



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-252-261

УДК [616.98:616.61-002.151]-092-085

EDN: LASKIO

**О.В. Малинин**

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
Ижевск, Россия

ТЕРАПИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

O.V. Malinin

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Treatment of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathophysiologic Rationale and Practical Application

Резюме

Современная терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) преимущественно основывается на мнении экспертов и данных небольших наблюдательных исследований, результаты которых не всегда воспроизводятся в клинической практике. В связи с отсутствием эффективных противовирусных средств лечения ГЛПС продолжается поиск оптимальной патогенетической терапии. Клиническое течение ГЛПС характеризуется последовательным развитием периодов лихорадки, гипотензии, олигурии, полиурии и реконвалесценции. Для каждого из периодов свойственны определенные патофизиологические механизмы, знание которых необходимо для правильной организации лечения больных ГЛПС. В данной работе рассмотрены патогенетическое обоснование и опыт практического применения используемых при ГЛПС методов лечения, таких как противовоспалительная терапия, коррекция водно-электролитных, гемодинамических и гемокоагуляционных нарушений, экстракорпоральная детоксикация и симптоматическая терапия.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хантавирусы, патогенез, терапия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.04.2025 г.

Одобрена рецензентом 27.05.2025 г.

Принята к публикации 04.06.2025 г.

Для цитирования: Малинин О.В. ТЕРАПИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(4): 252-261. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-252-261. EDN: LASKIO

Abstract

Current treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is primarily based on expert opinion and data from small observational studies, the results of which are not always confirmed in clinical practice. Due to the lack of effective antiviral agents for the treatment of HFRS, the search for optimal supportive therapy continues. The clinical course of HFRS is characterized by the sequential development of phases of fever, hypotension, oliguria, polyuria and convalescence; each of these phases is characterized by certain pathophysiological mechanisms, knowledge of which is necessary for the correct management of patients with HFRS. This narrative review provides the pathophysiologic rationale and practical experience of using treatment methods for HFRS, such as anti-inflammatory therapy, correction of fluid, electrolyte, hemodynamic and hemocoagulation disorders, as well as, renal replacement therapy and symptomatic therapy.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus, pathogenesis, treatment

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 24.04.2025

Reviewer approved 27.05.2025

Accepted for publication on 04.06.2025

For citation: Malinin O.V. Treatment of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathophysiologic Rationale and Practical Application. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(4): 252-261. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-252-261. EDN: LASKIO

АД — артериальное давление, ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ОПП — острое повреждение почек, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ХПС — хантавирусный пульмональный синдром, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация крови

Введение

Распространенная на территории Евразии геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), наряду с эндемичным для стран Северной и Южной Америки хантавирусным пульмональным синдромом (ХПС), является клиническим проявлением хантавирусных инфекций человека и характеризуется тяжелым течением с частым развитием угрожающих жизни осложнений.

Ежегодно, в среднем, регистрируются около 23 500 случаев ГЛПС, каждый третий из них в Российской Федерации. Летальность, находящаяся в зависимости от разновидности возбудителя, природного очага и уровня выявляемости легких форм болезни, составляет от 0,1 % при Пуумала-вирусной инфекции в странах северо-запада Европы до 14 % при Доброва/Белград-вирусной инфекции на юго-западе России [1, 2].

ГЛПС — острое, «самоограничивающееся» вирусное заболевание, заканчивающееся при легком течении полным выздоровлением без какого-либо терапевтического вмешательства. В то же время, при тяжелом течении болезни, отмечаемом у 20-25 % госпитализированных пациентов, отсутствие лечения, его несвоевременность, недостаточность или избыточность могут приводить к неблагоприятным исходам.

Возможность специфической профилактики ГЛПС, вызванной циркулирующими на территории России хантавирусами, остаётся ограниченной. Культуральные инактивированные бивалентная и поливалентная вакцины против ГЛПС, разработанные сотрудниками Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова под руководством профессора Е.А. Ткаченко, успешно прошли доклинические исследования и находятся на этапе подготовки к клиническим испытаниям [3].

Современная терапия ГЛПС основывается на мнении экспертов и данных небольших обсервационных исследований, результаты которых не всегда воспроизводятся в клинической практике. Опубликованы данные только четырех рандомизированных клинических исследований, в двух из которых оценивалось применение рибавирина при ГЛПС [4, 5], в одном — применение рибавирина при ХПС [6] и в одном исследовании изучалась эффективность глюкокортикоидов при ХПС [7]. Нередко в лечении предлагаются способы синдромальной терапии, разработанные для бактериального сепсиса и не учитывающие особенности патогенеза ГЛПС. Некоторые из традиционно используемых при ГЛПС средств фармакотерапии, такие как

нестероидные противовоспалительные препараты, могут быть небезопасными [8]. В связи с этим актуальным представляется аналитический обзор терапевтических подходов к ГЛПС в свете новых сведений о патофизиологии данного заболевания и с учетом имеющихся результатов клинических наблюдений.

Патофизиологическое обоснование терапии ГЛПС

Для ГЛПС характерна цикличность течения, при которой каждому из периодов свойственны определенные патофизиологические механизмы и соответствующие им возможности терапевтического воздействия. Наиболее отчетливо периодичность прослеживается при тяжелом течении болезни, при этом в разгаре заболевания основные клинико-патогенетические признаки периодов ГЛПС могут «накладываться» друг на друга (Рисунок 1).

Инкубационный период

При инфицировании достаточной для развития болезни дозой вирусных частиц, попадающих на слизистые оболочки дыхательных путей и/или пищеварительной системы, вслед за контактом хантавирусов с антигенпрезентирующими клетками происходит их контакт с клетками эндотелия сосудов микроциркуляции, поверхностные рецепторы которых являются «мишенью» для хантавирусов. Внедрение вирусов в эндотелиоциты и их репликация с последующим выведением новых вирусных частиц на поверхность эндотелия не сопровождается каким-либо заметным цитопатическим эффектом [9, 10]. Обнаружение хантавирусов внутри или на поверхности клеток других типов (дендритные клетки, макрофаги, эпителиоциты и др.), вероятно отражает фагоцитарную и адгезивную функции этих клеток, но не обязательно свидетельствует о вирусной репликации в них. Общепринятым является предположение о преимущественном инфицировании эндотелия венозного русла микроциркуляции в почках при ГЛПС и в легких при ХПС. Продолжительность инкубационного периода в большинстве случаев составляет 1-2 недели. Сведения об удлинении инкубации до 6 недель могут отражать факт инфицирования после возвращения из природного очага при контакте с контаминированными в нём предметами. Количество инфицированных эндотелиоцитов и уровень вирусемии, по-видимому, достигают максимума в конце инкубационного периода, начиная снижаться с началом синтеза

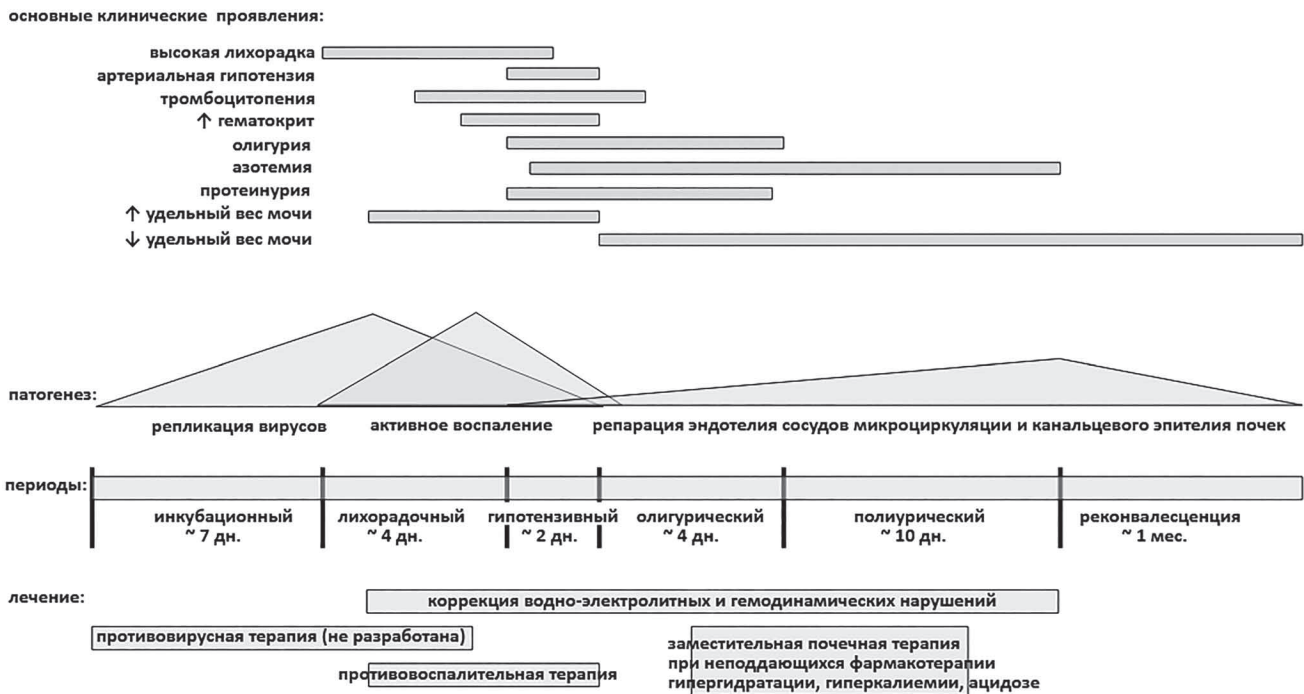


Рисунок 1. Примерная схема клинического течения, патогенеза и терапии ГЛПС

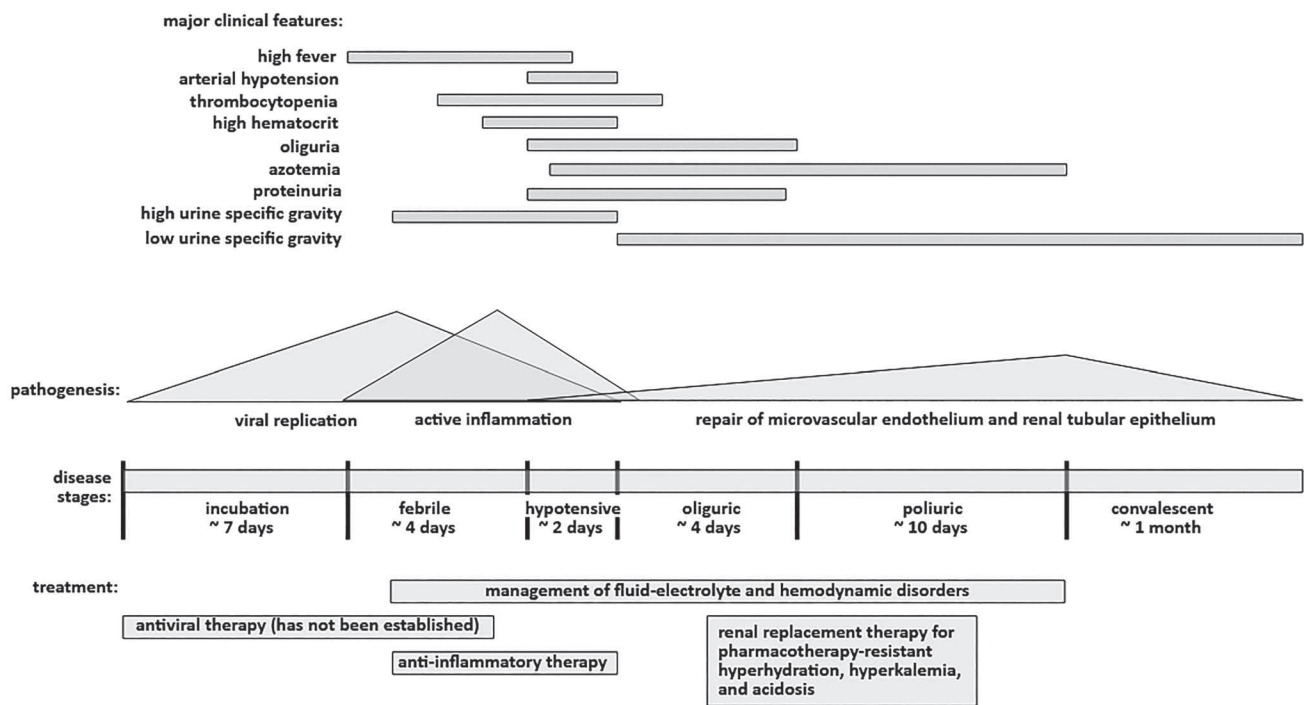


Figure 1. Proposed framework for clinical timeline, pathogenesis and management of HFRS

вируснейтрализующих антител и опосредованного ими воспалительного ответа [9, 10].

Возможность диагностики ГЛПС в инкубационном периоде по обнаружению вирусемии у лиц, подвергшихся риску инфицирования, явилась основанием для поиска средств пост-экспозиционной пассивной иммунизации и противовирусной химиопрофилактики [11, 12]. Однако, вероятность внедрения этих терапевтических подходов в клиническую практику представляется отдаленной.

Лихорадочный период

Острое развитие высокой лихорадки отражает начало воспалительной реакции, направленной на прекращение репликации вирусов. Связывание антителами вирусных частиц, находящихся на поверхности инфицированного эндотелия, является сигналом для активации цитотоксических эффекторных клеток иммунитета (полиморфноядерные лейкоциты, моноциты/макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты) [13, 14]. Атакуя инфицированные эндотелиоциты, клетки-эффекторы

генерируют провоспалительные цитокины и повреждающие факторы (синтезируемые фагоцитами гидролазы и атомарный кислород) [15, 16]. Активность воспаления достигает максимума в конце лихорадочного периода и остается высокой в гипотензивном периоде [17]. Повреждение эндотелия сосудов микроциркуляции, соответствующее активности воспаления, проявляется повышением их проницаемости с плазмопотерей и развитием интерстициального отека (так называемая «капиллярная утечка»), а также вазодилатацией и тромбообразованием, наблюдаемыми преимущественно в венозном отделе микроциркуляторного русла [18, 19]. Клинические проявления воспалительных микроциркуляторных нарушений могут наблюдаться во второй половине лихорадочного периода в виде гиперемии и пастозности кожи лица, шеи и плеч, отека и инъецированности конъюнктив, снижения остроты зрения (в результате отека структур зрительной системы), тошноты, рвоты, диареи (при дисфункции гастроинтестинальной микроциркуляции), боли в пояснице и животе (в результате отека почек), головной боли (при начинающемся отеке головного мозга) и сухого кашля (при начинающемся интерстициальном отеке легких).

Основными направлениями терапии в лихорадочном периоде следует считать применение противовирусных и противовоспалительных препаратов, а также (как при любом лихорадочном заболевании) обеспечение нормального водного баланса.

Гипотензивный период, прослеживаемый при тяжелом течении заболевания, является наиболее опасным для пациентов с ГЛПС. Генерализованная эндотелиальная дисфункция в результате гиперергической воспалительной реакции, приводя к гиповолемии (вследствие плазмопотери при повышенной сосудистой проницаемости и обезвоживания при высокой лихорадке) и вазодилатации с депонированием крови в венозном русле, может провоцировать развитие шока. У отдельных больных ГЛПС, при преимущественном поражении эндотелия легочных капилляров и венул, развитию шока может предшествовать острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Шок и ОРДС являются основными жизнеугрожающими осложнениями ГЛПС, приводящими к летальным исходам [18]. Массивное повреждение эндотелиальной выстилки сосудов микроциркуляции, сопровождающееся тромбообразованием и фибринолизом, при нарушении их равновесия может приводить к манифестации синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) в виде тромботических или геморрагических осложнений. Крайне тяжелое течение ГЛПС может развиваться при тромбгеморрагическом поражении гиповолемии. При более благоприятном течении ГЛПС нарушения микроциркуляции в сроки гипотензивного периода преимущественно происходят в почках и проявляются только развитием преренального (ишемического) острого повреждения почек (ОПП), которое быстро трансформируется в ренальное ОПП в результате острого канальцевого (тубулярного) некроза при затянувшейся ишемии почек.

Интенсивное воспаление обеспечивает прекращение репликации вирусов, что в ряде исследований было продемонстрировано быстрым снижением «вирусной нагрузки» в сроки, соответствующие гипотензивному периоду [5, 20–22]. В свою очередь, снижение антигенной нагрузки сопровождается быстрым угасанием активности воспаления, что проявляется к началу олигурического периода прекращением высокой лихорадки и исчезновением признаков воспалительного поражения сосудов микроциркуляции.

Патогенетически обоснованным в сроки гипотензивного периода является продолжение противовоспалительной и противовирусной терапии, а также обеспечение нормального волемического статуса и, при необходимости, применение вазопрессоров и обеспечение респираторной поддержки. В связи с неустойчивостью равновесия между одновременно происходящими тромбообразованием и фибринолизом [19, 23], опасными следует считать попытки применения антикоагулянтов, антитромбоцитарных препаратов, ингибиторов фибринолиза, препаратов крови и факторов гемокоагуляции. По той же причине, в сроки активного воспаления опасно применение методов экстракорпоральной детоксикации, провоцирующих декомпенсацию имеющегося ДВС-синдрома [24, 25]. Интоксикация при ГЛПС опосредована кратковременно действующими производными воспаления (цитокины и др.) и тканевой ишемии (лактат и др.), следовательно, дезинтоксикационный эффект может быть достигнут противовоспалительной терапией и восстановлением перфузии тканей.

Олигурический период ГЛПС является клинической манифестацией острого канальцевого некроза, развивающегося вследствие перенесенной гипоперфузии почек при воспалительных микроциркуляторных нарушениях в лихорадочном и гипотензивном периодах. Ишемия почек, ведущая к некрозу эпителия канальцев, связана как с общей гиповолемией («капиллярная утечка» и обезвоживание), так и с нарушениями микроциркуляции в почках (тромбирование венул и повышенная проницаемость сосудов с развитием интерстициального отека, препятствующего нормальной гемо- и уродинамике).

Характеристика поражения почек при ГЛПС как интерстициальный или тубулоинтерстициальный нефрит, основанная на результатах исследования биопсийного материала у реконвалесцентов заболевания [26, 27], по нашему мнению, является недостаточно верной. В разгаре ГЛПС гистологическая картина почек не соответствует критериям интерстициального/тубулоинтерстициального нефрита, а характеризуется как острый канальцевый некроз на фоне воспалительных микроциркуляторных нарушений [18, 28].

В олигурическом периоде, при прекратившемся активном воспалении, начинается репарация эндотелия сосудов. С нормализацией сосудистой проницаемости и прекращением тромбообразования в микроциркуляторном русле почек, заболевание переходит в полиурический период. Для ГЛПС характерна кратковременность олигурического периода. Более продолжительная

олигурия возможна у пациентов, перенесших длительно сохранявшийся шок. Кроме того, удлинение периода олигурии может наблюдаться при повторном тромбировании сосудов микроциркуляции почек (провоцируется экстракорпоральными методами лечения и трансфузиями факторов свертывания крови или тромбоцитов) или при несоблюдении водного баланса (при гипергидратации, препятствующей разрешению интерстициального отека почек). Гипергидратация, часто являющаяся ятрогенной, может быть причиной таких жизнеугрожающих осложнений олигурического периода как гидростатический отек легких или головного мозга, а также предрасполагает к спонтанному разрыву ткани почек при их отеке.

Необходимым и в большинстве случаев достаточным лечебным мероприятием в сроки олигурического периода является обеспечение нормального водного баланса, для чего требуется строгий контроль объемов поступления и выделения жидкости. При правильно организованном ведении пациентов, даже в случаях анурии, удастся избежать развития осложнений, требующих проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), которая остаётся небезопасной до восстановления структурной целостности эндотелия и стабилизации гемостаза.

Полиурический период отражает постепенное восстановление клубочковой фильтрации при более медленном восстановлении реабсорбционной способности канальцев [26, 27]. В начале полиурического периода скорость клубочковой фильтрации может составлять всего лишь несколько миллилитров в минуту, и выделяемая моча представляет собой ультрафильтрат плазмы, не подвергшийся реабсорбции в канальцах. В связи с этим, в полиурическом периоде может прогрессировать азотемия, гиперкалиемия, ацидоз и, в крайне редких при ГЛПС случаях, может развиваться уремическая энцефалопатия или перикардит. Характерной для этого периода ГЛПС является артериальная гипертензия (вплоть до развития гипертонического криза с энцефалопатией и судорожным синдромом), как результат перенесенной ишемии почек и сохраняющейся эндотелиальной дисфункции. Часто, вследствие перенесенных нарушений микроциркуляции в системе гастроинтестинального кровотока, у пациентов отмечаются явления пареза кишечника и желудка.

Терапия в полиурическом периоде должна быть направлена на поддержание водно-электролитного баланса. При неэффективности фармакологической коррекции гипергидратации, гиперкалиемии или ацидоза, может потребоваться проведение ЗПТ. Азотемия у больных ГЛПС, даже при 10-кратном и более повышении уровня сывороточного креатинина, обычно не сопровождается уремической интоксикацией и благополучно разрешается без остаточных явлений.

Период реконвалесценции, начинающийся с прекращением полиурии, продолжается от одного до нескольких месяцев, в течение которых происходит полное выздоровление практически у всех пациентов,

перенесших ГЛПС. Отмечающиеся в сроки реконвалесценции астения и лабораторные признаки дисфункции почек не требуют проведения какой-либо фармакотерапии.

Организация лечения больных ГЛПС

Предварительный диагноз ГЛПС должен предполагаться у пациентов с необъяснимыми другими причинами высокой лихорадкой, при указании на посещение природного очага в сроки инкубационного периода. Клинический диагноз ГЛПС устанавливается при определении типичного течения с характерными для каждого из периодов симптомами. Окончательный диагноз ГЛПС определяется по обнаружению в крови антихантавирусных IgM и по возрастанию титра антихантавирусных IgG в динамике заболевания.

При диагностике ГЛПС необходимо исключить вероятность клинически похожих заболеваний, для которых требуется проведение специфической диагностики и терапии (генерализованные бактериальные инфекции, тропическая малярия, системные васкулиты и др.).

Госпитализация больных ГЛПС, осуществляемая в большинстве случаев на 3-4-й день болезни, предпочтительна в стационар, оснащенный средствами для проведения ЗПТ. При тяжелом течении заболевания, перед госпитализацией должны быть приняты меры, предупреждающие ухудшение состояния пациента в ходе транспортировки. В связи с риском быстрого развития осложнений (шок, ОРДС, ОПП с отеком легких или головного мозга, клиническая манифестация ДВС-синдрома и др.) и необходимостью постоянного медицинского наблюдения, лечение больных с тяжелым течением ГЛПС требуется проводить в отделении интенсивной терапии под руководством специалиста, имеющего опыт работы с этим заболеванием [29].

Выписка пациентов из стационара (для продолжения наблюдения в амбулаторных условиях) возможна в сроки полиурического периода при удовлетворительном самочувствии и стойкой тенденции к нормализации функционального состояния почек и других систем организма.

Противовирусная (этиотропная) терапия

В настоящее время этиотропная терапия хантавирусных инфекций не разработана [1]. Эффективность рибавирина, предложенного для лечения ГЛПС почти 40 лет назад на основании полученных *in vitro* данных, остается неопределенной. Положительный эффект препарата, отмеченный при ГЛПС в одном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) [4], не был подтвержден результатами другого РКИ [5]. Кроме того, отсутствие клинического эффекта рибавирина было продемонстрировано в РКИ, проведенном при ХПС [6]. В современных схемах терапии ГЛПС рибавирин, если и предлагается, то только как не являющийся обязательным в лечении препарат [30].

В исследованиях, проведенных на клеточных культурах и лабораторных животных, была показана способность ряда препаратов к подавлению репликации хантавирусов [31, 32]. Однако, ни один из них не был предложен для применения в клинической практике.

Следует отметить, что возможность клинического применения противовирусной терапии при ГЛПС ограничена кратковременностью активной вирусной репликации. С появлением симптомов заболевания уровень вирусной нагрузки быстро снижается и к моменту госпитализации пациента репликация вирусов может быть уже прекращена иммунным ответом на инфекцию.

В связи с характерным для ГЛПС гиперергическим характером иммунной реакции вызывает сомнение перспективность применения средств пассивной иммунизации, как в виде донорского иммуноглобулина, так и в форме моноклональных противовирусных антител. Низкие титры антител, отмечаемые у пациентов в первые дни болезни, скорее всего свидетельствуют об активном связывании иммуноглобулинов на поверхности вирионов, чем о дефиците антителообразования.

Применение в лечении ГЛПС интерферонов и индукторов интерфероногенеза, усиливающих воспалительную реакцию, может быть небезопасным.

Противовоспалительная терапия

Наиболее оптимальным выбором противовоспалительной терапии ГЛПС в настоящее время являются глюкокортикоиды [30]. Основным эффектом действия этих препаратов следует считать подавление активности полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов/макрофагов, что проявляется снижением синтеза и секреции медиаторов воспаления, вызывающих повышение сосудистой проницаемости («капиллярную утечку»), вазодилатацию, нарушение структурной целостности эндотелия и связанное с деструкцией эндотелия тромбообразование в системе микроциркуляции.

Применение глюкокортикоидов в лечении ГЛПС было предложено 70 лет назад [33], однако, до настоящего времени остаются неопределенными конкретные показания, дозы и продолжительность глюкокортикоидной терапии.

В согласованном заключении экспертов Китайской Медицинской Ассоциации [30], располагающих наиболее богатым опытом ведения больных ГЛПС, рекомендуется применение глюкокортикоидов в лихорадочном периоде заболевания у пациентов с выраженными симптомами «экссудации» (гиперемия/отек лица и конъюнктив, признаки выпота в серозные полости, гемоконцентрация, протеинурия и др.) и/или при развитии шока в гипотензивном периоде. Китайскими специалистами предлагается кратковременное внутривенное применение глюкокортикоидов (не более 7 дней, обычно от 3 до 5 дней) по одной из схем: гидрокортизон по 100 мг 1-2 раза в день или дексаметазон по 5-10 мг 1-2 раза в день или метилпреднизолон по 20-40 мг 1-2 раза в день.

По нашему мнению, показания к применению глюкокортикоидов при ГЛПС совпадают с показаниями к ин-

фузионной терапии в лихорадочном и гипотензивном периодах, при этом введение первой дозы глюкокортикоидного препарата должно предшествовать началу инфузии, с целью снижения сосудистой проницаемости. Дозу глюкокортикоидов и кратность их введения следует определять индивидуально, по противовоспалительному эффекту в виде прекращения высокой лихорадки и предупреждения её рецидивов. С началом олигурического периода противовоспалительная терапия не требуется и глюкокортикоиды должны быть отменены.

Сохраняющийся при применении глюкокортикоидов риск летальных исходов, определенный в РКИ у 60 больных ХПС (30 из которых получали метилпреднизолон и 30 — плацебо) [7], нередко служит основанием для категоричного заявления о неэффективности глюкокортикоидной терапии при хантавирусных инфекциях. Однако, при этом не учитывается, что оценивавшаяся в данном исследовании «пульс-терапия» метилпреднизолоном (16 мг/кг/день в течение 3 дней) проводилась в сроки кардиопульмональной фазы ХПС, т.е. после уже совершившегося гиперергического воспалительного ответа. Кроме того, авторы исследования сами указывают на недостаточную «статистическую силу» этого РКИ для оценки различия показателей летальности в сравниваемых группах (8 летальных исходов в группе получавших метилпреднизолон и 12 — в группе плацебо).

Возможности применения других методов противовоспалительной терапии при ГЛПС ограничены. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов, нарушающих компенсаторный механизм обеспечения ренального кровотока, приводит к более значительному повреждению почек у больных ГЛПС [8, 30]. В отдельных работах рассматривалась эффективность целенаправленного воздействия на отдельные медиаторы воспаления. В частности, сообщалось об успешном применении икатибанта (селективного антагониста брадикининовых рецепторов 2 типа) в лечении двух пациентов с крайне тяжелым течением ГЛПС [34, 35], однако последующие единичные наблюдения не подтвердили безусловную эффективность этого дорогостоящего препарата и для решения о целесообразности его внедрения в клиническую практику требуется проведение клинических исследований [36]. Применение противовоспалительных препаратов длительного действия (антицитокиновые и др. моноклональные антитела) или с отсроченным началом действия (ингибиторы янус-киназ, производные аминоксинолина) следует считать нерациональным при кратковременной активации воспаления у больных ГЛПС.

Коррекция водно-электролитных, гемодинамических и гемокоагуляционных нарушений

Обеспечение нормального водного баланса является необходимым компонентом терапии ГЛПС. Мероприятия по нормализации водного статуса должны проводиться в два этапа: восполнение дефицита воды в первые 3-6 часов от начала терапии и последующая поддержка равновесия поступления-выделения воды [30].

Госпитализации больных ГЛПС обычно предшествуют 2-4 дня высокой лихорадки с ежедневной потерей воды в объёме около 1 % от веса тела пациента. Самостоятельному восполнению потерь воды препятствуют отсутствие выраженной жажды (в связи с типичным для ранних сроков ГЛПС изо- или гипотоническим характером дегидратации) и часто присоединяющиеся тошнота и рвота. При этом обезвоживание сочетается с гиповолемией в результате «капиллярной утечки» и вазодилатации, внешние проявления которых (напр., пастозность и гиперемия лица) могут создавать ложное впечатление об отсутствии дефицита воды.

Инфузионная терапия должна проводиться изотоническими полиионными растворами или 0,9 % раствором хлорида натрия. Объём и скорость начальной инфузии определяются индивидуально в зависимости от предполагаемого дефицита воды и с учетом состояния гемодинамики. При проведении начальной инфузии требуется постоянное медицинское наблюдение.

Для пациентов без артериальной гипотензии примерная скорость инфузии в первые 1-2 часа терапии составляет 500 мл/час (около 8 мл/кг веса пациента/час), с продолжением введения изотонического кристаллоидного раствора со скоростью 250 мл/час в следующие 2-4 часа. Объём начальной инфузионной терапии, обычно составляющий 1500-2000 мл, можно считать достаточным при существенном улучшении самочувствия пациента и его способности к самостоятельному приёму жидкости.

У пациентов с систолическим АД ниже 90 мм рт. ст. или средним АД ниже 65 мм рт. ст. инфузионная терапия должна начинаться на догоспитальном этапе (с одновременным применением глюкокортикоидов). При этом объём инфузии в течение первого часа терапии должен составлять не менее 1000 мл (около 15 мл/кг веса пациента). В случае достижения целевых показателей гемодинамики (систолическое АД выше 90 мм рт. ст. и среднее АД выше 65 мм рт. ст.) инфузия продолжается со скоростью 500 мл/час в следующие 2 часа, а затем со скоростью 250 мл/час в течение 4 часов и может быть остановлена через 6 часов от стабилизации АД. Общий объём начальной инфузии при этом составляет около 3 литров.

При гипотензии, сохраняющейся в течение первого часа терапии, скорость инфузии должна быть увеличена и при отсутствии эффекта после введения изотонического раствора в дозе около 30 мл/кг веса пациента, лечение должно быть дополнено применением вазопрессорных препаратов и раствора альбумина. Следует отметить, что степень обезвоживания при ГЛПС редко превышает 5 % от веса тела пациента и для восполнения дефицита воды требуется инфузия в объёме не более 50 мл/кг, после чего инфузионная терапия должна проводиться в строгом соответствии с текущими потерями воды. Ошибочным при ГЛПС является продолжение объёмной инфузии с целью восстановления центрального венозного давления, снижение которого связано не столько с гиповолемией, сколько с воспалительной вазодилатацией венозного отдела микроциркуляции.

Скорость инфузии должна быть замедлена при клинических признаках начинающегося воспалительного

отека легких (непродуктивный кашель, одышка). В случае развития ОРДС, наряду с его стандартной терапией (респираторная поддержка в «протективных» режимах и дексаметазон), должно быть продолжено медленное, на протяжении 12-18 часов, восполнение минимально предполагаемого дефицита воды. При прогрессирующем ОРДС и невозможности обеспечения достаточного газообмена должно быть рассмотрено применение вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [1]. Вено-венозный вариант ЭКМО, рекомендуемый для лечения ОРДС при сепсисе [37], может быть небезопасен для лечения ОРДС при ГЛПС в связи с характерной для этого заболевания предрасположенностью к тромбированию микроциркуляторного русла легких. При ошибках, допущенных в проведении инфузионной терапии (чрезмерный объём и/или скорость) у пациентов с ОРДС при ГЛПС, может возникнуть потребность в «продленной» ЗПТ с целью удаления избыточно введенной воды [38, 39]. Принимая решение о проведении ЗПТ в гипотензивном периоде ГЛПС, при сохраняющейся активности воспаления и нестабильном гемостазе, следует тщательно оценить соотношение «риск-польза» этой процедуры.

Вазопрессоры, в соответствии с имеющимися рекомендациями по лечению ГЛПС, применяются только при неэффективности инфузионной терапии (определяемой как «гипотензия, сохраняющаяся у взрослого пациента после инфузии 3000 мл за 2-3 часа») или при повторном развитии гипотензии после первоначально успешной инфузионной терапии [30]. Доза вазопрессоров, предпочтительным из которых является норадреналин, должна обеспечивать среднее АД в пределах от 65 до 75 мм рт. ст. Более высокие дозы усугубляют нарушения микроциркуляции крови в тканях. При ГЛПС ошибочной является оценка эффекта вазопрессоров по восстановлению диуреза, отсутствие которого лишь отчасти связано с низким АД. Также ошибочным при ГЛПС является мнение о целесообразности начала применения вазопрессоров одновременно с началом инфузионной терапии, основанное на опыте лечения бактериального сепсиса [37], при котором сепсис-индуцированная гипотензия имеет преимущественно «дистрибутивный» механизм, развиваясь при хирургических или внутрибольничных инфекциях у пациентов с уже устраненной (если она и была) гиповолемией. В случае неэффективности вазопрессорных препаратов следует оценить вероятность кровоизлияния в гипофиз с острой гипофизарно-надпочечниковой недостаточностью и необходимостью заместительной терапии гидрокортизоном [40], а также рассмотреть возможность гемодинамической поддержки проведением вено-артериальной ЭКМО [1].

После начального восполнения волемического статуса, в большинстве случаев требуется только продолжение противовоспалительной терапии и обеспечение нормального водного баланса.

Несоблюдение водного баланса (с суточным поступлением жидкости, превышающим потери более, чем на 750 мл), особенно опасное в олигурическом периоде, может спровоцировать развитие гидростатического

отека легких и/или головного мозга. Избыток воды сопровождается гипонатриемией («гипонатриемия разведения»), что может привести к ошибочному применению натрийсодержащих препаратов и к ятрогенному прогрессированию гипергидратации.

При клинических признаках гипергидратации у больных ГЛПС в олигурическом периоде возможно применение петлевых диуретиков. В соответствии с рекомендациями экспертов Китайской Медицинской Ассоциации при ГЛПС препаратом выбора является фуросемид в начальной дозе 20-40 мг внутривенно, с увеличением дозы (при отсутствии эффекта в течение 2-4 часов) до 100-200 мг, вводимых 2-4 раза в день, с максимально допустимой суточной дозой 800 мг [30]. При отсутствии эффекта диуретиков, гипергидратация с явлениями отека легких и/или головного мозга является показанием для проведения ЗПТ. Следует отметить, что олиго(ан)урия без клинических признаков гипергидратации не должна оцениваться как показание к применению диуретиков.

Вторым по частоте встречаемости (после гипергидратации) показанием к проведению ЗПТ при ГЛПС является неподдающаяся фармакологической коррекции гиперкалиемия, развитие которой обычно наблюдается в полиурическом периоде заболевания. Фармакотерапия «бессимптомной» гиперкалиемии требуется при уровне сывороточной концентрации калия выше 6,5 ммоль/л, а в случае её нейромышечных или электрокардиографических проявлений — при уровне выше 5,5 ммоль/л. Коррекция гиперкалиемии у больных ГЛПС обычно достигается инфузией инсулиноглюкозной смеси. Дополнительно, при ЭКГ-нарушениях, требуется внутривенное введение хлорида или глюконата кальция. При недостаточном эффекте возможно применение фуросемида, калий-связывающих катионообменных смол (калмейт и др.), бета-2-адреномиметиков (сальбутамол и др.). В случае сочетания гиперкалиемии с метаболическим ацидозом внутривенно применяется гидрокарбонат (бикарбонат) натрия в дозе 50-100 ммоль в виде инфузии 50-100 мл 4 % раствора.

Метаболический ацидоз развивается у больных ГЛПС преимущественно в результате накопления лактата при воспалительных нарушениях в системе микроциркуляции крови. Компенсация ацидоза обычно достигается восстановлением перфузии тканей при противовоспалительной и инфузионной терапии. Попытки коррекции лактатацидоза проведением ЗПТ в сроки активного воспаления (в периодах лихорадки, гипотензии и в первые дни олигурии) могут сопровождаться дополнительным тромбированием сосудов микроциркуляторного русла и быть безуспешными и небезопасными. В редких для ГЛПС случаях затянувшейся олигурии ацидоз может прогрессировать вследствие нарушения экскреторной функции почек и, при неэффективности его фармакологической коррекции, являться показанием для ЗПТ.

Уремическая интоксикация, требующая проведения ЗПТ, является крайне редким проявлением ОПП при ГЛПС. Обычно, уремическая энцефалопатия и/или перикардит ошибочно диагностируются у больных ГЛПС

с гипергидратацией (отек мозга, транссудация в серозные полости) или с энцефалопатией при артериальной гипертензии.

Анурия и гиперазотемия у больных ГЛПС имеют обратимый характер и, по нашему мнению, без прогрессирующих гипергидратации, гиперкалиемии и ацидоза не должны рассматриваться как безусловные показания к ЗПТ.

Артериальная гипертензия (с возможным развитием гипертонической энцефалопатии и судорожного синдрома) является характерной для полиурического периода ГЛПС. В большинстве случаев достаточно эффективен кратковременный курс терапии комбинацией ингибитора ангиотензин-превращающего фермента с блокатором кальциевых каналов. При развитии гипертонического криза требуется неотложная терапия вазодилататором (нитропруссид натрия или нитроглицерин) или альфа-адреноблокатором (урапидил), которая должна проводиться под постоянным медицинским наблюдением.

Синусовая брадикардия, предрасположенность к которой отмечается во все периоды ГЛПС, обычно протекает доброкачественно, но требует проведения кардиомониторинга и готовности к применению атропина или электрокардиостимуляции при гемодинамической нестабильности [41].

Коррекция нарушений гемостаза при ГЛПС необходима только в случаях активного кровотечения. Более 97 % случаев ГЛПС на территории России вызваны Пуумала-вирусной инфекцией [42], протекающей без явных клинических признаков геморрагического синдрома. При Пуумала-вирусной инфекции манифестация ДВС-синдрома в виде тромботических или геморрагических проявлений обычно происходит после воздействия факторов, провоцирующих нарушение баланса между процессами тромбообразования и фибринолиза, таких как трансфузии тромбоцитарной массы и свежезамороженной плазмы (с целью коррекции лабораторных показателей), применение ингибиторов фибринолиза и проведение ЗПТ [18]. Следует отметить, что тромбоцитопения при ГЛПС (часто рассматриваемая как показание для трансфузии тромбоцитарной массы) вероятно отражает не истинный дефицит тромбоцитов, а их обратимую агрегацию и депонирование в микроциркуляторном русле, о чём может свидетельствовать быстрое и значительное увеличение количества тромбоцитов в олигурическом периоде, когда после прекращения активного воспаления уровень тромбоцитов в крови за 2-3 дня возрастает от 20-40 тыс./мкл до 200-400 тыс./мкл и более.

Так же, по нашему мнению, небезопасным при ГЛПС следует считать проведение профилактической антикоагулянтной терапии. Характерная для этого заболевания активация тромбообразования в микроциркуляторном русле является следствием воспаления (т.н. «иммунотромбоз») [19] и можно ожидать, что правильно организованная противовоспалительная терапия глюкокортикоидами должна быть достаточной для профилактики тромботических нарушений при ГЛПС.

Дополнительная симптоматическая терапия

При болевом синдроме, обычно связанном с комбинацией воспалительного и гидростатического отека почек, после исключения вероятности неотложных состояний (разрыв почки, тромбоз почечных вен или артерий, обструкция мочевыводящих путей, мезентериальный тромбоз, панкреатит, острый коронарный синдром и др.) в ряде случаев может потребоваться применение опиоидных анальгетиков.

Гастроинтестинальная дисфункция, развивающаяся при ГЛПС в результате воспалительных нарушений микроциркуляции, может быть причиной повышенного интраабдоминального давления, ведущего к усугублению мочевыделения и препятствующего нормальному дыханию. В таких случаях для тяжелобольных пациентов требуется зондовая декомпрессия кишечника и желудка, а при менее тяжелом течении заболевания — очистительная клизма.

Нарушения гастроинтестинального кровотока могут прогрессировать при терапии вазопрессорами и приводить к эрозивно-геморрагическому повреждению слизистой оболочки желудка и кишечника [43, 44]. В связи с этим, при необходимости применения вазопрессорных препаратов лечение больных ГЛПС должно быть дополнено назначением одного из антацидных средств (ингибиторы протонной помпы и др.).

Тошнота, рвота и икота, часто беспокоящие больных ГЛПС, могут быть следствием как гастропатии, так и метаболических нарушений. При длительном сохранении этих симптомов в лечении могут быть использованы блокаторы центральных дофаминовых и серотониновых рецепторов (метоклопрамид, домперидон, ондансетрон).

К прочим, часто рекомендуемым при ГЛПС средствам фармакотерапии, относятся витамины, ангио(кардио)цитопротекторы и антиагреганты, однако, целесообразность их применения окончательно не определена.

Заключение

Инфекционный и патологический процессы при ГЛПС имеют обратимый характер, и правильно организованная «поддерживающая» терапия может считаться достаточной для обеспечения выздоровления пациентов. Особенности патогенеза ГЛПС («самоограничивающееся» течение инфекции и генерализованное иммуноопосредованное поражение эндотелия сосудов микроциркуляции), отличающие это заболевание от бактериального сепсиса, должны учитываться при синдромальной терапии таких проявлений тяжелого течения ГЛПС, как шок, ОРДС, ДВС-синдром и ОПП. Сохраняющаяся неопределенность в рекомендациях по лечению ГЛПС, прослеживаемая при обзоре медицинской литературы, связана с недостаточной доказательной базой и неудовлетворительной воспроизводимостью многих исследовательских работ. Определению оптимальных подходов к терапии этого заболевания могло бы способствовать проведение многоцентровых клинических исследований.

Список литературы / References:

1. Vial P.A, Ferrés M., Vial C. et al. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(9):e371-e382. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00128-7
2. Арбузова Т.В., Гладких А.С., Токарев Н.К. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: эпидемическая ситуация на территории Российской Федерации. *Инфекционные болезни*. 2024;22(3):66-75. doi: 10.20953/1729-9225-2024-3-66-75
3. Arbuzova T.V., Gladikh A.S., Tokarevich N.K. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome: epidemic situation in the Russian Federation. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2024;22(3):66-75. doi: 10.20953/1729-9225-2024-3-66-75 [In Russian].
4. Dzagurova T.K., Siniugina A.A., Ishmukhametov A.A. et al. Pre-Clinical Studies of Inactivated Polyvalent HFRS Vaccine. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:545372. doi: 10.3389/fcimb.2020.545372.
5. Huggins J.W., Hsiang C.M., Cosgriff T.M. et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*. 1991;164(6):1119-1127. doi: 10.1093/infdis/164.6.1119
6. Malinin O.V., Platonov A.E. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(7):514-520. doi: 10.1080/23744235.2017.1293841
7. Mertz G.J., Miedzinski L., Goade D. et al. Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1307-1313. doi: 10.1086/425007
8. Vial P.A., Valdivieso F., Ferrés M. et al. High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: a double-blind, randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57(7):943-951. doi: 10.1093/cid/cit394
9. Wagner R., Leicht-Biener U., Mucsi I. et al. Ibuprofen or diclofenac is associated with more severe acute kidney injury in nephropathia epidemica. *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(1):65-69. doi: 10.3109/00365599.2011.625041
10. Noack D., Goeijenbier M., Reusken C.B.E.M. et al. Orthohantavirus Pathogenesis and Cell Tropism. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:399. doi: 10.3389/fcimb.2020.00399
11. Sehgal A., Mehta S., Sahay K. et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Asia: History, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Viruses*. 2023;15(2):561. doi: 10.3390/v15020561
12. Mittler E., Wec A.Z., Tynell J. et al. Human antibody recognizing a quaternary epitope in the Puumala virus glycoprotein provides broad protection against orthohantaviruses. *Sci Transl Med*. 2022;14(636):eabl5399. doi: 10.1126/scitranslmed.abl5399
13. Safronetz D., Falzarano D., Scott D.P. et al. Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):4673-4680. doi: 10.1128/AAC.00886-13
14. Klingström J., Smed-Sörensen A., Maleki K.T. et al. Innate and adaptive immune responses against human Puumala virus infection: immunopathogenesis and suggestions for novel treatment strategies for severe hantavirus-associated syndromes. *J Intern Med*. 2019;285(5):510-523. doi: 10.1111/joim.12876
15. Yao L., Wang X., Wang Z. et al. Comprehensive Analysis Exploring the Vital Role of the Systemic Immune-Inflammatory Index Upon Admission in Severe Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Int J Gen Med*. 2024;17:4857-4866. doi: 10.2147/IJGM.S480204
16. Малинина Г.А., Рябов В.И., Малинин О.В. Функциональная активность нейтрофильных лейкоцитов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1994;71(1):100-103.
17. Malinina G.A., Riabov V.I., Malinin O.V. The functional activity of neutrophilic granulocytes in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1994;71(1):100-103. [In Russian].

16. Schönrich G., Krüger D.H., Raftery M.J. Hantavirus-induced disruption of the endothelial barrier: neutrophils are on the payroll. *Front Microbiol.* 2015;6:222. doi: 10.3389/fmicb.2015.00222
17. Outinen T.K., Mäkelä S., Pörsti I. et al. Severity Biomarkers in Puumala Hantavirus Infection. *Viruses.* 2021;14(1):45. doi: 10.3390/v14010045
18. Malinin O.V., Kiryanov N.A.. Fatal cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in Udmurtia, Russia, 2010 to 2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41(7):1059-1064. doi: 10.1007/s10096-022-04463-y
19. Koskela S., Mäkelä S., Strandin T. et al. Coagulopathy in Acute Puumala Hantavirus Infection. *Viruses.* 2021;13(8):1553. doi: 10.3390/v13081553
20. Evander M., Eriksson I., Pettersson L. et al. Puumala hantavirus viremia diagnosed by real-time reverse transcriptase PCR using samples from patients with hemorrhagic fever and renal syndrome. *J Clin Microbiol.* 2007;45(8):2491-2497. doi: 10.1128/JCM.01902-06
21. Pettersson L., Thunberg T., Rocklöv J. et al. Viral load and humoral immune response in association with disease severity in Puumala hantavirus-infected patients--implications for treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Mar;20(3):235-241. doi: 10.1111/1469-0691.12259
22. Yi J., Xu Z., Zhuang R. et al. Hantaan virus RNA load in patients having hemorrhagic fever with renal syndrome: correlation with disease severity. *J Infect Dis.* 2013 May 1;207(9):1457-1461. doi: 10.1093/infdis/jis475
23. Chen W.J., Du H., Hu H.F. et al. Levels of peripheral blood routine, biochemical and coagulation parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome and their relationship with prognosis: an observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):75. doi: 10.1186/s12879-023-08777-w
24. Shiri P., Rezaeian S., Abdi A. et al. Prevalence of thrombosis in patients undergoing dialysis treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Nurs.* 2024;42(4):251-263. doi: 10.1016/j.jvn.2024.08.003
25. Engelen M.M., Verhamme P., Vanassche T. Clotting of the Extracorporeal Circuit in Hemodialysis: Beyond Contact-Activated Coagulation. *Semin Nephrol.* 2023;43(6):151473. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151473
26. Mustonen J., Outinen T., Laine O. et al. Kidney disease in Puumala hantavirus infection. *Infect Dis (Lond).* 2017;49(5):321-332. doi: 10.1080/23744235.2016.1274421
27. Koehler F.C., Di Cristanziano V., Späth M.R. et al. The kidney in hantavirus infection-epidemiology, virology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Clin Kidney J.* 2022;15(7):1231-1252. doi: 10.1093/cjk/sfac008
28. Gnemmi V., Verine J., Vrigneaud L. et al. Microvascular inflammation and acute tubular necrosis are major histologic features of hantavirus nephropathy. *Hum Pathol.* 2015;46(6):827-835. doi: 10.1016/j.humpath.2015.02.002
29. Малинин О.В., Дьяченко И.И., Михайлов С.В. и др. Профилактика, диагностика и терапия осложнений при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса «Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика». Москва, 2020; 140. Malinin O.V., Dyachenko I.I., Mihaylov S.V. et al. Complications of hemorrhagic fever with renal syndrome: prevention, diagnostics and therapy. In the book: Infectious diseases in the modern world: epidemiology, diagnostics, treatment and prevention. Collection of works of the XII Annual National Internet Congress on Infectious Diseases. Moscow, 2020; 140. [In Russian].
30. Jiang H., Huang C., Bai X. et al. Expert consensus on the prevention and treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Infect Dis Immun* 2022;2(4):224-232. doi: 10.1097/ID9.0000000000000054
31. Brocato R.L., Hooper J.W. Progress on the Prevention and Treatment of Hantavirus Disease. *Viruses.* 2019;11(7):610. doi: 10.3390/v11070610
32. Afzal S., Ali L., Batool A. et al. Hantavirus: an overview and advancements in therapeutic approaches for infection. *Front Microbiol.* 2023;14:1233433. doi: 10.3389/fmicb.2023.1233433
33. Sayer W.J., Entwistle G., Uyeno B. et al. Cortisone therapy of early epidemic hemorrhagic fever: a preliminary report. *Ann Intern Med.* 1955;42(4):839-851. doi: 10.7326/0003-4819-42-4-839
34. Anttonen J., Leppänen I., Tenhunen J. et al. A severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(6):494-496. doi: 10.3109/00365548.2012.755268
35. Vaheri A., Strandin T., Jääskeläinen A.J. et al. Pathophysiology of a severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. *Antiviral Res.* 2014;111:23-25. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.08.007
36. Mustonen J., Anttonen J., Vaheri A. Icatibant in viral infections. *Infect Dis (Lond).* 2023;55(6):444-445. doi: 10.1080/23744235.2023.2200563
37. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Сепсис (у взрослых): Клинические рекомендации. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/898_1 (дата обращения 25.04.2025). Ministry of Health of the Russian Federation. Sepsis (in adults): Clinical guidelines. 2024. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/898_1. (date of the application: 25.04.2025). [In Russian].
38. Seitsonen E., Hynninen M., Kolho E. et al. Corticosteroids combined with continuous veno-venous hemodiafiltration for treatment of hantavirus pulmonary syndrome caused by Puumala virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(4):261-266. doi: 10.1007/s10096-006-0117-z
39. López R., Pérez-Araos R., Salazar Á. et al. Targeted high volume hemofiltration could avoid extracorporeal membrane oxygenation in some patients with severe Hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Med Virol.* 2021;93(8):4738-4747. doi: 10.1002/jmv.26930
40. Chen H., Li Y., Zhang P. et al. A case report of empty Sella syndrome secondary to Hantaan virus infection and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(14):e19734. doi: 10.1097/MD.00000000000019734
41. Pastissier A., Humbert S., Naudion P. et al. Severe Sinus Bradycardia in Puumala virus infection. *Int J Infect Dis.* 2019;79:75-76. doi: 10.1016/j.ijid.2018.11.019
42. Tkachenko E., Balkina A., Trankvilevsky D. et al. The Specificity of Epizootic and Epidemiological Processes in Natural Foci of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Tick-Borne Encephalitis in Russia, as the Basis for the Prospects of Creating a Combined Vaccine for the Prevention of These Infections. *Viruses.* 2024;16(8):1292. doi: 10.3390/v16081292
43. Piton G., Cyprian B., Regnard J. et al. Catecholamine use is associated with enterocyte damage in critically ill patients. *Shock.* 2015;43(5):437-442. doi: 10.1097/SHK.0000000000000327
44. Habes Q.L.M., van Ede L., Gerretsen J. et al. Norepinephrine Contributes to Enterocyte Damage in Septic Shock Patients: A Prospective Cohort Study. *Shock.* 2018;49(2):137-143. doi: 10.1097/SHK.0000000000000955

Информация об авторах

Малинин Олег Витальевич  — к.м.н., заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск, e-mail: igma.030@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3025-0866>

Information about the authors

Oleg V. Malinin  — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, e-mail: igma.030@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3025-0866>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author