

# Хроническая почечная недостаточность у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. Миф или реальность?

А.М. Шутов<sup>1</sup>, Л.В. Кузнецова<sup>2</sup>, С.А. Ханьжина<sup>2</sup>, К.И. Потрашкова<sup>3</sup>,  
О.Ф. Брызгачева<sup>3</sup>, Е.В. Хрусталева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ульяновский государственный университет, Ульяновск,

<sup>2</sup>Пензенская областная больница им. Н.Н. Бурденко,

<sup>3</sup>Центр Госсанэпиднадзора в Пензенской области, Пенза

## Chronic renal failure after hemorrhagic fever with renal syndrome. Mirage or reality?

A.M. Shutov, L.V. Kuznetzova, S.A. Hanzina, K.I. Potrashkova, O.A. Brizgacheva, E.V. Hrustaleva

*Ключевые слова:* геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, острая почечная недостаточность, хантавирусная инфекция, хроническая почечная недостаточность.

**Цель.** Проанализировать исходы ГЛПС у больных с тяжелой острой почечной недостаточностью (ОПН), потребовавшей применения гемодиализа.

**Методы.** Шестидесяти трем больным в связи с тяжелой острой почечной недостаточностью обусловленной ГЛПС, проводился гемодиализ. Диагноз ГЛПС был подтвержден методом непрямой иммунофлюоресценции. Средний возраст больных составлял  $32,1 \pm 4,7$  года. 55 (87,3%) пациентов были мужского пола. Длительность наблюдения после выписки из стационара составила от 1 до 7 лет.

**Результаты.** Умер 1 больной (1,6%). При выписке из отделения 19 (30,6%) больных, перенесших тяжелую ОПН, имели артериальную гипертензию (1140 и 90 мм рт. ст.), у 4 (6,5%) наблюдалось увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови (189–423 мкмоль/л). Наблюдение за этими больными в течение 1–7 лет показало, что у всех сохранялась артериальная гипертензия и концентрация сывороточного креатинина составляла от 165 до 685 мкмоль/л.

**Заключение.** Отдаленный прогноз у больных, перенесших ГЛПС, не всегда благоприятный, в частности возможно развитие хронической почечной недостаточности.

**Aim.** The aim of this study was to determinate the long-term renal prognosis of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) with severe acute renal failure (ARF) necessitating hemodialysis.

**Methods.** Sixty-three patients (55M, 8F, mean age  $32,1 \pm 4,7$  years) had severe acute renal failure due to HFRS, and were treated with intermittent hemodialysis. The diagnosis of hantavirus infection was confirmed by detection of elevated antibody titers to Hantaviruses in serum by indirect immunofluorescence. Duration of long-term observation after illness was 1–7 years.

**Results.** The one (1,6%) patient was dead. 19 patients had arterial hypertension (1140 and 90 mmHg), and 4 (6,3%) had elevated serum creatinine concentration (189–423  $\mu\text{mol/l}$ ) at discharge from the hospital. 1–7 years after HFRS all the patients with elevated serum creatinine had decreased renal function (serum creatinine range 165–685  $\mu\text{mol/l}$ ) and had arterial hypertension.

**Conclusion.** The long-term renal prognosis after hemorrhagic fever with renal syndrome with severe acute renal failure is not uniformly well. The development of chronic renal failure is possible.

### Введение

В 1993 году в Балтиморе (США) на наличие антител к хантавирусам были обследованы пациенты крупного неинфекционного госпиталя. У больных, в сыворотке крови которых были выявлены антитела к хантавирусу *Seoul*, обнаружена высокая частота артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности

(ХПН), обусловленной гипертензивным нефросклерозом [26]. Однако на основании этой работы сделать вывод о роли хантавирусной инфекции в развитии хронической патологии почек нельзя, так как больные никогда не имели клинических проявлений хантавирусной инфекции.

В отличие от США, в России геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) широко распро-

**Адрес для переписки:** 432063, г. Ульяновск-63, а/я 4595. Шутову Александру Михайловичу

**Телефон:** (8422) 32-39-14

**E-mail:** amsbu@mail.ru

странена, и нарушение функционального состояния почек в отдаленном периоде после заболевания наблюдали многие авторы [13, 11]. При этом имеются противоречивые мнения о возможности развития хронической почечной недостаточности вследствие перенесенной ГЛПС. Целью настоящего исследования явился анализ исходов ГЛПС у больных с тяжелой острой почечной недостаточностью (ОПН), потребовавшей применения гемодиализа.

### Материал и методы

В 1991–1995 годах в Пензенской области диагностировано 879 случаев ГЛПС. Среди заболевших мужчин было 677, женщин – 202, средний возраст составил 33 (от 4 до 72) года. Диагноз у всех больных был подтвержден методом непрямой иммунофлюоресценции (диагностические наборы Института полиомиелита и вирусных энцефалитов, Москва). Шестидесяти трем (7,2%) больным в связи с тяжелой острой почечной недостаточностью проводился гемодиализ. Средний возраст ( $M \pm SD$ ) больных с тяжелой ОПН составлял  $32,1 \pm 4,7$  года. 55 (87,3%) пациентов были мужского пола. Продолжительность лихорадки составляла от 3 до 11 дней. Длительность периода олигурии от 4 до 13 дней. Только 5 больных при поступлении имели артериальную гипотензию (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст.), 4 из них для стабилизации гемодинамики вводили глюкокортикостероиды, одному – вазопрессоры. У 54 (85,7%) больных до поступления в специализированное отделение для стимуляции диуреза применяли лазикс (не более 200 мг/сут).

Придерживались тактики раннего гемодиализа, т. е. начинали его до развития клиники тяжелой уремии. Олигурия при стабильной гемодинамике служила основанием для начала диализной терапии у больных с уровнем мочевины крови более 20 ммоль/л и креатинина сыворотки крови более 600 мкмоль/л. За редким исключением гемодиализ проводили ежедневно продолжительностью 3–4 часа. Заместительную терапию прекращали при увеличении диуреза более 1 литра в сутки и отсутствии роста азотемии.

У 12 (20,7%) больных первый гемодиализ проводили в связи с гипергидратацией (отек легких). Гиперкалиемия являлась показанием к гемодиализу только в 2 случаях. Продолжительность наблюдения за больными после выписки из стационара составила от 1 до 7 лет.

### Результаты

Умерли 3 из 879 больных, общая летальность составила 0,3%. Из 63 больных с тяжелой ОПН, которым проводился гемодиализ, умер 1 (1,6%). Во всех случаях с летальным исходом была поздняя диагностика заболевания. Течение ОПН осложнилось развитием пиелонефрита у 2 больных. При выписке из отделения 19 (30,6%) больных, перенесших тяжелую ОПН, имели артериальную гипертонию ( $140$  и  $90$  мм рт. ст.), у 4 (6,5%) наблюдалось увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови (189–423 мкмоль/л). Наблюдение за этими больными в течение 1–7 лет показало, что у всех сохранялась артериальная гипертония, и концентрация сывороточного креатинина составляла

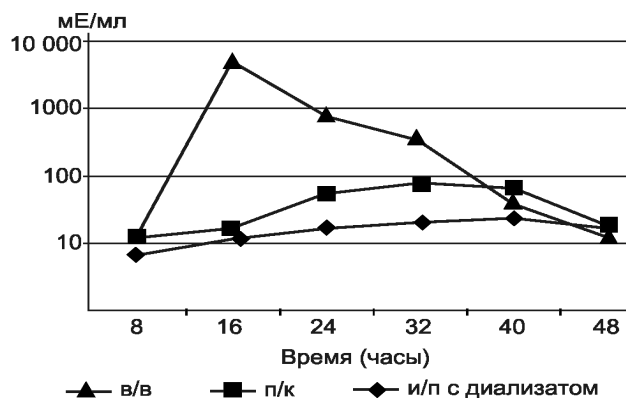


Рис. 1. Соотношение мужчин и женщин среди больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС)

от 165 до 685 мкмоль/л. У больных, течение ОПН у которых осложнилась пиелонефритом, был нормальный уровень креатинина сыворотки крови и нормальное артериальное давление.

Обращает внимание более высокий процент мужчин среди больных с тяжелой ОПН, которым потребовалось проведение гемодиализа (рис. 1). Все больные с ОПН были мужчины.

### Обсуждение

У большинства больных ГЛПС развивается острая почечная недостаточность, при этом, в связи с коротким периодом олигурии и относительно нетяжелым течением ОПН, большинство из них не нуждаются в проведении гемодиализа [13, 19]. Тяжесть течения и летальность при ГЛПС в значительной степени зависят от серотипа вируса [4]. Летальность при ГЛПС в Среднем Поволжье не превышает 1% [19].

Перед обсуждением возможности развития ХПН у перенесших ГЛПС следует отметить, что хроническая почечная недостаточность рассматривается как один из возможных исходов острой почечной недостаточности различной этиологии [22]. Наблюдение за 299 больными, перенесшими ОПН различной этиологии, показало, что 25 (15,7%) пациентов при выписке продолжали лечение гемодиализом, причем у 5 из них прерогидного заболевания почек не было [36]. J.I. Kazi и соавт. (2003) выполнили биопсию почки 158 больным с ОПН и у 22,7% из них обнаружили признаки кортикального некроза, при котором полное восстановление функции почек проблематично [27].

Поражение почек при ГЛПС трактуется как острый интерстициальный нефрит [40]. При хантавирусной инфекции на Американском континенте – хантавирусном легочном синдроме, наблюдается выраженное повышение проницаемости сосудов легких с развитием отека легких [24]. Вирусы, вызывающие геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (*Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava/Belgrade*) и хантавирусный легочный синдром (*Sin Nombre, Black Creek Canal, New York, Bayou, Andes, Laguna Negra*), относятся к одному роду hantaviruses [16], что дает основание предполагать наличие общих черт в патогенезе хантавирусной инфекции. Вирус *Saaremaa* генетически и антигенно

близок к вирусу *Dobrava* [34], но клинически заболевание напоминает инфекцию, вызванную вирусом *Puumala* [39].

Морфологическую основу ГЛПС составляет системное поражение сосудов микроциркуляторного русла с резким увеличением их проницаемости [3], вероятно, иммунокомплексного генеза [15]. Интересные данные представлены в работе А.Е. Родина (1993) [12], который прямым методом (!) измерял интерстициальное давление в почечной паренхиме в олигоанурическом периоде ГЛПС и отметил значительное его повышение. Капсула почки малоподатлива, в таких условиях повышение сосудистой проницаемости приводит к повышению интерстициального давления, что неблагоприятно сказывается на функции почки. При хантавирусном легочном синдроме повышение сосудистой проницаемости приводит к отеку легких [24]. Между тем и в Европе наблюдаются случаи хантавирусной инфекции, когда в клинической картине превалирует поражение легких [29].

Через 6 месяцев после перенесенной ГЛПС при биопсии почки (34 случая) выявляется интерстициальный склероз [1]. Развитие очагового нефросклероза у реконвалесцентов ГЛПС отмечено и другими авторами [7, 12]. Наблюдение за большой группой детей ( $n = 106$ ) показало, что через 2–4 года снижение концентрационной способности почек наблюдалось у 52,5% перенесших легкую форму ГЛПС, у 60,0% – среднетяжелую и у 65,6% – тяжелую форму заболевания [6]. У взрослых через год после ГЛПС также достаточно часто (22,5%) выявляется гипостенурия [3].

В литературе имеются описания отдельных случаев развития хронической почечной недостаточности у перенесших ГЛПС [41, 23]. Хорошо известно ландшафтное районирование природных очагов ГЛПС в России [9]. В лесных районах Пензенской области заболеваемость ГЛПС в 5 раз выше, чем в степных, в этих же районах выше частота ХПН (по данным медицинской статистики) [36]. Вместе с тем следует отметить, что ряд авторов, которые изучали отдаленные последствия тяжелых форм ГЛПС в Дальневосточном регионе, не наблюдали исходов в ХПН [7, 3].

Г.С. Лобастова описывает развитие ХПН спустя 12 лет после ГЛПС, но объясняет это присоединением пиелонефрита [8]. В ряде работ отмечается высокая частота развития пиелонефрита при ГЛПС в периоде полиурии, достигающая 18,3%, с хронизацией процесса в 7,3% случаев [14, 3]. По нашим данным [18], пиелонефрит нечасто осложняет течение ГЛПС и вряд ли ему может принадлежать существенная роль в развитии ХПН у перенесших ГЛПС. В целом среди причин ХПН пиелонефрит занимает скромное место [38].

У реконвалесцентов ГЛПС наблюдается снижение почечного функционального резерва, что свидетельствует о гиперфильтрации, обусловленной внутри клубочковой гипертензией, которая является важным фактором прогрессирования нефропатии [11, 2]. Помимо гемодинамического фактора в прогрессировании нефропатии важное значение придается дислипидемии [21], протеинурии [5] и ряду других факторов.

Нельзя исключить, что нефросклероз, вследствие перенесенной ГЛПС, способствует развитию артериальной гипертензии [2], которая в конце концов приводит

к гипертензивному нефросклерозу. Повышенную частоту артериальной гипертензии у реконвалесцентов ГЛПС отмечают многие авторы. Наиболее значимым является проспективное исследование, выполненное в Финляндии, в котором установлено, что спустя 3–7 лет у лиц, перенесших эпидемическую нефропатию (легкая форма ГЛПС, вызванная вирусом *Puumala*), наблюдается более высокий уровень артериального давления по сравнению с сопоставимой по возрасту и полу контрольной группой, кроме того, у них увеличена экскреция белка с мочой [30].

Таким образом, независимо от морфологических особенностей поражения почек при ГЛПС, наличие у реконвалесцентов артериальной гипертензии, протеинурии делает их уязвимым контингентом в плане развития ХПН.

Следует иметь в виду и другой возможный путь развития ХПН. В 1999 году на конгрессе ERA-EDTA J. Mustonen и соавт., доложили о 4 больных с мезангио-капиллярным гломерулонефритом и 1 пациенте с мембранозным гломерулонефритом, которые развились в рамках хантавирусной инфекции (вирус *Puumala*), причем одному пациенту в связи с ХПН было начато лечение гемодиализом. Авторы считают, что хантавирусная инфекция является одним из этиологических факторов гломерулонефрита [33].

S. Susa и Lj. Susa (2000) представили анализ биопсий почки у 128 больных ГЛПС. При использовании световой, иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии диагностированы различные формы гломерулопатии. По мнению авторов, морфологическим субстратом почечной патологии при ГЛПС является гломерулонефрит с вторичным тубулоинтерстициальным компонентом [37]. Безусловно, это смелое утверждение нуждается в подтверждении со стороны других исследователей, хотя мы также отмечали выраженную мезангиальную пролиферацию и наличие иммунных комплексов в клубочках у больной, умершей от ГЛПС, причем изменения в клубочках были выражены в большей степени, чем в интерстиции [17]. Если в рамках хантавирусной инфекции развивается гломерулонефрит, то вероятность исхода в ХПН весьма высока.

Однако большинство авторов не разделяют точку зрения о преобладании гломерулярной патологии у больных ГЛПС. Депозиты иммунных комплексов в почках при иммунофлуоресцентном исследовании хотя и наблюдаются, но число их не столь значительно, как при типичных иммунокомплексных заболеваниях [35]. Интересно, что, сама по себе гематурия при гломерулопатии (IgA-нефропатия) может вызывать острый канальцевый некроз [25].

Ряд авторов, наблюдая у больных ГЛПС длительную (до 50 дней) азотемию, предлагают выделять затяжной вариант течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, при этом объясняют такое течение заболевания персистенцией хантавируса в организме человека [10]. Между тем, нефрологам известно медленное восстановление функции почек при ОПН неинфекционной этиологии.

На функциональное состояние почек может повлиять характер проводимой терапии. Так, R.L. Mehta и соавт. (2002), проведя ретроспективный анализ исходов ОПН различной этиологии, установили, что применение диуретиков ассоциировано с медленным восста-

новлением функции почек [32]. Попытки стимуляции диуреза небольшими дозами Лазикса предпринимались у большинства больных до поступления в специализированное отделение.

Кортикостероиды оказывают положительный эффект при остром интерстициальном нефрите, но проспективных контролируемых исследований, подтверждающих их эффективность, нет [28]. Представленные в настоящей работе больные кортикостероиды не получали, за исключением кратковременного использования при коллаптоидных состояниях. Больные, у которых сформировалась ХПН, нефротоксичные антибиотики не получали.

Таким образом, отдаленный прогноз у больных, перенесших ГЛПС, не всегда благоприятный, в частности возможно развитие хронической почечной недостаточности. Это свидетельствует о необходимости диспансеризации больных, перенесших ГЛПС.

### Литература

1. Евсеев АН. Морфологические изменения в почках при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Дальневост. мед. журн. 2003; 3: 99.
2. Жарский СЛ. Клинические синдромы у перенесших ГЛПС и их классификация. Дальневост. мед. журн. 2003; 3: 82–86.
3. Жарский СЛ, Сиротин БЗ. Диагностика и классификация последствий геморрагической лихорадки с почечным синдромом. В кн.: Хантавирусы и хантавирусные инфекции. Под ред. Р.А. Слоновой и В.А. Иванис. Владивосток: 2003; 254–275.
4. Иванис В.А. Клинико-патогенетические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае. В кн.: Хантавирусы и хантавирусные инфекции. Под ред. Р.А. Слоновой и В.А. Иванис. Владивосток: 2003; 212–239.
5. Картамышева НН, Чумакова ОВ. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при заболевании почек. Нефрология и диализ 2001; 3: 314–317.
6. Колыссарова ММ, Мохова ОГ, Тришкин ИГ. Характер поражения почек у детей в острый и реконвалесцентный периоды геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Дальневост. мед. журн. 2003; 3: 62–64.
7. Фрижановский ВЛ, Фигурнов ВА, Пирогов АБ, Заволовская ЛИ. Ближайшие и отдаленные исходы тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Клини. мед. 1983; 2: 62–66.
8. Лобастова ГС. Функциональное состояние и патология почек у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Хабаровск: 1977.
9. Малкин АЕ, Мясников ЮА, Рыльцева ЕВ, Ткаченко ЕА. Ландшафтное районирование природных очагов ГЛПС в России. Мед. паразитол. 1996; 2: 27–31.
10. Морозов ВГ, Роцуткин ВИ. Затяжной вариант течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Дальневост. мед. журн. 2003; 3: 104–105.
11. Пименов ЛТ, Дударев МВ, Кустарников ГК, Березина ЛА. Гемодинамические и лабораторно-биохимические характеристики нефропатии у реконвалесцентов после геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Тер. арх. 1996; 6: 28–30.
12. Родин АЕ. Острая почечная недостаточность у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и ее последствия. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Хабаровск: 1993.
13. Сиротин БЗ. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Хабаровск: 1994.
14. Сиротин БЗ, Жарский СЛ, Ткаченко ЕА. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (последствия, их диагностика и классификация, диспансеризация переболевших). Хабаровск: 2002.
15. Сомова-Исачкова ЛМ, Плеханова НГ. Патоморфогенез геморрагической лихорадки с почечным синдромом: от прошлого к будущему. В кн.: Хантавирусы и хантавирусные инфекции. Под ред. Р.А. Слоновой и В.А. Иванис. Владивосток: 2003; 182–200.
16. Ткаченко ЕА, Деконенко АЕ, Филатов ФП. и др. Хантавирусы. Дальневост. мед. журн. 2003; 3: 50–54.
17. Шутков АМ. Острая почечная недостаточность при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (диагностика, лечение, реабилитация). Дисс. ... докт. мед. наук. М.: 1997.
18. Шутков АМ, Шуткова ЛА, Шатило ГР. Гемодиализ в лечении острой почечной недостаточности при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Тер. арх. 1996; 6: 31–32.
19. Alexeyev OA, Morozov V.G. Neurological manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus: review of 811 cases. Clin Inf Dis 1995; 20: 255–258.
20. Avasthi G, Sandhu JS, Mobindra K. Acute renal failure in medical and surgical intensive units – a one year prospective study. Ren Fail 2003; 25: 105–113.
21. Bianchi S, Biqazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 41: 565–570.
22. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary P.D. et al. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. Arch Intern Med 1995; 115: 1505–1511.
23. Cizman D, Furlan P, Kaplan-Pawlovic S. et al. Follow up of patients with HFRS. Proc. Int. Symp. Hemorrhagic fever with renal syndrome. Hubei China 1998: 150.
24. Colby TV, Zaki SR, Feddersen RM, Nolte KB. Hantavirus pulmonary syndrome is distinguishable from acute interstitial pneumonia. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 1463–1466.
25. Feith GW, Assman K, Wetzels JF. Acute renal failure in patients with glomerular diseases: a consequence of tubular cell damage caused by haematuria? Neth J Med 2003; 61: 146–150.
26. Glass GE, Watson AJ, LeDuc JW. et al. Infection with a rat-borne hantavirus in US residents is consistently associated with hypertensive renal disease. J Infect Dis 1993; 167: 614–620.
27. Kazi JI, Mubarak M, Akhter F. et al. Spectrum of pathological lesions in acute renal failure. J Coll Physicians Surg Pak 2003; 13: 22–24.
28. Kodner CM, Kudrimotti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. Am Fam Physician 2003; 67: 2527–2534.
29. Launay D, Thomas CH, Fleury D. Pulmonary-renal syndrome due to hemorrhagic fever with renal syndrome: an unusual manifestation of Puumala virus infection in France. Clin Nephrol 2003; 59: 297–300.
30. Makela S, Ala-Houbala I, Mustonen J. et al. Renal function and blood pressure five years after Puumala virus-induced nephropathy. Kidney Int 2000; 58: 1711–1718.
31. Mehta RL. Outcomes research in acute renal failure. Semin Nephrol 2003; 23: 283–294.
32. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. JAMA 2002; 288: 2547–2553.
33. Mustonen J, Makela S, Helin H. et al. Glomerulonephritis (GN) associated with nephropathia epidemica (NE). Nephrol Dial Transpl 1999; 14: A141 (abstract).
34. Pihusniin A, Vaberi A, Lundkvist A. Genetic interaction between Dobrava and Saaremaa hantaviruses: now or millions of years ago? J Virol 2003; 77: 7156–7157.
35. Settergren B, Ahlm C, Alexeyev O. et al. Pathogenetic and clinical aspects of the renal involvement in hemorrhagic fever with renal syndrome. Ren Fail 1977; 19: 1–14.
36. Shutov A, Maximova E, Potrasbkova K, Bruzgageva O. Haemorrhagic fever with renal syndrome and chronic renal failure. Lancet 1996; 348: 1594–1595.
37. Susa S, Susa LJ. Immunologic and histopathologic aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome. Nephrol Dial Transpl 2000; 15: A89 (abstract).
38. United States Renal Data System. USRDS 1999 Annual Data Report. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1999.
39. Vapalabti O, Mustonen J, Lundkvist A. et al. Hantavirus infection in Europe. Lancet Infect Dis 2003; 3: 653–661.
40. Welzel TM, Zeier M, Darai G, Ritz E. Hantavirus infection – new threats by an old virus. Nephrol Dial Transpl 1998; 3: 2731–2733.
41. Yan PS, Liu YF, Wang BY. et al. Pathological renal changes in epidemic hemorrhagic fever accompanied by chronic renal in one case. Chin Med J 1986; 99: 503–506.