**Министерство образования Российской Федерации**

**Пензенский Государственный Университет**

**Медицинский Институт**

**Кафедра Терапии**

Реферат на тему:

**«**ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**»**

**Пенза 2010**

**ПЛАН**

Введение

1. Эпидемиология
2. Этиология
3. Патогенез
4. Морфология
5. Клиническая картина
6. Диагностика
7. Лечение
8. Прогноз и перспективы
9. Неотложные мероприятия

Литература

**ВВЕДЕНИЕ**

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — вирус-индуцированное заболевание почек, характеризующееся нарастающей почечной недостаточностью, гематурией и возможными системными геморрагическими проявлениями, такими, как кожная пурпура, носовые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения, ДВС-синдром.

**1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

На территории Российской Федерации ГЛПС длительно оставалась природно-очаговым заболеванием, особенно часто встречавшимся в Омской, Оренбургской областях, Хабаровском крае, Башкирии, а также в Поволжье и некоторых южных областях (Белгородской, Курской, Орловской). Однако в настоящее время в нашей стране четко прослеживается общемировая тенденция к утрате ГЛПС эндемичности. Изменение климата и влажности в 1990-х годах привели к массовым миграциям грызунов-носителей, в связи, с чем вспышки и спорадические случаи этого заболевания в настоящее время наблюдают почти повсеместно в европейской части Российской Федерации, в том числе в Тульской, Калужской и Московской областях.

В связи с нередкими сегодня абортивными вариантами течения ГЛПС, отличающимися отсутствием или минимальной выраженностью системного геморрагического синдрома, умеренным ухудшением функции почек, не сопровождающимся изменением диуреза, а также возможностью спонтанного излечения, многие ее случаи, особенно единичные, остаются нераспознанными, что затрудняет достоверную эпидемиологическую характеристику этой болезни.

Одна из первых вспышек ГЛПС была отмечена во время американо-корейской войны в 1951 году в бассейне реки НаNааn (именно поэтому возбудитель ГЛПС получил потом название хантавирусов): более чем у 3000 американских военнослужащих развились фебрильная лихорадка, острая почечная недостаточность, у части — геморрагический шок, 7% заболевших погибли. В настоящее время в мире регистрируют более 200 000 случаев хантавирусной ГЛПС ежегодно. В эндемических очагах заболеваемость достигает 200 случаев на 100 000 человек, а серопозитивными оказываются до 40% проживающих в них людей. Типичны два пика заболеваемости ГЛПС - весенний и осенний.

Путь заражения ГЛПС — фекально-оральный, и в связи с этим увеличение заболеваемости отмечают во время массовых миграций населения, в том числе во время локальных военных конфликтов, когда не соблюдаются общепринятые гигиенические нормы. Так, в Боснии и Герцеговине с 1994 по 1995 год число заболевших ГЛПС возросло почти в 50 раз.

Наибольшему риску заражения ГЛПС подвержены лица, работающие в сельской местности (сельскохозяйственные рабочие, охотники, особенно на пушных зверей и крупных грызунов, солдаты, задействованные на сезонной уборке урожая). Спорадические случаи ГЛПС нередко возникают и у городских жителей, выезжающих за город и во время пребывания в сельских домах и подсобных строениях контактирующих с грызунами-переносчиками (рыжей полевкой) и/или употребляющих пищевые продукты или воду, контаминированную их экскрементами. Существуют несколько возможных эпидемических источников ГЛПС:

* дикие животные (например, красная береговая полевка — резервуар вируса Риита1а в Центральной Европе), контакт с которыми человека относительно редок и всегда происходит в естественной среде их обитания;
* животные, обитающие в сельской местности, в том числе в населенных пунктах (например, желтошейная мышь Ароdетus flavicollis — разносчик вируса Dobrava, распространенного на Балканах и в южной Европе);
* животные, обитающие в непосредственном контакте с человеком, в том числе в городах, и распространяющие вирус через контаминированные мочу и фекалии (например, крыса Rattus norvegicus, распространяющая вирус Sеои1, особенно часто встречающийся в Азии).

Таким образом, ключевой особенностью современной эпидемиологии ГЛПС можно считать увеличение распространенности и расширение ареала с утратой типичной для этого заболевания прежде природной очаговости. В связи с этим ГЛПС следует всегда учитывать при дифференциальном диагнозе впервые выявленной острой почечной недостаточности, особенно тогда, когда она сочетается с гематурией, в том числе микрогематурией, подъемом температуры тела, «островоспалительными» изменениями показателей периферической крови, а также системным геморрагическим синдромом.

**2. ЭТИОЛОГИЯ**

Хантавирусы относятся к РНК-содержащему семейству Bunyaviridae, но, в отличие от других его представителей, не передаются от человека к человеку. Хантавирусы реплицируются в цитоплазме клетки-хозяина. Вирусная частица состоит из сферической липидной оболочки, 4 вирусных белков и 3 одноцепочечных ДНК-сегментов, кодирующих белок нуклеокапсида, поверхностные гликопротеиды G1 и G2, а также РНК-зависимую РНК-полимеразу.

Хантавирусы условно подразделяют на вирусы Старого и Нового Света. В зависимости от вида конкретного вируса клиническая картина заболевания может различаться, но в целом она представлена тремя основными вариантами — геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, относительно доброкачественной по течению эпидемической нефропатией (ЭН) и хантавирусным легочным синдромом (ХЛС).

Группа хантавирусов Старого Света представлена вирусами Напtаап, Sеои1, Атиr, Ти1а и Dobravа, вызывающими преимущественно ГЛПС, а также одним из наиболее распространенных в Европе вирусом Риита1а, обусловливающим развитие ЭН. С начала 1990-х годов, вслед за первым идентифицированным вирусом Sin Nотbrе, было открыто несколько хантавирусов Нового Света, большинство из которых вызывают ХЛС.

Различные хантавирусы имеют разные ареалы распространения и переносятся разными видами животных.

**3. ПАТОГЕНЕЗ**

Имеются указания на то, что к ГЛПС, ЭН и ХЛС, индуцированным хантавирусами, имеется наследственная предрасположенность, маркерами которой могут служить носительство НLА-В8, DRB 1\*0301 и НLА-DQ2 аллелей главного комплекса гистосовместимости. Показано также, что наличие аллеля НLА-В35 обусловливает более тяжелое течение ГЛПС. Тем не менее, генетические детерминанты, очевидно, не играют решающей роли в развитии органного поражения при хантавирусной инфекции, клинические проявления которой часто формируются и у тех, у кого соответствующие маркеры отсутствуют.

Хантавирусы проникают преимущественно в макрофаги и эндотелиоциты преимущественно почечных и легочных сосудов. Проникновение хантавируса в клетку-мишень осуществляется путем взаимодействия с расположенным на клеточной мембране интегрином αvβ3 с последующим эндоцитозом. В цитоплазме активация вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы обусловливает транскрипцию фрагментов вирусной РНК. Белки вирусного нуклеокапсида и м-РНК РНК-полимеразы транслируются на свободных рибосомах, а м-РНК гликопротеидов — в эндоплазматических ретикулумах. Окончательная подготовка гликопротеидов G1 и G2 завершается их гликозилированием в аппарате Гольджи. В цитоплазме формируются крупные тельца-включения, состоящие из нуклеокапсида, а сборка вирусных частиц происходит на мембранах аппарата Гольджи. Цитопатическим действием на клетки-мишени (эндотелиоциты, макрофаги) хантавирусы не обладают. Тем не менее, установлена возможность индукции ими клеточного апоптоза (в том числе апоптоза эмбриональных почечных клеток), играющего, по-видимому, не последнюю роль в дальнейшем тканевом повреждении.

Макрофаги, инфицированные хантавирусами, начинают увеличивать продукцию интерферонов, однако темпы роста их секреции меньше, чем у интактных клеток макрофагального ряда. В ткани, где присутствуют хантавирусы, также быстро мигрируют МК-клетки (естественные киллеры). Кроме того, хантавирусная инфекция всегда приводит к тканевой активации мембранатакующего комплекса комплемента (С5Б-С9).

Инфицирование хантавирусами всегда сопровождается продукцией специфических IgА, IgМ и IgG; титры последних нарастают в дальнейшем в фазу реконвалесценции. Наряду с этим уже в начале острой фазы хантавирусной инфекции увеличивается продукция специфических IgЕ, приводящая к увеличению экспрессии и секреции интерлейкина-1β и трансформирующего фактора роста-β, обусловливающих неконтролируемый рост проницаемости эндотелиоцитов.

Острая фаза хантавирусной инфекции сопровождается гиперпродукцией ряда тканьдеструктивных цитокинов и хемокинов, в том числе α-фактора некроза опухолей, концентрация которого коррелирует с тяжестью клинических проявлений. Некоторые воспалительные цитокины могут определяться в моче. Воспалительные цитокины, хемокины, а также маркеры острофазового ответа, очевидно, играют центральную роль в развитии эндотелиальной дисфункции, следствием которой является формирование органного повреждения, реализуемого при резком увеличении объема внутриклеточной жидкости за счет проникновения в нее жидкой части плазмы, а также нарастающих расстройств системного и тканевого гемостаза.

Таким образом, формирование и прогрессирование органных поражений определяется в первую очередь нарастающей дисфункцией эндотелиоцитов с резким увеличением проницаемости эндотелия и расстройством систем гемостаза, нередко достигающим степени ДВС-синдрома. Пропотевание жидкой части плазмы в ткани-мишени и расстройство органной гемодинамики с образованием тромбов в микроциркуляторном русле и одновременным формированием очагов кровоизлияний определяют формирование недостаточности функций соответствующих органов — почек и легких.

**4. МОРФОЛОГИЯ**

При ГЛПС почки увеличены, под капсулой и в корковом веществе обнаруживают кровоизлияния. Легкие отечны, в них также обнаруживаются очаги кровоизлияний. Из-за отечной жидкости масса легких может в два раза превышать нормальные значения. При развитии ДВС-синдрома кровоизлияния могут также быть обнаружены в коже и подкожно-жировой клетчатке, надпочечниках, головном мозге.

При микроскопическом исследовании ткани почек выявляют признаки тубуло-интерстициального нефрита — инфильтраты из иммунокомпетентных клеток, очаги кровоизлияний в интерстиций. Канальцевые эпителиоциты и эндотелиоциты капилляров отечны, многие интерстициальные капилляры спавшиеся, в их просвете могут обнаруживаться тромбы. Изменения клубочков носят вторичный характер.

**5. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

В зависимости от типа хантавируса заболевание может развиваться по трем клиническим вариантам. ЭН нередко своевременно не распознают; ГЛПС и ХЛС нередко становятся неотложным состоянием и могут быстро приводить к смерти.

При ГЛПС инкубационный период составляет от 7 до 36 часов. В клиническом течении выделяют 5 фаз, в каждой из которых ведущее значение приобретают разные симптомы:

* фебрильная (3-4-й дни болезни);
* гипотензивная (на 3—6-й день с момента начала лихорадки);
* олигурическая (начиная с 8-го дня заболевания);
* фаза восстановления диуреза (начиная с 11-го дня болезни);
* фаза реконвалесценции (3—6 месяцев с момента начала заболевания).

ЭН начинается внезапно, однако нередко может быть практически бессимптомной, характеризуясь преимущественно лабораторными проявлениями. Полиурию нередко отмечают уже на 3-й день болезни.

При ХЛС в течение 2—14 суток развиваются артериальная гипотензия и некардиогенный отек легких. У выживших регресс органных поражений с восстановлением функции происходит на 5—7-й день.

**6. ДИАГНОСТИКА**

В диагностике ГЛПС учитывают данные, полученные при изучении анамнеза и анализе клинических проявлений. Подтверждают хантавирусную инфекцию обнаружением (методом ELISA) антител класса IgМ, указывающих на остроту заболевания. Титр антител класса IgМ максимален между 8-м и 25-м днями заболевания. Следует иметь в виду, что используемые для постановки реакции ELISA антитела к нуклеокапсиду вируса Риита1а могут вступать во взаимодействие с нуклеокапсидом вируса Напtaап, а антитела к нуклеокапсиду вируса Напtaап не реагируют с нуклеокапсидом вируса Риита1а. Высокоточными методами диагностики хантавирусной инфекции являются иммунохроматография и полимеразная цепная реакция, но они пока не нашли применения в широкой клинической практике.

**7. ЛЕЧЕНИЕ**

В большинстве случаев лечение ГЛПС ограничивается только симптоматическими и патогенетическими методами.

При развитии ДВС-синдрома используют свежезамороженную плазму: при выраженной тромбоцитопении возможна трансфузия тромбоцитарной массы. При развитии артериальной гипотензии целесообразна инфузия физиологического раствора, инфузия коллоидных и кристаллоидных растворов — для коррекции гиповолемии, электролитных нарушений и артериальной гипотензии.

При ГЛПС риск геморрагических осложнений и острой сердечной недостаточности, сопряженный с проведением острого гемодиализа, очень велик. Кроме того, гемодиализ малоэффективен для устранения проявлений энцефалопатии и некардиогенного отека легких, в патогенезе которых ведущее значение имеет практически неустранимое с помощью аферезных и диализных методов лечения расстройство органного кровообращения, связанное, в том числе с интенсивным тромбогенезом в микроциркуляторном русле. При выраженной острой почечной недостаточности с установленной гипергидратацией и кардиогенным отеком легкого возможно проведение артериовенозной ультрафильтрации.

При хантавирусных инфекциях уточняют показания и режимы применения противовирусных препаратов. Накоплен определенный опыт клинического применения рибавирина, назначение которого оправдано, по-видимому, только в острую фазу заболевания, характеризующуюся активной репликацией вируса. Эффективность влияния рибавирина на основные клинические проявления почечного поражения удалось подтвердить не во всех клинических исследованиях. К тому же следует иметь в виду, что применение рибавирина может приводить к мутациям хантавируса, в результате которых эффективность этого препарата может быть утрачена, а вирус может приобрести способность ускользать от иммунного ответа хозяина.

Интерфероны при хантавирусной инфекции не эффективны. Эффективными могут оказаться некоторые биологические препараты, в частности рекомбинантный интерлейкин-2, позволяющий добиться достоверно более выраженного регресса креатининемии, чем это наблюдается у пациентов, не получающих данного препарата.

Таким образом, при ГЛПС, ЭН и ХЛС общие принципы лечения должны быть аналогичны используемым при других вирусных инфекциях, для которых противовирусные препараты отсутствуют или малоэффективны. Более обоснованными можно считать только симптоматические меры, направленные на коррекцию метаболических и электролитных нарушений, гемодинамических расстройств, а также ДВС-синдрома.

**8. ПРОГНОЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

При ЭН острая почечная недостаточность и летальный исход наблюдаются не более чем у 1% пациентов. ХЛС приводит к смерти более чем у 50% больных. Смертность при ГЛПС, как правило, не превышает 15%.

Опыт длительного наблюдения за реконвалесцентами ГЛПС позволяет утверждать, что у части этих пациентов формируются признаки хронической болезни почек. Результаты сравнения переболевших с пациентами контрольной группы показало, что у лиц, перенесших ГЛПС, обнаруживают более высокие значения альбуминурии и систолического АД, СКФ у них чаще оказывается выше или ниже нормального диапазона, и почти у 15% переболевших выявляют признаки канальцевой дисфункции. Следовательно, ГЛПС может играть роль одной из эпидемически значимых причин формирования хронической болезни почек в первую очередь в очагах хантавируснои инфекции.

Перспективы в лечении хантавируснои инфекции определяются разработкой вакцин, в том числе получаемых из трансгенных животных и растений - продуцентов соответствующих антител. Так, в настоящее время в Южной Корее доступна инактивированная формалином вакцина против вируса Напtaап — коммерческое название Наntavах. Наряду с новыми противовирусными препаратами для лечения хантавируснои инфекции могут быть использованы и рекомбинантные нейтрализующие антитела. Кроме того, для ГЛПС и ХЛС прогноз может быть улучшен в случае внедрения новых патогенетических препаратов, разработанных для лечения ДВС-синдрома и респираторного дистресс-синдрома (например, рекомбинантного легочного сурфактанта). Необходимо также совершенствование противоэпидемических мероприятий, в частности своевременной дератизации.

**9. НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ**

1. Оценивать в динамике креатининемию, СКФ, калиемию и натриемию.
2. Периодически выполнять общий анализ мочи и количественную оценку гематурии.
3. Периодически выполнять общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов.
4. Проводить мониторинг АД, ЧСС и ЭКГ.
5. Определить показатели коагулограммы и вести их мониторинг; исследовать плазменную концентрацию В-димера.
6. Проводить ультразвуковое исследование почек с целью обнаружения их спонтанного разрыва.
7. Проводить инфузию физиологического раствора, кристаллоидных и коллоидных растворов с целью коррекции гиповолемии.
8. При появлении признаков ДВС-синдрома — осуществлять трансфузии свежезамороженной плазмы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Нефрология: неотложные состояния/ Под.ред. Н.А. Мухина. – М.: ЭКСМО, 2010 г.
2. Нефрология: учебное пособие /М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук, Е.А. Мишина. – М.: Издательство «Медицинское информационное агенство», 2010 г.