

УДК 616.61. – 002.151.092

© Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева, Г.А. Мухетдинова, 2007

Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева, Г.А. Мухетдинова  
**ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК  
 ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**  
*ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г.Уфа*

Очаг геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) на территории Башкортостана является одним из самых активных в Европейской части России. Изучение патогенеза ГЛПС показало, что особое место занимает повреждение тубулоинтерстициальной ткани почек иммунными комплексами, а также ДВС-синдром. Осложнения ДВС крови в виде микротромбозов, блокады капилляров агрегатами форменных элементов и сгустками крови проявляются в виде шоковых легких, ОПН и кровоизлияний во внутренние органы.

Полимеразная цепная реакция с использованием родоспецифических праймеров позволяет выявить наличие вирусной РНК в крови больных ГЛПС.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, острый тубулоинтерстициальный нефрит, острый интерстициальный нефрит.

R.M. Fazliyeva, G.Kh. Mirsaeva, G.A. Mukhetdinova  
**TUBULOINTERSTITIAL DAMAGE IN HEMORRHAGIC FEVER  
 WITH RENAL SYNDROME**

The area of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is the most active in the territory of Bashkortostan republic in European part of Russia. Etiology of HFRS: PCR- specific primers identify viral RNA in the blood of patients. Pathogenetic investigations show the main role of tubulointerstitial damage by immune complexes and disseminated intravascular coagulation (DIC-syndrome).

The complications of DIC apply by microtrombosis, capillary – blocks, causing pulmonary shock, acute renal failure and internal hemorrhagia.

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome, acute tubulointerstitial nephritis, acute interstitial nephritis.

Одно из первых мест среди геморрагических лихорадок по распространенности, возникновению значительных эпидемических вспышек, масштабам поражения внутренних органов, тяжести клинического течения и опасных осложнений принадлежит геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС). Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом - острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек по типу острого интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности.

ГЛПС широко распространена по всему миру, в том числе и в России. В европейской части России наиболее крупный и активный очаг инфекции расположен в Башкортостане. Число переболевших ГЛПС, начиная с 1957 года, превысило 165 тыс. человек. Уровень заболеваемости в 5-10 раз превышает общефедеральный и составляет около 30% заболеваемости по России. Крупные вспышки ГЛПС в Башкортостане были отмечены в 1983 г. -

167,0 случая на 100 тыс. населения, в 1994 г. - 100,7; в 1997 г. - 224,5 (в среднем по России - 5,8).

На сегодня ГЛПС, регистрируемая на 4-х континентах, нозологически едина и вызывается возбудителем, относящимся к роду Hantavirus семейства Bunyaviridae (ВОЗ, 1985 г.). Вирус ГЛПС представлен 4 серотипами: Хантаан, Сеул циркулируют в природных очагах Дальнего Востока России и Азиатских странах; Пуумала, Добрава - в Европейской части РФ и Европейских странах [5].

Заболевание протекает с опасными для жизни осложнениями: токсико-инфекционным шоком (ТИШ), острой почечной недостаточностью (ОПН), кровоизлияниями в жизненно важные органы, ДВС-синдромом, спонтанными разрывами почек, массивными желудочно-кишечными кровотечениями, отеком легких, мозга и т.д.

Актуальность проблемы определяется тем, что до 85% из числа заболевших ГЛПС составляют мужчины в возрасте 20-50 лет, т.е. наиболее активная часть населения.

Отмечая необходимость проведения долгосрочных исследований, эксперты ВОЗ

по проблеме ГЛПС отметили, что «подобные наблюдения» могли бы установить, предрасполагает ли ГЛПС к хроническому поражению почек. Многосторонние научные исследования, проводимые в БГМУ по заказу АН РБ в рамках государственной программы по разработке новых методов ранней диагностики, лечения и профилактики ГЛПС (руководитель – академик, секретарь медико-биологического отделения АН РБ Магазов Р.Ш., чл.-кор. АН РБ, проф. Камилев Ф.Х.), включающие эпидемиологические, гемостазиологические, иммуно-гистохимические, биохимические, вирусологические, генетические показатели, позволили раскрыть многие механизмы развития заболевания, которые были признаны ведущими учеными РФ, Евразии и экспертами ВОЗ.

Вирус ГЛПС имеет определенный тропизм к эндотелию сосудов, при этом происходит генерализованное поражение мелких ка-

пилляров по типу иммунокомплексного васкулита.

Присоединение к основному заболеванию уже в начале болезни внутрисосудистого свертывания крови и депрессия фибринолиза приводят к нарушению коагулирующего потенциала крови с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-крови). Наличие ДВС подтверждается значительной активацией внутрисосудистого свертывания крови и депрессией фибринолиза с сочетанием признаков гипер- и гипокоагуляции о чем свидетельствуют гиперагрегация тромбоцитов и эритроцитов, повышение активности и уровня антигена фактора Виллебранда, высоким уровнем растворимых фибрин-мономерных комплексов, продуктов деградации фибриногена, тромбксана В2 и снижением содержания простагландинов Е2 (табл. 1).

Таблица 1

Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных тяжелой формы ГЛПС ( $M \pm m$ )

Показатели	Здоровые	Периоды заболевания			
		лихорадочный	Олигоанурический	полиурический	восстановленного диуреза
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	236,0 $\pm$ 7,5	150,1 $\pm$ 2,2*	124,2 $\pm$ 8,4*	147,6 $\pm$ 4,1*	171,9 $\pm$ 5,5*
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	11,0 $\pm$ 1,4	28,5 $\pm$ 3,3*	44,8 $\pm$ 2,3*	33,5 $\pm$ 6,6*	24,69 $\pm$ 2,8*
Фактор Р <sub>4</sub> тромбоцитов, %	37,0 $\pm$ 2,0	69,2 $\pm$ 2,5*	86,7 $\pm$ 6,3*	72,8 $\pm$ 2,9*	63,5 $\pm$ 3,8*
Антитромбин – III, %	53,7 $\pm$ 2,1	38,1 $\pm$ 0,6*	35,1 $\pm$ 0,7*	39,1 $\pm$ 0,5*	42,6 $\pm$ 0,2*
Фактор Виллебранда, ед/мин	0,069 $\pm$ 0,008	0,297 $\pm$ 0,028*	0,339 $\pm$ 0,016*	0,267 $\pm$ 0,032*	0,186 $\pm$ 0,08*
КСПАЭ	0,963 $\pm$ 0,131	0,584 $\pm$ 0,014*	0,374 $\pm$ 0,011*	0,637 $\pm$ 0,076*	0,626 $\pm$ 0,004*
Фибронектин, нг/мл	298,0 $\pm$ 49,0	99,7 $\pm$ 7,5*	77,6 $\pm$ 11,5*	85,9 $\pm$ 12,3*	101,5 $\pm$ 8,2*
РФМК и РПДФ, Мкг/мл	5,0 $\pm$ 1,0	81,6 $\pm$ 18,7*	200,8 $\pm$ 43,5*	93,5 $\pm$ 19,9*	43,4 $\pm$ 9,1*

\* Достоверность с контролем,  $p < 0,001$ .

Образующиеся в результате ДВС-крови фибриновые и тромбоцитарные тромбы вызывают блокаду системы микроциркуляции органов и вызывают нарушение их функции. Осложнения ДВС-крови в виде микротромбов, блокады капилляров агрегатами форменных элементов и сгустками крови проявляются в виде шоковых легких, ОПН, кровоизлияний во внутренние органы и т.д. (рис. 1).

При ГЛПС в патологический процесс вовлекается тубуло-интерстициальная ткань почек. Так, патогистоморфологическая картина в начальной стадии ГЛПС определяется отеком интерстициальной ткани, инфильтрацией лимфогистиоцитами, плазматическими клетками. Канальцы расширены. Во

второй стадии выявляются дистрофические, дегенеративные изменения в канальцах, тубулярный некроз (рис. 2).

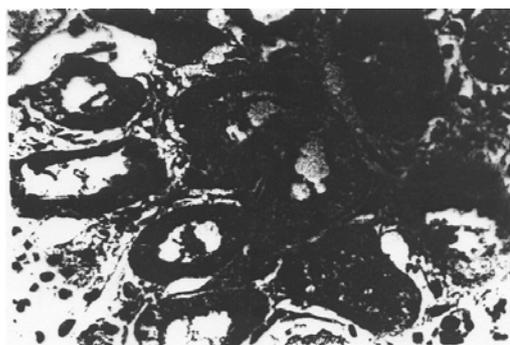


Рис. 1 Почки. Кровоизлияния, некроз элементов паренхимы мозгового вещества 10x20.

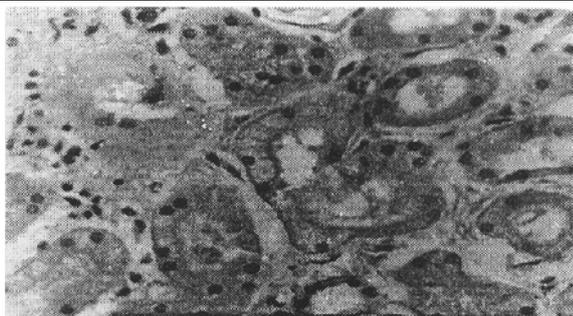


Рис. 2 Почка. Набухание, гомогенизация базальных мембран капилляров клубочка. Дистрофия эпителия канальцев

Сосуды мозгового слоя полнокровны при весьма умеренных изменениях клубочков. Все исследователи, занимавшиеся изучением патоморфологии ГЛПС, почти единодушно рассматривают заболевание как острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН). Мы также согласны с такой трактовкой, так как морфологическая картина соответствует клинике ОТИН. Если учесть, что почки имеют сильно развитую сосудистую сеть (до 25% сердечного выброса приходится на почки), при этом основная нагрузка по выведению продуктов распада вируса приходится на канальцевый аппарат, не исключается и непосредственное воздействие вируса на канальцы и интерстиций, поэтому они сильнее повреждаются. Вирус ГЛПС, соприкасаясь с базальной мембраной канальцев, образует иммунные комплексы, возникает иммунное воспаление (рис. 3).

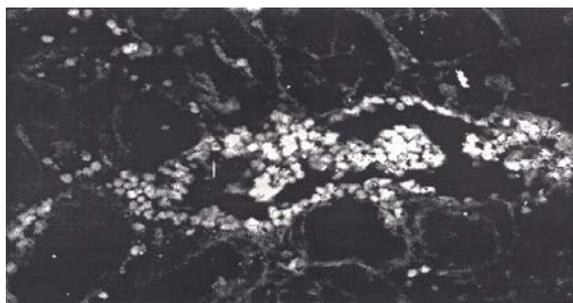


Рис. 3 Диффузная фиксация комплемента в просвете сосудов почки. Сыворотка против комплемента

Повышается проницаемость канальцевых мембран, возникает отек интерстициальной ткани, за счет сдавления клубочков снижаются почечный кровоток, клубочковая фильтрация, что приводит к ишемии почеч-

ной ткани. Процессы, развивающиеся в межточной ткани почек, приводят к нарушению их концентрационной способности, что очень напоминает картину острого интерстициального нефрита (ОИН). ГЛПС сходна с ОИН, прежде всего, развитием ОПН, но в тоже время, имеются и отличия от ОИН другой этиологии (табл. 2).

О повреждении тубулоинтерстициальной ткани свидетельствуют и результаты исследований реконвалесцентов: субъективно - жалобы на боли в области поясницы, астению; объективно - стойкая канальцевая дисфункция (длительно сохраняющиеся нарушения концентрационной функции почек и водно-электролитного баланса, снижение секреции и транспорта мочевой кислоты, экскреции и реабсорбции ионов аммония); у ряда больных - гематурия и АГ. Ультразвуковое исследование выявляет гиперэхогенные включения в почечных пирамидах, которые можно рассматривать как очаги фиброза и кальциноза, возникшие вследствие геморрагического некротического папиллита при ГЛПС, указывающие на поражение тубулоинтерстициальной ткани. Все это позволяет судить о формировании у ряда реконвалесцентов хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН).

В то же время повреждение тубулоинтерстициальной системы (отек интерстициальной ткани, кровоизлияния, фиброз), снижение местного и общего иммунитета могут способствовать восприимчивости почек к инфекции и развитию хронического пиелонефрита.

Аналогичного мнения придерживаются Л.О. Глазун (1993), Б.З. Сиротин (1987, 2002), Л.Т.Пименов, М.В. Дударев (2005).

Нами обследовано 225 реконвалесцентов ГЛПС, перенесших тяжелую и среднетяжелую формы заболевания, у которых в анамнезе почечной патологии и повышения АД не наблюдалось.

В ходе обследования у 18,6% реконвалесцентов было выявлено повышение АД. При суточном мониторинге обнаружено недостаточное снижение АД в ночное время суток. Этот фактор в последующем может привести к формированию артериальной гипертензии.

## Сравнительная характеристика острой почечной недостаточности при остром интерстициальном нефрите и геморрагической лихорадке с почечным синдромом

Картина ОПН при ОИН	Картина ОПН при ГЛПС
Креатинин крови повышается уже в первые дни болезни и не зависит от диуреза (и при полиурии продолжает повышаться), умеренная протеинурия, характерно снижение относительной плотности мочи, часто выявляется эозинофилия, через 1–2 недели анализы нормализуются.	Эпидемический анамнез, четкая стадийность, тромбоцитопения, геморрагический синдром, массивная протеинурия, наличие плазматических клеток, снижение относительной плотности мочи; креатинин повышается во 2-й стадии только при наличии олигоурии. Почечная патология присоединяется с 4-5-го дня болезни, характеризуется клиникой ОПН, которая развивается почти у всех больных. Снижение относительной плотности мочи длится до года и более.

Из обследованных пациентов выделили 25 человек, у которых обнаруживались изменения в мозговом слое почек при УЗИ.

Выявленные очаги уплотнения чаще в правой почке в области центральной части пирамид и в области сосочков трактовались нами как фиброзные изменения вследствие перенесенного некроза пирамид (рис. 4).



Рис. 4 УЗИ почек. Фиброзные изменения в паренхиме почек

По результатам наших исследований современную концепцию патогенеза ГЛПС можно представить следующим образом: наряду с генерализованным поражением сосудов микроциркуляторного русла одним из ведущих механизмов поражения почек при ГЛПС является развитие ОТИН, сопровождающийся картиной ОПН, которая адекватно отражает повреждение тубулоинтерстициальной ткани, не исключая и нефротоксическое

действие вируса, связанное с ухудшением ренальной микроциркуляции. У части реконвалесцентов ХТИН может возникнуть как результат перенесенного острого тубулоинтерстициального нефрита; в других случаях - за счет активации клеточного иммунитета и продолжающейся антигенной стимуляции, что доказывается нарастанием титра специфических антител, и фиброзирования интерстиция.

Прогрессированию поражения почек у реконвалесцентов ГЛПС также способствуют дисфункция эндотелия, снижение почечного кровотока, повышение внутриканальцевого давления и наличие микроальбуминурии.

Ряд авторов прямо указывают на закономерную возможность развития хронической почечной недостаточности у перенесших ГЛПС (Шутов А.М., 2003, 2004; Пименов Л.Т., Дударев М.В., 2005; Cizmam B. et al., 1998; Mustonen J. et al., 1999). Острую почечную недостаточность при ГЛПС Национальный почечный фонд США (2002) рассматривает в качестве фактора риска формирования хронических заболеваний почек.

Таким образом, вопрос о возможности формирования хронической патологии почек у перенесших ГЛПС остается неразрешенным и требует дальнейшей научной разработки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / Под. ред. Р.Ш. Магазова. – Уфа, 2006. – 310 с.
2. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: вопросы патогенеза и диагностики / Л.А. Ибрагимова, Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камиллов, Г.Х. Мирсаева. – 2002. – 80 с.
3. Мирсаева, Г.Х. Уровень простаноидов у больных ГЛПС // Нефрология. – 1998. – Т. 3, № 2. – С. 62-66.
4. Мирсаева, Г.Х. Патология системы гемостаза при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.Х. Мирсаева, А.Р. Авзалетдинова, Р.М. Фазлыева. – 2002. – 202 с.

5. Онищенко, Г.Г. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко, В.А. Ткаченко // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Уфа, 2006. – С. 9-14.
6. Патогенез и лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.Х. Мирсаева, Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камилов, Д.Х. Хунафина. – Уфа, 2000. – 234 с.
7. Фазлыева, Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан / Р.М. Фазлыева, Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камилов. – Уфа, 1995. – 243 с.
8. Фазлыева, Р.М. Особенности ДВС-синдрома при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева // Новое в изучении патогенеза, диагностики и лечения патологии гемостаза: сб. научн. трудов нац. конгресса. – 2002. – С. 120-121.
9. Fazliyeva, R.M. Hemorrhagic fever with renal syndrome. The mechanism of in travas cular coagulation and fibrinolises / R.M. Fazliyeva, G.Kh. Mirsaeva, G.F. Amirova // 3<sup>rd</sup> Jute national conference on HFRS and Hantaviruses. – 1995. – p. 72.
10. Fazliyeva, R.M. Hemorrhagic fever with renal syndrome. Some aspects of pathogenesis / R.M. Fazliyeva, G.Kh. Mirsaeva // 10<sup>th</sup> Jute national conference on negative Strand Viruses. – 1997. – p. 324.
11. Landevirta, J. Nephropatia epidemica in Finland. A clinical, histological and epidemiological study / J. Landevirta // Annals of clinical reseach. – Helsinki, 1971. – Vol. 3. – Suppl. 8. – 154 p.
12. The 1997 HFRS Outbreak in Bashkortostan, Russia / R.M. Fazliyeva, D. Khunafina, G. Mirsaeva, V. Vakhitov, R. Magazov // The Fourth International Conference on HFRS and Hantaviruses. – 1998. – p. 40.

УДК 616.988-002.151:616.61-008.64-092-08

© Д.Х. Хунафина, Е.К. Алехин, Ф.Х. Камилов, Г.Р. Абдулова, А.Т. Галиева, 2007

Д.Х. Хунафина, Е.К. Алехин, Ф.Х. Камилов, Г.Р. Абдулова, А.Т. Галиева  
**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ  
 ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**  
 ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

Представлены результаты исследования иммунного и гормонального статуса больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) (CD3, CD4, CD8, CD95, ИНФ, АКТГ, кортизол, Т3, Т4), активность перекисного окисления липидов, оксида азота в зависимости от тяжести течения заболевания. Апробированы и предложены схемы лечения ГЛПС противовирусными препаратами (рибамидил, йодантипирин, анандин).

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, иммунный статус, гормоны, перекисное окисление липидов, оксид азота, лечение противовирусными препаратами.

D.Kh. Khunafina, Ye.K. Alekhin, F.Kh. Kamilov, G.R. Abdulova, A.T. Galiyeva  
**MODERN ASPECTS OF THE PATHOGENESIS AND TREATMENT  
 OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**

We report on the results of a study of immune and hormonal status in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) (CD3, CD4, CD8, CD95, INF, AKTH, hydrocortisone, T3, T4), lipid peroxidation activity, nitrogen oxide depending on the severity of the disease. Treatment regimens of HFRS by using antiviral agents (ribamidil, iodantipirin, anandin) have been proposed and tried.

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome, immune status, hormones, lipid peroxidation, nitrogen oxide, antiviral therapy.

Актуальность проблемы обусловлена тяжелым течением заболевания с вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем, развитием серьезных осложнений. Важнейшей проблемой остается изучение новых аспектов патогенеза заболевания, поиск новых противовирусных препаратов для совершенствования лечения больных ГЛПС.

**Материалы и методы**

В работе представлены результаты ис-

следования больных ГЛПС, находившихся на стационарном лечении в городской клинической инфекционной больнице № 4 г. Уфы в период с 1997 по 2005 годы. Диагноз ГЛПС ставился на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Исследовались следующие параметры:

1. Иммунофенотипирование осуществляли непрямым иммунофлуоресцентным методом с помощью панелей моноклональных антител (МКА) серии LT (НИИ иммунологии и МЗ