
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.988./61-002.151-092

© В.И.Старостина, В.В. Сперанский, Д.А. Валишин, 2008

В.И.Старостина, В.В. Сперанский, Д.А. Валишин
**СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ
ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

*ГОУ ВПО «Башкирский государственный
медицинский университет Росздрава», г. Уфа*

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая хантавирусная инфекция. В Республике Башкортостан в течение многих лет регистрируются самые высокие в Российской Федерации показатели заболеваемости ГЛПС.

Отсутствие адекватных этиотропных средств повышает значимость патогенетической терапии, основанной на знании механизмов развития заболевания.

В статье рассмотрены патоморфологические, патофизиологические, иммунологические и эндокринологические аспекты патогенеза ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, патогенез, почки, гормоны, СД-показатели.

V.I. Starostina, V.V. Speransky, D.A. Valishin
**MODERN NOTIONS OF THE PATHOGENESIS OF HEMORRHAGIC
FEVER WITH RENAL SYNDROME**

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute hantaviral infection.

Observed for many years in the Russian Federation, the morbidity rate of HFRS has become the highest in the Republic of Bashkortostan.

The lack of adequate etiotropic drugs is of great importance for pathogenetic therapy based on the study of the disease development.

Morphological, pathophysiological, immunological and endocrinological aspects of HFRS pathogenesis are presented in the paper.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, pathogenesis, kidney, hormones, SD-markers.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) занимает ведущее место среди природно-очаговых болезней в Российской Федерации (РФ). В течение многих лет в Республике Башкортостан (РБ) регистрируются самые высокие в РФ показатели заболеваемости ГЛПС [15]. Так, за 2006 год в РБ геморрагическую лихорадку перенесли 2910 человек, что составляет 71,61 на 100 тыс. населения.

ГЛПС – острая зоонозная хантавирусная инфекция. Заболевание нередко характеризуется тяжелым течением и наличием угрожающих жизни осложнений, таких как инфекционно-токсический шок (ИТШ), острая почечная недостаточность (ОПН), острая надпочечниковая недостаточность, некроз гипофиза, кровотечения [17,20,21].

Поскольку до настоящего времени

не были разработаны адекватные этиотропные средства, основная роль в лечении ГЛПС отводилась патогенетической терапии. Поэтому углублённое изучение патогенеза геморрагической лихорадки имеет большое стратегическое значение.

После проникновения вируса через эпителий дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта или поврежденную кожу происходит его репродукция в клетках макрофагальной системы с последующим развитием вирусемии [3].

Наиболее выраженные патологические изменения наблюдаются в почках, гипофизе, надпочечниках, сердечно-сосудистой и центральной нервной системах [20].

Поражение почек протекает в три фазы [7]. Первая фаза - циркуляторные изменения в почках (1-4-е сутки заболевания). Характерной чертой ГЛПС явля-

ется преимущественное поражение венозного сектора микроциркуляции [20], который в почках большей частью располагается в мозговом слое. Повреждения эндотелия провоцируют тромбообразование, что приводит к нарушению кровотока, венозному полнокровию, геморрагическим проявлениям и деструктивным процессам в медуллярном веществе почки. Затруднение медуллярного кровотока способствует повышению кровенаполнения артериальной сети клубочков. В этот период на аутопсии определяются красные кора и пирамиды.

Вторая фаза – ишемия коры (5-8 – сутки заболевания). В ответ на переполнение кровью сосудов клубочков усиливается выработка ренина в юкстагломерулярном аппарате [5], активируется ренин-ангиотензиновая система и возникает спазм приводящей артериолы почечного клубочка. В мозговом веществе почки наблюдаются выраженный интерстициальный отек, дистрофия и некроз эпителия канальцев. При вскрытии умерших на этом этапе обнаруживается контраст между серо-розовой корой и темно-красными пирамидами [21].

Третья фаза – геморрагическая апоплексия и некроз пирамид с одновременным ишемическим повреждением коры почек. В мозговом слое почки усиливается диapedез форменных элементов крови и выход плазмы в периваскулярное пространство через поврежденные стенки венул. Прогрессируют дистрофические и некробиотические процессы в эпителии канальцев. В коре почек нарастание ишемии и гипоксии клубочков способствует гибели подоцитов, оголению базальной мембраны и нарушению проницаемости гломерулярного аппарата с развитием протеинурии.

В итоге во вторую и третью фазы катастрофически снижается способность почек выполнять свои функции и развивается острая почечная недостаточность (ОПН).

У больных ГЛПС в олигурическом периоде наблюдается тенденция к уменьшению содержания в крови натрия, хлора и кальция, увеличивается содержание

магния и весьма редко калия [20].

Изучение водно-электролитных изменений проводилось В.Ф. Быстровским. В олигурическом периоде заболевания увеличивается объем общей жидкости тела за счет расширения внеклеточного и внутриклеточного секторов. В другие периоды заболевания водные секторы существенно не отличаются от нормы [5].

Определяется положительная корреляционная зависимость между уровнем натрия в плазме и суточным диурезом в периоде олигурии, отсутствует связь между этими показателями в полиурическом периоде, и появляется отрицательная корреляция в периоде восстановленного диуреза [5]. Отсутствие физиологической отрицательной зависимости между уровнем натрия в плазме и суточным диурезом в олигурическом и полиурическом периодах болезни, по мнению В.Ф. Быстровского, показывает, что в это время на величину данных показателей оказывают влияние другие, более мощные факторы.

В доолигурическом и олигурическом периодах заболевания уменьшается экскреция с мочой натрия и в меньшей степени калия. Между суточной экскрецией натрия с мочой и диурезом имеется положительная корреляция с высокой степенью связи, а между содержанием калия и диурезом зависимость отсутствует [5]. В.Ф. Быстровский считает, что избирательная задержка натрия в организме противоречит предположению о механическом сдавлении почечных канальцев как причине олигурии у больных ГЛПС. Тогда можно предположить, что более тонкие избирательные регуляторные нарушения обуславливают развитие олигурии.

В полиурическом периоде нарушается реабсорбция воды и электролитов, но реабсорбция воды ухудшается раньше и в большей степени, чем натрия и калия. Исчезает корреляция между диурезом и суточной экскрецией натрия. Выделение электролитов нормализуется в периоде восстановленного диуреза, а объем мочи остается увеличенным [5].

Поражение микроциркуляторного русла при ГЛПС и выброс провоспалительных цитокинов в ответ на вторжение

патогена вызывают активацию прокоагуляционного звена гемостаза, что является защитной реакцией организма, направленной на ограничение распространения вируса [9,18]. Запускается ДВС-синдром. Вследствие деструкции эндотелия и развития фазы гипокоагуляции ДВС-синдрома возникают сосудистые и геморрагические проявления заболевания. Наблюдаются гиперемия кожи лица, шеи и верхней части туловища, инъекция сосудов конъюнктив и склер, энантема на слизистой оболочке мягкого неба, петехии, кровоизлияния в места инъекций и кровотечения [17,20]. Явления гиперемии и геморрагические изменения на аутопсии определяются в желудочно-кишечном тракте, легких, тканях глаза, ЦНС [11,21], с чем и связаны абдоминальный и легочный синдромы, нарушения зрения и неврологическая симптоматика [20].

Значительная патология сосудистого тонуса обуславливает выраженные нарушения гемодинамики вплоть до развития коллапса и шока при тяжелом течении ГЛПС [17,20].

У больных геморрагической лихорадкой прослеживается склонность к брадикардии, наблюдается тенденция к снижению АД, особенно в доолигурический период, и к повышению АД в период нарастания диуреза. На ЭКГ регистрируются синусовая бради- и/или тахикардия, экстрасистолы, нарушения атриовентрикулярной проводимости, иногда – мерцательная аритмия. Б.З. Сиротин указывает на наличие явлений кардита [20].

Отмечено уменьшение минутного объема сердца [2], которое можно объяснить снижением сократительной способности миокарда вследствие кардита, уменьшением венозного возврата крови и диастолического наполнения в результате плазморреи.

Ив. Цончев назвал характерной чертой ГЛПС кровоизлияния в стенку правого предсердия [21]. Геморрагии в области предсердий, в основном в правом предсердии, наблюдал А.И. Зеленский [11].

Особое место в патогенезе ГЛПС занимают эндокринные изменения. При патологоанатомическом исследовании в

надпочечниках и гипофизе, причем в основном страдает аденогипофиз, обнаруживаются полнокровие, отек стромы, геморрагии, дегрануляция и некротические процессы вплоть до тотального некроза [21]. Некроз гипофиза и/или надпочечников становится причиной рефрактерной острой сердечно-сосудистой недостаточности [20].

В лихорадочном и олигурическом периодах наблюдается повышение уровня соматотропина, тиреотропина, АКТГ, вазопрессина, кортизола, альдостерона, тестостерона, инсулина, глюкагона и катехоламинов с последующим снижением в полиурическом периоде и периоде реконвалесценции [5,6]. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнями этих гормонов и степенью тяжести ГЛПС. Регистрируется снижение уровней трийодтиронина и тироксина в начальном и олигурическом периодах, более выраженное при тяжелом течении болезни [6]. Имеет место повышение активности ренина и активация ренин – ангиотензин – альдостероновой системы [5].

По мнению ряда авторов, эти гормональные сдвиги являются компенсаторно-приспособительными [6], хотя отмечено наличие явной патологии в железах внутренней секреции, особенно в надпочечниках и аденогипофизе, со стороны гормонального спектра которых и наблюдаются наиболее ярко выраженные изменения.

У больных ГЛПС отмечается повышение уровня гистамина в сочетании со снижением гистаминапектического эффекта сыворотки крови и увеличением содержания свободного серотонина, которое не компенсируется повышением серотонинопектического эффекта сыворотки. Увеличение уровней биологически активных аминов наиболее выражено при тяжелом течении ГЛПС и связано с повышенным освобождением гистамина из тучных клеток и серотонина из тромбоцитов при их агрегации и разрушении [19].

Выявлено снижение содержания простагландина E2 (ПГ E2) и простациклина в плазме крови, степень выраженности которых коррелирует с тяжестью течения болезни. Уменьшение количества

ПГ Е2 и простациклина усугубляет циркуляторные и экскреторные нарушения при ГЛПС [4,13].

Снижение концентрации эндотелина-1, наиболее выраженное при тяжелом течении болезни, может являться проявлением повреждения эндотелия, вызванного, в частности, хантавирусом [12].

Ряд исследований посвящен изучению иммунологического статуса. У больных ГЛПС наблюдается лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево, а также запаздывание нарастания функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов при тяжелых формах болезни [14].

Наблюдается повышение уровней IgM и IgG, что является вполне закономерным. О. А. Алексеев определил, что уровень IgE у больных ГЛПС значительно выше, чем при других вирусных инфекциях [1].

Отмечено повышение содержания иммунных комплексов [14]. С одной стороны, формирование иммунных комплексов способствует нейтрализации вирусной активности, с другой - фиксируясь на поверхности тромбоцитов и эритроцитов, на базальной мембране клубочков и почечных канальцев, иммунные комплексы в силу своей цитотоксичности способствуют их дополнительному повреждению [16,22]. Обнаружены и аутоантитела к эндотелиальным клеткам и компонентам базальной мембраны почечных клубочков [16].

Выявлены особенности динамики популяций лимфоцитов в зависимости от периода и степени тяжести заболевания, а также прогностическое значение СД-показателей. При развитии легкой формы ГЛПС наблюдается повышение уровней СД3+, СД4+, СД8+, СД16+, СД72+, СД95+ субпопуляций лимфоцитов в крови и снижение количества СД22+ клеток в олигурический период с нормализацией к периоду реконвалесценции [6,10]. При этом, снижение СД22+ лимфоцитов является иммунологическим критерием благоприятного течения заболевания [10].

При среднетяжелом течении выявляется повышение СД16+, СД72+, СД95+ и снижение СД3+, СД4+ клеток в период

олигурии [6]. К периоду реконвалесценции эти показатели приближаются к норме. Критериями благоприятного течения болезни служат снижение СД22+ и отсутствие повышения СД8+ субпопуляций [10].

Для тяжелой формы заболевания характерно снижение СД3+, СД4+, СД8+, СД72+ и СД95+ лимфоцитов в олигурический период [6]. Отмечено, что уменьшение количества СД22+ и СД16+ субпопуляций в крови указывает на благоприятное течение этой формы заболевания, а увеличение данных показателей свидетельствует о повышении риска утяжеления заболевания и развития осложнений [10].

Проведено исследование цитокинового профиля у больных ГЛПС. Выявляется повышение концентрации провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерлейкина-6 - в олигурический период с последующим снижением в периодах полиурии и реконвалесценции. Наблюдается повышение уровня интерлейкина-4, оказывающего противовоспалительное действие в полиурическом периоде и периоде реконвалесценции [9].

Выявлено повышение содержания конечных стабильных метаболитов оксида азота у больных ГЛПС, коррелирующее со степенью тяжести заболевания. Установлены прямые сильные корреляционные связи между концентрациями провоспалительных цитокинов в крови и уровнем нитрит/нитратов [8,9]. Поскольку при ГЛПС наблюдается повреждение эндотелия и снижение уровня эндотелина-1, основная роль в продукции оксида азота, по-видимому, принадлежит макрофагам [12]. Повышение уровня оксида азота при ГЛПС выполняет защитную функцию путем ингибирования репликации вируса внутри клетки на уровне синтеза нуклеиновых кислот [23].

В целом иммунологические сдвиги при ГЛПС соответствуют таковым при остром вирусном заболевании. Адекватность иммунного ответа определяется целесообразностью функционирования иммунной системы и генетически детерми-

нирована.

Таким образом, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – это заболевание, протекающее с развитием нефрозо-нефрита, гемодинамических расстройств, геморрагических проявлений и вовлечением в патологический процесс гипофиза и надпочечников. До настоящего времени не установлена роль натрийуретических пептидов в патогенезе заболевания, хотя имеют место точки соприкосновения патогенеза ГЛПС с механизмами действия натрийуретических пептидов. Так, при геморрагической лихорадке поражение почек затрагивает канальцевые, клубочковые и сосудистые структуры, наблюдается избирательная задержка натрия в организме, обнаруживаются некрозы в области правого предсердия, где в основном продуцируется предсердный натрий-

уретический пептид, и, наконец, спектр поражения органов и систем при ГЛПС соответствует преимущественной локализации рецепторов для предсердного натрийуретического пептида. На основании последней параллели можно сделать предположение о тропности хантавирусов к рецепторам для предсердного натрийуретического пептида.

В заключение следует ещё раз подчеркнуть, что отсутствие этиотропной терапии ГЛПС вынуждает выстраивать тактику патогенетически ориентированного лечения заболевания сообразно характеру его течения. Поэтому углубление представлений о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом является не только оправданным, но и необходимым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев О.А., Суздальцев А.А., Ефратова Е.С. Иммунные механизмы в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом.// Тер. Архив. – 1998. - №11. - С.39-42.
2. Амитина Р.С. Клинико – электрокардиографическое наблюдение и некоторые гемодинамические показатели при геморрагическом нефрозо-нефрите: Дисс. ... канд. мед. наук. - Хабаровск 1959.
3. Башкирев Т.А. Клиническая схема патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Среднем Поволжье. Сб. науч. трудов. - Л., 1980. - С.50-55.
4. Бикмаева А.Р. Простагландин Е2 у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и обоснование клинического применения вазопростана. Дисс. ... канд. мед. наук. – Уфа, 1997.
5. Быстровский В.Ф. Функциональное состояние эндокринной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (Вопросы патогенеза, клиники и лечения). Дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996.
6. Валишин Д.А. Гормонально-иммунологический статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Дисс. ... д-ра мед. наук. - М., 1999.
7. Валишин Д.А., Рабинович В.И., Мурзабаева Р.Т., Мамон А.П., Мурзагалева Л.В., Матвеева И.Б. Иммунологические и патоморфологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Материалы Всерос. научно – практической конференции «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики». – Уфа, 2006. - С.58-64.
8. Галиева А.Т., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Уровень нитрит - нитратов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Там же. - С.130-131.
9. Галиева А.Т., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х., Шайхуллина Л.Р. Корреляционный анализ цитокинового профиля и оксида азота при ГЛПС. - Там же. - С.133-135.
10. Ефратова Е.С. Патогенетическое значение субпопуляций лимфоцитов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Дисс. ... канд. мед. наук. - СПб, 1998.
11. Зеленский А.И., Ковальский Г.С., Константинов А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на Дальнем Востоке СССР. – Хабаровск, 1979, - С.30-31.

12. Камилов Ф.Х., Байгильдина А.А., Галиева А.Т., Валишин Д.А. Эндотелин-1 и оксид азота (2): патогенетическое значение при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: Материалы Всерос. научно – практической конференции «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики». – Уфа, 2006. – С.123-126.
13. Мирсаева Г.Х. Уровень простаноидов плазмы крови у больных ГЛПС // Нефрология. – 1999. - Т.3, №2. - С.62-66.
14. Морозов В.Г. Клинико-иммунологические аспекты прогнозирования и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом с учетом функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов и циркулирующих иммунных комплексов: Дисс. ... канд. мед. наук. - СПб., 1993.
15. Онищенко Г.Г., Ткаченко Е.А. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Российской Федерации. Материалы Всерос. научно-практической конференции «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики» - Уфа, 2006. - С. 4-14.
16. Рошупкин В.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: закономерности иммунного ответа, патогенез // Клиническая иммунология тяжёлых форм вирусных инфекций. – Куйбышев, 1982. - С.5-12.
17. Рябов В.И. Геморрагическая лихорадка // Российский медицинский журнал. – 1998. - №6. - С. 38-44.
18. Сибиряк С.В., Черешнев В.А., Симбирцев А.С., Сибиряк Д.С., Гаврилова Т.В. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений. – Екатеринбург, 2006, - С.19–20.
19. Сидельников Ю.Н. Динамика содержания гистамина, серотонина и катехоламинов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Дисс. ... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1988.
20. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. // Клиническая медицина. – 1985. - № 6. - С. 34-41.
21. Цончев Ив. Поражения почек при некоторых инфекционных заболеваниях. // Болезни почек Под ред. Г. Маждракова и Н. Попова. - София: Медицина и физкультура, 1976. - С. 725-728.
22. Jokinen E., Landevirta J., Collan V. Nephropathia epidemica: immunohistochemical study of pathogenesis. Clin. Nephrol 1978;V.59, №1, pp.1–5.
23. Melkova Z., Esteban M. Inhibition of vaccinia virus DNA replication by inducible expression of nitric oxide synthase J. Immunol. 1995;Dec. 15; Vol. 155(12), pp. 5711-5718.