

© М.И.Петричко, В.Л.Гатцук, Д.В.Езерский, А.Ю.Бевзенко, 2005
УДК 616.61-002.151-08

М.И. Петричко, В.Л. Гатцук, Д.В. Езерский, А.Ю. Бевзенко

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

M.I.Petrichko, V.L.Gattsuk, D.V.Ezersky, A.Yu.Bevzenko

EXTRACORPORAL METHODS OF TREATMENT OF SEVERE FORMS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Кафедра урологии и нефрологии Дальневосточного государственного медицинского университета, Отделение хронического гемодиализа Краевой клинической больницы №1 им. проф. С.И.Сергеева, Хабаровск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - обобщить собственный опыт лечения больных со средне-тяжелыми и тяжелыми формами геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** С 1973 по 2003 гг наблюдалось 355 пациентов со средне-тяжелой и тяжелой формами ГЛПС. В период до 1979 г. эфферентные методы терапии были применены у 48% больных (50 из 105). В дальнейшем оптимизация режимов гемодиализа (ГД) позволила применить этот метод у 128 пациентов из 180 (69,5%). Наконец, были оценены результаты лечения у 50 больных, получавших терапию только ГД, только плазмафарезом (ПФ; n=50) и у 15 пациентов с полиорганной недостаточностью, лечившихся сочетанием ГД и ПФ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Летальность с 1973 по 1979 гг составила – 16, 1%, с 1980 по 1990 гг – 6, 1%. Дальнейшее снижение летальности было связано (с 1989 г) с внедрением ПФ. В итоге был разработан четкий алгоритм лечения больных с тяжелыми формами ГЛПС. Сразу после поступления пациенту проводится массивный ПФ (объем эксфузии плазмы не менее 1000 мл). Если у пациента не наступает восстановление диуреза, то по показаниям следует начинать ГД с антикоагуляцией фракционированными гепаринами, продолжая проведение ПФ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Лечение больных со средне-тяжелыми и тяжелыми формами ГЛПС необходимо начинать с массивного ПФ. При наличии у больного олиго-анурической стадии острой почечной недостаточности (ОПН) и проявлении показаний для ГД эту процедуру следует проводить с антикоагуляцией фракционированными гепаринами. Применение аутокриоплазмы (АКП) в повторных плазмафарезах и в стадии полиурии значительно сокращает затраты на лечение больного.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, острая почечная недостаточность, лечение.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to sum up the personal experiences with treatment of patients with moderate and severe forms of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). **PATIENTS AND METHODS.** In the period from 1973 till 2003 under observation there were 355 patients with the medium severity of the disease and severe forms of HFRS. Before 1979 efferent methods of treatment were used in 48% of the patients (50 from 105). Later the optimization of hemodialysis (HD) regimens allowed this method to be used in 128 out of 180 patients (69.5%). Finally, the estimation was made of the results of treatment of 50 patients by HD only, by plasmapheresis (PF) only (n=50) and in 15 patients with polyorganic failure treated by a combination of HD and PF. **RESULTS.** Lethality in the years from 1973 till 1979 made up 16.1%, from 1980 till 1990 - 6.1%. The further decrease of lethality (since 1989) was associated with using PF. Eventually, a clear algorithm was developed for treatment of patients with severe forms of HFRS. Immediately after admission the patient underwent massive PF (the volume of plasma exfusion not less than 1000 ml). If the patient failed to reestablish diuresis, HD with anticoagulation with fractionated heparins should be started by the indications with continuing PF. **CONCLUSION.** Treatment of patients with moderate and severe forms of HFRS should be started with massive PF. If the patient has an oligo-anuric stage of acute renal failure and indications for HD, the procedure should be accompanied with anticoagulation with fractionated heparins. Using autocryoplasma in repeated plasmaphereses and in the stage of polyuria considerably lessened the cost of treatment.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, acute renal failure, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – тяжелое природно-очаговое заболевание, вызываемое семейством Hanta-вирусов. Как известно, Дальний Восток является одним из эндемичных районов этого заболевания.

В настоящее время лечение больных ГЛПС является симптоматическим и лишь отчасти патогенетическим. Вместе с тем, течение болезни в нашем регионе часто бывает весьма тяжелым, а летальность остается еще значительной. Это побуждает к поиску специфических средств лечения,

которые должны улучшить исходы болезни и снизить летальность.

На разных этапах были достигнуты определенные успехи в лечении легких и среднетяжелых форм ГЛПС, обусловленные ранней госпитализацией в инфекционные стационары в периоды пандемий, применением кортикостероидов, специфического иммуноглобулина, гипериммунной плазмы, рибавирина, в остром периоде ГЛПС дицинона [1,2], раннего гемодиализа с инфузией свежезамороженной плазмы (СЗП). Это позволило снизить летальность с 40% до 10%. Если в 70-е

годы смерть больных тяжелыми формами ГЛПС наступала от острой почечной недостаточности (ОПН), отека легких и головного мозга, эклампсии и сепсиса, то в настоящее время это проблемой не является. При этом возросла роль иммунных, гемокоагуляционных и инфекционно-токсических нарушений.

На фоне виремии и антигенемии образуются цитотоксические иммуноглобулины М и циркулирующие иммунные комплексы, которые, взаимодействуя с системой комплемента, свертывающей калликреин-кининовой системой вызывают реакции повреждения [3], приводящие к усилению апоптоза активированных антиген-реактивных Т-лимфоцитов в рамках патологического иммунного ответа [4], что приводит к усугублению микроциркуляторных нарушений (тромбозы, некрозы, геморрагии), повышению проницаемости капилляров вследствие цитотоксического воздействия [5].

На стадии олигурии происходит снижение антиагрегационного и антикоагулянтного потенциала сосудистого эндотелия и повышение его прокоагулянтной активности [6], с последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), коагуляционного шока и альтеративно-деструктивного панваскулита. Когда же вслед за вышеуказанными иммунными и сосудистыми повреждениями высвобождаются цитокины, белки острой фазы, миоглобин, запускается синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Нередко в дебюте реконвалесценции, в стадию полиурии, развивается тотальный иммунодефицит, гипокомплементемия, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, что предрасполагает к присоединению вторичной инфекции.

Накопленные данные об иммунных сдвигах в патогенезе ГЛПС, позволили нам обосновать новый метод лечения тяжелых форм ГЛПС с мультиорганными нарушениями. Этим методом оказался плазмаферез (ПФ), выполненный в нашей модификации (Патент на изобретение № 95108457 / 014467 от 20.02.98), с обработкой аутоплазмы больного замораживанием, и использованием ее в последующих процедурах. В стадию полиурии ОПН возврат аутокриоплазмы дал возможность скорректировать адекватный иммунный ответ, избежать тотального иммунодефицита и присоединения вторичной инфекции.

В подтверждение вышеизложенному приводим собственные данные опыта лечения больных с данной патологией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 1973-го по 2003 год в клинике нефрологии и гемодиализа наблюдали 355 больных со средне-

тяжелой и тяжелой формами ГЛПС (рисунок). Тяжесть течения больных ГЛПС, поступавших в клинику нефрологии и гемодиализа, была обусловлена, в основном, ОПН. Техническое несовершенство диализной аппаратуры тех лет (АИП -140, мембрана Х-100) и ее количество (4-6 диализных мест) до 1979 г. на начальных этапах, позволило применить этот метод только у 50 пациентов (48%) из 105 больных. В дальнейшем, оптимизация режимов гемодиализа с применением диализного оборудования нового поколения (СГД-8, диализная мембрана купрофан), позволили расширить показания к гемодиализу у этой группы больных и применить его уже у 128 пациентов (69,5%) из 180. Последнее десятилетие ознаменовалось применением лечебного плазмафереза и гемодиализа совместно или только плазмафереза.

С 1984-го по 2002 год были исследованы две группы больных тяжелыми формами ГЛПС с ОПН. Первая группа 50 больных, леченных только гемодиализом (до 1990 г.) и вторая группа 50 больных леченных только плазмаферезом (цели противопоставить эти два элиминационных метода не преследовалось). 15 особенно тяжелых больных ГЛПС с полиорганной недостаточностью (поражением более 3-х органов) и поступивших в отделение через две недели от момента заболевания, с анурией свыше 10 дней, лечили сочетанием ПФ с ГД. Плазмаферез проводили дискретным методом, используя гемакконы 500/300, объемом 25 мл/кг с последующей обработкой аутоплазмы замораживанием. В стадию полиурии использовали аутокриоплазму (АКП) данного больного в повторных процедурах ПФ для плазмозамещения. В криопреципитате оставались фибронектин, фибриноген, криоглобулины, патологические циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и повреждающие антитела – иммуноглобулины М, дефектные тромбоциты, монулеары, фибрин. Проводили 2-3 процедуры плазмафереза, в зависимости от сроков поступления больных в стационар.

При выраженном тромбогеморрагическом синдроме (коагулопатии потребления), профузных кровотечениях с элементами питуитарной недостаточности и гипопроотеинемии (общ. белок ниже 50 г/л, альбумин менее 40%) плазмозамещение осуществлялось на 60% за счет донорской СЗП в первую процедуру ПФ.

Показанием к проведению гемодиализа служило развитие гиперкалиемии, отека легких или отека мозга, на фоне анурии или длительной олигурии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Летальные исходы в период с 1973-го по 1979 год составили 17 человек (16,1%). В следующем

периоде – с 1980-го по 1990 год летальность снизилась до 6,1% (11 больных). Плазмаферез хорошо зарекомендовал себя, и после опубликования первых результатов применения в лечении ГЛПС, этот метод начал использоваться в инфекционных отделениях больниц города и края. Вследствие этого, количество больных со средне-тяжелой и тяжелой формами ГЛПС в ОХГД Краевой клинической больницы №1 резко сократилось (67 человек). Поступившие в этот период больные отличались наибольшей тяжестью по соматическому статусу и наличием длительной анурии, поскольку менее тяжелые формы ГЛПС стали успешно лечиться в вышеуказанных отделениях.

Аутопсийные данные (табл. 1) свидетельствуют, что в первые 7 лет работы доминировали кровоизлияния 15 (17,9% от всех осложнений), из них – в гипофиз 7 и в головной мозг 3, кровоизлияния в надпочечники 5. Тяжелые кровотечения: у 7 (8,3%) – кровотечения в забрюшинное пространство (из них у 3 имели место разрывы почек), у 3 желудочные кровотечения, кровотечения в брюшную полость и у 2 – почечные кровотечения, гемоперикард и острая сердечно-сосудистая недостаточность – 4 случая (4,8%). У 10 (12%) имел место отек легких, у 8 (9,5%) пациентов – бактериальные осложнения (пневмония – 7, апостематозный пиелонефрит – 1).

На втором этапе (с 1980-го по 1990 год) изменилась картина фатальных осложнений: количество кровоизлияний уменьшилось до 11 (13,2% всех аутопсий). Кровоизлияния в гипофиз – в 5 случаях, у 3 кровоизлияния в головной мозг, у 3 – геморрагии в надпочечники. Резко сократились эпизоды развития отека легких – 2 (2,4%), пневмония была выявлена у 3 (3,6%), сердечно-сосудистые осложнения выявлялись вдвое реже – в 2,4% случаев, кровотечения из ЖКТ и в забрюшинное пространство (разрыв почки) встречались однократно (1,2%), почечных кровотечений не было отмечено.

Картина резко поменялась с началом применения плазмафереза в 1989 г, как средства лечения и профилактики на ранних этапах ГЛПС. Значительно уменьшилось количество ослож-

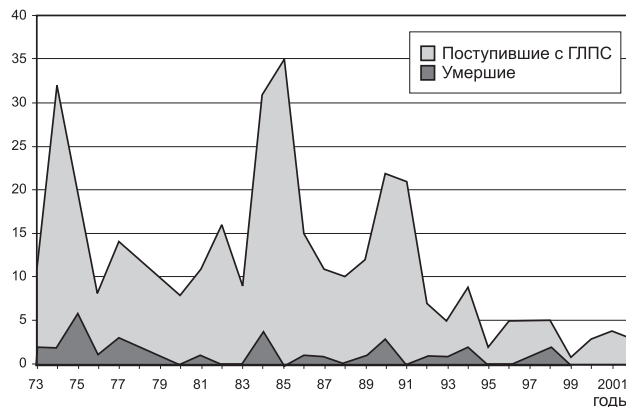


Рисунок. Больные ГЛПС, осложненной ОПН, получавшие лечение в клинике нефрологии с 1973 по 2003 гг.

нений, способных привести к летальному исходу. По-прежнему больше всего выявлено кровоизлияний – 5 (6%), из которых в гипофиз – 3 и надпочечники – 2. Количество сердечно-сосудистых осложнений осталось прежним – 2 (2,4%), а кровотечения из ЖКТ и в забрюшинное пространство стали крайне редкими.

При лечении только гемодиализом наступает быстрое снижение показателей азотистого обмена, нормализуется уровень электролитов (табл. 2). Данные показатели поддерживаются регулярными сеансами ГД. Другие из оцененных показателей достоверно не изменяются в ходе лечения ГД. Миоглобин, иммуноглобулины острой фазы, недиализабельны. Нормализация показателей наступает по восстановлению функции почек.

При этом ведение больного, долго пребывавшего на догоспитальном этапе без лечения, с анурической стадией ОПН длительностью более восьми суток, невозможно без применения гемодиализа. В последнее десятилетие улучшилось

Таблица 1

Тяжелые осложнения ГЛПС и их процентное соотношение к общему числу умерших за все годы (по данным аутопсий)

Осложнения	Период							
	1973-1979		1980-1990		1991-2002		всего	
	число	%	число	%	число	%	число	%
кровоизлияния:								
в гипофиз	7	8.3	5	6	3	3.6	15	17.9
в мозг	3	3.6	3	3.6	0	0	6	7.14
в надпочечники	5	6	3	3.6	2	2.4	10	11.9
кровотечения:								
в забрюш. пространство	7	8.3	2	2.4	1	1.2	10	11.9
в брюшную полость	2	2.4	1	1.2	0	0	3	3.57
ЖКТ-кровотечения	3	3.6	1	1.2	1	1.2	5	5.95
почечные	2	2.4	0	0	0	0	2	2.38
отек легких	10	12	2	2.4	0	0	12	14.3
бактериальные осложнения:								
пневмония	7	8.3	3	3.6	0	0	10	11.9
апостематозный пиелонефрит	1	1.2	0	0	0	0	1	1.19
сердечно-сосудистая патология	4	4.8	2	2.4	2	2.4	8	9.52
ятрогенные осложнения	1	1.2	1	1.2	0	0	2	2.38
ВСЕГО осложненных	52	62	23	27	9	11	84	100
ВСЕГО (летальных исходов)	17		11		7		35	

Таблица 2 **ОБСУЖДЕНИЕ****Лабораторные показатели при разных видах лечения ГЛПС**

Показатели	исходно	лечение ГД	лечение ПФ	ГД+ПФ
тромбоциты (тыс/мкл)	108±11	106±4	201±8	196±3
калий (ммоль/л)	5,3±0,3	3,6±0,2	5,1±0,2	3,5±0,3
мочевина (ммоль/л)	42±3,3	20±2,2	38±2,1	18±2,3
общий белок (г/л)	60±4	59,6±1,3	57,9±2	57±3
миоглобин (мг/л)	403±110	311 ±56	120±21	91±9
фибриноген	8,3 ±3,5	7, 5 ±3,8	3,5 ±2,1	3,2 ±1,8
Титр IgM	1:512-1024	1:512-1024	1 :64-0	1 :64-0
Титр IgG	1:4-1 б тыс	1:4-1 6 тыс	1 :4-8 тыс	1 :4-8 тыс

качество гемодиализа за счет применения низкомолекулярных гепаринов, которые в меньшей степени связываются с эндотелием и плазменными белками, улучшают реологические свойства крови [6], появления биосовместимых мембран и уменьшения внутреннего объема диализаторов. У больных, получавших лечение только плазмаферезом показатели менялись следующим образом: количество тромбоцитов нормализовалось уже на следующие сутки после ПФ, а агрегационная способность их нормализовалась к третьему дню после первого ПФ. Наблюдаемая, как правило, при этом заболевании, гиперфибриногенемия (8-12 г/л) приходила к норме (2-4 г/л) у 35 (70%) больных после первого ПФ, у оставшейся части больных после второго ПФ. Уровень миоглобина полностью нормализовался в 100% после второй процедуры ПФ.

Высокий титр повреждающих антител иммуноглобулинов класса М и в меньшей степени G поддерживают геморрагический синдром, вызывают цитолиз и дальнейшее повреждение эндотелия [6]. Повторный плазмаферез с возвратом аутокриоплазмы больного позволил радикально изменить и улучшить ситуацию в области иммунных нарушений. Так, патологические специфические иммуноглобулины М исчезают из крови уже после первого плазмафереза и нет их в обработанной плазме больного. После первого же ПФ исчезают из крови криоглобулины. Возврат оставшейся части АКП больного в стадию полиурии ОПН позволил нормализовать иммунологическую ситуацию к 9-10-му дню, избежать тотального иммунодефицита, а значит избежать вторичной инфекции (у больных, получающих ПФ и АКП, инфекции не отмечалось ни в раннем периоде, ни за 4-8 лет наблюдений за больными, перенесшими тяжелую форму ГЛПС).

Нормализация показателей азотистого обмена происходила к 10-14-му дню при лечении больных ПФ. При лечении тяжелых форм ГЛПС только гемодиализом срок восстановления функции почек затягивался до 21-30 дней.

Необходимо отметить, что если больной получал ПФ и лечение было начато своевременно, то длительность анурии не превышала трех дней.

Применение ПФ в ранних стадиях заболевания ГЛПС позволяет предотвратить почечную недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, нарушения процессов микроциркуляции и полиорганной недостаточности. Возврат об-

работанной аутоплазмы (АКП) позволяет избежать иммунодефицита, потери неспецифических иммуноглобулинов, гормонов и необходимых биологически активных веществ, удешевить и обезопасить экстракорпоральную процедуру (снижение риска инфекций крови) и присоединения на этом фоне вторичной инфекции.

Данный способ лечения позволяет радикально изменить ситуацию в лечении тяжелых форм ГЛПС с полиорганной недостаточностью в лучшую сторону – уменьшение летальности и повышение эффективности лечения.

Начиная с 1995 года, был разработан четкий алгоритм лечения больных с тяжелыми формами ГЛПС: сразу после поступления больному проводится массивный ПФ (объем эксфузии плазмы не менее 1000 мл). Если у больного не наступает восстановление диуреза, то по показаниям начинают проводить ГД с антикоагуляцией фракционированными гепаринами (фраксипарин), продолжая проведение ПФ. Таким образом, удается компенсировать ОПН и не дать развиваться тяжелым, иммунологически обусловленным осложнениям. По нашим наблюдениям, при таком лечении быстрее всего наступала нормализация уровня мочевины, калия плазмы, миоглобина, фибриногена и иммуноглобулинов. Таким образом, сочетание ПФ и ГД обладает преимуществами обоих методов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение больных средне-тяжелыми и тяжелыми формами ГЛПС необходимо начинать с массивного ПФ – это может предотвратить развитие или прогрессирование ОПН, избежать развития кровотечений и других экстраренальных осложнений.

При наличии у больного олиго-анурической стадии ОПН, при появлении показаний для проведения гемодиализа, данную процедуру следует проводить с использованием низкомолекулярных фракционированных гепаринов. Проведение ПФ в диализном контуре улучшает прогноз течения заболевания.

Применение АКП в повторных плазмаферезах и в полиурию значительно сокращает затраты на лечение больного, ускоряет процесс его выздоровления и уменьшает опасность инфекционных осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Давидович ИМ, Сиротин БЗ, Паршина ТА. Влияние этамзилата натрия на антикоагуляционную и антиагрегационную активность сосудистого эндотелия у больных ГЛПС. *Тер арх* 1999; (6): 49-53
2. Давидович ИМ, Паршина ТА. Состояние тромбоцитарного, сосудистого и эритроцитарного звеньев гемостаза у больных с тяжелой формой ГЛПС при лечении гемодиализом. *Тер арх* 1999; (11): 29-31

3. Стручков ПВ, Константинов НА, Лаврентьев ВВ, Чучалин АГ. Скрининг-тест для оценки свойств иммунных комплексов. *Лаб дело* 1985; (7): 410-412

4. Ивашина ВА, Маркелова ЕВ. Роль цитокинов в иммунопатогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом в регионе циркуляции разных серотипов Хантанвируса. *Цитокины и воспаление* 2004; 3 (1): 39-43

5. Terajima M, Van Epps HL, Li D, Leporati AM et al. Generation of recombinant vaccinia viruses expressing Puumala virus proteins and use in isolating cytotoxic T cells specific for Puumala virus. *Virus Res* 2002; 84(1-2): 67-77

6. Ильин АП, Богоявленский ВФ. *Тромбофилия при гемодиализе у больных хронической почечной недостаточностью и ее фраксипаринопрофилактика*. Казанская государственная медицинская академия, кафедра терапии и семейной медицины, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, пособие для врачей, 2001; 32

Поступила в редакцию 14.12.2004 г.