

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ И ГОРОДЕ ПЕНЗЕ

Мельников В.Л., Афтаева Л.Н., Митрофанова Н.Н., Цыплихин Н.О.

*ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза, e-mail: meidpgumi@yandex.ru*

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – это острое вирусное заболевание, при котором происходят генерализованное поражение эндотелия и специфическое поражение почек. ГЛПС является одним из самых распространенных природно-очаговых зоонозов. Актуальность проблемы обусловлена ежегодным увеличением популяции грызунов и расширением природных очагов, приростом заболеваемости, сложностью своевременной постановки диагноза и развитием угрожающих жизни осложнений. Патогенез ГЛПС остается изученным не полностью – считается, что после проникновения вируса в клетки эндотелия и репликации в них ключевым звеном патологического процесса становится иммунный ответ макроорганизма. В данной статье представлены результаты ретроспективного исследования историй болезни 374 пациентов г. Пензы и Пензенской области, отражающие клинико-эпидемиологические особенности ГЛПС в регионе. Было выявлено преобладание среди заболевших лиц мужского пола трудоспособного возраста рабочих профессий. Это обусловлено наиболее частым пребыванием данных групп населения в природной среде и более высоким риском контакта с грызунами. Рассмотрены особенности течения заболевания, выявлена частота появления астеновегетативного, интоксикационного, почечного, геморрагического синдромов. Выявлены изменения в анализах мочи и крови. Выделены наиболее часто встречающиеся направительные диагнозы пациентов с ГЛПС – острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), лихорадка неясного генеза, пневмония.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, зооноз, природно-очаговое заболевание, хантавирус.

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN THE PENZA REGION AND THE CITY OF PENZA

Mel'nikov V.L., Aftaeva L.N., Mitrofanova N.N., Cyplihin N.O.

*Educational institution Penza State University, Penza, e-mail: meidpgumi@yandex.ru*

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute hantaviral disease in which there is a generalized loss of the endothelium and a specific lesion of the kidney. HFRS is one of the most common naturally occurring zoonoses. The urgency of the problem is due to the annual increase in rodent populations and the expansion of natural areas, surge of morbidity, difficulty in diagnosing in a timely manner and the development of life-threatening complications. The pathogenesis of HFRS remains not fully understood - it is believed that after the penetration and replication of the virus into the endothelial cells, the key link in the pathological process becomes the immune response of the macroorganism. This article presents the results of a retrograde study of the epidemiological and clinical features of HFRS, depending on the severity of the disease, in 374 patients of Penza and the Penza region. The predominance among working men of working age among the sick has been revealed. This is due to the most frequent presence of these population groups in the natural environment and a higher risk of contact with rodents. The characteristics of the disease were examined and the frequency identified: asthenic-vegetative, toxic, renal and hemorrhagic syndromes are revealed. The result of the analysis is also the allocation of frequent referral diagnoses of patients with HFRS: ARI, fever of unknown origin, pneumonia.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, zoonosis, natural focal disease, hantavirus.

На сегодняшний день природно-очаговые инфекционные заболевания остаются одной из наиболее актуальных проблем практического здравоохранения, которая обусловлена ежегодным увеличением популяции грызунов и расширением природных очагов. Одним из наиболее распространенных заболеваний в России и самым часто регистрируемым зоонозом в Пензенской области является геморрагическая лихорадка с почечным синдромом [1, 2]. Это

острое хантавирусное заболевание, характеризующееся генерализованным поражением эндотелия и специфическим поражением почек по типу интерстициального нефрита [3, 4]. Известно 6 видов хантавирусов, являющихся возбудителями ГЛПС на территории Российской Федерации: в европейской части страны – вирусы Пуумала, Куркино, Сочи; Дальнем Востоке – Хантаан, Амур и Сеул. Наибольшее распространение заболевания отмечено в Приволжском федеральном округе, Республике Башкортостан, на Дальнем Востоке. Природными хозяевами вируса и источником заражения людей являются мышевидные грызуны, чаще рыжая полевка. Человек заражается воздушно-пылевым путем, вирус проникает в легкие, в кровь и диссеминирует. Заболевание развивается при посещении лесов и лесопарковых зон, при выполнении работ, связанных с сельским хозяйством или строительством, при проживании на дачах, при контактах с грызунами [5, 6].

Патогенез ГЛПС остается изученным не полностью – считается, что после проникновения вируса в клетки эндотелия и репликации в них ключевым звеном патологического процесса становится иммунный ответ макроорганизма, возникают цитокиновый шторм и иммунное воспаление, которые могут привести к развитию ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Выделяют четыре стадии заболевания: начальную, олигурическую, полиурическую и стадию реконвалесценции. В начальную стадию болезни, длящуюся 1–3 дня, появляются симптомы общей интоксикации, ломота в мышцах и суставах, сухость во рту, жажда, могут появляться тошнота, рвота и жидкий стул. Часто наблюдаются нарушения зрения в виде сетки перед глазами. При внешнем осмотре отмечаются гиперемия кожных покровов и инъекция сосудов склер. Характерно появление геморрагического синдрома в виде кровотечений из носа, единичных петехиальных элементов на коже. Олигурический период характеризуется снижением диуреза вплоть до анурии в результате развития острой почечной недостаточности, увеличение почек приводит к развитию болевого синдрома в поясничной области. Геморрагический синдром характеризуется кровоизлияниями в различные органы: головной мозг, печень, почки, возможно маточное кровотечение, кровоизлияние в склеру – симптом «красной вишни». В начале олигурического периода со стороны сердечно-сосудистой системы регистрируются брадикардия и гипотензия, в конце – гипертензия. В общем анализе крови наблюдаются лейкоцитоз, выраженная тромбоцитопения и незначительное повышение СОЭ. Наиболее важными показателями биохимического анализа крови в этот период являются содержание креатинина (300 мкмоль/л и выше) и мочевины (19 ммоль/л и выше). При анализе мочи могут выявиться микро- и макрогематурия. У всех больных регистрируется гиповолемия. Длительность олигурического периода – около 7 дней. Полиурический период характеризуется регрессией симптоматики. Главным проявлением этого периода заболевания

является полиурия, достигающая иногда 8–10 л/сут. Период реконвалесценции характеризуется восстановлением функций всех органов и систем [6-9]. Возрастающий уровень заболеваемости, неспецифичность клинических симптомов, распространенность очагов инфекции и продолжительный срок временной утраты трудоспособности у пациентов обуславливают высокую социальную, медицинскую и экономическую значимость проблемы ГЛПС. Многообразие симптомов и возможность атипичного течения заболевания часто значительно затрудняют своевременную постановку предварительного диагноза [1, 3, 10-13]. Исходя из вышеприведенных фактов, изучение клинических и эпидемиологических особенностей геморрагической лихорадки с почечным синдромом является актуальной задачей.

Цель исследования: изучить клинико-эпидемиологические особенности ГЛПС при различных формах тяжести течения заболевания.

**Материалы и методы исследования:** проведено ретроспективное исследование 374 историй болезни пациентов с ГЛПС, находившихся на стационарном лечении на базе Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи. Для выполнения поставленной цели проведено клинико-эпидемиологическое исследование, включавшее 374 больных с верифицированным диагнозом ГЛПС. Диагноз подтвержден серологическим методом ИФА с выявлением IgM в 100% случаев.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Возраст больных варьировал от 17 до 75 (в среднем  $40,4 \pm 1,4$ ) лет. Основной контингент составили люди трудоспособного возраста – 64,9% (243) обследованных, представленные в основном социально адаптированными лицами, – 62,6% (234) заболевших. Преобладали специалисты рабочего профиля: слесарь, разнорабочий, сантехник, монтажник – 58,8% (220) человек

Доля городского населения составила 70,9% (265) обследованных, соответственно сельские жители – 29,1% (107) заболевших. Среди больных основную группу представили мужчины – 79,8% (298) человек

При сборе эпидемиологического анамнеза контакт с грызунами выявлен среди 78,9% (295) обследованных, из них 44,7% пациентов (132 человека) связывали заболевание с посещением дачных участков и деревень, в 26,1% (77) случаях это посещение лесов, 21,1% (62) заболевших – с сельскохозяйственными работами, 8,1% (24 человек) – с проведением строительных работ, ремонтом оборудования в подвалах и т.д. Оставшиеся 21,1% (79) пациентов не подтвердили явного контакта с мышами.

При госпитализации в стационар направительный диагноз ГЛПС установлен у 37,9% (142) заболевших. С направительным диагнозом «лихорадка неясного генеза» были

госпитализированы 27% (101) пациентов, с ОРВИ – 25,9% (97) человек, с пневмонией – 9% (34) заболевших. Сроки от начала заболевания до поступления в стационар колебались от 3 до 12 ( $5,9 \pm 0,3$ ) дней, средний койко-день в больнице составил  $11 \pm 0,3$  дня. Среди пациентов у 49,7% (186) больных заболевание протекало в легкой форме, в 35,8% (134) случаев установлена средняя степень тяжести, среди 14,5% (54) человек заболевание протекало в тяжелой форме.

Начальный период характеризуется появлением лихорадки, симптомов общей интоксикации, геморрагического синдрома, нарушением зрения. На головную боль указывали 41,9% (157) больных, симптом «капюшона», включающий гиперемии лица, шеи, верхней части туловища, одутловатость лица и шеи, выявлен в 20% (75) случаев. Гипертермия регистрировалась среди 100% пациентов, среднее значение максимальной температуры тела составило  $38,8^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 1,5^{\circ}\text{C}$ ) при средней продолжительности лихорадочного периода 8 дней. Геморрагический синдром наблюдался у 17,9% (67) человек и проявлялся развитием носового кровотечения среди (6 пациентов), геморрагической сыпью в виде петехий в 21,9% (82) случаев. Респираторный синдром выявлен в 154 случаях и характеризовался развитием пневмонии, подтвержденной рентгенологически в 17,9% (67) случаев.

При переходе заболевания в олигурическую стадию боль в поясничной области отмечали 51% (191) пациентов. Артериальная гипертензия со значениями систолического давления от 140 до 170 мм рт. ст. и диастолического от 90 до 120 мм рт. ст. регистрировалась в 24% (90) случаев.

Диурез у больных колебался от 0 до 1750 мл, а именно: в 49,7% (186) случаев наблюдалась олигурия до 1000 мл/сут; олигурия от 1000 до 500 мл имела место среди 35,8% (134) больных; анурия менее 500 мл/сут – у 14,4% (54) пациентов. При исследовании мочи протеинурия выявлялась в 100% (375) случаев, уровень белка в среднем составлял от 0,33 до 4,2 г/л: снижение белка менее 1 г/л у 50% (186) пациентов, от 1 до 3 г/л среди 36% (134) человек, более 3 г/л в 14,4% (54) случаев. Гипоизостенурия была установлена в 80,5% (301) случаев, относительная плотность мочи в среднем составляла менее 1010 г/л. Уровень мочевины в сыворотке крови повышался до 10 ммоль/л среди 49,7% (186) пациентов, азотемия от 10 до 15 ммоль/л – в 35,8% (134) случаев и более 15 ммоль/л – у 14,4 (54) больных. Повышение уровня креатинина свыше 115,0 мкмоль/л отмечено у 21,1% (79) заболевших. Микрогематурия была выявлена у 13% (49) пациентов, макрогематурия отмечена у 3 пациентов.

Госпитализация в ОРИТ потребовалась 13,9% пациентов (52 человек). Гемодиализ проводился 23 пациентам (6,1%), остальным пациентам – 93,9% (351 человек) – проводилась терапия дофамином с целью купирования явлений острой почечной недостаточности.

Развитие ДВС-синдрома отмечалось в 4 случаях, наблюдалось 2 случая желудочно-кишечного кровотечения и 2 случая разрыва капсулы почки, что потребовало перевода больных в стационар хирургического профиля для оперативного лечения. Среди обследованных пациентов летальных исходов не было.

На территории Российской Федерации ежегодно геморрагическая лихорадка с почечным синдромом занимает ведущее место среди природно-очаговых зоонозов, количество верифицированных случаев в отдельные годы может достигать более 20 тыс., причем около 98% случаев от общего количества заболевших ГЛПС приходится на европейскую часть России. В 2019 г. на территории Пензенской области наблюдался очередной рост заболеваемости этим вирусом, показатель заболеваемости составил 9,6 на 100 000 человек. Среди заболевших на территории области, так же как и в случае обследованного нами контингента лиц, преобладали специалисты рабочего профиля, что можно объяснить спецификой работы и большей вероятностью контакта с мышевидными грызунами. В 2019 г. 28,4% заболевших на территории Пензенской области составили женщины, в нашей выборке инфицированных хантавирусом основную группу тоже составили мужчины – 80%. В целом по региону 63,5% заболевших были в более активном возрасте – от 20 до 50 лет, что коррелирует с результатами наших исследований [2, 7].

На территории Пензенской области рост заболеваемости сельского населения идет более быстрыми темпами, чем городского, а в нашей группе превалирует городское население. С 2007 г. в Пензенской области преобладают бытовые заражения по месту работы или жительства, затем следуют посещения природных очагов и инфицирования на дачных участках [2]. По мнению Ж.И. Бородиной с соавторами, отсутствие у медицинских работников настороженности в отношении геморрагической лихорадки с почечным синдромом и особенности течения начального периода этого вируса – наличие аналогичных симптомов с острыми респираторными заболеваниями – могут привести к несвоевременной госпитализации, что чревато возникновением осложнений, являющихся причиной тяжелых исходов [13].

Поэтому среди обследованного контингента лиц, находившихся на стационарном лечении на базе Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи, только у трети выставлен верифицированный направительный диагноз, и сроки от начала заболевания до поступления в специализированный стационар колебались от 3 до 12 суток. Так как для городских жителей характерно более легкое течение хантавирусной инфекции, половина исследованных пациентов перенесли инфекцию в легкой форме. По данным литературных источников, для ГЛПС характерно системное поражение эндотелия капилляров почек, легких, печени, головного мозга. Вариабельность клинических

проявлений ГЛПС является следствием вирусемии, развития системного диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) и вовлечения в патологический процесс различных органов и тканей. Для клинических проявлений заболевания характерно циклическое течение с последовательной сменой этапов болезни – начальный, олигурический, полиурический и выздоровления [1,4].

Анализ клинических проявлений ГЛПС у лиц, находившихся на стационарном лечении на базе Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи, показал, что лихорадочный период закономерно характеризовался наличием инфекционно-токсического синдрома у всего контингента, который в некоторых случаях сопровождался астеновегетативным, абдоминальным синдромом и респираторным синдромом. В конце начального периода иногда формировался краниоцервикальный синдром [4, 7].

Переход больного в олигурический период всегда сопровождается ухудшением самочувствия больного за счет развития острой почечной недостаточности (ОПН) и чаще проявлялся снижением диуреза, усилением болевого синдрома, повышением артериального давления, появлением протеинурии. Выраженная интоксикация коррелирует с тяжестью течения. Одновременно формируется почечный синдром в виде боли в пояснице и олигоанурии. Анурия отмечается только у больных с тяжелой и среднетяжелой формой. Олигурический период сопровождается абдоминальным синдромом, краниоцервикальным синдромом. Могут наблюдаться нарушения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем [4, 10, 11].

Для клинико-лабораторных показателей при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в лихорадочном периоде характерны лейкопения, снижение СОЭ, тромбоцитопения. В разгар болезни – лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, увеличение СОЭ, тромбоцитопения, анемия. Выраженная тромбоцитопения – специфичный гематологический синдром острого периода у пациентов с хантавирусной инфекцией, генез которой – потребление тромбоцитов при развивающемся ДВС-синдроме.

Под воздействием вируса во внутренних органах возникают дистрофические повреждения, некротические изменения и отеки, причем сильнее всего поражаются почки, это приводит к снижению клубочковой фильтрации и реабсорбции, что вызывает олигоанурию, протеинурию, азотемию. В общем анализе мочи у лиц, находившихся на стационарном лечении на базе Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи, отмечалось снижение относительной плотности мочи, что характерно для ГЛПС. При исследовании мочи протеинурия выявлялась у всех пациентов, у некоторых больных наблюдались повышение уровня мочевины и уровня

креатинина в сыворотке крови, микрогематурия и макрогематурия как проявление тяжелого геморрагического синдрома [1, 12, 13]. В эту стадию развития заболевания у части лиц, находившихся на стационарном лечении на базе Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи, возникли угрожающие жизни осложнения: ДВС-синдром, желудочно-кишечное кровотечение и разрыв капсулы почки [1, 4, 13].

### **Выводы**

1. Среди больных с ГЛПС независимо от степени тяжести заболевания преобладают работающие мужчины активного возраста. Это обусловлено наиболее частым пребыванием данных групп населения в природной среде и более высоким риском контакта с грызунами.

2. Среди пациентов преобладают жители городов.

3. Многообразие и неспецифичность клинических проявлений ГЛПС в начале заболевания приводят к тому, что довольно часто больные направляются в стационар с диагнозами «лихорадка неясного генеза», «ОРВИ», «пневмония».

4. В клинической картине ГЛПС наиболее часто отмечаются следующие симптомы: лихорадка, боль в поясничной области, головная боль, геморрагическая сыпь.

### **Список литературы**

1. Калинина Э.Н., Емельянова А.Н., Нахпетян Н.А., Бурдинская Ж.С. Трудность дифференциальной диагностики тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острым почечным повреждением // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. № 4. С. 104-107.
2. Материалы государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году» по Пензенской области. Пенза, 2020. 225 с.
3. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Тихонова Ю.С., Черных В.И., Андропова Н.В. Диагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом (клинический случай) // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 3. С. 106-108.
4. Шакирова В.Г., Хаертынова И.М., Гайфуллина Э.Г., Фахрутдинова О.Ю., Климова Н.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика ГЛПС при различных формах тяжести на территории Республики Татарстан // Практическая медицина. 2011. № 3 (51). С. 181-183.
5. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России // Медицинский совет. Москва, 2017. № 5. С. 156-161.

6. Жигальский О.А., Бернштейн А.Д., Кшнясев И.А., Апекина Н.С. Экологические механизмы функционирования активных европейских очагов ГЛПС. Прогноз заболеваемости // Экология. 2013. № 3. С. 237-240.
7. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения) // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. М., 2016. С. 23-34.
8. 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.
9. Tian H., Yu P., Bjørnstad O.N., Cazelles B., Yang J., Tan H. et al. et al. Anthropogenically driven environmental changes shift the ecological dynamics of hemorrhagic fever with renal syndrome. PLOS Pathogens. 2017. V. 13 (1). P. 1-19.
10. Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K. et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia. Emerging Infectious Diseases. 2019. V. 25 (12). P. 2325-2328.
11. Jiang Fachun, Ling Wang, Shuo Wang et al. Meteorological factors affect the epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome via altering the breeding and hantavirus-carrying states of rodents and mites: a 9 years' longitudinal study. Emerging Microbes & Infections. 2017. V. 6. P. 1-9.
12. Jung Jaehun, Sung-Jun Ko, Hong Sang Oh et al. Protective Effectiveness of Inactivated Hantavirus Vaccine Against Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome. The Journal of Infectious Diseases. 2018. V. 217. P. 1417-1420.
13. Xiaochen Wang, Wenqi Shen, Yuanfang Qin et al. A case-control study on the risk factors for hemorrhagic fever with renal syndrome. BMC Infectious Diseases. 2020. V. 20 (103). P. 1-7.