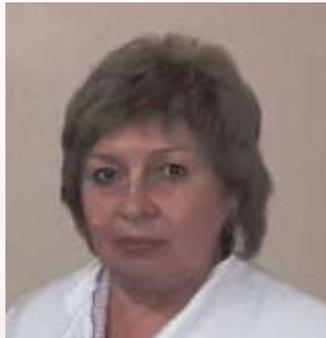


**Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»**

# **Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом**



доц. кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка  
к.м.н. Яровая Н.Ф.

«Неотложные состояния в клинике внутренних болезней»  
Донецк, 4 декабря 2020 г

# МКБ 10: A98.5

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – природно-очаговое вирусное заболевание, характерными признаками которого являются лихорадка, интоксикация, повышенная кровоточивость и поражение почек.

# Эпидемиология

ГЛПС – строгий природно-очаговый зооноз. Резервуаром возбудителя служат мышевидные грызуны. В Европейской части России источником инфекции является рыжая полевка.

Природные очаги расположены в лесах, оврагах, влажных лесных массивах с густой травой.

Грызуны переносят эту инфекцию в виде латентного вируса.

Заражение человека происходит воздушно-пылевым путем при вдыхании высохших испражнений грызунов (до 80% случаев).

Передача вируса возможна контактным путем, через поврежденные кожные и слизистые покровы, при соприкосновении с грызунами или инфицированными объектами внешней среды.

Допускается возможность заражения алиментарным путем, при употреблении плохо обработанных продуктов.

# Этиология (1)

Вирусная этиология ГЛПС была доказана в 1944 г. А.А. Смородинцевым, однако в 1976 Н.В. Лее выделил из легких грызуна *Apodemus agraris coreae* вирус Hantaan.

Вирус относится к семейству бунья-вирусов, роду Hantavirus. Он имеет сферическую форму, размер 85-120 нм. Геном состоит из трех сегментов: L-, M-, S – одноцепочечной РНК. Размножение его осуществляется в цитоплазме инфицированных клеток.

К настоящему времени известно уже более 25 серологических и генетически отличающихся друг от друга хантавирусов.

На сегодняшний день известны две клинические формы: ГЛПС, возбудителем которой являются вирусы Hantaan, Seul, Puumala, и Dobrava/Belgrade, и **Пульмональный синдром**, вызываемый хантавирусами Sin-Nombre, Black Creek, New York, Bayou, Andes, Laguna Negra.

# Этиология (2)

Вирус ГЛПС относительно устойчив во внешней среде при температуре от  $4^{\circ}$  до  $20^{\circ}\text{C}$ .

В сыворотке крови сохраняется более 4 суток при  $4^{\circ}\text{C}$ .

Инактивируется при температуре  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, при  $0-4^{\circ}\text{C}$  стабилен 12 час. Хорошо сохраняется при температуре ниже  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Вирус кислотостабилен – полностью инактивируется при рН ниже 5.0.

Чувствителен к эфиру, хлороформу, ацетону, бензолу, дезоксихолату натрия, ультрафиолетовым лучам.

# ХАНТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

## ХКЛС

Хантавирусный кардиолегочный синдром

## ГЛПС

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

Син-Номбре

Андес, Байо...

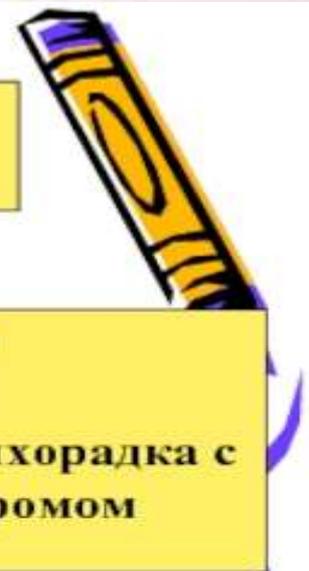
Амун

Ханган

Пуумага

Сеул

Добрава-Белград



# Патогенез (1)

Выделяют несколько стадий:

- ✓ **Заражение.** Вирус внедряется через слизистую оболочку дыхательных, пищеварительных путей, поврежденные кожные покровы и репродуцируется в лимфоузлах и мононуклеарно-фагоцитарной системе.
- ✓ **Вирусемия и генерализация инфекции.** Происходит диссеминация вируса и его инфекционно-токсическое воздействие на рецепторы сосудов и нервной системы – инкубационный период.
- ✓ **Токсико-аллергические и иммунологические реакции (лихорадочный период).** Циркулирующий в крови вирус захватывает клетки МФС и при нормальной иммунореактивности удаляют из организма. При нарушении регуляторных механизмов комплексы антиген-антитело повреждают стенки артериол повышая проницаемость сосудов и развивается геморрагический диатез с плазмореей в ткани. Ведущее место в патогенезе также принадлежит клеточным факторам иммунитета: цитотоксическим лимфоцитам, НК-клеткам и провоспалительным цитокинам, которые оказывают повреждающее действие на инфицированные вирусом клетки.

# Патогенез (2)

- ✓ **Висцеральные поражения и обменные нарушения (олигурический период).** Результатом развившихся под действием вируса нарушений становятся геморрагические, дистрофические и некробиотические изменения в гипофизе, надпочечниках, почках и других паренхиматозных органах (манифестация ДВС-синдрома). Наибольшие изменения отмечают в почках - снижение клубочковой фильтрации и нарушение канальцевой реабсорбции, что приводит к олигурии, азотемии, протеинурии, кислотно-щелочному и водно-электролитному дисбалансу т.е. к развитию острого повреждения почек.
- ✓ **Анатомическая репарация, формирование стойкого иммунитета, восстановление нарушенных функций почек.**

# Патанатомия

- \* Увеличение размеров почек, капсула напряжена, иногда с разрывами.
- \* Кортикальное вещество имеет сероватый цвет, рисунок стерт, имеется небольшое количество кровоизлияний, выбухает над поверхностью разреза.
- \* Мозговой слой багрово-красного цвета, отмечаются множественные кровоизлияния, в пирамидах мелкие очаги некроза. Выражен серозно-геморрагический отек межуточной ткани пирамид.

# Клиническая картина (1)

Выделяют 6 основных клинико-патогенетических синдромов:

- общетоксический,
- гемодинамических нарушений (центральных и микроциркуляторных), гиповолемии, гемодинамического стресса,
- острой почечной недостаточности (ОПН),
- синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС),
- синдромом гепатита,
- респираторный синдром.

# Клиническая картина (2)

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом характеризуется циклическим течением с последовательной сменой нескольких периодов:

- инкубационного (от 2-5 дней до 50 суток – в среднем 2-3 недели)
- продромального (2-3 дня)
- лихорадочного (3-6 дней)

Заболевание начинается остро с подъёмом температуры до 39-41° С и появления симптомов синдрома интоксикации: тошнота рвота, вялость, заторможенность, расстройство сна, анорексия. Больные жалуются на сильную головную боль, боли в мышцах конечностей, ломоту во всем теле, болезненность при движении глазных яблок, нередко жалуются на появление «сетки» перед глазами.

# Клиническая картина (3)

Часто больных беспокоят боли в проекции почек. На 2-3 день заболевания на слизистой оболочке мягкого нёба появляется геморрагическая энантема, а с 3-4 дня – петехиальная сыпь в подмышечных впадинах, на груди, на шее и лице. Сыпь в виде полос, напоминающая «удар хлыста». Также появляются крупные кровоизлияния в кожу. В последствии возможны носовые, маточные, желудочные кровотечения, которые могут быть причинами летального исхода.

Продолжительность лихорадочного периода 5-6 дней.

# Клиническая картина (4)



## Клиническая картина

**Инкубационный период — от 4 до 49 (в среднем 14–21) дней.**

Периоды болезни	Клиническая характеристика
<i>Начальный период</i>	Длится от 3 до 10 сут. Острое начало, повышение температуры до 38–40°C, сильная головная боль, сухость во рту, тошнота, снижение аппетита, слабость, миалгии. Отмечают запоры. Характерны жалобы на снижение остроты зрения («мушки» перед глазами), боли в глазных яблоках, которые исчезают в течение 1–5 дней. Гиперемия лица, шеи, верхней части груди, инъекция склер и конъюнктивы, гиперемия зева, геморрагическая энантема на мягком нёбе, умеренная брадикардия. Возможны кровянистые выделения из носа, рвота, боли в пояснице, животе; с 3–5-го дня - петехиальная сыпь в области ключиц, подмышечных впадин, груди. При тяжёлых формах отмечают симптомы менингизма. На 4–6-й день болезни возрастает риск развития ИТШ, особенно при нарушении лечебно-охранительного режима.
<i>Олигурический период</i>	С 3–6-го по 8–14-й день болезни - усугубляются симптомы интоксикации и снижается суточный диурез. Характерна адинамия, боли в поясничной области различной интенсивности, геморрагический синдром (кровоизлияния в склеры, в местах инъекций; носовые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения). Кровоизлияния в жизненно важные органы (ЦНС, надпочечники, гипофиз). Объективно - бледность лица, пастозность век, одутловатость лица; брадикардия, гипотензия, которая к концу периода сменяется гипертензией. При пальпации живота - болезненность в проекции почек, гепатомегалия, положительный симптом поколачивания (проверять с осторожностью).
<i>Полиурический период</i>	С 9–13-го дня болезни - отличается развитием полиурии (до 5 л/сут и более), никтурии с гипоизостенурией, прекращением рвоты, исчезновением болей в пояснице, восстановлением сна и аппетита. В то же время сохраняется слабость, сухость во рту, усиливается жажда.
<i>Период реконвалесценции</i>	Восстанавливается суточный диурез, приходят к норме показатели мочевины и креатинина, улучшается общее состояние больного. Длительность выздоровления зависит от скорости восстановления почечных функций и продолжается от 3 нед до 2–3 лет.

# Критерии тяжести

Лёгкое течение	Среднетяжёлое течение	Тяжёлое течение
<ul style="list-style-type: none"><li>❖ лихорадка (до 38 °С);</li><li>❖ олигурия (до 900 мл/сут);</li><li>❖ микропротеинурия;</li><li>❖ микрогематурия;</li><li>❖ концентрация мочевины сыворотки в норме, повышение уровня креатинина до 130 мкмоль/л.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ лихорадка (до 39,5 °С);</li><li>❖ головная боль, частая рвота;</li><li>❖ интенсивная боль в области поясницы, боли в животе;</li><li>❖ геморрагическая сыпь;</li><li>❖ олигурия (300-900 мл/сут);</li><li>❖ умеренная азотемия (мочевина в плазме крови до 18 ммоль/л, креатинин до 300 мкмоль/л).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ осложнения в виде инфекционно-токсического шока и острой сосудистой недостаточности;</li><li>❖ геморрагический синдром;</li><li>❖ олигурия (менее 300 мл/сут) или анурия;</li><li>❖ уремия (концентрация мочевины выше 18,5 ммоль/л, креатинина - выше 300 мкмоль/л).</li></ul>

# Клиническая картина (5)

## **Менингоэнцефалитическая форма.**

На 2-4 день болезни – сопорозное состояние с переходом в кому, бульбарные явления, парезы черепно-мозговых нервов, асимметрия сухожильных рефлексов, тремор губ, иногда положительные менингеальные знаки. Такой вариант встречается у 1-3% больных. Прогноз неблагоприятный, летальность высокая.

## **Абдоминальная форма.**

Характерно сочетание тяжелой почечной недостаточности и симптомокомплекса «острого живота»: боли в животе различной локализации, парез кишечника, симптомы раздражения брюшины, упорная рвота.

# Клиническая картина (6)

## **Отек легких и острая сердечная недостаточность.**

Тяжесть гемодинамических расстройств усугубляется резко развившейся артериальной гипертензией, что обуславливает повышенную нагрузку на левый желудочек. Это осложнение может протекать неблагоприятно при неправильном расчете количества жидкости, вводимой в/венно.

## **Очаговая пневмония.**

Чаще возникает при тяжелом течении ОПН, особенно у больных с абдоминальной формой ГЛПС патогенетически связана с уремической интоксикацией, геморрагическим диатезом и отеком межуточной ткани легких. Протекает тяжело, трудно поддается лечению.

# Осложнения

Специфические:	Неспецифические:
<ul style="list-style-type: none"><li>• ИТШ;</li><li>• ДВС-синдром;</li><li>• отек легких и головного мозга;</li><li>• кровоизлияния в гипофиз, надпочечники, миокард, головной мозг;</li><li>• острая сердечно-сосудистая недостаточность;</li><li>• профузные кровотечения;</li><li>• надрыв или разрыв капсулы почки;</li><li>• инфекционный миокардит;</li><li>• геморрагический менингоэнцефалит;</li><li>• парез кишечника</li><li>• вирусная пневмония</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• пиелонефрит;</li><li>• восходящий пиелит;</li><li>• гнойный отит;</li><li>• абсцессы;</li><li>• флегмоны;</li><li>• пневмонии;</li><li>• паротит;</li><li>• сепсис.</li></ul>

# Диагностика

- ❑ **РНИФ**: исследования проводят в парных сыворотках, взятых с интервалом 5-7 сут. Диагностически значимым считают нарастание титра антител в 4 раза и более. (подтверждаемость диагноза достигает 96-98%).
- ❑ Для повышения эффективности диагностики – первый забор сыворотки до 4-7-го дня болезни, а второй – не позже 15-го дня.
- ❑ Также используют **ИФА**.
- ❑ Для ранней диагностики применяют **ПЦР**.

# Лечение (1)

- ❑ **Стандартных схем терапии ГЛПС не существует**
- ❑ **Лечение комплексное, симптоматическое, направленное на коррекцию основных патогенетических синдромов – интоксикации, геморрагического синдрома, ОПН, ДВС-синдрома, а также сопутствующих осложнений, антиоксидантная терапия, предупреждение и лечение ИТШ.**
- ❑ **В начальном лихорадочном периоде болезни основными принципами лечения являются: противовирусная терапия (рибавирин, рибамидил), дезинтоксикационная терапия, профилактика ДВС-синдрома.**

# Лечение (2)

**Этиотропное лечение** может проводиться с использованием двух основных подходов:

А) иммунобиологическими средствами: гипериммунная плазма, донорский специфический иммуноглобулин против ГЛПС, комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП), препараты интерферонов, как парентерально (лейкинферон, реаферон), так и ректально (суппозитоферон/ЧЛИ/, виферон)

Б) химиопрепаратами: производными нуклеозидов – рибаверин (рибамидил, виразол, ребетол), а также индукторами интерферонов – амиксин, циклоферон, йодантипирин, анандин, интерлейкин-2 и т.п.

Обязательное условие проведения противовирусной терапии – назначение препаратов в первые 3-5 дней заболевания.

# Лечение (3)

**Дезинтоксикационная терапия** включает внутривенные инфузии глюкозы 5-10%, физ. раствора до 1-1,5 л/сут с аскорбиновой кислотой.

Допустимо однократное введение гемодеза или реополиглюкина.

**Противовоспалительные средства** (анальгин, аспирин, парацетамол) назначаются при гиперпирексии (39-41°C).

# Лечение (4)

## Профилактика ДВС-синдрома включает:

А) дезагреганты – пентоксифиллин (трентал, пентилин, агапурин, пенто-мер, флекситам), ксантинола –никотинат (компламин, теоникол, ксавин), дипиридамол (курантил); с целью улучшения микроциркуляции в этот период показаны также гепарин до 5000 ед/сут, который вводится в/в капельно или под кожу живота по 1500 ед. 2-3 раза в сутки, и низкомолекулярные гепарины: надропарин кальция (фраксипарин) 0,3 мл/сут, эноксапарин натрия (клексан) 0,2 мл/сут, дальтепарин натрия (фрагмин) 0,2 мл/сут, ревиварин натрия (кливарин) 0,25 мл/сут, п/к;

Б) ангиопротекторы – глюконат кальция, рутин, этамзилат натрия (дицинон), продектин (пармидин, ангинин), кальция добезилат (доксиум);

В) при тяжелых формах болезни целесообразно ранее назначение свежезамороженной плазмы и ингибиторов протеаз (контрикал, гордокс, трасилол).

Антиоксиданты: токоферол, убихинон (убинон, кофермент Q).

# Лечение (5)

**ИТШ развивается чаще всего на 4-6 день болезни.**

При этом необходимо проводить следующие неотложные мероприятия:

А) реополиглюкин 400 мл + гидрокортизон 10 мл (250мг) в/в капельно; если есть возможность, то лучше СЗП или альбумин;

Б) ГКС (в расчете на преднизолон) –

1 ст. ИТШ: 3-5 мг/кг/сут, макс. до 10;

2 ст. ИТШ: 5-10 мг/кг/сут макс. до 20;

3 ст. ИТШ: 10-20 мг/кг/сут, макс. до 50, первая доза должна составлять  $\frac{1}{4}$  от суточной, последующие вводятся каждые 4 часа, в/в струйно: отмена – после стабилизации гемодинамики.

В) гидрокарбонат натрия 4% 200 мл., в/в капельно, одновременно в другую вену или после реополиглюкина;

При ИТШ нельзя использовать симпатомиметики (мезатон, адреналин, нордареналин), также не показаны спазмолитики, гемодез, полиглюкин.

# Лечение (6)

**Консервативное лечение уремической интоксикации включает:**

- прием энтеросорбентов – энтеросорб, полифепан, энтеросгель и т.п.
- для снижения белкового катаболизма показаны: ингибиторы протеаз (контрикал, гордокс), продектин, метандростенолон, парентеральное питание (интралипид, нефрамин).

**В олигурическую стадию** не вводятся коллоидные растворы декстрана (реополиглюкин, полиглюкин, реоглюман), гемодез, ГКС (кроме случаев коллапса, отека мозга и легких).

**В полиурический период основными принципами лечения являются:**

- коррекция водно-электролитного баланса;
- коррекция реологических свойств крови;
- предупреждение и лечение осложнений (гиповолемия, надрыв или разрыв капсулы почек, кровоизлияния в гипофиз, эклампсия, миокардит и др.);
- симптоматическая терапия;
- общеукрепляющие средства.

# Лечение (7)

Все вышеприведенные мероприятия способствуют предотвращению развития осложнений. При наличии развернутой картины отека мозга и легких терапия проводится по общим принципам с учетом водного и электролитного баланса. Программа лечения больных с надрывом капсулы почек осуществляется совместно с урологом.

Антибактериальная терапия в первые два периода болезни проводится только при наличии инфекционных бактериальных осложнений, обычно не более чем у 10-15% больных.

Могут использоваться полусинтетические пенициллины и цефалоспорины. Ранее неоправданное назначение антибиотиков может затягивать восстановление и сроки госпитализации.

При неэффективности консервативных мероприятий показано проведение гемодиализа, необходимость в котором может возникнуть на 8-12 день болезни.

# Лечение (8)

## Показания к гемодиализу:

### Клинические:

Анурия более 3-4 дней; токсическая энцефалопатия с явлениями начинающегося отека мозга и судорожным синдромом, начинающийся отек легких на фоне олигоанурии.

### Лабораторные:

Азотемия – мочевины более 26-30 ммоль/л, креатинин более 700-800 мкмоль/л; гиперкалиемия – 6,0 ммоль/л и выше; ацидоз с ВЕ – 6 ммоль/л и выше, рН 7,25 и ниже.

Определяющими показаниями являются клинические признаки уремии, т.к. даже при выраженной азотемии, но умеренно интоксикации и олигурии, лечение больных с ОПН возможно без гемодиализа.

# Профилактика

Специфическая профилактика не разработана.

Она сводится к уничтожению грызунов в очагах ГЛПС и к защите людей от соприкосновения с грызунами или предметами, загрязненными их выделениями. В населенных пунктах, располагающихся около леса, необходимо хранить продукты на складах, защищенных от грызунов.

Территорию около жилья следует освобождать от кустарника, бурьяна. При размещении в летних лагерях, туристических базах и т.п. выбирать места, не заселенные грызунами, свободные от зарослей бурьяна. Мусорные ямы в этих случаях располагают не менее чем в 100 м от палаток.



*Спасибо*

*за*

*внимание!*