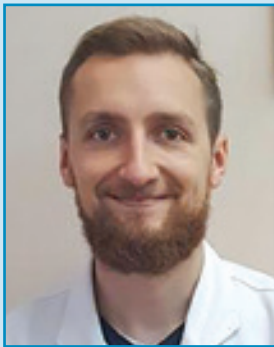


HANTAVIRUSO SUKELTA HEMORAGINĖ KARŠTINĖ SU INKSTŲ PAŽEIDIMU: KLINIKINIAI ATVEJAI IR LITERATŪROS APŽVALGA

HAEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME CAUSED BY HANTAVIRUS INFECTION: CLINICAL CASES AND LITERATURE REVIEW



Gyd. rez. Vytautas Griška
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto
Medicinos akademijos
Infekcinių ligų klinika
Kauno klinikinė ligoninė

Santrauka

Gamtoje cirkuliuoja bent 12 graužikų platinamų hantavirusų rūšių, kurios gali sukelti 2 skirtingus klinikinius sindromus – hemoraginę karštinę su inkstų pažeidimu (angl. *Haemorrhagic fever with renal syndrome* – HFRS) ir hantaviruso kardiopulmoninį sindromą (angl. *Hantavirus cardiopulmonary syndrome* – HCPS). Europoje ir Lietuvoje nustatomi tik HFRS sindromą sukeliantys viruso tipai (*Puumala*, *Dobrava*), kuriam būdingas febrilus karščiavimas, galvos, pilvo ir nugaros skausmai, pykinimas su vėmimu, inkstų funkcijos sutrikimas, proteinurija, mikrohematurija, hemoraginis sindromas. Hantavirusinė infekcija gali būti diagnozuojama nustatant viruso RNR, arba IgM bei IgG klasės antikūnus kraujo serume. Gydytas simptominis, kartais dėl inkstų funkcijos sutrikimo gali prireikti hemodializų. Straipsnyje pristatomi 2 Kauno klinikinėje ligoninėje diagnozuoti hantavirusinės infekcijos klinikiniai atvejai.

Raktažodžiai: hantavirusinė infekcija, graužikų platinamos ligos, nefritas, epideminė nefropatija, inkstų nepakankamumas.

Summary

At least 12 types of rodent-borne hantavirus have been identified in the wild that can cause 2 types of human disease: Haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and Hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS). In Europe and in Lithuania only HFRS causing agents have been identified (*Puumala*, *Dobrava*). HFRS is characterized by fever, headaches, backpains, stomachaches, nausea and vomiting, renal insufficiency, proteinuria, microhaematuria and haemorrhagic syndrome. Hantavirus infection is diagnosed by detecting either viral RNA or IgM or IgG antibodies in the serum. Only symptomatic treatment is available, renal failure may require haemodialysis. 2 cases of HFRS diagnosed in Kaunas Clinical Hospital are presented in this article.

Keywords: Hantavirus infection, HFRS, HCPS, Rodent-borne diseases, nephropathia epidemica, nephritis, renal failure.

Įvadas

Lietuvoje cirkuliuoja bent 2 hantaviruso rūšys (*Puumala*, *Dobrava*), tačiau jų sukelta infekcija nustatoma gana retai. Diagnostiką apsunkina mažai specifiški simptomai ir laboratorinių tyrimų pakitimai, mažas specifinės serologinės diagnostikos prieinamumas.

Šiame straipsnyje apžvelgsime 2 klinikinius atvejus, nustatytus Kauno klinikinėje ligoninėje 2017 metais gruodžio mėnesį dviejų savaičių laikotarpiu.

Klinikinių atvejų pristatymas

Pirmasis klinikinis atvejis

2017 metais gruodžio 15 dieną 33 metų vyras kreipėsi į Infekcinių ligų priėmimo skyrių dėl 5 paras besitęsiančio karščiavimo iki 39 °C, galvos, akių, sąnarių, raumenų skausmų, pykinimo su vėmimu. 4 ligos dieną pasireiškė veido patinimas.

Epidemiologinė anamnezė: kontaktą su sergančiais / karščiuojančiais asmenimis neigia, išvykęs į užsienį nebuvo. Užsima autoserviso verslu, dažnai lankosi garažuose.

Atlikti tyrimai: laboratoriniai tyrimai nurodyti 1 lentelėje. Krūtinės ląstos rentgenografija: plaučių piešinys paryškėjęs su intersticiniais, peribronchiniais pakitimais, dešinėje bazaliai-dorzaliai stebimi infiltraciniai pakitimai (1 pav.). Papildomai paskirta atlikti *Chlamydia pneumoniae* ir *Mycoplasma pneumoniae* IgM nustatymą serume, tepinėlių iš nosiaryklės gripo viruso RNR nustatyti.

Preliminari diagnozė: *Grippe. Pneumonia lobi inf. dex.*

Paskirtas gydymas: oseltamiviro kapsulės po 75 mg 2 k./d. *p/os*, klaritromicino tabletės po 500 mg 2 k./d. *p/os*, *Ringerio* tirpalas 500 ml 1 k./d. *i/v*, antipiretikai.

Papildomai atliktuose tyrimuose: *Chlamydia pneumoniae* IgM ir *Mycoplasma pneumoniae* IgM nenustatyta. Atlikta echoskopija: inkstai – normalaus dydžio ir struktūros, parenchimos – apie 1,5–1,8 cm, švelniai hiperechogeniškos, abipus paranefrinuose audiniuose aplink inkstus matomi minimalūs iki 0,3–0,4 cm laisvojo skysčio ruoželiai. Gydymu juo

Moksliniai darbai

laikotarpiu paciento būklė aptarta su III lygio liginės nefrologu – įtarta ūminis intersticinis nefritas, rekomenduota stebėti inkstų funkcijos rodiklius, esant blogėjimui – perkelti pacientą į Lietuvos sveikatos mokslų universiteto liginę Kauno klinikas (LSMUL KK). Dinamikoje inkstų funkcija pagerėjo, proteinurija išnyko, pacientas nustojo karščiuoti, atslūgo veido patinimas. Gruodžio 22 dieną papildomai paskirti tyrimai hantavirusui ir leptospirozei nustatyti, pacientas išrašomas iš stacionaro. Galutiniai tyrimai iš Nacionalinės visuomenės sveikatos priežiūros laboratorijos (NVSPL): mikroaglutinacijos reakcija (MAR) su patogeniniais leptospirų serovariais neigiamas, gripo A RNR nenustatyta, gripo B RNR nenustatyta, hantaviruso IgG imunobloto metodu teigiamas (*Dobrava*).

Antrasis klinikinis atvejis

2017 metais gruodžio 21 dieną 18 metų vyras kreipėsi į Infekcinių ligų priėmimo skyrių dėl 5 paras besitęsiančio karščiavimo iki 40 °C, sąnarių, raumenų skausmų, pykinimo su vėmimu. Nuo 3 ligos paras ambulatoriškai vartojo oseltamivirą ir amoksiciliną su klavulano rūgštimi. 4 ligos dieną atsirado veido patinimas, išbėrė, pradėjo skaudėti strėnų srityje.

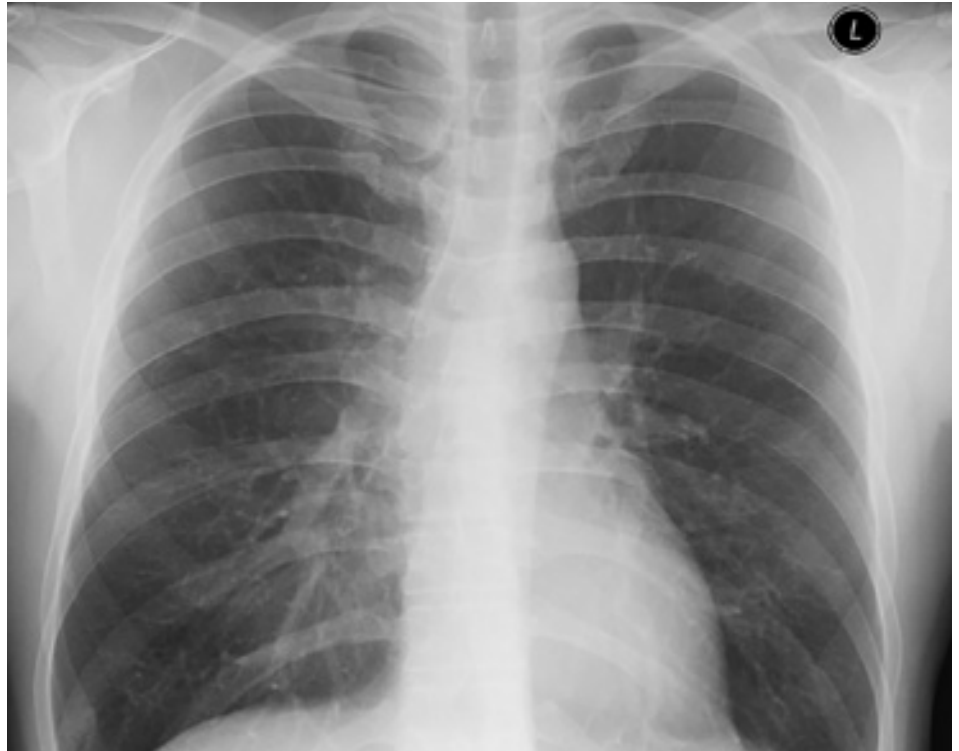
Epidemiologinė anamnezė: kontaktą su sergančiais / karščiuojančiais asmenimis neigia, išvykęs į užsienį nebuvo. Gyvena kaime.

Atlikti tyrimai: laboratoriniai tyrimai nurodyti 2 lentelėje. Krūtinės ląstos rentgenografija: infiltracijos nestebima. Papildomai paskirta atlikti tepinėlių iš nosiaryklės gripo viruso RNR nustatyti, papildomai paskirti tyrimai hantavirusui ir leptospirozei nustatyti.

Preliminari diagnozė: *Grippe. Dehydratio II*. Insuff. renalis acuta. Exanthema virosa.*

Paskirtas gydymas: oseltamiviro kapsulės po 75 mg 2 k./d. *p/os*, *Ringerio* tirpalas po 2 000 ml 1 k./d. *i/v*, antipiretikai, antiemetikai, klemastino injekcija po 1 mg *i/m*.

1 pav. Paciento krūtinės ląstos rentgenograma (pirmasis klinikinis atvejis)



1 lentelė. Laboratorinių tyrimų dinamika

Tyrimas	Data	2017 12 15	2017 12 16	2017 12 18	2017 12 20
CRB		34,1 mg/l	28,3 mg/l		
Leukocitai		6,3x10 ⁹ /l			8,9x10 ⁹ /l
Trombocitai		66x10 ⁹ /l			307x10 ⁹ /l
Kreatininas		80,6 μmol/l	89,8 μmol/l	132,2 μmol/l	107,8 μmol/l
AST			241 U/l		
ALT			228 U/l		
GGT			96 U/l		
B. baltymas				59,4 g/l (n. 63–82 g/l)	
Albuminas				29,6 g/l (n. 35–50 g/l)	
Proteinurija		5 g/l		1 g/l	0 g/l
Paros proteinurija				8,4 g	
Šlapimo ST		1,010		1,005	

2 lentelė. Laboratorinių tyrimų dinamika

Tyrimas	Data	2017 12 21	2017 12 22–2017 12 29 LSMUL KK
CRB		46,5 mg/l	43,2–18,32–6,25 mg/l
Leukocitai		7,3x10 ⁹ /l	8,83x10 ⁹ /l
Trombocitai		101x10 ⁹ /l	112x10 ⁹ /l
Kreatininas		257,0 μmol/l	314–236–190–159–134–116 μmol/l
AST		121 U/l	66–19 U/l
ALT		104 U/l	77–71 U/l
B. baltymas			64 g/l
Albuminas			34 g/l
Proteinurija		5 g/l	1–0 g/l
Paros proteinurija			0,28 g
Šlapimo ST		1,010	1,005

Papildomai atliktoje echoskopijoje: abu inkstai dideli (DI 12,1x6,8 cm, KI 12,9x6,2 cm), parenchimos abipus storis 2,5–2,6 cm. Negalint atmesti greitai progresuojančio glomerulonefrito, tolesniam gydymui gruodžio 22 dieną pacientas perkeltas į LSMUL KK Nefrologijos skyrių.

LSMUL KK Nefrologijos skyriuje skirtas gydymas: metilprednizolono injekcijos po 30 mg 1 k./d. *i/v* (3 dienas), NaCl 0,9 proc. tirpalas po 1 000 ml 1 k./d. *i/v*. Paciento būklė pagerėjo, karščiavimas išnyko, inkstų funkcija pagerėjo, bėrimų intensyvumas odoje sumažėjo. 2017 metais gruodžio 29 dieną pacientas išleistas iš stacionaro. Galutiniai tyrimai iš NVSPL: MAR su patogeniniais leptospirų serovarais – neigiama, gripo A RNR nenustatyta, gripo B RNR nenustatyta, hantaviruso IgG imunobloto metodu – teigiamas (*Dobrava*).

Etiologija ir epidemiologija

Yra žinoma, kad gamtoje cirkuliuoja bent 12 hantavirusų rūšių, kurios gali sukelti ligas žmonėms [1]. Gamtiniai rezervuarai – įvairūs graužikai, o kiekvienas patogeniškas virusas yra platinamas tik tam tikros vienos rūšies graužikų. Hantavirusai skirstomi į 2 grupes, galinčias sukelti 2 skirtingus klinikinius sindromus – hemoraginę karštinę su inkstų pažeidimu (angl. *Haemorrhagic fever with renal syndrome* – HFRS) ir hantaviruso kardiopulmoninį sindromą (angl. *Hantavirus cardiopulmonary syndrome* – CPS). Beveik visi HFRS sukeltantys virusai cirkuliuoja Europoje (*Saaremaa*, *Puumala*, *Dobrava*) ir Azijoje (*Seoul*, *Hantaan*), o sukeltantys HCPS – Šiaurės ir Pietų Amerikoje (*Sin Nombre*, *Andes* ir kt.). Daugumą hemoraginę karštinę su inkstų pažeidimu sukeltančių hantavirusų platina dirvinės pelės (*Saaremaa*), geltonkaklės pelės (*Dobrava*), rudieji pelėnai (*Puumala*), pilkosios ir juodosios žiurkės (*Seoul*) [2]. Didelis virusų kiekis yra išskiriamas su graužikų šlapimu, išmatomis ir seilėmis, o dauguma virusų perdavimų įvyksta aeroliniu keliu. Dauguma atvejų yra sporadiniai, tačiau esant palankioms sąlygoms gali įvykti ligos protrūkiai, pavyzdžiui, prastai prižiūrimose, prastai vėdinamose įstaigose, kuriose atliekami bandymai su gyvūnais. Virusų perdavimas tarp žmonių yra retas ir kol kas nustatytas tik vienai viruso rūšiai (*Andes*). Didžiausias paplitimas registruojamas Kinijoje, kiekvienais metais pranešama apie 16–100 tūkst. HFRS atvejų. Keli tūkstančiai atvejų kasmet nustatomi ir Rusijoje. HCPS paplitimas daug mažesnis – nuo viruso atradimo 1993 metais iki šiol iš viso registruota apie 3 tūkst. atvejų. Manoma, kad dalis hantavirusų sukeltų sindromų yra nenustatoma dėl panašaus klinikinio vaizdo į leptospirozę, dengės karštinę, maliariją ir kitas ligas, ypač tropiniuose regionuose.

Patogenezę ir klinikinius sindromus

Inkubacinis periodas trunka nuo 1 iki 6 savaičių, vidutiniškai 14–17 dienų [3]. Patekę į kvėpavimo takus, virusai

fagocituojami ir transportuojami į regioninius limfmazgius, kuriuose replikuojasi ir išplinta į atokesnius organus. Virusų replikacija daugiausiai vyksta kraujagyslių endotelio ląstelėse, dažniausiai pažeidžiami inkstai, plaučiai, širdis ir limfoidinės sistemos organai [4, 5]. Pagrindinis patogenės elementas tiek sergant HFRS, tiek HCPS yra padidėjęs kapiliarų pralaidumas [2]. HFRS metu šis fenomenas labiausiai išreikštas retroperitoniniame tarpe – inkstai būna paburkę, juose susidaro stazė, o masė padidėja 50–100 proc. [6]. Uždegimo metu pažeidžiamas ne tik kraujagyslių endotelis, bet ir kanalėliai bei intersticiumas, todėl dažniausiai pasireiškia ūminio tubulointerstinio nefrito klinika [7]. Tuo tarpu podocitų vientisumo pažeidimas lemia ryškiają proteinuriją [8]. HCPS atveju kapiliarų pralaidumas labiausiai padidėja plaučiuose. Atlikus autopsiją, nustatomi edemiški plaučiai, randamas didelis kiekis skysčio trachėjoje, pleuros ertmėse [9]. Yra žinoma, kad HFRS sukeltantys virusai taip pat gali sukelti plaučių pažeidimą, o sukeltantys HCPS – inkstų pažeidimą.

HCPS sindromas pasireiškia nespecifiniu prodrominiu periodu (karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų skausmai), tačiau klasikinių ūminių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų požymių šiuo periodu dažniausiai nebūna. Po šio periodo seka hipotenzijos bei nekardiogeninės plaučių edemos fazė, kai taip pat gali išsivystyti aritmijų, šokas. HCPS sindromą sukeltančios hantavirusų rūšys Europoje necirkuliuoja, todėl šiame straipsnyje šis sindromas detaliau aptariamas nebus.

Klasikinis HFRS pasireiškia febriliu karščiavimu, hemoraginiu sindromu, hipotenzija ir ūminiu inkstų funkcijos sutrikimu – serumo kreatinino padidėjimu, proteinurija, ir mikrohematurija. Makrohematurija nėra būdinga. Hemoraginis sindromas gali pasireikšti petechinio tipo bėrimu veido odoje, junginėse. Sunkesniais atvejais gali išsivystyti ekchimizės, vėmimas su krauju, kraujo atkosėjimas, melena, diseminuotos intravazalinės koaguliacijos sindromas. Pacientai skundžiasi strėnų, pilvo skausmais, pykinimu su vėmimu, bendru silpnumu. Inkstų pažeidimas, sukeltas *Puumala* viruso tipo, būna santykinai nesunkus ir turi gerą ilgalaikio pasveikimo prognozę [10, 11]. Sunkesnė ligos eiga pasireiškia esant *Hantaan* bei *Dobrava* tipų infekcijoms [2, 12]. Daugiau nei trečdaliui pacientų, kuriems nustatoma *Hantaan* viruso tipo infekcija, pasireiškia hipotenzija, beveik dviem trečdaliams pasireiškia oligurinis inkstų nepakankamumas, daugumai jų prireikia atlikti hemodializės [12]. Laboratoriniuose tyrimuose nustatoma saiki leukocitozė, trombocitopenija, nedaug padidėjęs CRB, LDH bei kepenų fermentai. Klinikinių simptomų ir laboratorinių duomenų pasireiškimo dažnis esant skirtingo tipo Europoje cirkuliuojančių viruso tipų infekcijoms pateikiamas 3 lentelėje [2]. Kvėpavimo nepakankamumas gali būti ryškus daliai pacientų *Hantaan* (būtent šito viruso tipo!) tipo viruso sukeltos infekcijos metu, tačiau net ir

Moksliniai darbai

nesant klinikinių kvėpavimo sistemos simptomų gali būti nustatomi rentgenologiniai plaučių pakitimai.

Diagnostika

Hantavirusų sukulto hemoraginės karštinės su inkstų pažeidimu sindromo galimybė turi būti apsvaistoma visiems pacientams, kurie skundžiasi karščiavimu, galvos, pilvo ir nugaros skausmais. Epidemiologinė anamnezė turėtų apimti galimą buvusį kontaktą su graužikais tiek darbo aplinkoje, tiek kitomis situacijomis (pvz., karinėse pratybose, stovyklaujant) [2]. Atsiradus ligos požymiams, kraujyje jau gali būti nustatoma tiek viruso RNR, tiek IgM bei IgG klasės antikūnai. Lietuvoje (NVSPL) atliekama serologinė specifinių IgG diagnostika imunobloto metodu. Echoskopu gali būti nustatomi padidėję inkstai, perirenalinės skysčio sankaupos (kai kuriais atvejais kartu nustatoma skysčio pleuros bei pilvaplėvės ertmėse, perikarde).

Gydymas

Specifinio antivirusinio hantavirusų sukeltos infekcijos gydymo nėra. Dėl galvos, pilvo, nugaros skausmų pacientams gali pririekti analgetikų, tačiau vertėtų vengti nesteroidinių vaistų nuo uždegimo. Infuzinė terapija skiriama atidžiai įvertinus paciento volemią, ypač jei pasireiškia oligurinis inkstų funkcijos nepakankamumas. Gliukokortikoidų skyrimas nėra indikuotinas. Hemodializės turėtų būti taikomos pagal įprastas indikacijas.

3 lentelė. Klinikinių simptomų ir laboratorinių duomenų pasireiškimo dažnis sergant Puumala ir Dobrava tipo virusų sukeltomis infekcijomis

Požymis	Puumala (proc.)	Dobrava (proc.)
Karščiavimas	97–100	84–100
Galvos skausmas	62–90	62–75
Pilvo skausmas	64–75	74–85
Nugaros skausmas	63–82	59–84
Pykinimas / vėmimas	33–83	50–85
Galvos svaigimas	12–25	30
Petechinio tipo bėrimas	12	59
Junginių infekcija	14	50–63
Vidinės hemoragijos / hemoraginės komplikacijos	2	9–26
Hipotenzija <90/60 mm Hg	1–2	44–49
Miopija / dvejinimasis akyse	10–36	42–62
Oligurija <0,5 l/d.	54–70	47–78
Poliurija >2 l/d.	97–100	75
Leukocitozė >10x10 ⁹ /l	23–57	44–53
Trombocitopenija (52–75x10 ⁹ /l)	56–68	78
Proteinurija	84–100	94–100
Hematurija	58–85	100
Serumo kreatininas >150 μmol/l	90	94–100
Kepenų fermentų padidėjimas	41–60	28–68
Hemodializų poreikis	5–7	30–47
Mirštamumas	0	9–12

Literatūra:

- Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerging Infectious Diseases*. 1997; 3(2): 95-104.
- Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, et al. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2003 Oct; 3(10): 653-61.
- Young JC, Hansen GR, Graves TK, et al. The incubation period of hantavirus pulmonary syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 2000 Jun;62(6):714-7.
- Hjelle B. Vaccines against hantaviruses. *Expert Rev Vaccines*. 2002 Oct;1(3):373-84.
- Green W, Feddersen R, Yousef O, Behr M, Smith K, ir kt. Tissue distribution of hantavirus antigen in naturally infected humans and deer mice. *J Infect Dis*. 1998 Jun;177(6):1696-700.
- Tsai TF. Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical aspects. *Lab Anim Sci*. 1987 Aug;37(4):419-27.
- Temonen M, Mustonen J, Helin H, et al. Cytokines, adhesion molecules, and cellular infiltration in nephropathia epidemica kidneys: an immunohistochemical study. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996;78(1):47.
- Boehlke C, Hartleben B, Huber TB, et al. Hantavirus infection with severe proteinuria and podocyte foot-process effacement. *Am J Kidney Dis*. 2014 Sep;64(3):452-6. Epub 2014 Jun 20.
- Nolte KB, Feddersen RM, Foucar K, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent. *Hum Pathol*. 1995 Jan;26(1):110-20.
- Mäkelä S, Ala-Houhala I, Mustonen J, et al. Renal function and blood pressure five years after puumala virus-induced nephropathy. *Kidney Int*. 2000; 58(4): 1711.
- Miettinen MH, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO, et al. Ten-year prognosis of Puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2006;69(11):2043.
- Lee JS. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Kidney Int Suppl*. 1991;35:S88.

Straipsnis recenzuotas

Straipsnis 32 p.

Literatūra:

- Kalapatapu V. Lower extremity amputation. 2017. Prieiga internetu [žiūrėta 2017.09.15]: <https://www.uptodate.com/contents/lower-extremity-amputation>.
- Garšvienė R., Pantelejeva O. Galūnių protezavimas po amputacijos. *Lietuvos gydytojo žurnalas* Nr. 10, 2012.
- Healthcare-associated Infections. Centers for Disease Control and Prevention. Prieiga internetu [žiūrėta 2017.11.02]: https://www.cdc.gov/hai/ssi/faq_ssi.html.
- Prasarn LM, Kloen P, Helfet LD. Mangled Extremity: Management in Isolated Extremity Injuries and in Polytrauma. *The Poly-Traumatized Patient with Fractures*. Berlin, Heidelberg: Springer; Germany; 2016. Chapter 13, p. 169-184.
- Dutronic H, et al. Stump infections after major lower-limb amputation: A 10-year retrospective study. *EM Consulte*. Bordeaux, France; 2013.
- Patkauskienė E., Kymantas V., ir kt. Multidisciplininės diabetinės pėdos komandos įtaka apatinių galūnių amputacijoms. Tezės tarptautinėse duomenų bazėse; 2018.