почек (ХБП) заставляет по-новому взглянуть на структурно-функциональные изменения почек у реконвалесцентов ГЛПС. Проблема не только в возможности развития ХБП, требующей проведения программного гемодиализа, но и в высоком сердечно-сосудистом риске у больных с ХБП. Противоречивость мнений по поводу развития ХБП у реконвалесцентов ГЛПС побудила нас к проведению собственного анализа возможности формирования ХБП у больных, перенесших ГЛПС.

Цель исследования – анализ исходов ГЛПС у больных с тяжелым острым повреждением почек.

1. Материал и методы исследования

В период с 1995 по 2009 г. в Пензенской областью клинической больнице 66 больным в связи с тяжелым острым повреждением почек (ОПП),

обусловленным ГЛПС, проводился гемодиализ. Средний возраст ($M \pm SD$) больных с тяжелой ОПН составлял $38,3 \pm 8,9$ года. 63 (95,5 %) пациента были мужского пола.

Диагноз ГЛПС у всех больных был подтвержден методом непрямой иммунофлюоресценции (диагностические наборы Института полиомиелита и вирусных энцефалитов, г. Москва).

Острое повреждение почек диагностировали и классифицировали по критериям RIFLE [10] и AKIN [11], по креатинину сыворотки ($RIFLE_{кр}$, $AKIN_{кр}$) и диурезу ($RIFLE_{д}$, $AKIN_{д}$). В анамнезе указаний на патологию почек не было. Мы не располагали информацией о креатинине сыворотки крови до заболевания, в этой связи исходным считали креатинин, соответствующий расчетной скорости клубочковой фильтрации $75 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ по формуле MDRD. Мочевой пузырь не катетеризировали, диурез определяли, основываясь на самостоятельном мочеиспускании больных. Все больные, которым проводился гемодиализ, имели RIFLE (недостаточность) и AKIN (3-ю стадию).

Скорость клубочковой фильтрации у реконвалесцентов ГЛПС рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study equation), хроническую болезнь почек диагностировали согласно NKF K/DOQI, Guidelines (2002) [12].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica for Windows 7.0. Достоверность различий между параметрами определяли при нормальном распределении параметров по t -критерию Стьюдента для несвязанных переменных или Mann – Whitney U test, если распределение отличалось от нормального. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

2. Результаты исследования

Клиническая характеристика больных ГЛПС с ОПН представлена в табл. 1.

Только 2 больных при поступлении имели систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст., одному из них для стабилизации гемодинамики вводили глюкокортикостероиды, одному – вазопрессоры. Длительность олигурии составляла $7,4 \pm 0,6$ дня. Придерживались тактики раннего начала гемодиализа. Средний уровень креатинина перед первым гемодиализом составлял $598,2 \pm 71,4 \text{ мкмоль/л}$, мочевины крови – $21,6 \pm 3,4 \text{ ммоль/л}$. У 18 (27,3 %) больных первый гемодиализ проводили в связи с гипергидратацией (отек легких). Гиперкалиемия явилась показанием к гемодиализу в 8 (12,1 %) случаях.

Умерли 2 (3,0 %) больных. При выписке из отделения 22 (34,4 %) пациента, перенесших тяжелую ОПН, имели артериальную гипертонию (≥ 140 и 90 мм рт.ст.), у 4 (6,3 %) наблюдалось увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови (от 189 до 423 мкмоль/л). Наблюдение за этими больными в течение 1–9 лет показало, что все они имели артериальную гипертонию и концентрация сывороточного креатинина колебалась от 165 до 685 мкмоль/л .

Хорошо известно преобладание мужчин среди госпитализированных больных с ГЛПС. В этой связи представляет интерес анализ соотношения мужчин и женщин в группе больных с тяжелым течением ГЛПС, которым в связи с ОПН проводился гемодиализ (рис. 1).

Таблица 1

Характеристика больных ГЛПС

Показатель	Значение
Больные ГЛПС	66
– мужчины;	63 (95,5 %)
– женщины	3 (4,5 %)
Возраст ($M \pm SD$), лет	$38,3 \pm 8,9$
Клиническая характеристика:	
– лихорадка;	66 (100,0 %)
– головная боль;	63 (95,5 %)
– рвота;	54 (81,8 %)
– боль в поясничной области;	64 (97,0 %)
– боль в животе;	50 (75,8 %)
– конъюнктивальная инъекция;	64 (97,0 %)
– олигоурия;	63 (95,5 %)
– артериальная гипотензия (САД < 90 мм рт.ст.);	2 (3,0 %)
– гематурия;	50 (75,8 %)
– протеинурия;	49 (74,2 %)
– креатинин сыворотки (мкмоль/л)	$598,2 \pm 71,4$
Клиническое течение:	
– тяжелое течение	66 (100,0 %)
Гемодиализ	66 (100,0 %)
Среднее количество сеансов ГД одному больному	5 (от 3 до 8)
Госпитальная летальность	2 (3,0 %)

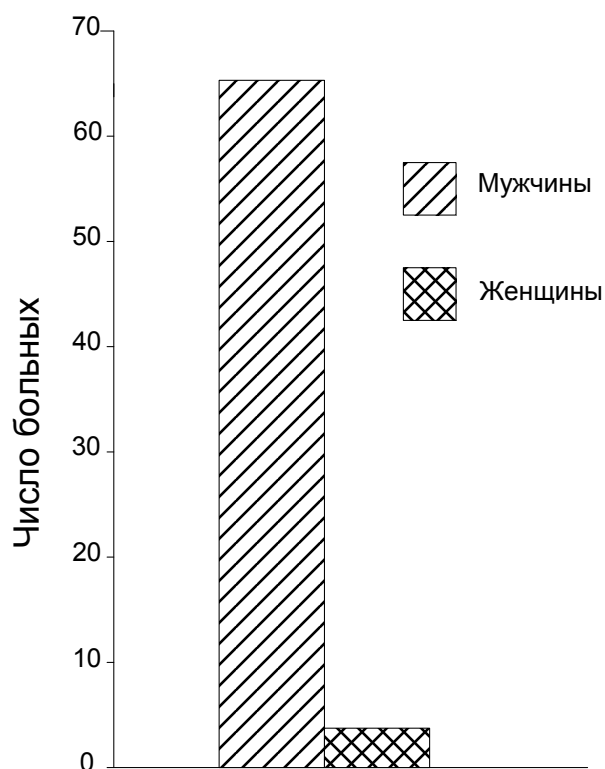


Рис. 1. Соотношение мужчин и женщин среди больных ГЛПС с тяжелым острым повреждением почек

Обращает внимание более высокий процент мужчин среди больных с тяжелой ОПН, которым потребовалось проведение гемодиализа.

3. Обсуждение

Поражение почек при ГЛПС трактуется как острый интерстициальный нефрит [13]. Между тем новые данные о патологии легких при хантавирусном легочном синдроме [14] дают основание предполагать наличие общих черт в патогенезе хантавирусной инфекции, в частности, резкое повышение сосудистой проницаемости характерно для обеих клинических форм хантавирусной инфекции. Интересные данные представлены в работе А. Е. Родина (1993) [15], который прямым методом измерял интерстициальное давление в почечной паренхиме в олигоанурическом периоде ГЛПС и отметил значительное его повышение. Повышение интерстициального давления обусловлено высокой сосудистой проницаемостью и наличием в почке капсулы, при хантавирусном легочном синдроме резкое повышение сосудистой проницаемости приводит к отеку легких.

По мнению ряда авторов, у реконвалесцентов ГЛПС возможно развитие нефросклероза [8, 15]. G. Glass и соавторы у людей с положительной хантавирусной серологией (вирус Seoul) обнаружили высокую частоту артериальной гипертензии, причем у ряда больных была снижена функция почек [16]. Проспективное исследование, выполненное в Финляндии, показало, что спустя 3–7 лет у лиц, перенесших эпидемическую нефропатию (термин используется в Европе для ГЛПС, вызванной вирусом Puumala), наблюдается более высокий уровень артериального давления по сравнению с сопоставимой по возрасту и полу контрольной группой. Кроме того, у них увеличена экскреция белка с мочой [17]. Следует отметить, что развитие хронической болезни почек рассматривается как один из возможных исходов острого повреждения почек различной этиологии [18].

В 2002 г. в США введено понятие «хроническая болезнь почек» (chronic kidney disease – CKD). Концепция ХБП поддержана и российскими нефрологами [19]. Появление концепции ХБП в значительной степени продиктовано тем, что прогрессирование нефропатии часто не зависит от особенностей того или иного заболевания. У реконвалесцентов ГЛПС наблюдается снижение почечного функционального резерва, что свидетельствует о гиперfiltrации, обусловленной внутриклубочковой гипертензией, которая рассматривается как важный фактор прогрессирования нефропатии и развития ХБП [20, 21]. Помимо гемодинамического фактора, в прогрессировании нефропатии важное значение придается дислипидемии [22], протеинурии и ряду других факторов [23]. Таким образом, независимо от морфологических особенностей поражения почек при ГЛПС наличие у реконвалесцентов артериальной гипертензии, протеинурии делает их уязвимым контингентом в плане развития ХБП.

Нельзя исключить и другой возможный путь развития ХБП. J. Mustonen и соавторы доложили о четырех больных с мезангиокапиллярным гломерулонефритом и одном пациенте с мембранозным гломерулонефритом, который развился в рамках хантавирусной инфекции (вирус Puumala), причем одному пациенту в связи с ХБП проводилась заместительная почечная терапия гемодиализом. Таким образом, не исключают, что хантавирусная инфекция является возможным этиологическим фактором гломерулонефрита [24].

По результатам световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии биоптатов, полученных у больных ГЛПС, диагностированы различные формы гломерулопатии. Высказывается мнение, что морфологическим субстратом почечной патологии при ГЛПС является гломерулонефрит с вторичным тубулоинтерстициальным компонентом [25]. Ряд авторов наблюдали депозиты иммунных комплексов в почках при иммунофлюоресцентном исследовании, но их число не столь значительно, как при типичных иммунокомплексных заболеваниях [26]. Если в рамках хантавирусной инфекции развивается гломерулонефрит, то вероятность исхода в ХБП весьма высока. Хорошо известно, что большинство случаев хронического гломерулонефрита заканчивается развитием нефросклероза и ХБП. Однако большинство авторов сходятся во мнении, что при ГЛПС развивается острый интерстициальный нефрит. Между тем ХБП – наднозологическое понятие, под которым понимают любые структурные и (или) функциональные изменения почек продолжительностью три и более месяца, независимо от уровня клубочковой фильтрации.

Таким образом, отдаленный прогноз у больных, перенесших ГЛПС, не всегда благоприятный, в частности, возможно развитие хронической болезни почек. Больные, перенесшие ГЛПС, нуждаются в диспансерном наблюдении нефролога и проведении при наличии ХБП нефро- и кардиопротективной терапии.

Список литературы

1. **Фигурнов, В. А.** Некоторые особенности клинического течения, патогенеза, диагностики и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Фигурнов В. А. – Москва, 1981.
2. **Кустарников, Г. К.** Клиника и функциональное состояние почек у переболевших геморрагической лихорадкой с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кустарников Г. К. – Куйбышев, 1982. – 23 с.
3. **Дударев, М. В.** Клинико-функциональная характеристика последствий геморрагической лихорадки с почечным синдромом и их лечебная коррекция на амбулаторном этапе реабилитации : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Дударев М. В. – Ижевск, 2005.
4. **Суздальцев, А. А.** Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные критерии оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Суздальцев А. А. – Санкт-Петербург, 1992. – 20 с.
5. **Сиротин, Б. З.** Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Б. З. Сиротин. – Хабаровск, 1994. – 300 с.
6. Pathological renal changes in epidemic hemorrhagic fever accompanied by chronic renal in one case / P. S. Yan, Y. F. Liu, B. Y. Wang et al. // Chin. Med. J. – 1986. – № 99. – P. 503–506.
7. Follow up of patients with HFRS / D. Cizman, P. Furlan, S. Kaplan-Pavlovic et al. // Proc. Int. Symp. Hemorrhagic fever with renal syndrome. – Hubei China, 1998. – P. 150.
8. **Крижановский, В. И.** Ближайшие и отдаленные исходы тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В. И. Крижановский, В. А. Фигурнов, А. Б. Пирогов, Л. И. Заволовская // Клиническая медицина. – 1983. – № 2. – С. 62–66.
9. **Лобастова, Г. С.** Функциональное состояние и патология почек у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Лобастова Г. С. – Хабаровск, 1977. – 22 с.

10. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo, C. Ronco, J. A. Kellum et al. // *Crit Care*. – 2004. – V. 8. – P. 204–212.
11. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R. L. Mehta, J. A. Kellum, S. V. Shah et al. // *Crit Care*. – 2007. – V. 11. – P. 31.
12. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2002. – V. 39, suppl. 1. – S. 1–266.
13. **Welzel, T. M.** Hantavirus infection – new threats by an old virus / T. M. Welzel, M. Zeier, G. Darai, E. Ritz // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – № 3. – P. 2731–2733.
14. **Colby, T. V.** Hantavirus pulmonary syndrome is distinguishable from acute interstitial pneumonia / T. V. Colby, S. R. Zaki, R. M. Feddersen, K. B. Nolte // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2000. – № 124. – P. 1463–1466.
15. **Родин, А. Е.** Острая почечная недостаточность у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и ее последствия : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Родин А. Е. – Хабаровск, 1993.
16. Infection with a rat-borne hantavirus in US residents is consistently associated with hypertensive renal disease / G. E. Glass, A. J. Watson, J. W. LeDuc et al. // *J. Infect. Dis.* – 1993. – № 167. – P. 614–620.
17. Renal function and blood pressure five years after Puumala virus-induced nephropathy / S. Makela, I. Ala-Houhala, J. Mustonen et al. // *Kidney Int.* – 2000. – № 58. – P. 1711–1718.
18. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis / G. M. Chertow, C. L. Christiansen, P. D. Cleary et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – № 115. – P. 1505–1511.
19. **Смирнов, А. В.** Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений / А. В. Смирнов, А. М. Есаян, И. Г. Каюков // *Нефрология*. – 2002. – № 4. – С. 11–17.
20. **Пименов, Л. Т.** Гемодинамические и лабораторно-биохимические характеристики нефропатии у реконвалесцентов после геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Л. Т. Пименов, М. В. Дударев, Г. К. Кустарников, Л. А. Березина // *Тер. архив*. – 1996. – № 6. – С. 28–30.
21. **Жарский, С. Л.** Последствия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (вопросы диагностики и диспансеризации) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Жарский С. Л. – Хабаровск, 2001. – 43 с.
22. **Смирнов, А. А.** Дислиппротеидемии и проблемы нефропротекции / А. А. Смирнов // *Нефрология*. – 2002. – № 2. – С. 8–14.
23. **Картамышева, Н. Н.** Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при заболеваниях почек / Н. Н. Картамышева, О. В. Чумакова // *Нефрология и диализ*. – 2001. – № 3. – С. 314–317.
24. Glomerulonephritis (GN) associated with nephropathia epidemica (NE) / J. Mustonen, S. Makela, H. Helin et al. // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 1999. – № 14. – A141 (abstract).
25. **Susa, S.** Immunologic and histopatologic aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome / S. Susa, Lj. Susa // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2000. – № 15. – A89 (abstract).
26. Pathogenetic and clinical aspects of the renal involvement in hemorrhagic fever with renal syndrome / B. Settergren, C. Ahlm, O. Alexeyev et al. // *Ren. Fail.* – 1977. – № 19. – P. 1–14.

Кузнецова Любовь Васильевна

врач нефролог высшей квалификационной категории, заведующая нефрологическим отделением, Пензенская областная клиническая больница имени Н. Н. Бурденко

E-mail: lubovkuznetsova@mail.ru

Хрусталева Елена Вячеславовна

кандидат медицинских наук, врач нефролог высшей квалификационной категории, заведующая отделением диализа, Пензенская областная клиническая больница имени Н. Н. Бурденко

E-mail: hrustaleva_ev@mail.ru

Шутов Александр Михайлович

доктор медицинских наук, профессор, врач нефролог высшей квалификационной категории, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет

E-mail: amshu@mail.ru

Kuznetsova Lyubov Vasilyevna

Nephrologist of highest category, head of nephrological unit, Penza regional clinical hospital named after N. N. Burdenko

Khrustalyova Elena Vyacheslavovna

Candidate of medical sciences, nephrologist of highest category, head of dialysis unit, Penza regional clinical hospital named after N. N. Burdenko

Shutov Alexander Mikhaylovich

Doctor of medical sciences, professor, nephrologist of highest category, head of sub-department of therapeutics and occupational diseases, Institute of medicine, ecology and physical training, Ulyanovsk state university

УДК 616.988.26

Кузнецова, Л. В.

Хроническая болезнь почек у больных, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом / Л. В. Кузнецова, Е. В. Хрусталева, А. М. Шутов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 3 (23). – С. 60–66.