

УДК 616.9:616.61 - 002.151-07-08

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Хунафина Д.Х., Валишин Д.А., Шайхуллина Л.Р., Галиева А.Т.

*ГБОУ ВПО «Башкирский Государственный медицинский университет МЗ РФ»,
г. Уфа, e-mail: hunafina@mail.ru*

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – острое вирусное заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов с возникновением иммунокомплексного васкулита с полиорганным поражением и развитием опасных для жизни осложнений: инфекционно-токсическим шоком (ИТШ), острой почечной недостаточностью (ОПН), ДВС-синдромом. Отсутствие на сегодня эффективных специфических средств лечения и профилактики определяет крайнюю важность рассмотрения вопросов ранней клинической диагностики для своевременной госпитализации и назначения на догоспитальном этапе противовирусных препаратов.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, ранняя клиническая диагностика, противовирусная терапия

HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Khunafina D.Kh., Valishin D.A., Shaiullina L.R., Galieva A.T.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: hunafina@mail.ru

Hemorrhagic fever with renal syndrome is an acute viral disease characterized by systemic affection of minute vessels with the formation of immune complex vasculitis with multiple organ involvement and dangerous complications: infectious toxic shock syndrome (ITS), acute renal insufficiency (ARI), DIC-syndrome. Nowadays the lack of effective specific methods of treatment and prevention evaluates the problems of early clinical diagnostics for the prompt hospitalization and administration of antiviral therapy at the pre-admission stage.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, early clinical diagnostics, antiviral treatment

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек по типу острого интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности. Заболевание нередко протекает с опасными для жизни осложнениями – инфекционно-токсическим шоком (ИТШ), острой почечной недостаточностью (ОПН), кровоизлияниями в жизненно-важные органы, ДВС-синдромом, спонтанными разрывами капсулы почек и др. Один из активных очагов ГЛПС ежегодно регистрируется в Республике Башкортостан, поддерживая заболеваемость в Российской Федерации на высоком уровне. Существует прямая зависимость заболеваемости человека от численности грызунов, прежде всего, основного источника инфекции – рыжей полевки. Заражение чаще всего происходит при кратковременном посещении лесных территорий (туризм, охота, рыбная ловля, сбор грибов, ягод, ночевки в лесу, сенокос) с выраженным сезонным характером – с мая по ноябрь. Наблюдается высокий тропизм возбудителей к эндотелию сосудов. Из мест внедрения вирус проникает в кровь,

затем в эндотелий сосудов с развитием геморрагического капилляротоксикоза, с возникновением иммунокомплексного васкулита с полиорганным поражением.

Широкая распространенность ГЛПС требует дифференцированного отношения к больным, пребывавшим в эндемичных районах, для своевременного оказания специфического и патогенетического лечения и профилактики грозных осложнений. Отсутствие на сегодня эффективных лабораторных диагностикомов на ранних этапах развития болезни, стандартных схем этиотропного лечения и профилактики определяет крайнюю актуальность рассмотрения вопросов ранней клинической диагностики и своевременного раннего назначения противовирусных препаратов в лихорадочный период до наступления разгара заболевания, когда данные препараты неэффективны.

Начальный (лихорадочный) период соответствует вирусемии, токсемии и гематогенной диссеминации и длится первые 5 дней от начала болезни. За время многолетнего наблюдения за больными ГЛПС в клинике инфекционной больницы № 4 мы выделяем следующие характерные признаки начального периода болезни, на которые врачи первичного звена должны обратить внимание.

Заболевание начинается, как правило, остро с повышения температуры тела до 38-39° С в течение 3 - 7 дней. У больных с тяжелой формой заболевания лихорадка может продолжаться до 2-х недель. Лихорадке сопутствуют головные боли, боль в глазных яблоках, слабость, боли в мышцах, суставах, выраженная сухость во рту. К 3 - 4-му дню болезни состояние ухудшается. Интоксикация усиливается. Больной вялый, заторможенный; возможен бред, многократная рвота, диарея. Выраженность симптомов интоксикации находится в прямой зависимости от степени тяжести заболевания. Признаков воспаления верхних дыхательных путей не отмечается, хотя в начале заболевания иногда отмечается першение в горле, кратковременное покашливание. Характерными являются жалобы на боли в глазных яблоках и снижение остроты зрения («туман», «мушки» перед глазами), которые бывают кратковременными и бесследно исчезают через 1-5 дней. Возможны образование геморрагических «корочек» в носовых ходах, скудные кровянистые выделения из носа. У больных с тяжелой формой уже в начальном периоде присоединяются боли в области поясницы и животе, рвота, жидкий стул, уменьшение объема диуреза.

При осмотре больных отмечается гиперемия кожи лица, шеи, верхних отделов живота. Слизистая оболочка зева гиперемирована, сосуды склер инъецированы, на фоне гиперемированных конъюнктив иногда можно заметить петехиальную сыпь. Со 2 - 3-го дня болезни у большинства больных обнаруживается на слизистой оболочке мягкого неба геморрагическая энантема, а с 3 - 5-го дня у части больных – линейная петехиальная сыпь в подмышечных впадинах, на груди, в области ключиц, иногда на шее, лице. Со стороны внутренних органов в начальном периоде особых изменений выявить не удается. Возможна умеренная брадикардия, у некоторых больных тупые боли в пояснице, положительный симптом поколачивания по поясничной области с двух сторон. Относительно редко при тяжелых формах могут быть явления менингизма. На 4 – 6 день болезни, особенно при нарушении лечебно-охранительного режима (физический труд, посещение бани, злоупотребление алкоголем) возрастает риск развития ИТШ.

Дифференцировать в начальном периоде ГЛПС необходимо чаще всего с острой респираторной вирусной инфекцией, острой кишечной инфекцией, крупозной пневмонией, острым или обострением хрониче-

ского пиелонефрита, острой хирургической патологией. Заподозрить ГЛПС позволяет в первую очередь сезонность и подробный эпидемиологический анамнез.

В гемограмме в этот период выявляется нормоцитоз или лейкопения с нейтрофильным сдвигом влево (в олиганурический период - лейкоцитоз), умеренная тромбоцитопения, повышение числа эритроцитов и уровня гемоглобина. Увеличение эритроцитов и гемоглобина в первые дни болезни является результатом сгущения крови в связи интенсивной плазмореей в ткани. В общем анализе мочи можно обнаружить небольшое количество свежих эритроцитов, клетки почечного эпителия. Белок в этот период может отсутствовать или определяется в небольшом количестве. В начальном периоде заболевания суточный диурез существенно не меняется.

Необходима наиболее ранняя госпитализация – в начале лихорадочного периода, в первые три дня болезни. Транспортировка пациентов должна быть максимально щадящей, с обязательным сопровождением медицинского персонала. Нужно стараться избегать тряской езды с целью предупреждения усиления болевого синдрома, нарушения гемодинамики, развития спонтанных субкапсульных разрывов коркового вещества почки и кровоизлияния в окологломерулярную клетчатку. Так, по данным ИКБ №4 г. Уфы, основная масса больных госпитализируется в первые пять дней болезни. Недопустимо амбулаторное наблюдение больного с подозрением на ГЛПС. В начальном лихорадочном периоде болезни основными принципами лечения являются: противовирусная терапия, дезинтоксикационная, профилактика ДВС-синдрома, ИТШ.

Этиотропное лечение может проводиться с использованием двух основных подходов: иммунобиологическими средствами и химиопрепаратами. Известно, что формирование различных клинических форм и исходов любого инфекционного заболевания во многом зависят от силы и продолжительности иммунного ответа организма. Положительное влияние на иммунологическое звено патогенеза оказывают препараты иммуноглобулина. Доказана эффективность применения донорского специфического иммуноглобулина против ГЛПС с высоким титром антител 1:1024 – 1:2048, изготовленного ГУП «Иммунопрепарат» [3,6], к сожалению, широкого применения в практике лечения ГЛПС не имеет.

Система интерферона (ИФН) значительно опережает ответ иммунной системы

в отличие от антител, способных нейтрализовать лишь гомологичный вирус. Интерфероны активно подавляют продукцию большинства известных вирусов, формируя защитный барьер, активируют систему естественной цитотоксичности, функцией которой является лизис пораженных вирусом клеток, благодаря чему создается противовирусный эффект. Была доказана эффективность применения лейкоцитарного интерферона в свечах по 30.000 МЕ 3-4 раза в течение 4-5 дней [2, 9].

В литературе имеются данные эффективного применения рибавирина при лечении ГЛПС, который вводится инфузионно по 700-750 мг/сут в течение 3 дней, что приводит к более раннему снижению лихорадки и исчезновению клинических и лабораторных сдвигов [6, 8]. Нами был апробирован отечественный аналог рибавирина – рибамидил, который назначается в таблетках по 0,2 г 4-5 раз в сутки в течение 5 дней. Терапия рибамидилом приводил к сокращению продолжительности лихорадки ($4,43 \pm 0,40$ и $7,21 \pm 0,44$ дня), достоверно меньшей интоксикации, значительно снижался геморрагический синдром, показатели мочевины и креатинина в олигоанурическом периоде были достоверно ниже ($p < 0,001$). Препарат оказывал положительное действие на тромبوцитарно-сосудистый гемостаз [6].

Проводилось изучение лечебной эффективности отечественного препарата рекомбинантного интерферона альфа 2в в свечах – виферона [4]. Препарат назначается до 5-го дня болезни по 500 тыс. МЕ и 1 млн. МЕ 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 5 дней, затем на 7, 9, 11, 13, 15 дни от начала интерферонотерапии. Результаты исследования показали, что включение виферона в комплексную терапию больных среднетяжелой и тяжелой формы ГЛПС до 5-го дня болезни стимулировало α - и γ -интерфероногенез, клеточные факторы иммунитета, фагоцитоз, что сопровождалось укорочением длительности и выраженности основных клинических симптомов болезни [4].

Современным направлением в клинической иммунопатологии является разработка иммуномодуляторов нового класса – индукторов синтеза интерферона. Применение индукторов ИФН имеет ряд преимуществ перед введением экзогенных ИФН. Индукторы стимулируют выработку собственных интерферонов, которые не обладают антигенностью.

В целях поиска альтернативных путей коррекции иммунного интерферонового статуса было проведено изучение терапевтической эффективности нового препарата

– йодантипирина (1-фенил-2,3-диметил-4-йодпирозолон-5). Йодантипирин является активным индуктором альфа- и бета-интерферонов, существенно повышает активность фибробластов и индуцирует их противовирусную резистентность, задерживает проникновение вируса в клетку за счет стабилизирующего действия на биологические мембраны, значительно стимулирует продукцию антител. Препарат назначается по 0,2 г 3 раза в день в течение первых 4-х дней, затем 0,1 г 3 раза в день в течение следующих 5 дней. Курсовая доза составляет 4,5 г (45 таблеток). Исследование клинической эффективности применения йодантипирина при ГЛПС показало положительное влияние на течение болезни, сокращение продолжительности интоксикационного и болевого синдрома, ускоренное восстановление параметров клеточного иммунитета, повышение способности лейкоцитов продуцировать альфа-интерферон [7]. Нами в настоящее время апробируется новый современный препарат интерферона α -2 β - лайфферон. У этого препарата высокая степень очистки, из состава исключен альбумин, применяемый для стабилизации, вместо которого применен твин-80 и ЭДТА, в связи с этим производители гарантируют меньшую токсичность препарата и высокую иммуномодулирующую активность. По предварительным данным препарат эффективен в первые 3 дня заболевания, с 5-го дня болезни назначение данного препарата не влияло на течение ГЛПС. Для окончательных выводов необходимо продолжить клиническую апробацию препарата.

Выводы. Эффективность лечения больных ГЛПС в первую очередь зависит от правильной первичной диагностики и ранней госпитализации. Этиотропная терапия до настоящего времени окончательно не разработана и широко не применяется. Учитывая ведущее значение в патогенезе иммунных нарушений, перспективной является иммунотропная терапия. Ускоренная элиминация вируса отмечена при лечении препаратами α -интерферона и специфического иммуноглобулина. Доказана лечебно-профилактическая эффективность индукторов интерферона – амиксина, йодантипирина, виферона.

Список литературы

1. Бурганова А.Н. Сравнительная оценка некоторых видов этиотропной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А.Н. Бурганова // Автореф. дис... на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. – Уфа, 2001. – 22 с.
2. Мавзютова Г.А. Клинико-иммунологические аспекты применения α 1-интерферона в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Уфа, 1996.

3. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камилев Ф.Х., Хунафина Д.Х. Патогенез и лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом.- Уфа, 2000.- 236 с.
4. Мурзабаева Р.Т. Система интерферона и иммунный статус больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, разработка новых способов терапии: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 47 с.
5. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. – Хабаровск. 1994. – 300с.
6. Хунафина Д.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (клинико-патогенетические аспекты): Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – СПб., 1995. – 31с.
7. Шайхуллина Л.Р. Состояние процессов перекисидации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на фоне терапии с применением йодантипирина: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Уфа, 2004. – 21с.
8. Interferon enhances macrophage transcription of the tumor necrosis fac-tor/cachectin, interleukin-1, and urokinase genes, which are controlled by short-lived repressors/ M.A.Collort, D. Belin, J. D. Vassali // J. Exp. Med. -1986-Vol. 164.-P. 2113-2118.
9. Interferon-induced Mx A Protein mediates resistance to Hantaviruses / M. Frese, G. Kochs, H. Feldman, H. D. Klenk and O. Haller // 3-rd Intern. Conf. on HFRS and Hantaviruses. - Helsinki,-1995.- P.25.