

УДК 616.61-002.151:616.911

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-72-74



Летальный исход случая геморрагической лихорадки с почечным синдромом

А.Ф. Попов^{1,4,5}, В.А. Иванис¹, В.И. Верхотурова², Е.В. Сафронова², Т.А. Кабанцева³, С.И. Ехлаков³, В.А. Павлов³

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Краевая клиническая инфекционная больница, Владивосток, Россия

³ Владивостокская клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

⁴ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

⁵ Дальневосточный филиал Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины, Владивосток, Россия

Дальневосточный федеральный округ является эпидемическим очагом ГЛПС (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом), где заболеваемость обуславливают два ортохантавируса: Хантаан (в том числе его вариант Амур) и Сеул. В Приморском крае средний многолетний уровень заболеваемости за 13 лет (2011–2023 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 13 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 молодого мужчины без сопутствующей патологии.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, инфекционно-токсический шок, гемодиализ, клинический случай

Поступила в редакцию: 12.01.24. Получена после доработки: 20.01.24, 21.01.24. Принята к публикации: 21.01.24

Для цитирования: Попов А.Ф., Иванис В.А., Верхотурова В.И., Сафронова Е.В., Кабанцева Т.А., Ехлаков С.И., Павлов В.А. Летальный исход случая геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:72–74. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-72-74

Для корреспонденции: Попов Александр Федорович – д-р мед. наук, профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-5166-5569; тел.: +7 (914) 704-56-20; e-mail: doctor.popov@mail.ru

Fatal case of haemorrhagic fever with renal syndrome

A.F. Popov^{1,4,5}, V.A. Ivanis¹, V.I. Verkhoturova², E.V. Safronova², T.A. Kabantseva³, S.I. Yehlaikov³, V.A. Pavlov³

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vladivostok, Russia;

³ The Vladivostok Clinical Hospital № 2, Vladivostok, Russia; ⁴ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;

⁵ Far Eastern Branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine, Vladivostok, Russia

The Far Eastern Federal District comprises an epidemic focus of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), where the incidence is determined by two orthohantaviruses: Hantaan (including its variant Amur) and Seoul. In Primorsky Krai, the average long-term incidence rate for 13 years (2011–2023) accounted for 2.7% (in some years up to 4.4% per 100 thousand population), and the mortality rate comprised 3.2% (9.1% in 2018). The distribution of clinical forms of the disease over the past 13 years revealed the prevalence of its moderate forms (66%), severe forms accounted for about 30% of all cases. The study presents a clinical case of severe course of HFRS with lethal outcome in a young male with no concomitant pathology.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, infectious-toxic shock, hemodialysis, clinical case

Received 12 January 2024; 20, 21 January 2024; Accepted 21 January 2024

For citation: Popov A.F., Ivanis V.A., Verkhoturova V.I., Safronova E.V., Kabantseva T.A., Yehlaikov S.I., Pavlov V.A. Fatal case of haemorrhagic fever with renal syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:72–74. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-72-74

Corresponding author: Alexander F. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave, Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-5166-5569; phone: +7 (914) 704-56-20; e-mail: doctor.popov@mail.ru

Пациент П., 25 лет, житель Владивостока, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в ГБУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» («ККИБ») 01.05.2023 г. в 17:30 на 5-й день остро начавшегося заболевания с 27.04.23 г.: озноб, лихорадка до 40,0 °С, головная боль, миалгии, артралгии, нечеткость зрения. За медицинской помощью ранее не обращался,

самостоятельно принимал ибупрофен. Из анамнеза заболевания установлено, что 19.04.23 г. прибыл из тайги Хабаровского края, работал сборщиком кедровых орехов в течение 1 месяца. Жил в зимовье с обилием грызунов: мыши, белки, бурундуки. Пил талую воду. У товарищей по работе одновременно имеются похожие симптомы болезни. Хронических заболеваний нет.

Проживает в благоустроенной квартире. Контакт с инфекционными больными отрицает.

Общее состояние средней степени тяжести. Температура тела – 40 °С. Сознание ясное. Кожный покров бледный, чистый, влажный, гиперемия лица и шейно-воротниковой зоны. Инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктивы глаз. Слизистая оболочка ротоглотки умеренно гиперемирована. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Пульс 80 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст. Дыхание через нос свободное, частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в мин. SpO₂ – 100%. Дыхание в легких везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Язык влажный, слегка обложен белым налетом. Живот активно участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Стул оформленный, 1 раз в сутки. Пальпация поясничной области безболезненная с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез, со слов больного, несколько снижен. Моча темная.

Диагноз: Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), тяжелой степени. Внебольничная пневмония? Дифференцировать с ГЛПС. Экспресс-тест на новую коронавирусную инфекцию отрицательный.

В течение ночи состояние пациента с резко отрицательной динамикой, жалобы на головокружение, боль в животе, боль в поясничной области распирающего характера, к утру рвота 4 раза, жидкий стул 2 раза, снижение диуреза, вечером в 24:00 часа выделил 100 мл мочи, утром 02.05.23 г. не мочился. Уровень сознания – умеренное оглушение (13–14 баллов по шкале Глазго). Состояние тяжелое, вялый, заторможенный, продуктивному контакту доступен. Температура тела 35,9 °С. Тахикардия – частота сердечных сокращений (ЧСС) 96 в 1 минуту, гипотония АД – 97/50 мм. рт. ст., появление геморрагической сыпи (петехии в местах установки манжет мониторов), в динамике результатов анализов крови нарастание лейкоцитоза ($(5,9-10,8) \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 26%, гемоконцентрация (гематокрит – 61,5%, гемоглобин – 177–216 г/л, эритроциты – $7,41 \times 10^{12}/\text{л}$), смена тромбоцитоза на тромбоцитопению ($(168-72) \times 10^9/\text{л}$), азотемия (мочевина и креатинин до 2 норм), цитолиз – увеличение уровней трансаминаз до 8–10 норм, увеличение уровня D-димера до 398 380,0 нг/мл, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) до 3 норм. РНК, ДНК вирусов ОРВИ в мазке из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не выявлено. Иммуноферментный анализ (ИФА) на вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, вирус иммунодефицита человека, а также экспресс-диагностика сифилиса – отрицательные. На рентгенограммах органов грудной полости: легкие без очагово-инфильтративных изменений. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек от 02.05.23 г.: эхо-признаки подкапсульной гематомы справа. От 03.05.23 г. – положительные серологические исследования на ГЛПС: в непрямом методе флуоресцирующих антител (НМФА) титр антител к хантавирусу 1:2048, и в ИФА: антитела класса иммуноглобулин М (IgM) с коэффициентом позитивности (КП) – 3,6, IgG (КП – 3,6) к хантавирусу. Оформлен диагноз: ГЛПС, тяжелая форма, осложненная развитием инфекционно-токсического шока (ИТШ), острой почечной недостаточности (ОПН), кровотечением в правую почку с образованием подкапсульной гематомы.

В связи с развитием инфекционно-токсического шока переведен в палату интенсивной терапии, начато лечение: кислородотерапия через назальные канюли 5 л/мин, вазопрессорная поддержка, сбалансированные полиионные растворы: стерофундин изотонический, натрия гидрокарбонат 4%, гиперосмолярные растворы декстрозы 20–40%, объем вводимой жидкости проводится с учетом диуреза; антибактериальная терапия (с учетом клиренса креатинина = 37 мл/мин/1,73 м² мл/мин.): цефтриаксон 2000 мг 1 раз в сутки; гемостатическая терапия: транексамовая кислота 5% 1000 мг однократно; аминофиллин 2,4% 10 мл 2–4 раза в сутки. В связи с анурией установлен уретральный катетер. 03.05.2023 г. у пациента развилась клиника кровотечения из мочевых путей: в проводнике к уретральному катетеру наблюдалась макрогематурия, в мочеиспускнике – алая кровь (5–10 мл). Пациент переведен в ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1» в урологическое отделение с диагнозом «кровотечение из мочевых путей», где в течение 10 часов признаки кровотечения не возобновлялись. Ввиду сохраняющейся анурии более суток без ответа на консервативную терапию 04.05.23 г. пациент переводится в нефрологическое отделение КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2» для проведения гемодиализа. С 03.04.23 по 04.05.23 г. прогрессируют признаки почечно-печеночной недостаточности (аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 1294 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 897,6 Ед/л, креатинин – 579 мкмоль/л, мочевина – 19,7 ммоль/л, мочевая кислота – 627,4 мкмоль/л, креатинфосфокиназа (КФК) – 2207 Ед/л). При ультразвуковом исследовании почек от 04.05.23 г. выявлялось значительное уплотнение коркового слоя паренхимы почек на фоне выделяющихся, анэхогенных пирамидок. Свободная жидкость определялась в брюшной полости, преимущественно в малом тазу (400 мл), незначительное количество ее отмечалось в плевральных синусах. Выпот наблюдался в паранефральную клетчатку обеих почек (больше справа), был неоднородным (кровь). Установлен диагноз: ГЛПС (серопозитивный в НМФА и ИФА), тяжелое течение. Острый тубулоинтерстициальный нефрит вирусной этиологии. Острое почечное повреждение стадия 3 по AKIN (Acute Kidney Injury Network), класс I по RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease) от 03.05.2023 г.

Пациенту установлен диализный катетер в правую бедренную вену, начаты сеансы гемодиализа без антикоагулянтной поддержки. Первая трансфузия 800 мл свежезамороженной плазмы (СЗП) и проведен экстренный гемодиализ. По катетеру из мочевого пузыря получено 30 мл красной мочи. Сохранялось тяжелое состояние, заторможенность, адинамия, ориентирован в окружающем пространстве, критика снижена. Анурия (суточный диурез не превышал 100 мл). Внутрикожные кровоизлияния на лице, в областях давления манжет мониторов, на плечевых областях, туловище, кровоизлияния в склеры, кровоточивость из мест инъекций. Гипопротеинемия (общий белок 48,6 г/л, альбумин 5,2 г/л).

Во все последующие дни, несмотря на регулярно проводимый гемодиализ, патогенетическую и симптоматическую терапию, нарастала полиорганная недостаточность (почечно-печеночная, дыхательная, сердечно-сосудистая), ухудшались клинико-биохимические показатели. Прогрессировал геморрагический синдром (нарастание интенсивности и площади внутрикочных кровоизлияний на лице, шее, руках, ногах, животе,

туловище), носовые кровотечения, на фоне пастозности тканей лица, массивные кровоизлияния в склеры и конъюнктивы обоих глаз. С 06.05.2023 г. интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), кома. 10.05.2023 г. развился эпизод пищеводно-желудочного кровотечения. В результатах анализов крови выражена анемия, тромбоцитопения, признаки острой почечной недостаточности (ОПН): гемоглобин – 80 г/л, эритроциты – $3,16 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 80×10^9 /л; креатинин – 962,4 мкмоль/л, мочевины – 39,99 ммоль/л, АЛТ – 998,6 Ед/л, АСТ – 1165,6 Ед/л. В общем анализе мочи: протеинурия до 5 г/л, лейкоциты – 3–5 в п/зр., эритроциты – 20–25 в п/зр. На компьютерной томографии головного мозга от 06.05.23 г. очагов патологической плотности в веществе головного мозга не выявлено; катаральный полисинусит. На компьютерной томографии органов грудной полости от 06.05.23 г. альвеолярный отек легких. 11.05.2023 г. зарегистрирована смерть.

Посмертный диагноз: ГЛПС, серопозитивный (НМФА от 03.05.2023 г. положительный: титр антител к хантавирусу 1:2048; ИФА от 03.05.2023 г. IgM положительный к хантавирусу (КП-3,6), IgG положительный к хантавирусу (КП-3,6), тяжелое течение. Острый тубулоинтерстициальный нефрит вирусной этиологии. Острое почечное повреждение стадия 3 по AKIN, класс I по RIFLE от 03.05.2023 г. Заместительная почечная терапия: экстренный гемодиализ с 04.05.2023 г.

Осложнения: инфекционно-токсический шок. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Тромбоцитопения. Синдром системного воспаления. Альвеолярный отек легких. Множественные подслизистые афты (язвы) пищевода, желудка. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Патолого-анатомический диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (серопозитивный), тяжелое течение.

Осложнения: двусторонняя тотальная интерстициальная пневмония, вирусный воспалительно-инфильтративный вторичный миокардит. Массивный прогрессирующий некроз печени. Некротический нефроз с множеством подкапсульных кровоизлияний. Острая почечная недостаточность. Экстренный гемодиализ с 04.05.2023 г. Синдром системного воспалительного ответа. Отек головного мозга.

Заключительный клинический диагноз совпал с патолого-анатомическим.

Представленный клинический случай демонстрирует тяжелое фатальное течение ГЛПС, связанное с рядом факторов: серотипом хантавируса (вероятно, Hantaan) с большой инфицирующей дозой при респираторном пути заражения и, безусловно, высокой вирусной нагрузкой [1]. Известно, что ключевым фактором патогенеза ГЛПС является не прямое цитопатическое, а иммуноопосредованное поражение. Тяжелые формы ГЛПС характеризуются особым неадекватным иммунным ответом с системной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм») в сочетании с иммуносупрессией клеточного иммунного ответа, способствующего интенсивной вирусемии, трансмиссии возбудителя, развитию острого иммунного воспаления в сосудистом эндотелии

клеток органов мишеней (легкие, почки, печень, миокард) [2, 3, 4]. Молниеносное развитие коагулопатии и геморрагических некрозов, нарушение центральной и микроциркуляторной гемодинамики, неконтролируемые сосудистые реакции (ДВС-синдром, ИТШ, острый респираторный дистресс-синдром) приводят к полиорганной недостаточности и необратимым деструктивным процессам [5, 6]. Клинические проявления тяжелого общетоксического синдрома (высокая вирусемия), молниеносное развитие эндотелиальной дисфункции в легких (тотальная интерстициальная пневмония, альвеолярный отек), в миокарде, почках и печени (геморрагические некрозы) обусловили летальный исход инфекции у молодого мужчины безотягощенного преморбидного фона на 14-й день болезни.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ПАФ, ИВА.

Сбор и обработка материала – ВВИ, КТА.

Обработка источников литературы – ПАФ, ИВА.

Написание текста – СЕВ, ЕСИ, ПВА, КТА.

Редактирование – ПАФ, ИВА, ВВИ.

Литература / References

1. Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Bernshstein AD, Morozov VG, Siniugina AA, Kurashova SS, Balkina AS, Tkachenko PE, Kruger DH, Klempa B. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(12):2325–8. doi: 10.3201/eid2512.181649
2. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, Kochanek M, Böll B, Bergwelt-Baildonet MS. Cytokine release syndrome. *J. Immunother. Cancer*. 2018;6:559–70. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9
3. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8(8):959–70. doi: 10.2217/imt-2016-0020
4. Шакирова В.Г., Мартынова Е.В., Саубанова А.Р. Анализ маркеров почечного повреждения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Практическая медицина*. 2019;17(8):97–102. [Shakirova VG, Martynova EV, Saubanova AR. Analysis of markers of renal damage in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Practical Medicine*. 2019;17(8):97–102 (In Russ.)]. doi: 10.32000/2072-1757-2019-8-97-102
5. Попов А.Ф., Иванис В.А., Верхотурова В.И., Иунихина О.В. Летальный случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2023;1:83–6. [Popov AF, Ivanis VA, Verkhoturva VI, Iunikhina OV. A fatal case of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Far Eastern Medical Journal*. 2023;1:83–6 (In Russ.)]. doi:10.35177/1994-5191-2023-1-14.
6. Попов А.Ф., Иванис В.А., Перевертень Л.Ю., Скляр Л.Ф. Тяжелый случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;2:98–100. [Popov AF, Ivanis VA, Pereverten LYu, Sklyar LF. Severe case of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2022;2:98–100 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2022-2-94-96