

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №1

2020



УДК 616.92/93

14.03.02 Патологическая анатомия

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ В СЛУЧАЕ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ОТ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ© **Дмитриев И.В., Киреева О.К.***ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27**Резюме*

Цель. Проанализировать сложности в постановке диагноза геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) и особенности её течения для возможности более ранней диагностики данной инфекции.

Методика. Проанализирована научная информация отечественных и зарубежных источников по хантавирусной инфекции, в т.ч. по геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Проведено комплексное изучение материалов истории болезни и результатов морфологических методов исследования случая летального исхода пациентки от геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Результаты. Ухудшение состояния больной 66 лет явилось причиной для её обращения за медицинской помощью и показанием к госпитализации (шок 2 ст.). Особенностью клинического случая следует считать отсутствие лихорадки, бледность кожных покровов, преобладание жалоб со стороны кишечника и слабо выраженный почечный синдром. Резкое ухудшение состояния больной с массивной полиорганной патологией, развившимся тяжелым ДВС-синдром и острым поражением легких затрудняли выявление основных клинических критериев ГЛПС. При этом, и на вскрытии была четко установлена только непосредственная причина смерти (массивное субарахноидальное кровоизлияние с проникновением крови в желудочковую систему мозга), а вот первопричина его была уточнена только позднее, когда были готовы данные дополнительных исследований, в т.ч. наличие в крови антител к хантавирусам: титр – 1/128, в раститровке до 1/1024.

Заключение. Описанный случай летального исхода от хантавирусной инфекции показывает сложности клинической и морфологической диагностики данного заболевания. Представленный анализ отдельных симптомов заболевания и его морфологических проявлений дает дополнительные данные для лучшего понимания хантавирусной инфекции в случае её протекания в полиморфных (атипичных) формах. Эти данные увеличивают вероятность диагностики этой инфекции на раннем этапе и, следовательно, предотвратить её возможные осложнения.

Ключевые слова: хантавирусная инфекция, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клиника, морфология

DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS IN CASE OF LETHAL OUTCOME FROM HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**Dmitriev I.V., Kireeva O.K.***Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarin Ave., 214018, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To analyze difficulties in the diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome and properties of its course for the possibility of earlier diagnosis of this infection.

Methods. The scientific information of domestic and foreign sources was analyzed regarding Hantavirus infection, including hemorrhagic fever with renal syndrome. A comprehensive research of the medical history materials and the results of morphological methods was conducted in order to study the case of a patient's lethal outcome from hemorrhagic fever with renal syndrome.

Results. A 66-year-old patient's condition aggravation was the reason for her medical help request and an indication for hospitalization (shock of 2 tbsp.). The absence of fever, pallor of the skin, the predominance of complaints from the intestines and mild renal syndrome are considered to be the particularity of this clinical case. Abrupt deterioration in the condition of the patient with massive multiple organ pathology, developing severe DIC and acute lung damage made it difficult to identify the

main clinical criteria of hemorrhagic fever with renal syndrome. At the same time, at the autopsy, only the concrete cause of death was clearly identified (massive subarachnoid hemorrhage with the penetration of blood into the ventricular system of the brain), but its root cause was clarified later when the data of additional studies were ready, including the presence of antibodies to Hantavirus in the blood: titer – 1/128, in the formulation up to 1/1024.

Conclusions. The described case of death from Hantavirus infection shows the complexity of the clinical and morphological diagnosis of this disease. The presented analysis of individual symptoms of the disease and its morphological manifestations provides additional data for a better understanding of Hantavirus infection in the case of its occurrence in polymorphic (atypical) forms. These data increase the probability of diagnosing this infection at an early stage and, therefore, prevent its possible complications.

Keywords: Hantavirus infection, hemorrhagic fever with renal syndrome, clinic, morphology

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное природно-очаговое заболевание с системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, расстройствами микроциркуляции и изменениями в почках в виде острого интерстициального нефрита с последующей острой почечной недостаточностью. Синонимы ГЛПС – эпидемический нефрозонефрит, геморрагический нефрозонефрит, дальневосточная геморрагическая лихорадка, болезнь Чурилова, маньчжурская геморрагическая лихорадка, корейская геморрагическая лихорадка, тульская лихорадка, скандинавская эпидемическая нефропатия. Вирус ГЛПС принадлежит к семейству буньявирусов (Bunyaviridae) и относится к отдельному роду Hantavirus, классификация которого была представлена в 1987 г. в Международном комитете по таксономии вирусов. В 2017 г. название поменяли на Orthohantavirus, включив в него 41 вид, и количество их растет. Разные типы этих вирусов распространены в разной степени повсеместно. У людей они вызывают две нозологические формы: 1) ГЛПС (ортохантавирусы: Hantaan, Puumala, Dobrava, Seoul) 2) хантавирусный пульмональный (кардиопульмональный) синдром (ХПС), случаи которого в РФ не описаны. ХПС вызывают ортохантавирусы: Andes, Laguna Negras, Rio Segundo, Sin Nombre. Природный резервуар вирусов это в основном дикие грызуны (в России чаще мыши-полевки, особенно рыжая полевка (*Myodes glareolus*)). Обычно для каждого вида грызунов характерен свой тип вируса. Антитела к ортохантавирусам находят так же в крови кошек, телят [4], но вообще речь идет еще о 40 видах млекопитающих и 13 видах птиц. Вирус может проникнуть к человеку путем вдыхания частичек помета, с загрязненной слюной, мочой грызунов пищей (капуста, морковь и др.) или водой и гораздо реже при укусе. Передача вируса от человека к человеку с последующим заболеванием не характерна, однако отдельные подобные случаи при ХПС описаны в Чили [14] и Аргентине [15]. На территории РФ начали регистрировать ГЛПС с 1978 г. С этого времени и до 2015 г. выявлено более 245 тыс. случаев данного заболевания, 0,5% из которых закончились летально [6].

В РФ наблюдается циркуляция 7 типов ортохантавирусов, в том числе 4 патогенных. В европейской части преобладает тип Puumala (97,7%), хотя встречаются и Hantaan, Seoul и Dobrava. Смоленская область является природным очагом ГЛПС. Так в 2004 г. в Смоленске и в 7 районах области зарегистрировали 22 случая данного заболевания, в 2010 г. более 50 случаев ГЛПС.

Клинические проявления ГЛПС часто не зависят от серотипа ортохантавируса и бывают достаточно полиморфны. Заболевание может иметь abortивную лихорадочную форму, а может протекать очень тяжело с множественными осложнениями вплоть до летального исхода. Тяжелая форма ГЛПС характеризуется следующими признаками: заторможенность, выраженная головная боль, тошнота и рвота, температура выше 39,5°C, боли в мышцах и суставах, нарушения зрения и сна, выраженный геморрагический синдром в виде кровоизлияний в слизистые, кожу, обильные наружные (носовые, маточные) и внутренние кровотечения и кровоизлияния. Четко выражен симптом Пастернацкого, иногда и признаки перитонизма. Количество мочи снижено (меньше 350 мл/сут) вплоть до анурии. При этом протеинурия более 3,3 г/л, цилиндрурия, гематурия. В крови тромбоцитопения, гиперлейкоцитоз, креатинин до 600 мкмоль/л, мочевины больше 20 ммоль/л, калий плазмы до 6,0 ммоль/л. Возможны разрывы капсулы почек, развитие инфекционно-токсического шока, отека легких. Выделяют 5 периодов болезни: 1) инкубационный (от 7 до 35 дней); 2) начальный (лихорадочный), длящийся обычно от 3-х до 7-и дней; 3) олигурический (обычно продолжается от 6 до 12 дней); 4) полиурический, продолжающийся от 6 до 14 дней; 5) реконвалесцентный. Последний период делят на ранний длящийся до 2 мес. и поздний – до 2-3 лет. Особенностью ГЛПС является наличие атипичных форм, когда лабораторное подтверждение заболевания не всегда соответствует его клиническим проявлениям случаев данного заболевания.

Целью исследования явился анализ сложности постановки диагноза геморрагической лихорадки с почечным синдромом и особенности её течения для более ранней диагностики инфекции.

Методика

Проведен анализ научной информации отечественных и зарубежных источников по ортохантавирусной инфекции. По материалам истории болезни пациентки, находившейся на лечении в инфекционном отделении ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска и данным патологоанатомического исследования, произведенного в отделении инфекционной патологии ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии» представлено наблюдение случая геморрагической лихорадки с почечным синдромом у больной 66 лет, закончившимся летальным исходом.

Описание клинического случая

Больная К., 66 лет, поступила в инфекционное отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска 24.04.2019 г. в 15-00. Доставлена из дома скорой медицинской помощью с предварительным диагнозом: «Острый гастроэнтероколит? Шок 2 ст.» Из анамнеза: больна с 21.04.19 г., когда отмечалась многократная рвота, неустойчивый разжиженный стул зеленоватого цвета. При поступлении: состояние средней степени тяжести; жалобы на общую слабость, тошноту, рвоту, учащенный жидкий стул. Объективно: кожные покровы влажные, бледные; видимые слизистые розовые, не изменены. Температура тела – 36,7°C, в легких хрипов нет, дыхание – 17/мин., пульс – 75/мин, АД 105/70 мм рт. ст., тоны сердца ясные, ритмичные. Живот не вздут, при пальпации мягкий, болезненный в околопупочной области. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез снижен. Анализ крови: лейкоциты – $15,3 \times 10^9$ л; эритроциты – $4,32 \times 10^{12}$ л; гемоглобин – 136 г/л; тромбоциты – 17×10^9 /L (норма $180-380 \times 10^9$ /L). С учетом сниженного уровня АД пациентке начата инфузионная, антибактериальная и симптоматическая терапия. Проводились необходимые обследования, в т.ч. бактериологическое исследование кала, анализы крови на ГЛПС, лептоспироз, иерсиниоз и др.

25.04.2019 г. отмечается ухудшение состояния, пульс – 102 уд в мин, АД 95/60 мм рт. ст., температура тела – 36,7°C. Дыхание 22-24/мин, ослаблено в нижних отделах, единичные хрипы справа. Живот болезненный в нижних отделах. Количество мочи снижено. Диагноз: «Пациентка диагностически неясна, необходимо дообследование для дифференциальной диагностики с тяжелой формой ОКИ, тромбоэмболическими осложнениями сопутствующей патологии, пневмонией. Необходим осмотр реаниматолога, терапевта, хирурга». Пациентка осмотрена реаниматологом, хирургом, трансфузиологом, терапевтом, врачом отделения гемодиализа. От гемодиализа решено воздержаться в связи с нестабильной гемодинамикой. Больная переведена в реанимационное отделение. На УЗИ почек – признаки умеренно выраженной ишемии коркового слоя обеих почек. Кисты левой почки. На ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС – 120/мин, ЭОС не отклонена. Диффузные метаболические изменения в миокарде. Рентгенография органов грудной полости: легочный рисунок умеренно усилен, деформирован... Анализ крови: лейкоциты – $23,5 \times 10^9$ л; эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$ л; гемоглобин – 130 г/л; тромбоциты – 24×10^9 /L (норма от 180 до 380×10^9 /L). Биохимия крови: глюкоза – 1,8 ммоль/л; билирубин – 54,6 мкмоль/л (норма 21,0 мкмоль/л); креатинин – 397 мкмоль/л (норма – до 115 мкмоль/л); мочевины – 38,2 ммоль/л (норма – 8,3 ммоль/л).

26.04.19 г. в 10-00 температура тела – 36,5°C, АД – 169/70 мм рт. ст., пульс – 100/мин., ЧДД – 26/мин. Анализ крови: лейкоциты – $27,5 \times 10^9$ л; эритроциты – $3,81 \times 10^{12}$ л; гемоглобин – 116 г/л; тромбоциты – 26×10^9 /L (норма – от 180 до 380×10^9 /L); гематокрит – 36,5. Проведена интубация трахеи. Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, АД – 60/40 мм рт. ст., появились проявления ДВС-синдрома. В 13-30 – осмотр хирурга: находится на ИВЛ. Общее состояние тяжёлое. Кожные покровы бледноваты, покрыты множественными петехиями. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Ректально: кал тёмно-зелёной окраски. ФГДС: ДВС-синдром. Носовое кровотечение. Обилие крови в ротовой полости и верхней трети пищевода. Эрозивно-геморрагический гастрит. Множественные простые эрозии, подслизистые геморрагии в теле желудка. Обилие застойного содержимого в желудке по типу «кофейной гущи». Диффузная кровоточивость слабой интенсивности из эрозий в верхней трети тела желудка. ЭКГ: мерцание предсердий, ЧСС – 130-180/мин, тахисистолия. Косвенные признаки увеличения левого

желудочка. В 14-00 – осмотр реаниматолога: температура – 36,2°C, АД – 112/78 мм рт. ст., ЧСС 140/мин. Больная на ИВЛ. Состояние крайне тяжёлое за счёт полиорганной недостаточности. Тоны сердца глухие, ритмичные. Кожные покровы бледные, выросла петехиальная сыпь (лицо, конечности, туловище); выраженная кровоточивость из носовых ходов, полости рта, мест инъекций. Живот мягкий, перистальтика единичными волнами, отёков нет. Диурез со стимуляцией, моча светлая. Стул – 1 раз, тёмный, с примесью зелени. 28.04.2019 г. была констатирована смерть.

Заключительный клинический диагноз. Основное заболевание – острый инфекционный гастроэнтероколит тяжелое течение. Осложнения – инфекционно-токсический шок 2 ст., полиорганная недостаточность (острая почечная, сердечно-сосудистая, дыхательная), ДВС-синдром, отек головного мозга, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение. Сопутствующие заболевания – эрозивно-геморрагический эзофагит, эрозивно-геморрагический гастрит, эзофагит 2 ст., ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, кисты левой почки, нефросклероз, острый гнойный конъюнктивит, ангиосклероз сосудов сетчатки обоих глаз, хронический панкреатит, вторичная тромбоцитопения. С учётом результатов исследования крови умершей на наличие антител к хантавирусам (титр – 1/128, в раститровке до 1/1024), полученных 14.05.19 г., а также учитывая наличие клинических и лабораторных признаков ДВС-синдрома, почечной недостаточности диагноз основного заболевания уточнён. В качестве основного заболевания выставлена – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжёлое течение.

Выписка из протокола патологоанатомического вскрытия: труп женщины умеренного питания. По передней поверхности туловища, верхних и нижних конечностей, на лице определяются множественные геморрагии от 0,5 до 3,0 см темно-красного цвета с неровными звездчатыми очертаниями. Листки брюшины, плевры и перикарда гладкие с множественными точечными кровоизлияниями. В кожно-мышечном апоневрозе волосистой части головы определяются множественные темно-красные кровоизлияния от 0,1-2,0 см в диаметре с неровными очертаниями. С поверхности мягкой мозговой оболочки стекает значительное количество прозрачной светло-жёлтой жидкости. Преимущественно по конвекситальным поверхностям паутинная мозговая оболочка массивно диффузно имbibирована кровью, резко отёчна; в её сосудах – тёмно-красная жидкая кровь. В просвете III-го и IV-го желудочков мозга умеренное количество жидкой и в виде свертков тёмно-красной крови. Рельеф борозд и извилин сглажен. Вещество головного мозга на разрезах влажное, блестящее, выбухает и липнет к лезвию ножа. В боковых желудочках мозга умеренное количество полупрозрачного красноватого ликвора. Сосудистые сплетения обоих желудочков полнокровные, тёмно-вишнёвой окраски. В области полушарий мозжечка и олив стволовой части проходит чёткая циркулярная вдавленная борозда. Интима сосудов основания мозга с небольшим количеством ярко – жёлтых пятен и полосок. Сердце дряблое массой 380 г. Под эпикардом умеренное количество жировой клетчатки и множественные кровоизлияния 0,1-0,5 см в диаметре темно-красного цвета. Полости сердца расширены, содержат жидкую кровь. На разрезах миокард бледно – коричневого цвета, неравномерного кровенаполнения. Толщина стенки правого желудочка – 0,3 см, левого – 1,5 см. Коронарные артерии извиты, на интимае – жёлтые пятна, полосы, единичные серо-белые фиброзные бляшки плотной консистенции без значимого сужения просветов сосудов. Слизистая гортани, трахеи и крупных бронхов бледно-розовая с множественными точечными кровоизлияниями. Размеры правого лёгкого 24,0×16,2×7,0 см, масса 480 г. Размеры левого лёгкого 24,6×16,0×6,3 см, масса 435 г. Лёгкие при пальпации неравномерно-тестоватой консистенции, на разрезах в области верхних долей серо-розового цвета, в нижних отделах – тёмно-вишнёвого. С поверхностей разрезов лёгких стекает умеренное количество тёмно-красной пенистой жидкости. Над поверхностями разрезов выступают неравномерно сгруппированные сосуды и бронхи разного диаметра. Слизистая пищевода с множественными точечными кровоизлияниями. Слизистая желудка с резко сглаженной складчатостью множественными кровоизлияниями и дефектами ткани 0,1-0,2 см в диаметре. В полости его около 15,0 мл темно-красной жидкой крови с примесью желчи и слизи. Слизистая оболочка тонкого и толстого кишечника серо-коричневого цвета с хорошо выраженной поперечной складчатостью. В дистальных отделах толстой кишки – следы чёрного кала. Печень массой 1615 гр., на разрезах красно-коричневого цвета, мягко – эластической консистенции, тусклая. Почки мягко-эластической консистенции размерами: правая 11,8×5,8×5,5 см, левая 11,2×5,3×5,2 см; массой: 168 г – правая, 165 г – левая. Фиброзная капсула снимается легко, обнажая поверхность серо-красного цвета с единичными втянутыми участками ткани серого цвета неправильной формы и множественными кровоизлияниями 0,1-0,2 см в диаметре. На разрезах корковое вещество почек бледно-серого цвета, мозговое – тёмно-красного цвета; граница между ними чёткая. Слизистая оболочка лоханок, мочеточников и мочевого пузыря серо-розового цвета, тускловатая, с точечными кровоизлияниями. Селезёнка массой 190 г, на разрезах тёмно-красного цвета, сосок пульпы обильный. Лимфатические узлы переднего и заднего средостений диаметром от 0,5 до 1,1

см, мягкие, чёрного цвета. В брюшной полости лимфатические узлы визуально и пальпаторно не определяются.

Сразу после вскрытия в связи с неясной этиологией геморрагического синдрома и до получения результатов дополнительных исследований был выставлен предварительный патолого-анатомический диагноз в виде субарахноидального кровоизлияния с последующим отёком головного мозга с дислокацией ствола и вклинением его в большое затылочное отверстие.

Данные бактериологического исследования (выполнено на кафедре микробиологии Смоленского государственного медицинского университета): в тканях правого и левого лёгких, головного мозга, тонкой и толстой кишок патогенной флоры не выявлено.

Данные гистологического исследования (заключения по органам): 1) паутинная и мягкая мозговые оболочки головного мозга-субарахноидальное кровоизлияние; 2) головной мозг – перипеллюлярный и периваскулярный отёк. Стазы в сосудах микроциркуляторного русла. Дистрофические изменения нейронов; 3) лёгкие – диффузный альвеолярный отёк. Хронический бронхит. Диффузная центрацинарная эмфизема. Ателектазы и дистелектазы. Острое и хроническое венозное полнокровие. Очаговый серозный пневмонит. 4) сердце – метаболическое (гипоксическое) повреждение миокарда. Стазы и сладжи в сосудах микроциркуляторного русла. Мелкоточечные периваскулярные кровоизлияния. Диффузно-мелкоочаговый кардиосклероз; 5) почки – некроз эпителия проксимальных, дистальных канальцев и собирательных трубочек. Двусторонний очаговый интерстициальный серозно-геморрагический нефрит. Острое венозное полнокровие. Стазы и сладжи в сосудах микроциркуляторного русла; 6) печень – острое венозное полнокровие. Центрилобулярные некрозы; 7) желудок – множественные поверхностные эрозии. Мелкоточечные периваскулярные кровоизлияния; 8) тонкая кишка – серозное интерстициальное воспаление. Мелкоточечные периваскулярные кровоизлияния; 9) толстая кишка – серозное интерстициальное воспаление. Мелкоточечные периваскулярные кровоизлияния.

Таким образом исходя из данных вскрытия, клиники и результатов лабораторно-инструментальных исследований в патологоанатомическом диагнозе выставлена в качестве основного заболевания геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (исследование на наличие антител к хантавирусам от 30.04.2019 г.: титр – 1/128, в раститровке до 1/1024). Эта патология привела к ряду осложнений. А именно, инфекционно-токсический шок, который обусловил не только нарушения микроциркуляции и острую полиорганную недостаточность (почечную, сердечно-сосудистую, дыхательную), но и запустил ДВС-синдром. Этот синдром ещё более усилил нарушение функции большинства органов и тканей, а морфологически проявился в виде: диффузных кровоизлияний разного размера по передней поверхности туловища, конечностей и лица; множественных диапедезных кровоизлияний под эпикард и плевру; эрозий желудка и пищевода с кровотечением из них; изменениями в миокарде; некроза эпителия извитых канальцев и собирательных трубочек с очагами серозного интерстициального воспаления в почках; центрилобулярных некрозов в печени; диффузного альвеолярного отёка с очагами серозного интерстициального воспаления в лёгких; сладжами в сосудах микроциркуляторного русла лёгких, печени, миокарда, головного мозга; множественными периваскулярными кровоизлияниями во внутренних органах. Прогрессирование патологических изменений привело к массивному субарахноидальному кровоизлиянию и кровоизлиянию в полость III-го и IV-го желудочков мозга с последующим отёком головного мозга с дислокацией ствола и вклинением его в большое затылочное отверстие с летальным исходом. Имели место и ряд сопутствующих заболеваний, которые, однако не сыграли существенной роли в неблагоприятном исходе заболевания.

Обсуждение клинического случая

Пациентка обратилась на 3-и сутки после появления клинических симптомов. Этот срок считается обычным для большинства больных ГЛПС. К сожалению, при первом осмотре правильный диагноз ставится лишь у 6,4% пациентов [8] и даже если пациенты попадают по профилю в инфекционное отделение, то у 20% из них имеет место поздняя диагностика заболевания [7]. Причиной для обращения за медицинской помощью у данной пациентки скорее всего явилось существенное ухудшение самочувствия (скорая помощь поставила шок 2 ст.). Больная говорила и о снижении диуреза, что могло быть следствием, как поражения почек, так и низкого АД. Количество тромбоцитов было так же было снижено ($24 \times 10^9/L$), что характерно для ГЛПС. Хотя могло быть связано как с ДВС-синдромом, так и рядом других состояний. На момент обращения за медицинской помощью у пациентки имелось сочетание гемодинамического и общетоксического синдромов, нарушения в деятельности кишечника. Применение экспресс-

тестов, в т.ч для обнаружения IgM-антител к очищенному белку нуклеокапсида вируса Puumala могло бы помочь врачу уже в приемном отделении. Но, тест обычно положителен с 5-го дня заболевания и ещё надо иметь сам экспресс-тест. Проявления же почечного синдрома в виде повышения креатинина, мочевины и изменения на УЗИ почек наиболее информативны лишь в олигоурическом периоде [1]. Особенностью данного клинического случая следует считать и отсутствие лихорадки как при поступлении в стационар, так и в дальнейшем, что существенно затрудняло клиническую диагностику ГЛПС. В среднем температура у больных с ГЛПС может сохраняться от 2 до 12 дней. Из этого следует, что возможно, температура была, однако, высокая поступила уже на третьи сутки заболевания. Косвенно это подтверждается тем, что нередко падение температуры при ГЛПС приводит к ухудшению состояния больных.

Проблемы для диагностики ГЛПС вызывало и преобладание жалоб на частый жидкий стул зеленоватого цвета и рвоту. Например, запись в рубрике диагноз от 25.04: «пациентка диагностически неясна, необходимо дообследование для дифференциальной диагностики с тяжелой формой ОКИ, тромбоэмболическими осложнениями сопутствующей патологии, пневмонией. Необходим осмотр реаниматолога, терапевта, хирурга...». Эта запись говорит не только о сложностях диагностики, но и о том, что проводилась постоянная вдумчивая работа над выявлением сложной патологии. Так как несмотря на все старания до конца исключить кишечную инфекцию не удалось, это и послужило основанием для клинического диагноза: острый инфекционный гастроэнтероколит, тяжелое течение. Преобладание жалоб на рвоту и понос в классической клинике ГЛПС отмечается редко, однако они описаны в литературе, в т.ч. и в последнее время. В частности, в 2019 г. представлено 2 случая заболеваний у пациентов 54-х и 60-ти лет из Южной Кореи [11], которые лечились стационарно по поводу инфекционной диареи со стулом до 10 раз в день. Однако их иммунофлуоресцентный анализ показал 4-кратное увеличение титра антител острой фазы к вирусу Hantaan в первом случае и вирусу Seoul во втором. Наличие данных вирусов было перепроверено полимеразной цепной реакцией обратной транскрипции, хотя и потребовалась более сложная её методика. Что касается выявления антител к вирусам, вызывающим ГЛПС, то в 1-2% случаев они могут быть не обнаружены при наличии типичной клиники ГЛПС и эпиданамнеза [6]. О возможности существования серонегативных форм данной патологии говорится и в пункте 4.5.3. постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 26 апреля 2010 г. №38 «Об утверждении СП 3.1.7.2614-10 «Профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом».

У пациентки, как при первичном осмотре, так и в дальнейшем отмечалась бледность кожных покровов. Действительно в последние годы ГЛПС чаще стала наблюдаться у пожилых больных с наличием не гиперемии кожных покровов верхней части грудной клетки, шеи и лица, а наоборот их бледностью. Что касается инструментальных данных обследования, то у больной на рентгенограмме легких наблюдается усиление легочного рисунка и деформация его. Это соответствует и литературным данным [10], где описано, что у 64% больных отмечается усиление легочного рисунка и полнокровие. Могут наблюдаться и сливные очаговые тени, которые рассматриваются исследователями как «влажные легкие». Атипичные формы ГЛПС могут протекать и без болей в поясничной области, что и наблюдалось у данной пациентки и так же существенно осложняло диагностику. Вообще почечный синдром при ГЛПС встречается в 75%, но ряд исследователей стали отмечать слабую выраженность его проявлений [1, 2]. Отсутствие четко выраженных периодов заболевания вместе с резким ухудшением состояния больной с массивной полиорганной патологией и развившимся тяжелым ДВС-синдром также затрудняли выявление основных клинических критериев ГЛПС. Такое уменьшение длительности периода разгара и нередко отсутствие четко выраженной цикличности описано и в литературе [1]. Обычно, если диагноз ГЛПС установлен, то на 2-4 день заболевания уже можно прогнозировать её течение. К неблагоприятным симптомам относятся: наличие длительной гипотонии; выраженные геморрагические проявления; частая икота и рвота; нарушение остроты зрения; сильные боли в пояснице, животе; значительная протеинурия и олигоурия; приступы удушья и постоянная одышка; в крови высокий уровень креатинина и мочевины, лейкоцитоз в первые дни болезни. Многие из этих симптомов имелись у пациентки, хотя их выраженность и была низкой из-за интенсивной терапии. Например, низкое АД из-за шока и снижение сократимости миокарда корректировалось в том числе введением допамина и т.д. При этом следует подчеркнуть, что у большинства пациентов наличие и степень выраженности этих признаков бывают различными в разные периоды заболевания, что по ряду симптомов наблюдалось и у данной больной. Есть и более чувствительные прогностические показатели. Так в плане прогноза со стадией и тяжестью ГЛПС коррелирует снижение уровня мелатонина в плазме крови [12], а тяжелое повреждение почек, обусловленное вирусом Puumala ассоциируется с высоким уровнем резистина в крови [13]. Есть много и других показателей, но, к сожалению, их пока проблематично использовать в практическом здравоохранении. Наиболее сложным в плане установления правильного диагноза в вышеописанном случае было исключение острого инфекционного гастроэнтероколита. Уместно

отметить, что группа острых кишечных инфекций, протекающих с диареей, включает более 30 нозологических форм. Этиологически помимо бактерий и протозойных микроорганизмов это могут быть и вирусы, основными из которых являются: ротавирусы, аденовирусы, энтеровирусы, коронавирусы, астровирусы, калицивирусы. Но надо учитывать, что синдром диареи встречается и при многих неинфекционных заболеваниях и состояниях [5]. Вообще в плане дифференциальной диагностики ГЛПС приходится исключать наличие таких заболеваний как брюшной тиф, хирургическая патология органов брюшной полости, грипп, иктерогеморрагический лептоспироз, клещевой энцефалит, менингококковая инфекция, инфекционный мононуклеоз, боррелиоз, сепсис, острый пиелонефрит и ряд других патологий [3]. И это далеко не полный перечень, но уже одно перечисление этих заболеваний говорит о возможности крайне полиморфного течения ГЛПС. Имеются работы о зависимости тяжести течения ГЛПС и возможности развития её тяжелых осложнений от генетических особенностей конкретного человека [9]. Именно поэтому с учетом постоянно появляющихся новых данных о ГЛПС, данная инфекция постоянно будет находиться в поле зрения и практических врачей, и ученых.

Заключение

В представленном наблюдении имела место атипичная форма геморрагической лихорадки с почечным синдромом (отсутствие лихорадки, слабо выраженные цикличность и почечный синдром, бледность кожных покровов, диарея и т.д.), что создало трудности не только клинической, но и морфологической диагностики данной патологии. Заболевание протекало с рядом тяжелых осложнений (шок, ДВС-синдром и т.д.), обусловивших летальный исход. Данный случай лишь подтверждает правило, что течение ортохантавирусной инфекции может быть достаточно полиморфным. При этом классические периоды ГЛПС было достаточно сложно рассмотреть, т.к. от нетипичного начала болезни наблюдали довольно быстрый переход через шок к полиорганной недостаточности и тяжелому ДВС-синдрому. Эта патология вместе с полиорганной недостаточностью сильно замаскировали характерные признаки ГЛПС. Именно поэтому и при отсутствии лабораторного подтверждения отдельные случаи ортохантавирусной инфекции могут остаться нераспознанными. Эти особенности необходимо учитывать врачам всех специальностей. Указания на наличие многих еще не описанных типов ортохантавирусов, путей их передачи и природных резервуаров оставляют широкое поле деятельности для дальнейшего изучения этой инфекции.

Литература (references)

1. Алехин Е. К., Камиллов Ф. Х., Хунафина Д. Х. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – №5. – С. 24-31. [Alehin E. K., Kamilov F. H., Hunafina D. H. i dr. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2013. – N5. – P. 24-31. (in Russian)]
2. Валишин Д.А., Мамон А.П., Мурзабаева Р.Т. и др. Клинико-эпидемиологические особенности и прогностические критерии тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, приложение №1. – С. 77. [Valishin D.A., Mamon A.P., Murzabaeva R.T. i dr. *Infekcionnye bolezni*. Infectious disease. – 2012. – V.10, application N1. – P. 77. (in Russian)]
3. Валишин Д. А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых: клинические рекомендации. – Уфа: Издательство ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2015. – 74 с. [Valishin D. A. *Gemorragicheskaja lihoradka s pochechnym sindromom u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii*. Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults: clinical recommendations – Ufa: Publishing house GOU VPO BSMU Ministry of health of Russia, 2015. – 74 p. (in Russian)]
4. Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Морозов В.Г. и др. Характеристика хантавирусов – возбудителей зоонозных геморрагических лихорадок // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т.94, №3. – С. 26-32. [Ishmuhametov A.A., Dzagurova T.K., Morozov V.G. i dr. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. Epidemiology and vaccine prophylaxis. – 2017. – V.94, N.3. – P. 26-32. (in Russian)]
5. Кулагина М.Г. Дифференциальная диагностика острых диарейных инфекций // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2013. – Т.5, №4. – С. 39-47. [Kulagina M.G. *Infekcionnye bolezni: Novosti. Mnenija. Obuchenie*. Infectious diseases: News. Opinions. Training. – 2013. – V.5, N4. – P. 39-47. (in Russian)]
6. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России // Медицинский совет. – 2017. – №5. – С.

- 156-161. [Morozov V.G., Ishmuhametov A.A., Dzagurova T.K., Tkachenko E.A. *Medicinskiy sovet*. Medical Council. – 2017. – N5. – P. 156-161 (in Russian)]
7. Мурзабаева Р.Т., Валишин Д.А., Мамон А.П., Шайхмиева В.Ф. Трудности диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Актуальные вопросы клинической медицины: сборник научных трудов, посвященный 70-летию кафедры факультетской терапии. – Уфа, 2005. – С. 128-130. [Murzabaeva R.T., Valishin D.A., Mamon A.P., Shajhmieva V.F. *Aktual'nye voprosy klinicheskoy mediciny: sbornik nauchnyh trudov, posvyashhenyj 70-letiju kafedry fakul'tetskoj terapii*. Topical issues of clinical medicine. – Ufa, 2005. – P. 128-130. (in Russian)]
 8. Сидельников Ю.И., Мартыненко А.Ю. Структура диагностических ошибок на начальном этапе оказания медицинской помощи больным ГЛПС // Хантавирусы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: Материалы научно-практической конференции. Владивосток 24-25 сентября 2003 г. – Владивосток, 2003. – С.76-78. [Sidel'nikov Ju.I., Martynenko A.Ju. *Hantavirusy, gemorragicheskaja lihoradka s pochechnym sindromom: Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii*. Hantaviruses, hemorrhagic fever with renal syndrome: Proceedings of the scientific and practical conference. – Vladivostok, 2003. – P. 76-78. (in Russian)]
 9. Тюгаева Е.А., Корчагин В.И., Миронов К. О., Платонов А.Е. Генетические факторы, определяющие индивидуальные особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – №2. – С. 26-32. [Tjugaeva E.A., Korchagin V.I., Mironov K. O., Platonov A.E. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. Epidemiology and vaccine prophylaxis. – 2019. – N2. – P. 26-32. (in Russian)]
 10. Фазлыева Р.М., Мухетдинова Г.А. Патология легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Казанский медицинский журнал. – 2011. – №2. – С. 237-239. [Fazlyeva R.M., Muhetdinova G.A. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. Kazan medical journal. – 2011. – N2. – P. 237-239 (in Russian)]
 11. Kim H.K., Chung J.H., Kim D.M. et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome as a Cause of Acute Diarrhea // The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 2019. – V.100, N5. – P. 1236-1239.
 12. Ma Y., Tang K., Song C., Fan L. et al. The reduced level of plasma melatonin in HFRS patients is correlated with disease severity and stage // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2018 – V.34, N11. – P. 1027-1031.
 13. Mantula P.S., Outinen T.K., Jaatinen P. et al. High plasma resistin associates with severe acute kidney injury in Puumala hantavirus infection // PLoS One. – 2018 – V.13, N12. URL:https://journals.plos.org
 14. Padula P. J., Edelstein A., Miguel S. D., et al. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus // Virology. – 1998. – V.241, N2. – P. 323-330.
 15. Toro J., Vega J. D., Khan A. S. et al. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997 // Emerging Infectious Diseases. – 1998. – V.4, N4. – P. 687-694.

Информация об авторах

Дмитриев Игорь Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: igdm63@yandex.ru

Киреева Ольга Константиновна – заведующая отделением инфекционной патологии ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: knyagina201016@gmail.com