



Случаи из практики

Обмен опытом

УДК616.91-06:616.61-002.151-036.88

<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-13>

ЛЕТАЛЬНЫЙ СЛУЧАЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Александр Федорович Попов^{1✉}, Виктория Александровна Иванис², Виктория Игоревна Верхотурова³,
Ольга Викторовна Иунихина⁴

^{1✉}Тихоокеанский государственный медицинский университет; Дальневосточный филиал Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины МО РФ, Владивосток, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5166-5569>, doctor.popov@mail.ru

²Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия, ivanis2003@bk.ru

³Краевая клиническая инфекционная больница, Владивосток, Россия, victory_21@mail.ru

⁴НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, Владивосток, Россия, olga_iun@inbox.ru

Аннотация. Дальневосточный федеральный округ является эпидемическим очагом ГЛПС, где заболеваемость обуславливают два ортохантавируса Хантаан (в том числе, его вариант Амур) и Сеул. В Приморском крае средний многолетний уровень заболеваемости за 11 лет (2011–2021 гг.) составил 2,7 (в отдельные годы до 4,4 на 100 тыс. населения), а летальность – 3,2 % (в 2018 году – 9,1 %). Распределение клинических форм заболевания за последние 11 лет показало, что преобладает среднетяжелая форма (66 %), тяжелые формы составили около 30 % всех краевых случаев. Приведен клинический случай тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом с летальным исходом.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хантавирус, Приморский край

Для цитирования: Летальный случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А.Ф. Попов, В.А. Иванис, В.И. Верхотурова и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 78-81. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-13>.

FATAL CASE OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Alexander F. Popov^{1✉}, Victoria A. Ivanis², Victoria I. Verkhoturova³, Olga V. Iunikhina⁴

^{1✉}Pacific State Medical University; Far Eastern Branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine MO RF, Vladivostok, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5166-5569>, doctor.popov@mail.ru

²Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia, ivanis2003@bk.ru

³Regional clinical infectious diseases hospital, Vladivostok, Russia, victory_21@mail.ru

⁴Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor, Senior Researcher, olga_iun@inbox.ru

Annotation. Far Eastern Federal District is an epidemic focus of HFRS, where the incidence is caused by two orthohantaviruses of the Hantaan virus (including its variant Amur) and Seoul. The average long-term incidence rate in the Primorsky Region for 11 years (2011–2021) was 2,7 per 100 thousand people, (in some years up to 4,4 per 100 thousand people), and the mortality rate was 3,2 % (in 2018 – 9,1 %), and about 30 % of all regional cases. A clinical fatal case of severe hemorrhagic fever with renal syndrome is presented.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus, Primorsky Krai



For citation: Fatal case of hemorrhagic fever with renal syndrome / A.F. Popov, V.A. Ivanis, V.I. Verkhoturova, et al. // Far Eastern medical journal. – 2023. – № 1. – P. 78-81. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-13>.

Больная Х., 38 лет, поступила в ГБУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» 20.03.2022 г. в 17:35. Заболела остро 15.03.2022, когда появилась резко выраженная слабость, недомогание, боли в мышцах поясничной области и туловища, потрясающий озноб с потливостью. В последующие дни оставались миалгии, при измерении температура 39 °С, стала отмечать снижение количества выделяемой мочи. Обратилась к врачу, отмечены желтуха кожных покровов, при ультразвуковом исследовании выявлены диффузные изменения паренхиматозных органов, исключена механическая желтуха, и с подозрением на вирусный гепатит направлена в инфекционную больницу. В приемном покое были установлены гипербилирубинемия до 9 норм, повышение активности трансаминаз до 3 норм, азотемия до 3 норм, Нв – 15,9 г/л, эритроциты (Э) – $5,2 \times 10^{12}/л$, лейкоциты (Л) – $10,5 \times 10^9/л$, тромбоциты (Т) – $48 \times 10^9/л$, СОЭ – 18 мм/час, моча: удельный вес 1 025, белок – 0,099 г/л, лейкоциты – 2-3 в поле зрения, эритроциты – 10-15 в поле зрения. Экспресс-тест на Ag SARS CoV-2 отрицательный, HBsAg, анти-HCV – отрицательные.

Анамнез жизни. Из перенесенных болезней отмечала посттравматическую энцефалопатию (сотрясение головного мозга в 2000 году). Гипертоническая болезнь 2 ст., риск 2 – с 16 лет (принимает периндоприл и бисопролол), других медикаментов не использовала.

Эпидемиологический анамнез. Проживает в благоустроенной квартире в г. Владивостоке на 1 этаже. Работает в офисе в складском помещении, где видела грызунов и продукты их жизнедеятельности.

По тяжести состояния госпитализирована в палату реанимации и интенсивной терапии с подозрением на геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС). 20.03.2022 в 23:50 в связи с прогрессирующим снижением артериального давления (АД) и развитием шока была подключена вазопрессорная поддержка норадреналином 6 мл/ч (0,4 мкг/кг/мин.). Уровень АД повысился до 112/65 мм рт. ст., получено 500 мл концентрированной мочи. В анализе моча цвета мясных помоев, темная, белок – 1,5 г/л, плотность – 1 030, pH – 5,0, билирубин резко положительный, лейкоциты до 10 в поле зрения, эритроциты 15-20, Нв – 15 г/л, Э – $5,0 \times 10^9/л$, Л – $10,1 \times 10^9/л$, Т – $38 \times 10^9/л$. В последующие сутки продолжалась интенсивная терапия, показатели гемодинамики оставались относительно стабильными (на фоне вазопрессорной поддержки норэпинефрином 6 мл/ч (0,4 мкг/кг/мин.), было получено 1025 мл мочи (почасовой диурез составил 0,6 мл/кг/ч). Непрямой метод флуоресцирующих антител (НМФА) от 21.03.22: выявлены антитела к хантавирусу в титре 1:256. Обоснован диагноз ГЛПС. В анализах от 21.03.2022 г., установлены протеинурия; гипербилирубинемия (до

13 норм), цитолиз (до 5-6 норм), азотемия (креатинин до 3 норм), отмечалась значительная гиперкоагуляция (D-димер – 6 959 нг/мл), повышение прокальцитонина до 8,5 нг/мл.

22.03.22 жалобы на боли по всему животу распирающего характера, выраженную слабость, недомогание, сухость во рту, жажду, отсутствие аппетита, тошноту, позывы на рвоту. ИМТ – 30,46 кг/м². Общее состояние больной тяжелое. Уровень сознания – лёгкое оглушение (14 баллов по Шкале Глазко). Вялая, сонливая, периодически отмечались эпизоды тревожности, плаксивости, раздражительности. В контакт вступает, но быстро истощается при разговоре. Ответы преимущественно односложные. Менингеальных симптомов и очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Температура тела не превышала 37 °С. Желтушность кожи и склер нарасла. Язык сухой, густо обложен белым налётом. Живот правильной формы, равномерно, активно участвует в акте дыхания, увеличен в объёме за счет подкожно-жировой клетчатки. При пальпации вздут, умеренно болезненный по всему животу. Симптомов раздражения брюшины нет. Аускультативно – перистальтика кишечника не прослушивается. Печень + 3,0 см из-под реберной дуги, плотноэластичной консистенции, безболезненная. Селезёнка не пальпируется. По другим органам без особенностей. Стул задержан, газы не отходят. Олигурия – 250 мл мочи. В анализах отмечается нарастание билирубина (до 18 норм за счет прямой фракции), цитолиза (до 9-14 норм, преимущественно АСТ, коэффициент де Ритиса – 1,14), нарастание азотемии (клиренс креатинина – 19 мл/мин.), уровень СРБ повышен до 18 норм. Активированное частичное тромбопластиновое время – в пределах референсных значений (32,8 сек.), время свертывания крови в пределах 2 мин. – 6 мин. 40 с, D-димер более 6 000 нг/мл, Нв – 14,9 г/л, Л – $5,6 \times 10^9/л$, Э – $4,94 \times 10^{12}/л$, Т – $38 \times 10^9/л$, СОЭ – 30 мм/ч. На рентгенографии органов грудной клетки – усиление лёгочного рисунка во всех лёгочных поясах, инфильтрация легочной ткани в S₃ справа. На УЗИ органов брюшной полости, почек – диффузные изменения печени, поджелудочной железы, почек, спленомегалия, утолщение стенок желчного пузыря.

Проводимое лечение. Объем вводимой изотонической жидкости соответствовал уровню диуреза, введена свежемороженая однокрупная плазма 500 мл. Назначена доза меропенема до 0,5 г × 2 раза в сутки (исходя из клиренса креатинина = 19 мл/мин.), продолжалась вазопрессорная поддержка норэпинефрином; аминофиллин – по показателям гемодинамики; переход на парентеральную форму введения ингибиторов протонной формы. С первого дня лечения вводился гепарин 5 тыс. ЕД подкожно 2 раза/сутки с переходом



на 7,5 тыс. ЕД подкожно × 3 раза/сутки с 21.03.2022, аprotинин (40 000 ЕД) внутривенно, проводилась симптоматическая терапия.

Болевой синдром в животе несколько уменьшился. К 20:00 выделено ещё 100 мл тёмной концентрированной мочи. Продолжала увеличиваться потребность в вазопрессорах, нарастала сердечно-сосудистая недостаточность, присоединились явления дыхательной недостаточности (ЧД до 32 минуту, сатурация снизилась до 75 %), выросли периферические отёки. Была переведена на искусственную вентиляцию лёгких. Наблюдалось нарастание азотемии (креатинин – 503,9 мкмоль/л). Несмотря на проводимую интенсивную терапию 23.03.2022 г. в 02:00 наступила смерть.

Из-за тяжести состояния, невозможности транспортировки, низкого уровня тромбоцитов гемодиализ не проводился.

Заключительный клинический диагноз: основное заболевание – Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (НМФА, титр антител к хантавирусу 1:256), тяжелой степени тяжести.

Фоновое заболевание – Гипертоническая болезнь 2 ст., риск 3. ХСН I ст. Осложнения – Пневмония в S₃ справа. Инфекционно-токсический шок II. Острая почечная недостаточность (ОПН). Острая сердечно-сосудистая недостаточность. ДВС-синдром. Острая дыхательная недостаточность. ИВЛ от 23.03.2022 г. Острый холестатический гепатит.

Сопутствующие заболевания – Ожирение I ст. (ИМТ – 30,46 кг/м²). Неалкогольная жировая болезнь печени. Посттравматическая энцефалопатия (сотрясение головного мозга от 2000 г.).

Заключительный клинический диагноз совпал с патологоанатомическим.

На вскрытии установлена анасарка: периферические отеки (слева – 150 мл, справа – 400 мл), гидроперитонеум (450 мл), гидроперикард (80 мл), отеки паренхиматозных органов, двусторонняя нижнедолевая пневмония. Во всех органах наблюдались выраженные изменения в виде полнокровия, мелких и более крупных геморрагий. В печени наблюдалась жировая дистрофия с холестазом. Микроскопические исследования позволили выявить распространенные сосудистые расстройства во всех внутренних органах, утолщение стенки сосудов с их плазматическим пропитыванием.

Ключевым фактором патогенеза ГЛПС является

не прямое цитопатическое действие хантавируса, а реакция организма на хантавирусную инфекцию в виде цитокинового шторма [1]. Клинически он чрезвычайно разнообразен. Более тяжелые случаи характеризуются гипотонией, прогрессированием неконтролируемой системной воспалительной реакции, с сосудистым шоком, требующим вазопрессорной поддержки, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием и полиорганной недостаточностью. У таких пациентов выявляют цитопению, повышенный сывороточный уровень креатинина и ферментов печени, нарушенные параметры коагуляции [2, 3]. Все перечисленное выше ярко демонстрирует данный случай. Несмотря на тяжесть течения ГЛПС от гормонов решено воздержаться в связи с высоким уровнем прокальцитонина и возможностью развития сепсиса. ОПН при ГЛПС вызвана поражением почечной паренхимы, острым интерстициальным нефритом. Расстройства в центральной гемодинамике (гиповолемия, снижение сердечного выброса, артериального давления) усугубляют нарушения почечного кровотока [4]. Причиной проявления геморрагического синдрома, выявленных на вскрытии тела, заключается в эндотелиальной дисфункции, которая обуславливает основной патогенетический механизм хантавирусной инфекции – повышенную сосудистую проницаемость. В результате выхода плазмы крови в околососудистое пространство, увеличивается вязкость крови и усугубляются микроциркуляторные нарушения [5]. Усугубление повреждения клеток проксимальных канальцев нефронов происходит посредством повышения выработки ключевого регулятора продукции окислительного стресса – белка p66shc. В условиях окислительного стресса этот белок фосфорилируется, что облегчает его перемещение в митохондриальное пространство, где он связывается с цитохромом C [6]. Необычным осложнением в данном случае было развитие токсического гепатита с выраженным холестазом. Определенную роль здесь сыграло ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени и значительная интоксикация, связанная с основным заболеванием.

Данный пример продемонстрировал крайне тяжелое течение ГЛПС, приведшее к летальному исходу молодую женщину с отягощенным преморбидным фоном через 2 суток пребывания в стационаре.

Список источников

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых. Клинические рекомендации. – М., 2016. – 74 с.
2. Иванис В.А., Попов А.Ф., Томилка Г.С., Фигурнов В.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема здравоохранения настоящего времени // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 21-25.
3. Шакирова В.Г., Мартынова Е.В., Саубанова А.Р. Анализ маркеров почечного повреждения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 8. – С. 97-102.
4. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm // Immunotherapy. – 2016. – Vol. 8, № 8. – P. 959-970.



5. Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K., Bernshtein A.D., Viacheslav G., Morozov V.G., Siniugina A.A., Kurashova S.S., Balkina A.S., Tkachenko P.E., Kruger D.H., Klempa B. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia // *Emerg Infect Dis.* – 2019. – Vol. 25, № 12. – P. 2325-2328.
6. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M., Stemmler H.J., Schlößer H.A., Schlaak M., Kochanek M., Böll B., Bergwelt-Baildonet M.S. Cytokine release syndrome // *J. Immunother. Cancer.* – 2018. – Vol. 6. – P. 559-570.

References

1. Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults. Clinical recommendations. – M., 2016. – 74 p.
2. Ivanis V.A., Popov A.F., Tomilka G.S., Figurnov V.A. Hemorrhagic fever with renal syndrome – a health problem of the present time // *Pacific Medical Journal.* – 2015. – № 1. – P. 21-25.
3. Shakirova V.G., Martynova E.V., Saubanova A.R., Haertynova I.M., Khaibullina S.F., Garanin E.E. Analysis of renal damage markers in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome // *Practical medicine.* – 2019. – T. 17, № 8. – P. 97-102.
4. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm // *Immunotherapy.* – 2016. – Vol. 8, № 8. – P. 959-970.
5. Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K., Bernshtein A.D., Viacheslav G., Morozov V.G., Siniugina A.A., Kurashova S.S., Balkina A.S., Tkachenko P.E., Kruger D.H., Klempa B. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia // *Emerg. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 25, № 12. – P. 2325-2328.
6. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M., Stemmler H.J., Schlößer H.A., Schlaak M., Kochanek M., Böll B., Bergwelt-Baildonet M.S. Cytokine release syndrome // *J. Immunother. Cancer.* – 2018. – Vol. 6. – P. 559-570.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 10.12.2022.

The article was accepted for publication 10.12.2022.

