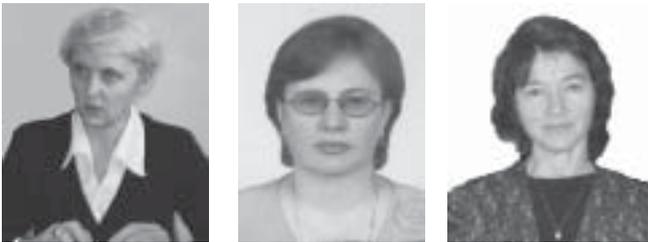


© Виноград Н.О., Козак Л.П., Буркало Т.В., 2007
УДК 616-036.2:616.91/.93+616.61

Н.О. Виноград, Л.П. Козак, Т.В. Буркало

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕМОРАГІЧНОЇ ГАРЯЧКИ З НИРКОВИМ СИНДРОМОМ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького



Наведено сучасні дані про етіологію та класифікацію геморагічних гарячок, а також про патогенез і клінічну маніфестацію актуальних для України захворювань цієї групи – Кримської-Конго (ККГГ) і геморагічної гарячки з нирковим синдромом (ГГНС).

Ключові слова: геморагічні гарячки, патогенез, клінічні особливості.

Україна є ендемічною з багатьох природно-осередкових захворювань, більшість з яких належить до особливо небезпечних інфекцій (ОІ), спільних для людини і тварини; серед них особливе місце належить геморагічним гарячкам. На території держави існують природні осередки двох геморагічних гарячок: ККГГ і ГГНС, що відрізняються за багатьма епідеміологічними і клінічними ознаками (табл. 1, 2). В останні 20 років ГГНС привертає до себе особливу увагу, оскільки є найпоширенішою у групі геморагічних гарячок зі значною часткою тяжких клінічних форм [1-4].

Гантавіруси на сучасному етапі є в центрі уваги і як вже відомі особливо небезпечні збудники природно-осередкових зоонозів, і як «нові» інфекційні агенти, що виникають, і як збудники, що потенційно можуть бути використані з біотерористичною метою [2, 5-7].

Від моменту виділення першого вірусу ГГНС у Південній Кореї, близько річки Гантаан, що і дало назву вірусу і нового роду у родині *Bunyaviridae*, вже виявлено 26 вірусів, кожному з яких притаманні унікальні епізоото-епідеміологічні ознаки, багато з яких ще залишаються не вивченими. Так виник новий окремих напрямком, що дістав назву

«гантавірусологія», початок якого сягає у 30-ті роки минулого століття і пов'язаний із славетними іменами М.М. Чумакова, О.О. Смородинцева, О.В. Чурилова та інших вірусологів, яким так і не поталанило виділити збудника детально описаного ними захворювання, що остаточно дістало назву «геморагічна гарячка з нирковим синдромом» [8].

У 80-90-ті роки минулого століття гантавіруси було розділено на дві підгрупи за клінічним перебігом хвороби: віруси, які спричиняють ГГНС (*Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrova/Belgrad, Thailand, Thottapalayam, Tula, Khabarovsk, Topografov*), та віруси, що викликають гантавірусний кардіопульмонарний синдром (ГКПС) – *Prospect Hill, Sin Nombre, New York, Black Creek Canal, Bayou, Andes, Laguna Negra, Bloodland lake, Isla Vista, Juquitiba, Araraquara, Castelo dos Sonhos, Choclo, El Moro Canyon* [9, 10].

Питання про реальну кількість існуючих у природі гантавірусів залишається відкритим, як і питання про епідемічну небезпеку ще не виявлених досі видів, їхніх природних резервуарів і носіїв.

Актуальність проблеми зростає у зв'язку з пандемічним поширенням цього захворювання – щорічно у світі реєструється від 60 до 100 тис. випадків ГГНС [7, 11, 12].

Довгий час дослідження гантавірусів були обмежені відсутністю лабораторної моделі інфекції на тваринах і низьким рівнем розмноження вірусу в клітинних культурах, їх високою патогенністю у поєднанні з аерогенним механізмом передачі.

Відповідно до принципів синдромального нагляду за ОІ, геморагічний синдром входить до переліку шести основних синдромів, що враховуються при організації епідеміологічного нагляду за особливо небезпечними хворобами.

Захворювання, що супроводжуються геморагічним синдромом, доцільно розділити на дві групи – А і В (табл. 1). До першої належать власне геморагічні гарячки, серед яких із врахуванням специ-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

фіки механізмів передачі, у свою чергу, відповідно до класифікації проф. М.М. Чумакова (1979), виділяють три підгрупи: «кліщові», «комарині» і не трансмісивні (табл. 2). У той же час, геморагічні прояви мають місце при багатьох інших інфекційних хворобах: лептоспірози, грипі, аденовірусній інфекції, вірусних гепатитах, інфекційному мононуклеозі, менінгококцемії, сепсисі, скарлатині, ерсиніозі, туля-

ремії, черевному тифі тощо. Клінічна діагностика при будь-яких станах, що супроводжуються геморагічним синдромом, є важливим моментом, але є багато спільних симптомів при геморагічних гарячках, що не дає можливості без лабораторної верифікації визначитися у кінцевому діагнозі (табл. 3).

Гантавірусні інфекції у людей, спричинені різними видами вірусів, різняться за ступенем

Таблиця 1

Групи інфекційних хвороб залежно від особливостей геморагічного синдрому

Група А	Група В
Геморагічний синдром є провідним і визначає клінічну картину	Геморагічний синдром – лише один з можливих проявів інфекційної хвороби
<ul style="list-style-type: none"> • Кримська-Конго геморагічна гарячка • геморагічна гарячка з нирковим синдромом • Омська геморагічна гарячка • гарячка Скелястих гір • болівійська гарячка • аргентинська гарячка • тропічні гарячки (Ебола, Ласса, Марбург) 	<ul style="list-style-type: none"> • лептоспіроз • грип • аденовірусна інфекція • вірусні гепатити • інфекційний мононуклеоз • менінгококцемія • сепсис • скарлатина • ерсиніоз • туляремія • черевний тиф

Таблиця 2

Класифікація геморагічних гарячок

Кліщові геморагічні гарячки
<ul style="list-style-type: none"> • КРИМСЬКА-КОНГО ГГ (рід Найровірус, родина Буньявірусів) • ОМСЬКА ГГ (флавівіруси з групи KE, родина Тогавірусів) • КЬЯСАНУРСЬКА ГГ (флавівіруси з групи KE, родина Тогавірусів)
Комарині геморагічні гарячки (рід Флавівірус, родина Тогавірусів)
<ul style="list-style-type: none"> • ГГ ДЕНГЕ • ГГ ЧИКУНГУНЬЯ • ЖОВТА ГАРЯЧКА
Зоонозні геморагічні гарячки
<ul style="list-style-type: none"> • ГГ З НИРКОВИМ СИНДРОМОМ (рід Гантавірус, родина Буньявірусів) • АРГЕНТИНСЬКА ГГ (Хунін, родина Аренавірусів) • БОЛІВІЙСЬКА ГГ (Мачупо, родина Аренавірусів) • ЛАССА (родина Аренавірусів) • МАРБУРГ (родина Філовірусів) • ЕБОЛА (родина Філовірусів)

тяжкості: від край тяжких, що часто супроводжуються летальним вислідом, до легких або інпа-рантних форм. Залежність ступеня тяжкості інфекції від виду гантавірусів досі вивчена недостатньо [13].

Відомо, однак, що інфекція, резервуаром якої є гризуни підродини *Sigmodontinae* (*Sin Nombre*-родинні віруси), перебігає тяжче, ніж спричинена вірусами *Hantaan*, *Seoul* і *Dobrova/Belgrad*, для яких резервуаром є гризуни підродини *Murinae*; вірус

Puumala, резервуаром якого є гризуни підродини *Arvicolinae*, викликає ще легші форми. Передбачається, що реасортанти, а також віруси зі зміненими характеристиками глікозилування чи пальмітування вірусних білків можуть мати підвищену вірулентність [14]. Інкубаційний період ГГНС у середньому становить 14-21 добу, але може коливатися від 8 до 35 діб.

Тяжкі форми ГГНС, спричинені вірусами *Hantaan* і *Dobrova/Belgrad*, мають летальність до 5-

Таблиця 3

Спільні симптоми при геморагічних гарячках

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Гострий несподіваний початок хвороби 2. Остуда, температура тіла 39,0 °C і більше 3. Наростаюча інтоксикація (біль голови, слабкість, втрата апетиту) 4. Гіперемія обличчя, верхньої частини тулуба 5. Кон'юнктивіт, крововиливи під кон'юнктиву, склерит 6. Гіперемія ротоглотки, енантема піднебіння 7. Геморагічний висип (шия, пахвові впадини, внутрішня поверхня стегон) 8. Крововиливи під шкіру 9. Позитивний симптом щипка, гумки |
|---|

10 %, а при захворюваннях, пов'язаних з інфікуванням вірусами *Puumala* і *Seoul*, летальність не перевищує 1 %.

У разі інфікування вірусами *Hantaan* і *Dobrova/Belgrad* захворювання переважно починається гостро з підвищення температури тіла до 39-40 °C на фоні вираженого загальноінтоксикаційного синдрому. Характерною є класична триада: ураження нирок, геморагії та гарячка, які перебігають у п'ять фаз: лихоманка, гіпотензія, олігурія, поліурія та реконвалесценція. При типовій маніфестній формі виділяють наступні періоди: інкубаційний; початковий (або гарячковий – 2-5 дів); період ниркових і геморагічних проявів (або період органних уражень – 5-10 дів); поліурічний – 3-4-й тиждень хвороби; реконвалесценції (ранній – до 2 міс. і пізній – до 2 років) [2].

З перших днів позитивними є симптоми каптура, щипка, з'являються склерит, кон'юнктивіт. Температура літично знижується від 4-6-го дня, довша тривалість гіпертермічної реакції є прогностично несприятливим симптомом.

У період органних порушень наростає загальноінтоксикаційний синдром, з'являються петехії; можливі шлункові, кишкові, ниркові кровотечі. Наростає біль у попереку із розвитком олігурії у поєднанні з гематурією, протеїнурією, циліндрурією, з подальшим переходом в анурію. У цей період можливий розвиток ДВЗ-синдрому, шоку, гострої ниркової недостатності з уремичною комою.

У поліурічний період характерні виражена спрага, ніктурія та ізогіпостенурія на фоні зниження загальноінтоксикаційного синдрому [9, 15].

Середньотяжкі й легкі форми ГГНС при інфікуванні вірусами *Puumala* і *Seoul* перебігають зі слабкими клінічними симптомами, але при збереженні поліурії, ізогіпостенурії, больового синдрому у поперековій ділянці в період реконвалесценції.

Атипові маніфестні форми можуть проявлятися тривалим гарячковим станом з переважним ураженням органів дихання й незначними нирковими і геморагічними проявами; гарячкою з ураженням печінки (можливо, із жовтяницею) та поєднаною гепаторенальною недостатністю; гарячкою з явищами менінгоенцефаліту [8, 15].

Генетичні характеристики хворих також можуть впливати на ступінь тяжкості захворювання. Так, можливість розвитку тяжкої форми інфекції має високий ступінь кореляції з наявністю у хворих визначених гаплотипів головного комплексу гістосумісності HLA B8, DR3, DQ2 [16], тоді як легкі форми ГГНС асоційовані з гаплотипом HLA B27 [17].

Досі патогенез гантавірусних інфекцій залишається найменше вивченим розділом гантавірусології. Основною причиною цього є відсутність лабораторної моделі інфекції, за винятком двох гантавірусів Нового Світу – *Sin Nombre* і *Andes*, для яких були розроблені моделі на оленячих хом'яках (*Peromyscus maniculatus*) і сирийських хом'яках (*Mesocricetus auratus*) відповідно [14, 18]. В останні роки, однак, були досягнуті значні успіхи в цьому напрямку.

Вхідними воротами вірусу є слизові поверхні дихального і/чи травного каналу, на епітеліальних клітинах яких гантавіруси фіксуються шляхом рецепторної взаємодії глікопротеїдів G1 і G2 з β_3 -інтегринами. Після завершення фази первинної реплікації у вхідних воротах патогени дисемінують гематогенно і лімфогенно у паренхіматозні органи. Цей період, залежно від інфікувальної дози й опірності макроорганізму, може тривати від одного до чотирьох тижнів. У фазі вірусемії, за рахунок тропності гантавірусів до клітин із експресованими β_3 -інтегринами, проходить інфікування ендотелію судин без цитопатичних проявів, а також тромбоцитів, що призводить до порушення проникності стінок капілярів, тромбоцитопенії, активації системи протеолізу сироватки крові. Внаслідок блокади клітинних рецепторів ендотелію вірусними епітопами порушується мобілізація імунокомпетентних клітин, індукція цитокінів [7].

Було показано, що прикріплення й проникнення гантавірусів у клітини ендотелію здійснюється шляхом взаємодії вірусних епітопів з інтегринами – клітинними рецепторами, що виконують важливу роль у різних процесах клітинного метаболізму. Цікаво, що патогенні (збудники як ГГНС, так і ГКПС) і непатогенні гантавіруси взаємодіють з різними типами інтегринів – β_3 і β_1 , відповідно [19]. β_3 -інтегрини в достатній кількості знаходять-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ся на поверхні епітеліальних клітин і тромбоцитів і беруть участь у процесах активації й агрегації тромбоцитів, міжклітинної адгезії, а також регуляції проникності стінки кровоносних UU-капілярів. Спочатку інтегрини були описані як рецептори взаємодії з вітронектином – глікопротеїдом, що знаходиться в крові у вигляді неактивного комплексу з інгібітором активації плазміногену (PAI-1). Преінкубація культури клітин з вітронектином блокувала здатність патогенних гантавірусів інфікувати клітини більш ніж на 70 %. Білковий комплекс вітронектину із PAI-1 є важливим компонентом коагуляційної системи і системи комплементу; хоча функції його в деталях не з'ясовані, очевидний взаємозв'язок між роллю вітронектину в регуляції клітинної адгезії й активації каскадів протеолізу сироватки крові та здатністю гантавірусів викликати тромбоцитопенію і підвищення проникності стінки капілярів, що призводить до геморагічних проявів [20].

Клітини ендотелію, крім участі у функціонуванні систем комплементу і коагуляції, відіграють важливу роль у регуляції імунної відповіді за допомогою індукції цитокінів, хемокінів і клітинних рецепторів, що мобілізують імунні клітини.

У результаті поглибленого дослідження рівня транскрипції близько 12 тис. генів людини, проведеного з використанням ДНК-мікročіптехнології, було встановлено, що кількість копій мРНК, що транскриптуються зі 142 генів ендотеліальних клітин, у 3 рази більша в клітинах, інфікованих гантавірусами. Крім того, було доведено, що на ранніх стадіях інфекції (1-й день) непатогенні ган-

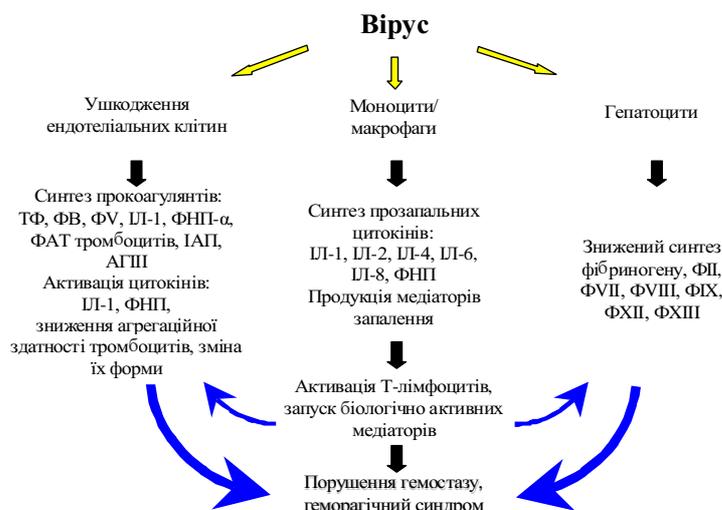
тавіруси (*Prospect Hill*) пригнічували чи індукували транскрипцію 67 генів, з яких 24 гени, що відповідають за продукцію інтерферону, були активовані, у той час як патогенні гантавіруси (*Hantaan* і *New York*) впливали на транскрипцію тільки 3 генів. Оскільки на пізніх стадіях інфекції всі досліджені гантавіруси індукували гени, що визначають продукцію інтерферону, то існує ймовірність того, що на ранньому етапі патогенні гантавіруси пригнічують індукцію і продукцію інтерферону.

Було виявлено, що тільки вірус *Hantaan* активує окремі цитокіни і фактори клітинної адгезії (інтерлейкіни IL-8 і IL-6, GRO- β , ICAM), а також 2 фактори системи комплементу, тоді як винятково вірус *New York* активує β_3 -інтегрин-асоційовані калієві канали, що, можливо, знаходить прояв у формуванні і виведенні імунних комплексів у патогенезі першого вірусу і ГКПС-асоційованому підвищенні проникності капілярів у патогенезі другого [20].

Гантавіруси не викликають дерепресію генів, що забезпечують фазу індукції α - і γ -інтерферонів. Як результат вищезазначеного, формується комбінований варіант дефіциту імунної та інтерферонної системи на ранній стадії хвороби, ступінь ушкоджень яких корелює з галотипами головного комплексу гістосумісності хворих [17].

Інші механізми патогенезу ГГНС визначаються порушенням синтезу фібриногену ФІІ, ФVІІ, ФVІІІ, ФІХ, ФХІІ, ФХІІІ. Сумарний механізм розвитку патогенезу ГГНС представлений на малюнку 1.

Внаслідок ушкодження ендотелію судин має місце виражена екстравазація білків, рідини із



Мал. 1. Патогенез вірусних геморагічних гарячок.

місцевим набряком, ішемією тканин і некрозом, що проявляється поліорганною недостатністю. У нирках формується інтерстиціальний геморагічний нефрозо-нефрит, внаслідок гемоконцентрації може виникати судинний колапс. Внаслідок порушення судинної проникності капілярів спостерігаються петехії, а при наростанні тромбоцитопенії – екхімози і кровотечі [13, 15].

Таким чином, патогенез геморагічної гарячки з нирковим синдромом виявився надзвичайно складним до вивчення, незважаючи на тривалий час, що минув від моменту відкриття гантавірусів. Залишаються нез'ясованими багато питань, у тому числі й досі немає чіткого розуміння причин різниці клінічних проявів ГГНС при ураженні людей різними видами гантавірусів.

Література

1. Виговский А.И., Виноград И.А. Географическое распространение природноочаговых болезней и эпизоотолого-эпидемиологические исследования на Западе Украины // Журн. микробиол. – 1975. – № 12. – С. 8-14.
2. Виноград Н.О., Василишин З.П. Епідеміологічні особливості гантавірусних захворювань // Сучасні інфекції. – 2003. – № 1. – С. 78-82.
3. Mohareb E.W., Vynograd N., Saad M.S. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in West Ukraine // Program and Abstracts book, ICEID. – Atlanta, Georgia, USA, 2006. – P. 130-131.
4. Mohareb E.W., Vynograd N., Kozak L. et al. Risk factors of the distribution of Hemorrhagic fever with renal syndrome in Transcarpatia // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни: Матер. конф. – Львів: Колір Про сервіс, 2006. – С. 201-202.
5. Львов Д.К. Новые и вновь возникающие инфекции // Вопросы вирусологии. – 2000. – № 4. – С. 4-7.
6. Маркин В.А., Махлай А.А., Ющук Н.Д. Вирусные геморрагические лихорадки: проблемы и размышления // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 6. – С. 4-6.
7. Маркин В.А., Марков В.И. Вирусные геморрагические лихорадки – эволюция эпидемического потенциала // Журн. микробиол. – 2002. – № 1. – С. 91-98.
8. Смородинцев А.А. Этиология и клинические аспекты геморрагического нефрозо-нефрита. – М.: Медгиз, 1944. – С. 38-46.
9. Lee H., van der Groen G. Hemorrhagic fever with renal syndrome // Prog. Med. Virol. – 1989. – V. 36. – P. 62-102.
10. Schmaljohn C., Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem // Emerg. Infect. Dis. – 1997. – V. 3. – P. 95-104.
11. Lee H.W., Lee P.W., Baek L.J. et al. Geographical distribution

of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantaviruses // Arch. Virol. – 1990. – Suppl. 1. – P. 27-38.

12. Song G. Epidemiological progresses of hemorrhagic fever with renal syndrome in China // Chin. Med. J. – 1999. – N 5. – P. 472-477.

13. Петров В.А. Клинико-серологические исследования и вопросы этиотропного лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 1993. – 24 с.

14. Isegawa Y., Tanishita O., Ueda S., Yamanishi K. Association of serine in position 1124 of Hantaan virus glycoprotein with virulence in mice // J. Gen. Virol. – 1994. – V. 75. – P. 3273-3278.

15. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. – К.: Здоров'я, 2003. – Т. 3. – С. 52-76.

16. Muunin J., Purlanen J., Kanerva M. et al. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus // Kidney Int. – 1996. – V. 49. – P. 217-221.

17. Mustonen J., Partanen J., Kanerva M. et al. Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus // Scand. J. Immunol. – 1998. – V. 47. – P. 277-279.

18. Hooper J., Larsen T., Custer D., Schmaljohn C. A lethal disease model for hantavirus pulmonary syndrome // Virology. – 2001. – V. 289. – P. 6-14.

19. Gavrilovskaya I., Brown E., Ginsberg M., Mackow E. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta3 integrins // J. Virol. – 1999. – V. 73. – P. 3951-3959.

20. Mackow E., Gavrilovskaya I. Cellular receptors and hantavirus pathogenesis // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2001. – V. 256. – P. 91-115.

CLINICAL AND PATHOGENETICAL FEATURES OF THE HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

N.O. Vynograd, L.P. Kozak, T.V. Burkalo

SUMMARY. *The modern data about etiology and classification of hemorrhagic fevers as well as about pathogenesis and clinical manifestation of actual for Ukraine diseases of this group – Crime-Congo and hemorrhagic fever with renal syndrome are submitted.*

Key words: *hemorrhagic fevers, pathogenesis, clinical features.*