



Р.М. ФАЗЛЫЕВА, Г.А. МУХЕТДИНОВА, В.Х. МУСТАФИНА, Д.Х. ХУНАФИНА

Башкирский государственный медицинский университет

УДК 616.36-002.4.31-07/ 616.61-008.6

Оптимизация диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемичном регионе

Мухетдинова Гузель Ахметовна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии

450005, г. Уфа, ул. Революционная, д. 78, кв. 153, тел. 8-927-233-71-09, e-mail: gmukhetdinova@yandex.ru

В статье представлен анализ данных литературы и результатов собственных исследований, касающихся геморрагической лихорадки с почечным синдромом. С позиций практической медицины описаны современные аспекты клинических проявлений и возможности диагностики.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клинические проявления, оптимизация диагностики.

R.M. FAZLYEVA, G.A. MUHETDINOVA, V.C. MUSTAFINA, D.C. KHUNAFINA

Bashkir State Medical University, Ufa

Optimization of the diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome in an endemic region

The paper presents an analysis of literature data and the results of our studies on hemorrhagic fever with renal syndrome. From the standpoint of practical medicine describes modern aspects of the clinical manifestations and diagnostic capabilities.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, clinical manifestations, diagnosis optimization.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острая вирусная (природно-очаговая) инфекция, характеризующаяся генерализованным вовлечением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек по типу острого тубулоинтерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности [1].

В настоящее время ГЛПС широко распространена в Евразии, а в России занимает первое место среди природноочаговых инфекций. Более 95% случаев от общего количества ежегодно регистрируемых случаев ГЛПС приходится на европейскую часть России. Наиболее активные очаги расположены в Приуралье и Среднем Поволжье. Так, 89,7% всех зарегистрированных случаев заражения ГЛПС в РФ за период 1996-2005 гг. приходится на Приволжский федеральный округ [2].

Широкое распространение, высокие показатели заболеваемости, преимущественное поражение лиц молодого и среднего возраста, сопровождающееся длительным периодом снижения трудоспособности, значительная частота тяжелых форм течения болезни, отсутствие специфических средств лечения и профилактики обуславливают высокую социальную и медицинскую значимость проблемы ГЛПС

в Приволжском федеральном округе, и в частности Республике Башкортостан (РБ).

Возбудители ГЛПС — вирусы Puumala, Hantaan, Seoul и Dobrava относятся к роду Хантавирус, который включает более 30 различных серотипов или генотипов. Клиническая картина ГЛПС имеет отличительные особенности в зависимости от принадлежности к одному из вышеуказанных серотипов [3].

В европейских странах заболевание, ассоциированное с вирусом Puumala, представляет легкий вариант хантавирусной инфекции, при которой летальность не превышает 0,1%, и тяжелая форма заболевания наблюдается редко. Согласно последним данным, ГЛПС в европейских очагах хантавирусной инфекции может быть ассоциирована с вирусом Dobrava-Belgrade [4, 5]. Существует мнение, что ГЛПС, вызванное данным возбудителем, протекает в более тяжелой форме [6, 7]. В очагах ГЛПС на азиатской территории патогенными для человека являются вирусы Hantaan, Amur, Seoul [8].

Клиническая картина

Болезнь характеризуется циклическим течением и многообразием клинических вариантов — от abortивных лихорадоч-



ных до тяжелых форм с массивным геморрагическим синдромом и острой почечной недостаточностью (ОПН). Основными клиническими синдромами ГЛПС являются:

- общетоксический
- гемодинамический
- почечный
- геморрагический
- абдоминальный
- нейроэндокринный.

Выделяют следующие периоды заболевания: начальный (лихорадочный), олигоурический, полиурический, реконвалесценции (ранний — до 2 мес. и поздний — до 2-3 лет).

Инкубационный период продолжается от 4 до 49 дней (чаще всего 14-20 дней). Продромальные явления продолжительностью 2-3 дня проявляются недомоганием, головной болью, миалгиями и субфебрилитетом.

Начальный период продолжается до 5-6-го дня болезни и характеризуется острым началом, повышением температуры до 38-40°C, плохо купирующейся жаропонижающими препаратами. Появляется сильная головная боль, слабость, снижение аппетита, тошнота, ломота в теле. Характерными являются жалобы на нарушение зрения («туман, мушки» перед глазами). При осмотре больных отмечается гиперемия кожи и слизистых оболочек, инъектированность сосудов склер. Со стороны сердечно-сосудистой системы возможна относительная брадикардия, снижение артериального давления (АД). Проявлением абдоминального синдрома являются умеренный метеоризм и разлитая болезненность при пальпации живота, может быть гепатомегалия. Иногда, при тяжелых формах, наблюдаются явления менингизма. На 5-7-й дни болезни возрастает риск развития инфекционно-токсического шока (ИТШ).

Олигоурический период (с 5-6-го по 10-12-й дни болезни). Снижение температуры в этот период не сопровождается улучшением состояния больного. Нарастают общетоксические явления (усиливается головная боль, тошнота, рвота), боли в поясничной области, животе, часто наблюдается диарея. Степень выраженности олигоурии, как правило, коррелирует с тяжестью заболевания. В этом периоде наблюдаются различные проявления геморрагического синдрома: носовые, желудочно-кишечные кровотечения, макрогематурия, петехии, подкожные гематомы в местах инъекций. Основные осложнения в этот период: ОПН, ИТШ, ДВС-синдром, разрывы почек, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Кровоизлияния в жизненно важные органы (ЦНС, гипофиз, надпочечники) являются причиной летального исхода.

Полиурический период наступает с 10-15-го дня болезни. Состояние больных улучшается. Увеличивается суточное количество мочи, никтурия, исчезают боли в пояснице и животе, нормализуется аппетит, появляется жажда. Длительность этого периода в зависимости от тяжести клинического течения может колебаться от нескольких дней до нескольких недель. В этом периоде сохраняется риск таких осложнений, как надрывы или разрывы коркового вещества и капсулы почек.

Особенность клинического течения ГЛПС в настоящее время заключается в значительном увеличении числа атипичных вариантов болезни, особенно в начальном периоде. По данным Морозова В.Г. (Самара, 2002), у 16,6% больных полностью отсутствовали боли в пояснице; наряду с меньшей частотой поражения почек в данной достоверно чаще развивалось такое осложнение, как пневмония [9].

Существенное изменение клинических проявлений ГЛПС в последние годы отмечено и в Удмуртской Республике. Частота тяжелого течения болезни возросла с 19% в 1997 г. до

68% в 2004 г. В этом же очаге увеличилось количество больных с первичным поражением легких [10].

Некоторые исследователи из Республики Татарстан отмечают, что «не выявили корреляции между глубиной поражения почек и наличием патологии органов дыхания», и обосновывают поражение органов дыхания у больных ГЛПС развитием ДВС-синдрома [11].

Изменения в структуре осложнений при ГЛПС на современном этапе характеризуются сокращением доли осложнений, связанных непосредственно с ОПН. Это объясняется, вероятно, отработанной схемой консервативного ведения пациентов и возможностью своевременного перевода больных на гемодиализ. По данным некоторых исследователей, в настоящее время в структуре осложнений преобладают кровотечения различной локализации [9, 12].

Диагностика

В настоящее время, при наличии специфических лабораторных методик, клиническая диагностика сохранила ведущее значение. При ГЛПС, манифестно развивающейся инфекции, правильный первичный диагноз особенно важен, так как он определяет дальнейшую адекватную врачебную тактику и нередко исход болезни [8, 13, 14].

Основанием для постановки клинического диагноза является характерное сочетание картины острого лихорадочного заболевания, протекающего с поражением почек и геморрагическим синдромом. Необходимо учитывать эпидемиологические данные, сезонность и цикличность течения болезни.

Достоверная клиническая диагностика ГЛПС связана с несколькими проблемами. Во-первых, многие острые заболевания имеют неспецифические симптомы, характерные и для ГЛПС. Наряду с этим существуют атипичные или стертые формы ГЛПС, плохо диагностируемые даже в разгар болезни. Нередко приходится проводить дифференциальную диагностику между ГЛПС, протекающей с абдоминальным синдромом, и «острым животом». При этом важно помнить, что хирургические вмешательства при ГЛПС крайне нежелательны.

Ю.Н. Сидельников и А.Ю. Мартыненко (2003), анализируя структуру диагностических ошибок на начальном этапе оказания медицинской помощи больным ГЛПС в течение 20 последних лет, отмечают: основная масса заболевших обратилась за медицинской помощью на 3-4-й день болезни, однако при первом обращении правильный диагноз был установлен только у 6,4% заболевших. По мере развития клинической картины больных направляли на стационарное лечение в многопрофильные городские неинфекционные больницы (каждый второй больной). Среди направительных диагнозов самым распространенным был острый пиелонефрит, часто предполагалась легочная патология (у 33% госпитализированных), у 11% женщин — острая гинекологическая патология [15].

Несмотря на активное изучение проблемы ГЛПС ведущими учеными и большой клинический опыт врачей Республики Башкортостан, трудности в диагностике встречаются и в настоящее время. У 20% больных, госпитализированных в инфекционную больницу, заболевание диагностировано поздно. На догоспитальном этапе ставились другие диагнозы: ОРЗ, клещевой энцефалит, брюшной тиф, пневмония, пиелонефрит и др. [16].

Для оценки своевременности диагностики и определения клинических особенностей заболевания на современном этапе нами проведен ретроспективный анализ медицинских карт больных ГЛПС за 2004-2008 гг., находившихся на лечении в терапевтических отделениях многопрофильных больниц г. Уфы. Методом случайной выборки отобрано и проанализи-



ровано 250 медицинских карт пациентов с подтвержденным серологическим методом МФА диагнозом ГЛПС.

Диагноз ГЛПС при поступлении совпал с заключительным клиническим диагнозом в 75% случаев. Для сравнения: по данным Е.А.Ткаченко с соавт. (2005 г.), проводивших исследование в центральных областях европейской части России, этот показатель составил 35,6% [17]. Безусловно, высокий уровень диагностики объясняется тем, что врачи в РБ хорошо знакомы с краевой патологией и проявляют разумную настороженность в плане постановки диагноза. Вместе с тем наибольшие трудности на догоспитальном этапе были при дифференциальной диагностике с внебольничной пневмонией (16,2%), заболеваниями почек (6,2%), около 2% — заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Ценность абсолютных значений общеклинических, биохимических, (электролитных, иммунологических) и других показателей в установлении заключительного клинического диагноза относительна, так как они отражают степень выраженности неспецифических патофизиологических синдромов. Большее значение имеет динамика изменений этих показателей, которые служат критериями тяжести развившихся осложнений и прогноза заболевания.

В общем анализе крови в лихорадочном периоде наблюдаются, как правило, повышение числа эритроцитов и гемоглобина, что, по мнению большинства авторов, является результатом сгущения крови в результате интенсивной плазморреи в ткани. Содержание лейкоцитов, по данным разных авторов, различно: от нормального количества и даже лейкопении до выраженного лейкоцитоза. Однако, весьма характерным является палочкоядерный сдвиг, возрастание количества моноцитов и появление плазматических клеток. Плазмоцитарная реакция — важный диагностический тест при распознавании стертых форм [14, 18, 19].

Исключением, по-видимому, является уровень тромбоцитов. В литературе существует единое мнение о тромбоцитопении как патогномоничном гематологическом симптоме острого периода у больных ГЛПС, генез которой — потребление тромбоцитов при развивающемся ДВС-синдроме [20-22]. Однако уровень тромбоцитопении при этом существенно различается. По данным Г.Х. Мирсаевой и соавт. (2000), наибольшее снижение уровня тромбоцитов наблюдалось в олигоанурическом периоде и составило при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС $176 \pm 2,6 \times 10^9/\text{л}$ и $124,2 \times 10^9/\text{л}$ соответственно [20]. В.А. Иванис (2003) указывает на более существенное снижение тромбоцитов при среднетяжелых формах ГЛПС, вызванных разными хантавирусами: уровень тромбоцитов менее $90 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 90,6% пациентов при Hantaan-инфекции и 90,7% при Seoul-инфекции [23]. Соответствующие данные приводят и зарубежные исследователи при ГЛПС, обусловленной вирусом Puumala. По мнению F.M. Rasche et al. (2004), при тяжелой форме ГЛПС уровень тромбоцитов составляет менее $60 \times 10^9/\text{л}$ [22]. Д.А. Валишин и соавт. (2005) на основе многолетнего опыта работы и анализа большого количества историй болезни (800 медицинских карт) полагают, что критерием тяжести является уровень тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ [21].

Как показало наше исследование, уровень тромбоцитопении, а значит и его диагностическая значимость при ГЛПС, зависят также от способа подсчета тромбоцитов: при автоматическом методе тромбоцитопения констатирована у 88,51% пациентов, а у 64,86% пациентов — уровень тромбоцитов был менее $100 \times 10^9/\text{л}$; при использовании счетной камеры Горяева тромбоцитопения наблюдалась только у 26,67% пациентов, при этом ни у одного из них не отмечено уровня тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Проведенный нами анализ показал, что тромбоцитопения различной степени выраженности наблюдается

более чем у 90% больных ГЛПС и коррелирует с тяжестью заболевания, однако, к сожалению, данный показатель не является ориентиром для постановки диагноза почти в 40% случаев.

Одним из важнейших исследований, дающих представление о степени поражения почек, является анализ мочи. Протеинурия, по мнению большинства исследователей, обязательный признак ГЛПС [1, 8, 13]. Важным дифференциально-диагностическим признаком является своеобразная динамика протеинурии. Микроскопия осадка мочи больных ГЛПС показывает, что к числу наиболее частых находок относится наличие свежих эритроцитов (микрогематурия), в тяжелых случаях — и макрогематурия, а также цилиндров. Особое диагностическое значение имеет появление крупных, дегенеративно измененных, вакуолизированных клеток канальцевого эпителия, клеток Дунаевского, которые выявляются у больных с тяжелыми и реже среднетяжелыми формами заболевания.

Ультразвуковое исследование почек у больных ГЛПС позволяет уже в ранние сроки выявить своеобразные изменения: наблюдается увеличение толщины паренхимы почек, отек почек и появление «пирамидок». Более того, УЗИ позволяет своевременно диагностировать такие грозные осложнения ГЛПС, как разрыв почек и образование забрюшинных гематом [24].

Заключительный диагноз должен быть верифицирован с помощью специфических методов диагностики. На сегодняшний день методом выбора является непрямой метод флуоресцирующих антител (НМФА). Для этого в России широко применяется коммерческий диагностикум производства ФГУП Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН. Методика позволяет обнаружить IgG к вирусу ГЛПС уже на первой неделе от начала заболевания. Если ранее рекомендовалось исследовать парные сыворотки с интервалом 10-12 дней, то в настоящий момент, в соответствии с Инструкцией по применению диагностикума ГЛПС культурального, поливалентного для непрямого метода иммунофлуоресценции, утвержденной главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко от 13.07.2005 г., оптимальные сроки забора и обследования сывороток для определения 4-кратного и более нарастания титра антител: 1-я сыворотка — при поступлении больного в стационар или при обращении в поликлинику; 2-я — через 3-4 дня после взятия 1-й сыворотки. В случае отсутствия нарастания титра антител в парных сыворотках, следует произвести забор 3-й сыворотки через 7-8 дней после взятия второй сыворотки. Диагностическим считается нарастание титра антител в 4 и более раз. Безусловно, четкое следование данной инструкции позволяет ускорить постановку правильного диагноза.

В связи с имеющимися на сегодняшний день фактами широкого распространения на европейской территории Российской Федерации хантавируса серотипа Dobrava/Белград [4, 5] и выявленными изменениями клинического течения заболевания, было проведено углубленное серологическое исследование 128 образцов сывороток больных ГЛПС из Республики Башкортостан, в том числе и имевших клинко-рентгенологические признаки поражения легких. Исследование проводилось в ФГУП Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН в Центре Минздрава России по борьбе с ГЛПС (руководитель центра — профессор Е.А. Ткаченко), г. Москва. Данное исследование на предмет выявления возможного заражения больных ГЛПС различными хантавирусами выявило наличие диагностического титра специфических антител только к серотипу Puumala.

Таким образом, наряду с основными клиническими синдромами, такими как лихорадка, почечный, геморрагический, абдоминальный, при ГЛПС нередко уже в начальном периоде

заболевания наблюдаются клинко-рентгенологические признаки поражения легких. Своевременная диагностика ГЛПС определяет дальнейшую адекватную врачебную тактику и нередко исход болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // В кн. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 548-561.
2. Онищенко Г.Г., Ткаченко Е.А. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Российской Федерации // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. — Уфа, 2006. — С. 4-14.
3. Ли Х.В. Выявление хантавирусных инфекций и контроль над ними // Хантавирусы и хантавирусные инфекции. — Владивосток, 2003. — С. 42-64.
4. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Хадарцев О.С. Эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС в России за последние 10 лет // Медицинская вирусология. — 2007. — Т. XXIV. — С. 135-144.
5. Klempa B., Tkachenko E.A., Dzagurova T.K. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by 2 lineages of Dobrava hantavirus, Russia // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 14, N 4. — P. 617-625.
6. Морозов В.Г., Ткаченко Е.А., Рощупкин В.И. Сравнительная клинко-лабораторная характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызываемой хантавирусами Пуумала и Добрава // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. — Уфа, 2006. — С. 98-102.
7. Schütt M., Meisel H., Krüger D.H. et al. Life-threatening Dobrava hantavirus infection with unusually extended pulmonary involvement // Clin. Nephrol. — 2004. — Vol. 62, N 1. — P. 54-57.
8. Слонова Р.А., Ткаченко Е.А., Иванис В.А., Компанец Г.Г., Дзагурова Т.К. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные аспекты экологии, этиологии, эпидемиологии, иммунопатогенеза, диагностики, клиники и лечения). — Владивосток, 2006. — 246 с.
9. Морозов В.Г. Клинко-эпидемиологическая характеристика, специфическая диагностика и лечение различных вариантов геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 2002. — 42 с.
10. Малинин О.В., Михайлов В.Б., Бастрикова И.И., Бабинцев В.Б. Изменение клинического течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Удмуртии // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. — СПб: ВМедА, 2006. — С. 201-202.
11. Бабушкина Ф.А., Фазылов В.Х., Хамидуллина З.Л. и др. Патология органов дыхания при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. — СПб: ВМедА, 2006. — С. 35.
12. Ожгихин С.Н. Оптимизация заместительной почечной терапии при лечении острой почечной недостаточности у больных тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2006. — 23 с.
13. Сиротин Б.З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: монография. — Хабаровск, 2005. — 194 с.
14. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / под ред. акад. АН РБ Р.Ш. Магазова. — Уфа: Гилем, 2006. — 240 с.
15. Сидельников Ю.Н., Мартыненко А.Ю. Структура диагностических ошибок на начальном этапе оказания медицинской помощи больным ГЛПС // Хантавирусы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Владивосток, 2003. — С. 76-78.
16. Мурзабаева Р.Т., Валишин Д.А., Мамон А.П., Шайхмиева В.Ф. Трудности диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Актуальные вопросы клинической медицины: сборник научных трудов, посвященный 70-летию кафедры факультетской терапии. — Уфа, 2005. — С. 128-130.
17. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К. и др. Сравнительный анализ эпидемических вспышек геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванных вирусами Пуумала и Добрава/Белград // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2005. — № 4. — С. 28-34.
18. Сидельников Ю.Н., Мартыненко А.Ю. Гематологические изменения при ГЛПС // Гематология и трансфузиология. — 2000. — Т. 45, № 1. — С. 15-19.
19. Puljiz I., Kuzman I., Turcinov D. et al. Laboratory findings in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome // Acta Med. Croatica. — 2005. — Vol. 59, N 2. — P. 105-111.
20. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камилов Ф.Х., Хунафина Д.Х. Патогенез и лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом. — Уфа, 2000. — 234 с.
21. Валишин Д.А., Мамон А.П., Мурзабаева Р.Т., Мамон М.А. Клинко-лабораторные критерии тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Актуальные вопросы клинической медицины: сборник научных трудов, посвященный 70-летию кафедры факультетской терапии. — Уфа, 2005. — С. 46-49.
22. Rasche F.M., Uhel B., Krüger D.H. et al. Thrombocytopenia and acute renal failure in Puumala hantavirus infections // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 10, N8. — P. 1420-1425.
23. Иванис В.А. Клинко-патогенетические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае // Хантавирусы и хантавирусные инфекции. — Владивосток, 2003. — С. 212-239.
24. Кравец А.Д., Загидуллин И.М., Калимуллин Н.Н. Возможности эхографии в диагностике спонтанных забрюшинных гематом и разрывов почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Нефрология XXI века: от настоящего к будущему: сборник научных трудов. — Уфа, 2001. — С. 89-90.

WWW.PMARCHIVE.RU
САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»