

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ НА ЮГЕ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА РОССИИ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

В.А. Иванис¹, Т.В. Кушнарева^{1,2}, Г.Г. Компанец², В.И. Верхотурова³,
О.В. Иунихина², Л.Ю. Перевертень¹, И.Г. Максема¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, Владивосток, Россия

³ Приморская краевая клиническая инфекционная больница, Владивосток, Россия

Hemorrhagic fever with renal syndrome on south of far east russia: actual problems of diagnostic and treatment

V.A. Ivanis¹, T.V. Kushnareva^{1,2}, G.G. Kompanets², V.I. Verkhoturova³, O.V. Iunikhina², L.Yu. Pereverten¹, I.G. Maksema¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov, Vladivostok, Russia

³ Primory Region Clinical Infectious Diseases Hospital, Vladivostok, Russia

Резюме

Рассмотрены современные проблемы одной из нозоформ хантавирусной инфекции — геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), широко распространенной на Евразийском континенте. Ежегодный прирост заболеваемости с расширением природных очагов инфекции, нередко тяжелое течение и высокий уровень летальности определяют большое значение ГЛПС для здравоохранения многих стран, в том числе и России. Статья представляет результаты многолетнего изучения эпидемиологии, ранней клинической и лабораторной диагностики, иммунопатогенеза и терапии ГЛПС в Приморском крае — эндемичном регионе циркуляции нескольких патогенных хантавирусов.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хантавирусы, иммунопатогенез, диагностика, лечение.

Введение

Достижения в изучении природы инфекций разной этиологии в последние годы привели к пониманию того, что вирусы представляют главную угрозу здоровью человечества среди всего спектра инфекций. Это связано в первую очередь с простотой устройства вирусов, их способностью к быстрой эволюции, отсутствием вакцин против ряда вирусных инфекций и со скудным арсеналом противовирусных средств

Хантавирусы (род Hantavirus, семейство Bunyaviridae) вызывают серьезные заболевания у человека — геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС) и хантавирусный легочный синдром (ХЛС), которые в некоторых вспышках могут достигать уровня смертности при ГЛПС до

Abstract

Contemporary problems of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), being one of hantaviral infection nozofoms and wide-spread on Euro Asiatic continent are considered. Annual increase morbidity with of natural foci expansion, often severe course and a high mortality rate determine the importance of HFRS for health of many countries and in particular the Russia. This article presents of long standing results obtained during the study of epidemiologic, clinical and laboratory diagnostic, immunopathogenesis, treatment trials in Primorsky region of Russian Federation, being the endemic area of co-circulation of several pathogenic hantaviruses.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, hantaviruses, immunopathogenesis, diagnostic, treatment.

12%, а при ХЛС — до 60% [1]. ГЛПС под разными названиями (корейская геморрагическая лихорадка, эпидемическая нефропатия, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и др.) была описана в странах Евразии более 80 лет назад. Но только в 1976 г. корейскими учеными был открыт этиологический агент заболевания и его резервуарный хозяин — вирус Hantaan и полевая мышь *Arodemus agrarius*. Это положило начало открытию новых хантавирусов по всему миру. В европейской части России в качестве этиологических агентов ГЛПС установлены вирусы Puumala (природный хозяин рыжая полевка *Myodes glareolus*) и генетические типы Dobrava, Kurkino и Sochi (вирус Dobrava/Belgrad), природные хозяева которых — желтогорлая мышь *A. flavicollis*, западный

подвид полевой мыши *A. agrarius* и кавказская лесная мышь *A. ponticus* соответственно [2, 3]. Европейские эпидемические очаги ГЛПС характеризуются 6–10 случаями заболевания на 100 тыс. населения. На юге Дальнего Востока России возбудителями ГЛПС являются вирусы Hantaan (генетический вариант FE), Amur и Seoul (генетический вариант VDV), резервуарные хозяева – восточный подвид полевой мыши *A. agrarius*, восточноазиатская мышь *A. peninsulae* и серая крыса *Rattus norvegicus* соответственно [4–7]. Приморский край является одним из эндемичных по ГЛПС регионов Дальнего Востока с показателем заболеваемости 7,4 на 100 тыс. населения и летальностью 15,6% в отдельные годы наблюдений [8, 9].

За последнее десятилетие значительно расширилось представление об этиологии, эпизоотологии, эпидемиологии, диагностике и патогенезу ГЛПС [10–14]. Но остается довольно много нерешенных вопросов, касающихся экологии хантавирусов и вызываемых ими инфекций, ранней диагностики, иммунопатогенеза ранних фаз инфекции, профилактики и лечения, при этом изучение механизмов патогенеза затруднено в связи с отсутствием экспериментальной модели заболевания.

В свете событий последних лет, связанных с эпидемией лихорадки Эбола, эндемичной для тропических стран Африки и характеризующейся тяжелым течением с массивным геморрагическим синдромом и частотой неблагоприятных исходов, возникают ассоциации сходства хантавирусной инфекции с другими вирусными геморрагическими лихорадками, возможность завоза которых вполне реальна. Общее заключается как в этиологии (РНК-содержащие вирусы), эпидемиологии (зоонозы с низким эпидемиологическим потенциалом распространения при обычных контактах), так и в иммуноопосредованности патогенеза, в особенностях морфологических изменений (преимущественное поражение сосудистого эндотелия и развитие мультиорганной патологии). Это значительно обостряет проблему ГЛПС для общественного здравоохранения во всем мире. Кроме того, хантавирусная инфекция имеет все черты *emerging* (непредсказуемых) инфекций, грозящих сложными эпидемическими ситуациями, что обостряет проблему ГЛПС для общественного здравоохранения во всем мире [15–17].

Цель исследования — провести анализ эколого-эпидемиологических особенностей и клинико-патогенетических параллелей заболеваемости ГЛПС в природных очагах циркуляции разных серотипов/генотипов хантавирусов на территории Приморского края.

Задачи исследования — определить маркеры ранней клинико-иммунологической диагностики, показатели тяжести течения и критерии эффективности лечебной тактики.

Материалы и методы

Для изучения всех аспектов функционирования природных очагов ГЛПС в Приморском крае (2004–2014 гг.) исследовали мышевидных грызунов на присутствие антигена/РНК хантавирусов в органах зверьков и специфических антител в крови. Использовали иммуноферментный анализ (коммерческий диагностикум «Хантагност» производства ИПВЭ им. М.П. Чумакова, Москва), полимеразную цепную реакцию с реакцией обратной транскрипции (тест-системы «Векто-Ханта-РНК-ампли» и наборы реагентов «АмплиСенсR Hantavirus»), метод флюоресцирующих антител по общепринятой методике (в качестве вторичных антител антивидовые иммуноглобулины, меченные ФИТЦ, производства ИЭМ им. Н.Ф. Гамалея, Москва). Серологическую диагностику ГЛПС и идентификацию серотипов хантавирусов, вызвавших заболевание у больных, проводили в динамике заболевания методом непрямой иммунофлюоресценции, в реакции нейтрализации и торможения гемагглютинации с применением хантавирусов Hantaan, Seoul, Amur и Puumala. Гемагглютинирующие антигены штаммов (прототипных и выделенных на клеточной культуре VEROE-6 от грызунов-носителей хантавирусов в Приморском крае) получали из вирус-содержащих культуральных жидкостей по способу [18]. Общеклинические и диагностические исследования проводились согласно стандартам ОМС у всех больных, проходивших лечение в инфекционных стационарах г. Владивостока и районах края.

Результаты и обсуждение

К настоящему времени многолетние комплексные исследования позволили сформулировать общее представление о функционировании природных очагов ГЛПС на территориях распространения экологически разных видов мышей рода *Apodemus*. Эпидемиологический тип очагов ГЛПС в регионе определяет гетерогенная популяция хантавирусов, циркулирующая в популяциях разных видов мышевидных грызунов — их природных хозяев. Хантавирусы Amur и Hantaan (г/в FE), циркулирующие соответственно в популяциях *A. peninsulae* (лесные ландшафты) и *A. Agrarius* (лесостепные и степные ландшафты), определяют сельский эпидемиологический тип, а хантавирус Seoul (г/в VDV), циркулирующий среди *Rattus norvegicus* (г. Владивосток), определяет городской эпидемиологический тип очагов. Динамика заболеваемости на протяжении анализируемого пе-

риода характеризовалась периодическими подъемами и спадами, при этом случаи ГЛПС были зарегистрированы практически во всех районах, имея неравномерное распределение по очагам, а летальные случаи отмечались практически каждый год (рис.). Ежегодная заболеваемость ГЛПС колебалась от 0,8 до 7,4 на 100 000 населения.

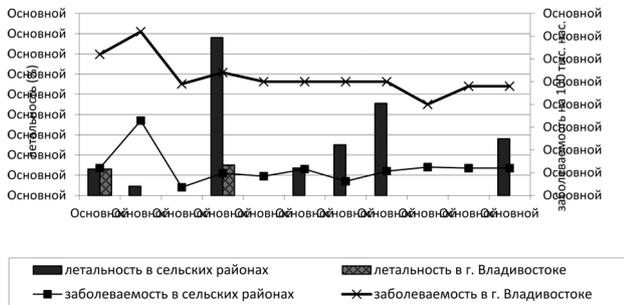


Рис. Заболеваемость ГЛПС в Приморском крае (2004 – 2014 гг.)

Выявлена тесная связь заболеваемости ГЛПС в крае с резервуарным потенциалом популяций грызунов в природных очагах хантавирусной инфекции. При сравнительном анализе многолетней сезонной динамики показателя заболеваемости с динамикой уровня резервуарного потенциала отдельных видов грызунов-носителей хантавирусов в разных экосистемах края установлены сопряженные закономерности развития эпизоотического процесса в популяциях *A. agrarius* и *A. peninsulae* и эпидемического процесса в лесостепных/степных и лесных природных очагах ГЛПС соответственно.

Эколого-эпизоотологические показатели резервуарного потенциала грызунов [7] в годовой и сезонной динамике эпизоотического процесса дают возможность количественно оценивать эпидемиологическую роль отдельных видов-носителей хантавирусов для краткосрочных прогнозов возможного развития эпидемического неблагополучия на эндемичных территориях.

Данные по присутствию антигена/РНК хантавирусов в органах выделения и специфических низкоавидных антител у грызунов, которые свидетельствуют об острой инфекции с выделением вируса во внешнюю среду, позволяют выделить в динамике эпизоотического процесса периоды активного распространения патогенов в природной популяции грызунов-носителей, что отражается на подъемах заболеваемости ГЛПС.

Результаты экспериментальных исследований показали способность хантавирусов адсорбироваться на некоторых субстратах, в частности, на пылевых частицах. Эпизоотолого-вирусологические исследования в природных очагах ханта-

вирусной инфекции выявили присутствие РНК-хантавирусов в образцах субстратов внешней среды (почва, растительная подстилка, сено, фураж, мусор, пыль) в местах групповой заболеваемости ГЛПС и отлова инфицированных грызунов с острой инфекцией, тем самым подтверждая эпидемиологическую значимость воздушно-пылевого пути заражения людей хантавирусами.

С учетом мест заражения людей выявлены пространственно-временные различия в показателях сезонного эпидемического проявления хантавирусной инфекции на территории региона. Весенне-летняя (апрель – июнь) сезонность заболеваемости ГЛПС со значительным преобладанием случаев Амур-инфекции характерна для лесных природных очагов с доминированием восточноазиатской мыши, независимо от фазы популяционного цикла численности грызунов. Осенне-зимняя (октябрь – декабрь) сезонность отмечена в очагах доминирования полевой мыши, где значительная часть случаев заболевания ГЛПС ассоциирована с Hantaan-инфекцией.

Контингент лиц, заболевших в очаге сельского эпизоотического типа, характеризуется большим разнообразием и представлен животноводами, полеводцами, работниками лесного хозяйства, охотниками, рыбаками, туристами, военнослужащими в летних палаточных лагерях. Заболеваемость Seoul-инфекцией регистрируется в городском очаге, где носителем и источником возбудителя ГЛПС является серая крыса, поэтому среди больных – сантехники, автомеханики, водители, складские рабочие, а также городские жители, проживающие в цокольных и нижних этажах многоквартирных домов.

В настоящее время твердо установлена иммуноопосредованность развития инфекционного процесса обеих клинических форм хантавирусной инфекции [1, 14, 19–21]. Основные звенья патогенеза: респираторный путь проникновения возбудителя, виремия и диссеминация; репликация в клетках дыхательных путей, эндотелиоцитах сосудов микроциркуляторного русла и тканях органов-мишеней (лёгкие, почки, печень); развитие системного и локального иммунного воспаления с инициацией высокой сосудистой проницаемости и плазморреи (massive capillary leak); гипергидратация тканей, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и полиорганная недостаточность. Хантавирусы, как и все арбовирусы, являясь инициаторами инфекционного процесса, не обладают прямым цитопатогенным эффектом. Развитие инфекции, тяжесть и варианты клинического течения, осложнения и исходы заболевания определяются особенностями реализации отношений возбудителя-хантавируса и иммунокомпетентных клеток макроорганизма,

то есть иммунным ответом [15, 22, 23]. Инициация иммунного ответа, безусловно, связана с вирусемией и репликацией возбудителя. РНК хантавирусов является мощным стимулятором активации клеток первой линии иммунной защиты: моноцитов/макрофагов, NK-клеток, Т-хелперов CD4+, цитотоксических CD8+. Наши исследования показали, что тяжесть клинических проявлений ГЛПС в раннюю стадию параллельна уровню экспрессии рецепторов активационных маркеров лимфоцитов CD8, CD16, CD25. При легких формах показатели изменялись мало, что способствовало поддержанию иммунного гомеостаза, клиренсу вируса и самолимитации инфекции. При тяжелых формах, напротив, высокие значения CD8, CD95 подтверждают значение степени активации клеточных реакций в развитии иммунного ответа. Однако ключевая роль в механизмах иммунного ответа принадлежит цитокинам [14, 24]. Уровень системной гиперпродукции провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17 и стабильно низкий уровень IFN γ были сопряжены с тяжестью течения инфекции, а также с серотипом хантавируса. Так, по многолетним данным, тяжелое течение Amur-инфекции регистрируется в среднем у половины больных, Hantaan-инфекции – у 31%, Seoul-инфекции – только у 11% [10, 25, 26]. Данные мониторинга цитокинов в разных биологических средах больных ГЛПС полностью подтвердили преимущественное значение в иммунопатогенезе заболевания локальной экспрессии цитокинов и цитотоксических эффектов лимфоцитов в органах-мишенях при разных формах хантавирусной инфекции. Исследования содержания IFN- γ и IL-4, метаболитов оксида азота показали более высокие уровни этих цитокинов в конденсатах паров выдыхаемого воздуха, чем в системном кровотоке, а также в моче, что позволяет считать эндотелий легочных капилляров и почек местом усиленного локального синтеза медиаторов иммунного ответа [10, 25, 26].

Достаточно напряженная вирусемия (по нашим данным, 5–18 дней) предполагает интенсивную внутриклеточную репликацию хантавируса во всех органах и тканях организма и многочисленность клеток-мишеней. Результаты исследования 96 проб сывороток крови и 6 проб бронхолегочного лаважа у больных ГЛПС показали зависимость тяжести течения ГЛПС от величины вирусной нагрузки. РНК хантавируса в составе циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) обнаруживалась чаще при тяжелых формах ГЛПС по сравнению со среднетяжелыми, причем в ранние сроки болезни. Уровень ЦИК соответствовал уровню антителообразования в каждом периоде болезни, при этом параллельно изменялась динамика частоты присутствия специфической РНК в составе ЦИК [27].

На фоне пантропизма возбудителя ключевой клеткой патогенеза хантавирусной инфекции для всех серотипов/генотипов хантавируса остается эндотелий микрососудов. Блокада патогенными хантавирусами эндотелиальных рецепторов β 3-интегринов дестабилизирует проницаемость сосудистой стенки и усиливает процесс «капиллярной протечки», с миграцией клеток во внесосудистую область, а также процессы адгезии на эндотелии [28]. При этом эндотелиоцит одновременно является клеткой-мишенью хантавируса, резервуаром и фактором трансмиссии вируса, стимуляции врожденных адаптивных иммунных реакций, источника цитокинов и мишенью реализации их же биологических свойств. Известно, что все деструктивные процессы, включая тканевые и полостные отеки, геморрагические и ишемические некрозы, отражают универсальность основополагающих механизмов иммунного воспаления, свойственную многим вирусным инфекциям. Гистологическим маркером хантавирусной инфекции считается повышение васкулярной проницаемости, которая инициирует преобладание экссудативных процессов и нарушение гомеостаза, свойственные иммунному воспалению. Патогномоническим синдромом ГЛПС, как и при ряде других вирусных инфекций (Денге, Крым-Конго, Эбола), является ранняя тромбоцитемия, природа которой связана с возбудителем (клетка-мишень хантавируса), а также с нарушением иммунных механизмов регуляции сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Наши исследования показали отсутствие корреляции выраженности тромбоцитопении с тяжестью геморрагических проявлений и высокую степень обратной связи с уровнем цитокина IL-17, экспрессируемого цитотоксическими CD8 и играющего значительную роль в процессах деструктивного воспаления [10, 26].

Основные патогенетические синдромы обеспечивают мультиорганный патологизм, следовательно, и полиморфизм клинической симптоматики ГЛПС, что создает значительные трудности в диагностике инфекции. Острое начало болезни и быстрота развертывания ведущих синдромов, нередко сочетающихся друг с другом, отражает динамику иммунного ответа. Общетоксический синдром, безусловно, связан с вирусемией, диссеминацией хантавируса и реакциями врожденного адаптивного иммунитета, нарастание гемодинамических нарушений, геморрагического синдрома – с прогрессированием системной эндотелиальной недостаточности.

Сходство и различия хантавирусной инфекции в разных регионах мира давно отмечено клиницистами. Анализ клинической картины 209 пациентов ГЛПС, обусловленной вирусами Amur (n=67), Hantaan (n=65), Seoul (n=77), показал

некоторые особенности клинического течения (табл.). Учитывали наличие 6 основных клинко-патогенетических синдромов: 1) общетоксический; 2) синдром гемодинамических нарушений (центральных и микроциркуляторных), гипово-

лемии, гемодинамического стресса; 3) синдром острой почечной недостаточности (ОПН); 4) синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС); 5) синдром гепатита; 6) респираторный синдром.

Таблица

Частота основных симптомов ГЛПС, ассоциированной с разными серотипами хантавирусов (M±m, %)

Синдром/симптом	Серотип хантавируса		
	Amur (n=67)	Hantaan (n=65)	Seoul (n=77)
Общетоксический синдром			
Лихорадка (продолжительность, дни)	100±0 6,07±0,34	100±0 6,72±0,35	100±0 6,83±0,33
Миалгии, артралгии	83,58±4,5	46,15±6,23	29,87±5,25
Рвота	56,72±6,1	26,15±5,49	23,38±4,86
Лейкоцитоз	91,04±3,52	64,62±2,62	42,86±5,68
Лейкопения	2,99±2,1	6,15±3,0	22,08±4,76
Синдром гемодинамических расстройств			
Нарушения зрения	16,42±4,5	16,92±4,6	6,49±2,8
Гиперемия, одутловатость лица, инъекция сосудов склер	73,13±5,4	66,15±5,9	42,86±5,6
Менингизм	0	6,15±3	1,3±1,3
Изменения на ЭКГ	34,33±5,84	64,62±17,3	59,74±5,6
Выпот в полостях	4,48±2,55	10,77±3,8	0
Синдром ОПН			
Боли в поясничной области	97,01±2,1	95,38±2,6	67,53±5,3
Рвота	61,19±6,0	21,54±5,1	18,18±4,4
Олигурия	65,67±5,84	30,77±5,7	19,48±4,5
Анурия	25,37±5,36	7,69±3,33	7,79±3,08
Полиурия	26,87±5,46	24,62±5,3	10,39±3,5
Гипертония	34,33±5,84	13,85±4,3	9,09±3,3
Азотемия	79,1±5	55,38±6,2	45,45±5,7
Протеинурия	94,03±2,92	89,23±3,8	70,13±5,2
Микрогематурия	92,54±3,24	75,38±5,3	61,04±5,5
Цилиндрурия	94,03±2,92	67,69±5,8	28,57±5,1
Синдром гепатита			
Гепатоспленомегалия	19,4±4,8	18,46±4,8	24,68±4,9
Желтушность кожи, склер	5,97±2,9	26,15±5,4	25,97±5,03
Повышение АЛТ, АСТ	58,21±6,07	69,23±5,7	87,01±3,8
Геморрагический синдром			
Единичные петехии	11,94±3,9	7,69±3,3	5,2±2,5
Обильная геморрагическая экзантема, экхимозы	16,42±4,5	28,5±5,3	10,39±3,5
Кровотечения	0	7,69±3,3	6,49±2,8
Макрогематурия	16,42±4,5	6,15±3,0	10,39±3,5
Тромбоцитопения	52,24±6,15	58,46±6,1	71,43±5,1
Респираторный синдром			
Насморк, боли в горле	0%	6,15±3,0	20,78±4,6
Сухой кашель	13,43±4,2	18,46±4,8	44,16±5,7
Пневмония	2,99±2,1	16,15±4,2	6,49±2,8
Изменения на рентгенографии	10,45±3,77	15,38±4,5	37,66±5,5

Так, в клинике Amur-инфекции преобладали выраженный яркий общетоксический синдром и ранние гемодинамические и вегетативные сдвиги. Более чем у половины больных отмечено тяжелое течение болезни, причем прогностическими критериями тяжести были высота и продолжительность лихорадки, ранние проявления ОПН — рвота, болевой синдром в пояснице и животе, азотемия, а также интенсивные головные боли, гипертония, лейкоцитоз. Hantaan-инфекция характеризовалась классическим циклическим течением с преобладанием геморрагического синдрома, частотой поражения печени и респираторного тракта. Seoul-инфекция отличалась менее тяжелыми проявлениями, к особенностям которых следует отнести сочетание респираторных симптомов и синдрома гепатита на фоне умеренно выраженной интоксикации, без типичного чередования периодов инфекции, редкостью полиурии. Важно отметить, что тяжелые формы ГЛПС, независимо от серотипа/генотипа хантавируса, отражали все многообразие клинических проявлений болезни. Анализ клиники заболевания у 11 умерших пациентов ГЛПС, обусловленной Amur ($n=5$), Hantaan ($n=4$) и Seoul ($n=2$) серотипами, выявил прогностические критерии неблагоприятного исхода инфекции: раннее, на фоне продолжительной лихорадки, появление ОПН (неукротимая рвота, икота, болевой синдром в животе, в области поясницы), психоневрологических расстройств и геморрагического синдрома.

Самым сложным и нерешенным вопросом остается терапия хантавирусной инфекции. Это обусловлено прежде всего отсутствием эффективных противовирусных средств или иммунных препаратов, трудностями разработки патогенетической терапии, а также наличием разнообразной, тесно переплетенной патологии, нередким возникновением неотложных состояний у больных, что диктует необходимость быстроты их коррекции. Безусловно, успех лечения зависит от эффективной ранней диагностики, своевременной госпитализации больных, правильной прогностической оценки ведущих клинико-патогенетических синдромов, постоянного и адекватного контроля в процессе лечения различных клинико-биохимических параметров.

Зарегистрирована клиническая эффективность парентеральных инфузий виразола (рибавирина) при тяжелом течении ГЛПС (уменьшение проявлений токсикоза, геморрагического синдрома и ОПН), а также показано быстрое прекращение репликации возбудителя [27]. Однако как любой противовирусный препарат виразол эффективен в ранние сроки болезни. В то же время чаще исход болезни определяет не вирусемия, требующая этиотропной терапии, а полиорганная недостаточность и развитие неотложных состояний. Поэтому

ведущее значение принадлежит патогенетической терапии с учетом главных патофизиологических характеристик болезни.

Опыт лечения ГЛПС показывает, что при легких, среднетяжелых и неосложненных формах полезна минимизация медицинской активности относительно применения различных лекарственных препаратов и особенно парентеральных вливаний, диуретиков, кортикостероидов и других препаратов, сдвигающих хрупкое равновесие гомеостаза. Особое предостережение касается нефро- и гепатотоксичности антибиотиков. Поддержание водно-электролитного баланса считается самым главным фактором сохранения гомеостаза и профилактики острых циркуляторных расстройств. Объем жидкости, введенной внутрь и парентерально, в сутки не должен превышать потери с диурезом, рвотой, диареей на 500 мл. При наличии признаков ОПН в состав внутривенных инфузий включают: гипертонические растворы глюкозы (40% до 200,0 мл или 20% до 500,0 мл) с одновременной инъекцией 16 ед. инсулина, хлористый натрий (10% — 40,0–60,0 мл или 5% — 200,0 мл); 2,4% эуфиллин (10,0 мл); 10% глюконат кальция (10–20 мл). Это способствует снижению гипергидратации тканей и улучшению почечного кровотока. Наличие декомпенсированного метаболического ацидоза, катаболической ОПН требует более интенсивно ощелачивающей терапии (внутривенные инфузии 4% бикарбоната натрия 3–4 мл/кг/сут., трисамина 8,3 мл 0,3 М раствора/кг/сут.). Хороший эффект достигается медленной внутривенной трансфузией допамина 3–5 мкг/кг/мин в течение 6–12 ч, что улучшает как центральную гемодинамику, так и микроциркуляцию, в том числе и в почечной ткани. К назначению диуретиков (фуросемид внутривенно до 1000,0 мг/сут, маннитол 30,0 г/сут) прибегают только при безуспешности терапии гипертоническими растворами и невозможности проведения экстракорпоральных методов детоксикации.

Необходимость в гемодиализе при ОПН возникает нечасто. Показаниями являются анурия, глубокий, не корригируемый консервативно в течение 2 суток метаболический ацидоз, развернутая клиника полиорганной недостаточности, но с компенсированной фазой ДВС-синдрома.

Выводы

1. Приморский край является очаговой по ГЛПС территорией, где одновременно циркулируют три патогенных хантавируса: Hantaan, Amur и Seoul. Для определения серотипа, вызвавшего заболевание ГЛПС у больного, предлагается использовать несколько методов: реакцию нейтрализации, реакцию торможения гемагглютинации, полимеразную цепную реакцию.

2. К особенностям проявления ГЛПС последних лет в Приморском крае следует отнести высокий удельный вес тяжелых форм Hantaan- и Амуринфекций и утяжеление клинической картины среди больных Seoul-инфекцией, а также высокую летальность на фоне относительно низких показателей заболеваемости.

3. Диагностическими критериями тяжести течения и прогноза ГЛПС являются эпидемиологические факторы (регион, тип очага, наличие грызунов, время пребывания в запыленном помещении), факторы возбудителя — хантавируса (серотип/генотип, величина вирусной нагрузки), клинические признаки (выраженность общетоксического синдрома и гемодинамических расстройств) и факторы макроорганизма (характер и особенности иммунного ответа).

Литература

- Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology, and Disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010; 23(2):412-441.
- Ткаченко, Е.А. Актуальные проблемы современного этапа изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России / Е.А. Ткаченко [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2013. — № 1. — С. 51—58.
- Дзагурова, Т.К. Клинико-этиологическая характеристика ГЛПС в субтропической зоне Краснодарского края / Т.К. Дзагурова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2008. — № 1. — С. 12—16.
- Слонова, Р.А. Хантавирусная инфекция в Приморском крае — эпидемиологическая ситуация в очагах циркуляции разных серотипов вируса / Р.А. Слонова [и др.] // Журнал эпидемиологии и микробиологии. — 2006. — № 3. — С. 74—77.
- Яшина, Л.Н. Генетическое разнообразие хантавирусов в популяциях грызунов и насекомых азиатской части России : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Л.Н. Яшина. — Новосибирск: Изд., 2012. — 49 с.
- Kariwa H. Isolation and Characterization of Hantaviruses in Far East Russia and Etiology of Hemorrhagic fever with Renal Syndrome in the Region // H. Kariwa, K. Yoshikawa, Y. Tanikawa et al. // *Am. J. Trop. Med.* 2012; 86(3): 545-553.
- Кушнарева, Т.В. Резервуарный потенциал природных хозяев хантавирусов в динамике эпизоотического процесса в экосистемах Приморского края / Т.В. Кушнарева, Р.А. Слонова // *Сибирский экологический журнал*. — 2014. — № 1. — С. 27—34.
- Максема, И.Г. Характеристика заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Приморском крае в 1999—2008 гг. / И.Г. Максема [и др.] // *Тихоокеанский мед. журнал*. — 2010. — № 3. — С. 43—45.
- Компанец, Г.Г. Особенности функционирования смешанного очага хантавирусной инфекции на территории Владивостокского городского округа / Г.Г. Компанец [и др.] // *Тихоокеанский мед. журнал*. — 2010. — № 3. — С. 40—43.
- Иванис, В.А. Иммунопатогенез, клиника, иммунокорректирующая терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в регионе циркуляции разных серотипов хантавирусов : дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Иванис. — Владивосток: Изд. ДВО РАН, 2004. — 334 с.
- Mir M. Hantaviruses. *Clin. Lab. Med.* 2010; 30(1):67-91.
- Klempa B, Complex evolution and epidemiology of Dobrava-Belgrade hantavirus: definition of genotypes and their characteristics. / B. Klempa, T. Avsic-Zupanc, J. Clement et al. // *Arch Virology*. 2013; 158(3):521-529.
- Дзагурова, Т.К. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (этиология, специфическая лабораторная диагностика, разработка диагностических и вакцинных препаратов) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.К. Дзагурова. — М.: Изд. Икар, 2014. — 47 с.
- Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Medical Weekly*. 2014; 144: w13937.
- Marcotic A. Clinic and Laboratory Findings of HFRS Patients in South-East Europe / Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses: Beijing, China. 7 June, 2013. P. 13.
- Clement I, Maes P, Vergote V et al. HFRS in the New, and HPS in the Old World: Paradi(se)gm lost — or regained / Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses: Beijing, China. 7 June, 2013. P. 4.
- Hartline J, Mierek C, Knutson T, Kang C. Hantavirus infection in North America: a clinical review. *Am J Emerg Med*. 2013 Jun; 31(6):978-982.
- Пат.№2180754 С2 Российская Федерация, РАП А61К39.12. Способ получения диагностикума хантавирусов / Кушнарева Т.В., Слонова Р.А., Компанец Г.Г.; опубл. 20.03.2002, Бюл. № 8.
- Rang A. Modulation of innate immune responses by hantaviruses. *Crit Rev Immunol*. 2010; 30(6):515-527.
- Kaya S. Prognostic factors in hantavirus infections. *Mikrobiol Bul.* 2014
- Jan; 48(1):179-187.
- Avsic-Zupanc T. Hantavirus diseases. *G Ital Nefrol*. 2012 Sep; Suppl 56:13-20.
- Spiropoulou CF, Srikiatkachorn A. The role of endothelial activation in dengue hemorrhagic fever and hantavirus pulmonary syndrome. *Virulence*. 2013 Aug 15; 4(6):525-536.
- Mustonen J, Mäkelä S, Outinen T et al. The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions. *Antiviral Res*. 2013 Dec; 100(3):589-604.
- Oldstone MB, Rosen H. Cytokine Storm Plays a Direct Role in the Morbidity and Mortality from Influenza Virus Infection and is Chemically Treatable with a Single Sphingosine-1-Phosphate Agonist Molecule. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014; 378:129-147.
- Перевертень, Л.Ю. Состояние местной и системной защиты при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, обусловленной вирусом серотипа Сеул : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Ю. Перевертень. — Владивосток: Изд. ДВО РАН; 2005. — 20 с.
- Верхотурова, В.И. Клинико-иммунологическая характеристика гемокоагуляционных нарушений и их значение в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.И. Верхотурова. — Владивосток: ИПК МГУ им. Невельского, 2013. — 22 с.
- Кушнарева, Т.В. Аспекты приложения ОТ-ПЦР при Hantaan-, Amur- и Seoul-хантавирусных инфекциях / Т.В. Кушнарева, И.Г. Максема // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 3. — URL: www.science-education.ru/123-18370.
- Mackow ER, Gavrilovskaya IN. Hantavirus regulation of endothelial cell functions. *Thromb Haemost.* 2009 Dec; 102(6):1030-1041.

References

- Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology and Disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010; 23(2):412-441.

2. Tkachenko EA, Bernshtein AD, Dzagurova TK et al. J. Microbiologii, Epidemiologii i Immunobiologii. 2013; 1:51-58 (in Russian).
3. Dzagurova TK, Tkachenko EA, Yunicheva VG et al. J. Microbiologii, Epidemiologii i Immunobiologii. 2008; 1:12-16 (in Russian).
4. Slonova RA, Kushnareva TV, Kompanets GG et al. J. Epidemiologii i Microbiologii. 2006; 3:74-77 (in Russian).
5. Yashina LN. Geneticheskoe raznoobrazie hantavirusov v populatsiyah grizunov i nasekomoiadnykh asiatskoj chasti Rossii [Genetic diversity of Hantaviruses in Rodents and Insectivores populations of Russia Asiatic part] [dissertation]. Novosibirsk (Russia): Gosudarstvennyj naushnij centr virusologii i biotekhnologii «Vector»; 2012. 49 c. (in Russian).
6. Kariwa H, Yoshikawa K, Tanikawa Y et al. Isolation and Characterization of Hantaviruses in Far East Russia and Etiology of Hemorrhagic fever with Renal Syndrome in the Region. Am. J. Trop. Med. 2012; 86(3):545-553.
7. Kushnareva T.V., Slonova R.A. Sibirskij ekologicheskij jurnal. — 2014. — Vol. 7, Iss. 1. — P. 19-25. DOI: 10.1134/S1995425514010090 (<http://link.springer.com/article/10.1134/S1995425514010090>) (in Russian).
8. Maksema IG, Kompanets GG, Iunihina et al. Tichookeanskij med. Jurnal. 2010; 3: 43-45 (in Russian).
9. Kompanets GG, Maksema IG, Iunihina OV, Kushnareva TV et al. Tichookeanskij med. Jurnal. 2010; 3: 40-43.
10. Ivanis V.A. Immunopatogenes, klinika, immunokorregiruyuschaya terapiya hemorrhagicheskoi lihoradki s pochechnim sindromom (HLPs) v regione cirkulyacii raznih serotipov hantavirusov [Immunopathogenesis, clinical, immunocorrection treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in region of different serotypes hantaviruses circulation] [dissertation]. Vladivostok (Russia): Vladivostok Medical University; 2004. 334 p. (in Russian)
11. Mir M. Hantaviruses. Clin. Lab. Med. 2010; 30(1):67-91.
12. Klempa B, Avsic-Zupanc T, Clement J et al. Complex evolution and epidemiology of Dobrava-Belgrade hantavirus: definition of genotypes and their characteristics. Arch Virology. 2013; 158(3):521-529.
13. Dzagurova T.K. Hemorrhagicheskaya lihoradka s pochechnim sindromom (etiologiya, specificheskaya laboratornaya diagnostika, razrabotka specificheskikh vaktssinnih preparatov) [Hemorrhagic fever with renal syndrome (etiology, specific laboratory diagnostics, development of diagnostic and vaccines preparations)] [dissertation]. Moscow (Russia): Institut poliomielifita I virusnyh encefalitov [Institutye of Poliomyelitis and Viral Encephalitis]; 2014. 47 p. (in Russian)
14. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. Swiss Medical Weekly. 2014; 144: w13937.
15. Marcotic A. Clinic and Laboratory Findings of HFRS Patients in South-East Europe / Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses: Beijing, China. 7 June, 2013. P. 13.
16. Clement I, Maes P, Vergote V et al. HFRS in the New, and HPS in the Old World: Paradi(se)gm lost — or regained / Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses: Beijing, China. 7 June, 2013. P. 4.
17. Hartline J, Mierek C, Knutson T, Kang C. Hantavirus infection in North America: a clinical review. Am J Emerg Med. 2013 Jun; 31(6):978-982.
18. Kushnareva TV, Slonova RA, Kompanets GG, inventors; Sposob polusheniya diagnostikuma hantavirusov. Russian Federation patent RU 2180754C2; 2002. Bull.8 (in Russian).
19. Rang A. Modulation of innate immune responses by hantaviruses. Crit Rev Immunol. 2010; 30(6):515-527.
20. Kaya S. Prognostic factors in hantavirus infections. Mikrobiol Bul. 2014 Jan; 48(1):179-187.
21. Jan; 48(1):179-187.
22. Avsic-Zupanc T. Hantavirus diseases. G Ital Nefrol. 2012 Sep; Suppl 56:13-20.
23. Spiropoulou CF, Srikiatkachorn A. The role of endothelial activation in dengue hemorrhagic fever and hantavirus pulmonary syndrome. Virulence. 2013 Aug 15; 4(6):525-536.
24. Mustonen J, Mäkelä S, Outinen T et al. The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions. Antiviral Res. 2013 Dec; 100(3):589-604.
25. Oldstone MB, Rosen H. Cytokine Storm Plays a Direct Role in the Morbidity and Mortality from Influenza Virus Infection and is Chemically Treatable with a Single Sphingosine-1-Phosphate Agonist Molecule. Curr Top Microbiol Immunol. 2014; 378:129-147.
26. Pereverten LY. Sostouanie mestnoi i sistemnoi zachtiti pri hemorrhagicheskoi lihoradke s pochechnim sindromom, obuslovlennoi virusom serotipa Seul. [Condition of local and systemic protection under hemorrhagic fever with renal syndrome, associated with Seoul serotype] [dissertation]. Vladivostok (Russia): Vladivostok Medical University; 2005. 20 p. (in Russian).
27. Verkhoturva VI. Kliniko-immunologicheskaya harakteristika gemokoagulyacionnih narusheniy i ih znachenie v patogeneze hemorrhagicheskoi lihoradki s pochechnim sindromom [Clinical-immunological characteristics of Hemocoagulation in fringements and theirs meaning in hemorrhagic fever with renal syndrome pathogenesis] [dissertation]. Vladivostok (Russia): Pacific Medical University; 2013. 22 p (in Russian).
28. Kushnareva TY, Maksema IG. Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya 2015; 3; URL:www.science-education.ru/123-18370 (in Russian).
29. Mackow ER, Gavrilovskaya IN. Hantavirus regulation of endothelial cell functions. Thromb Haemost. 2009 Dec; 102(6):1030-1041.

Авторский коллектив:

Иванис Виктория Александровна — профессор кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(423)242-97-78, e-mail: ivanis2003@bk.ru

Кушнарева Татьяна Валерьевна — ассистент кафедры микробиологии и вирусологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, ведущий научный сотрудник лаборатории хантавирусных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, к.б.н.; тел. 8(423)244-18-88, e-mail: tatyana.kushnareva@inbox.ru

Компанец Галина Геннадьевна — ведущий научный сотрудник, и.о. заведующей лаборатории хантавирусных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, к.м.н.; тел.: 8(423)244-18-88, e-mail: galcom@inbox.ru

Верхотурова Виктория Игоревна — врач Приморской краевой клинической инфекционной больницы, к.м.н.; тел.: +7-908-994-46-42, e-mail: victory_21@mail.ru

Иунихина Ольга Викторовна — научный сотрудник лаборатории хантавирусных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, к.м.н.; тел.: 8(423)-244-18-88, e-mail: olga_iun@inbox.ru

Переверть Лариса Юрьевна — доцент кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-950-282-09-62, e-mail: persik@mail.ru

Максема Ирина Геннадьевна — ассистент кафедры микробиологии и вирусологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(423)242-97-78, e-mail: irinaluna@inbox.ru