

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

**Ostre uszkodzenie nerek w przebiegu infekcji
Hantavirusem – analiza zachorowań z rejonu
województwa podkarpackiego**

Praca doktorska

Lek. med. Waław Bentkowski

Promotor: Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Nefrologii, Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik jednostki: Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

Kraków 2015

**Składam serdeczne podziękowania Panu Profesorowi
dr. hab. med. Władysławowi Sułowiczowi
za wszechstronną pomoc, wsparcie merytoryczne
i wielką życzliwość podczas realizacji pracy.**

Pracę tę dedykuję mojej żonie Zofii

SPIS TREŚCI:

1. Wykaz skrótów używanych w tekście.....	7
2. Wstęp.....	9
2.1. Definicja ostrego uszkodzenia nerek.....	11
2.2. Klasyfikacja ostrego uszkodzenia nerek.....	11
2.2.1. Przednerkowe OUN.....	11
2.2.2. Nerkowe OUN.....	12
2.2.3. Pozanerkowe OUN.....	13
2.3. Definicja, kwalifikacja i występowanie gorączek krwotocznych.....	13
2.4. Patogeneza uszkodzenia nerek w następstwie zakażenia Hantawirusami ..	16
2.5. Objawy kliniczne zakażenia Hantawirusami	17
2.5.1. Faza inwazyjna –gorączkowa.....	17
2.5.2. Faza wstrząsowa - hipotensyjna	17
2.5.3. Faza skąpomoczu –oliguryczna.....	18
2.5.4. Faza wielomoczu - diuretyczna	18
2.5.5. Faza zdrowienia	18
2.6. Uszkodzenie układu moczowego w zakażeniu Hantawirusami	18
3. Cel pracy	20
4. Materiał i metodyka	21
5. Wyniki	24
5.1. Występowanie HFRS w latach 2007-2012 na terenie województwa podkarpackiego.....	24
5.2. Obszar występowania HFRS na terenie województwa podkarpackiego w latach 2007-2012.....	25
5.3. Zachorowalność na HFRS w poszczególnych miesiącach w latach 2007-2012.....	26
5.4. Identyfikacja czynnika etiologicznego	27
5.5. Miejsce narażenia na zachorowalność na HFRS.....	27
5.6. Hospitalizacja wg profilu oddziału.....	28
5.7. Wiek pacjentów z HFRS.....	29
5.8. Płeć pacjentów z HFRS.....	29
5.9. Objawy HFRS.....	30

5.10. Rozpoznanie wstępne.....	31
5.11. Wybrane parametry laboratoryjne oznaczone u chorych z HFRS	33
5.11.1. Płytki krwi	33
5.11.2. Kreatynina	34
5.11.3. Mocznik	35
5.11.4. AspAT.....	36
5.11.5. ALAT.....	36
5.11.6. Bilirubina.....	36
5.11.7. CRP.....	37
5.11.8. Elektrolity.....	38
5.11.9. Białkomocz.....	39
5.11.10. Dobowa utrata białka.....	40
5.11.11. Krwinkomocz.....	40
5.11.12. Oliguria – poliuria.....	41
5.12. USG jamy brzusznej	42
5.13. Rtg płuc.....	44
5.14. AKI.....	45
5.15. Hospitalizacja.....	45
5.16. Parametry laboratoryjne końcowe.....	46
5.16.1. Płytki krwi	47
5.16.2. Kreatynina	47
5.16.3. Mocznik	48
5.16.4. AspAT.....	48
5.16.5. ALAT.....	48
5.16.6. Bilirubina.....	49
5.16.7. CRP.....	49
5.16.8. Elektrolity.....	49
5.16.9. Białkomocz.....	49
5.16.10. Dobowa utrata białka.....	49
5.16.11. Krwinkomocz.....	49
5.17. Badanie kontrolne USG jamy brzusznej	50
5.18. Badanie kontrolne Rtg płuc.....	50
5.19. Rozpoznanie ostateczne.....	50

6. Dyskusja	54
7. Wnioski.....	70
8. Piśmiennictwo.....	71
9. Spis tabel.....	85
10. Spis rycin.....	86
11. Streszczenie w języku polskim.....	87
12. Streszczenie w języku angielskim	90
13. Aneks: Ankieta zakażenia hantawirusowego.	

1. WYKAZ SKRÓTÓW

- ACEI - inhibitor konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting-enzyme inhibitor*)
- ADQI - grupa ekspertów, która zaproponowała kwalifikację ostrej niewydolności nerek pod nazwą RIFLE (*Acute Dialysis Quality Initiative*)
- AIDS - zespół nabytego niedoboru odporności (*Acquired Immunodeficiency Syndrome* lub *Acquired Immune Deficiency Syndrome*)
- ATN - martwica cewek nerkowych (*Acute Tubular Necrosis*)
- AKI - ostre uszkodzenie nerek (*Acute Kidney Injury*)
- AKIN - grupa ekspertów i nazwa stworzonej przez nią klasyfikacji ostrego uszkodzenia nerek (*Acute Kidney Injury Network*)
- ALAT - aminotransferaza alaninowa
- AspAT - aminotransferaza asparaginowa
- CRP - białko C-reaktywne (*C Reactive Protein*)
- DIC - zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation*)
- DOBV - serotyp Dobrava
- ELISA - test immunoenzymatyczny lub immunoenzymosorpcyjny (*enzyme-linked immunosorbent assay*)
- ENVID – europejska grupa robocza na rzecz diagnostyki chorób wirusowych (*European Network for Diagnostics of Imported Viral Diseases*)
- FUO – gorączka nieznanego pochodzenia (*fever of unknown origin*)
- GFR - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate*)
- HFRS - gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym (*Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome*)
- HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*)
- HPS - hantawirusowy zespół płucny (*Hantavirus Pulmonary Syndrome*)
- HTNV - serotyp Hantaan
- HUS/TTP - zespół hemolityczno-mocznicowy/zakrzepowa plamica (*Hemolytic-Uremic Syndrome /Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*)
- IFT - test immunofluorescencji (*immunofluorescence test*)
- IgA - immunoglobulina A
- IgG - immunoglobulina G

IgM - immunoglobulina M
KZN - kłębuszkowe zapalenie nerek
NE - *nephropatia epidemica*
NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne
NSAID - niesteroidowe leki przeciwzapalne (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*)
ONN - ostra niewydolność nerek
ONZ - Organizacja Narodów Zjednoczonych
OUN - ostre uszkodzenie nerek
PChN - przewlekła choroba nerek
PKB - produkt krajowy brutto
PUUV - serotyp Puumala
RIFLE - klasyfikacja ostrego uszkodzenia nerek (*risk, injury, failure, loss of kidney function, end stage kidney disease*)
SAAV - serotyp Saaremaa
SEOV - genotyp Seoul
SIA - *Strip Immunblotassay*
TBC - gruźlica
TULV - serotyp Tula
UKM - układ kielichowo-miedniczkowy
VHF - wirusowe gorączki krwotoczne (*Viral Haemorrhagic Fevers*)
WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*)
WSSE - Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna
WZW C - wirusowe zapalenie wątroby typu C

2. WSTĘP

Choroby zakaźne od zawsze towarzyszyły człowiekowi i wraz z nim wędrowały po świecie. Odkrywczy Ameryki przywieźli do Europy kiłę, a w Ameryce pojawiła się ospa. Dzięki dziennikowi Bernala Diaza można dokładnie śledzić epidemię na terenie dzisiejszego Meksyku w XVI w. W czasie epidemii 1545 roku zmarło 800 tys. Indian, a w 1576 r. liczba zgonów przekroczyła 2 mln. W wiekach późniejszych wielkie epidemie chorób zakaźnych: dżuma, czarna ospa dziesiątkowały ludność i wpływały na bieg historii, rozwój i upadek państw i narodów. Grypa tzw. Hiszpanka w latach 1919-1920 zabiła więcej ludzi niż wynosiły straty wojska i ludności cywilnej w czasie I wojny światowej (78).

Wydawać by się mogło, że rozwój epidemiologii, aseptyki, antybiotykoterapii, a zwłaszcza wakcynologii sprawi, że świat będzie wolny od chorób zakaźnych. W roku 1967 naczelny lekarz USA dr Wiliam H. Steward napisał: „nadszedł czas, aby zamknąć podręczniki chorób zakaźnych, ogłosić zwycięstwo w wojnie z drobnoustrojami, a wysiłki skoncentrować na takich problemach jak rak i choroby serca” (14). W 1982 r. WHO ogłosiło całkowitą likwidację ospy wietrznej, a w 2000 roku Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła rok 2000 jako datę eliminacji i eradykacji wirusa polio - przyczyny choroby Hainego-Medina (23).

Stwierdzenia o zwycięstwie były jednak przedwczesne - natura nie lubi pustki. Odkryto nowe choroby zakaźne, zmieniła się geografia zachorowalności, a „stare” choroby zakaźne stały się odporne na leczenie.

W państwach o wysokim dochodzie narodowym śmiertelność z powodu chorób zakaźnych nie przekracza 1%. W Polsce od kilku lat wynosi ona 0,6% (77). W krajach biednych, a zwłaszcza w Afryce choroby zakaźne są przyczyną 30% zgonów. Współcześnie chorobami, które są przyczynami największej ilości zgonów są: malaria, AIDS i gruźlica. Aktualnie, 40% populacji świata żyje w okolicach zagrożonych malarią, co skutkuje około 0,5 milionem nowych zachorowań i od 0,7 do 2,7 miliona zgonów(14). Na AIDS choruje około 33 mln., a umiera rocznie 2 mln. ludzi. Rocznie rejestruje się około 8 mln. nowych przypadków gruźlicy, a umiera z tej przyczyny 2 mln. ludzi. Jest to często powikłanie i przyczyna śmierci u nosicieli HIV.

Przyczyn inwazji chorób zakaźnych jest kilka.

1. Rozpowszechnienie transportu międzynarodowego, powszechne podróżowanie i rozwój turystyki powoduje, że patogeny przemieszczają się poza tereny endemiczne, np. w Polsce w 2012 r. zarejestrowano 18 przypadków malarii. Nowe czynniki chorób zakaźnych, przewlekłe nosicielstwo – nowi przenosiciele (wektory) z powodu rozpowszechniania handlu żywnością sprzyjają szerzeniu się chorób zakaźnych na nowe nieznane wcześniej obszary.

2. Niepodważalną rolę odgrywają kataklizmy pogodowe, ocieplenie klimatu, konflikty zbrojne i idące za tym pogorszenie warunków sanitarnych i materialnych ludzi dotkniętych tymi zdarzeniami.

3. Średni wiek człowieka ulega wydłużeniu, a więc spada odporność organizmu, a zwłaszcza, że duże grupy ludności dotknięte są alkoholizmem, narkomanią i niedożywieniem.

4. Powszechne stało się leczenie immunosupresyjne (steroidy, cytostatyki) co skutkuje spadkiem naturalnej odporności i zwiększeniem podatności na zakażenia.

5. Tworzenie się ogromnych skupisk ludzkich, zwłaszcza na obrzeżach dużych miast żyjących w złych warunkach sanitarnych sprzyja szerzeniu się zakażeń.

6. W państwach o wysokim produkcie krajowym brutto (PKB), czyli w Europie i Ameryce Północnej jest bardzo powszechna antybiotykoterapia, co skutkuje licznymi zakażeniami szpitalnymi i wyselekcjonowaniem się bakterii opornych na wszystkie antybiotyki.

Postęp nauki doprowadza do wykrycia nowych czynników zakażenia.

Nowe, przykładowe wykryte przyczyny chorób zakaźnych w II połowie XX wieku:

1973 - Rota wirusy

1977 - Wirus Ebola (przyczyna gorączki krwotocznej)

1977 - Bakteria Legionella pneumophila - Legionella

1982 - Bakteria Borelia burgdorferi - Borelioza

1983 - HIV

1989 - WZW C

1993 - Hantawirus - Sin Nombre - przyczyna zespołu płucno-sercowego

1996 - Priony - nowy wariant choroby Creutzfeldt'a Jacoba

1997 - H5N1 – wirus - choroba odzwierzęca - przyczyna ptasiej grypy (14).

2.1. Definicja ostrego uszkodzenia nerek.

Ostre uszkodzenie nerek (acute kidney injury – AKI) to zespół kliniczny charakteryzujący się gwałtownym spadkiem filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate - GFR). Efektem tego zjawiska jest gromadzenie produktów przemiany materii, zaburzenia wodno-elektrolitowe i niestabilność homeostazy ustroju.

W celu ujednoczenia stopnia ostrego uszkodzenia nerek, grupa ekspertów zwana Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) w roku 2002 zaproponowała kwalifikację ostrej niewydolności nerek pod nazwą RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease). W 2005 roku zmodyfikowano kwalifikację RIFLE, tworząc kwalifikację AKIN - (Acute Kidney Injury Network). Zaproponowano też określenie AKI (Acute Kidney Injury) dla wszystkich postaci ostrego uszkodzenia nerek. Kryteria te uwzględniały przyrost kreatyniny o $0,3 \text{ mg\%} = 0,25 \text{ }\mu\text{mol/l}$, wielkość diurezy, czas trwania patologii (54).

2.2. Klasyfikacja ostrego uszkodzenia nerek.

2.2.1. Przednerkowe OUN.

Przednerkowe ostre uszkodzenie nerek stanowi 55-60% przypadków ostrego uszkodzenia nerek. Jest efektem ostrego niedokrwienia miąższu nerki.

Przyczyną może być:

1. zmniejszenie objętości krwi – krwotok.
2. odwodnienie:
 - biegunka,
 - wymioty,
 - poliuria osmotyczna,
 - brak podaży płynów,
 - tworzeniu się tzw. III przestrzeni.
3. spadek rzutu serca:
 - zawał,
 - zaburzenia rytmu serca.
4. poszerzenie łożyska naczyniowego - posocznica.
5. zaburzenia regulacji wewnętrznej - leki ACEI, NSAID (76).

Charakterystyczną cechą tego uszkodzenia jest oliguria i potencjalna odwracalność zmian, pod warunkiem przywrócenia prawidłowego ukrwienia nerek. Przedłużający się ten stan może doprowadzić do nerkowego ostrego uszkodzenia nerek.

2.2.2. Nerkowe OUN.

Nerkowe ostre uszkodzenie nerek stanowi 35-40% przypadków ostrego uszkodzenia nerek.

Dzielimy je na:

1. ostre uszkodzenie nerek niezapalne zwane też ostrą martwicą cewek nerkowych ATN (Acute Tubular Necrosis).

Przyczyną ostrej martwicy cewek nerkowych może być:

- przedłużające się ostre uszkodzenie nerek przednerkowe spowodowane niedokrwieniem,
- toksyny egzogenne: niesteroidowe leki przeciwzapalne, aminoglikozydy, metanol, środki kontrastowe,
- toksyny endogenne: mioglobina (rabdomioliza), białko monoklonalne.

2. ostre uszkodzenie nerek zapalne jest to efekt uszkodzenia kłębuszków nerkowych i uszkodzenia małych naczyń krwionośnych w następstwie:

- ostrego, podostrego, gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek,
- chorób układowych,
- HUS/TTP,
- zatrucia ciążowe,
- DIC,
- nadciśnienie złośliwe.

3. ostre uszkodzenie nerek w przebiegu ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek jest to skutek odczynu alergicznego na:

- leki (antybiotyki, NLPZ, cytostatyki, diuretyki),
- zakażenia (bakterie, wirusy, grzyby, riketsje),
- nacieki nowotworowe (73).

2.2.3. Pozanerkowe OUN.

Pozanerkowe ostre uszkodzenie nerek stanowi mniej niż 5% ostrego uszkodzenia nerek. Spowodowane jest spadkiem drożności dróg moczowych.

Przeszkoda może dotyczyć:

- moczowodów,
- pęcherza,
- cewki moczowej.

1. Niedrożność moczowodów dzieli się na:

- wewnątrzmoczowodową: powodem może być kamień, skrzep krwi, kryształ kwasu moczowego, nowotwory,
- zewnątrzmoczowodową: gdzie przyczyną może być podwiązanie chirurgiczne, zwłóknienie zaotrzewnowe, naciek nowotworowy, krwiak.

2. Niedrożność pęcherzadzieli się na:

- wewnątrzszyjną – przyczyną może być kamica, skrzep krwi, rak pęcherza,
- zewnątrzszyjną – gdzie powodem może być rak lub przerost gruczołu krokowego, naciek nowotworowy.

3. Niedrożność cewki moczowej jako efekt guza, stulejki, stanu zapalnego (73).

2.3. Definicja, kwalifikacja i występowanie gorączek krwotocznych.

Wirusowe gorączki krwotoczne (VHF) są rozpowszechnione po całym świecie; są to choroby odzwierzęce (zoonozy), których przyczyną jest zakażenie wirusami RNA (51). Różnią się one objawami klinicznymi, drogami zakażenia, wektorami zakażenia, przebiegiem klinicznym. Ich cechą wspólną jest wystąpienie w trakcie zachorowania wylewów krwawych do narządów wewnętrznych i do skóry. Występowały zawsze i towarzyszyły człowiekowi głównie w Azji, a przede wszystkim w Korei i Północnych Chinach (87). Ilość przypadków gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym - Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS) w Chinach w latach 1931-1995 szacuje się na ok. 1,1 mln. zachorowań. Jest to 90% wszystkich zachorowań na całym świecie. Śmiertelność w tym okresie wyniosła 46000 tj. 3,94% (9).

Choroby te istniały wcześniej, lecz występowały endemicznie i stąd nazwy ich wywodziły się najczęściej od miejsc gdzie występowały: (gorączka lasu Kyasanur, gorączka doliny Rift, gorączka koreańska). Gorączki krwotoczne to choroby gdzie czynniki biologiczne wykryto w XX wieku (112).

Wirusy gorączek krwotocznych kwalifikowane są w rodzinie Bunyviridae. Jest to rodzina wirusów zawierających około 350 gatunków kwalifikowanych w pięciu rodzajach: Bunyavirus, Hantavirus, Nairovirus, Phlebovirus, Tospovirus (87). Są zaliczane do arbowirusów, czyli przenoszonych przez owady. Wyjątkiem jest rodzaj Hantavirus, przenoszący się bez udziału wektora, bezpośrednio z gospodarza (gryzonia – myszowate - muridae) na chorego. I tak na przykład naturalnym rezerwuarem dla wirusa serotypu Hantaan jest mysz polna (*Apodemus agrarius*), dla serotypu Seoul jest szczur wędrowny (*Rattus norvegicus*) i szczur czarny (*Rattus rattus*), dla serotypu Dobrava mysz leśna (*Apodemus flavicollis*), a dla serotypu Puumala nornica ruda (*Clethrionomys glareolus*) (44, 75). Zakażenie gospodarzy przebiega bezobjawowo. Zakażenie człowieka występuje przez przewód pokarmowy (zakażona żywność), przez układ oddechowy (inhalacja), lub przez przerwanie ciągłości skóry. Areozol z wirusami Hanta w środowisku, w zależności od temperatury, wilgotności, promieniowania UV może być zakaźny nawet kilka tygodni (58, 61).

Mieszkańcy terenów endemicznych posiadają nabytą odporność, a wirusy są szczególnie zjadliwe dla osób nie mających z nimi wcześniej kontaktu. Większe badania kliniczne rozpoczęto po masowych zachorowaniach na gorączkę krwotoczną wśród żołnierzy ONZ w czasie wojny Koreańskiej w latach pięćdziesiątych ubiegłego stulecia. Badaniami w kierunku wykrycia czynnika etiologicznego, weryfikacji wątpliwych przypadków zajmował się głównie pion medycyny wojskowej (17, 87, 90).

Przebieg choroby, jej ciężkość, rokowanie powrotu do zdrowia zależy głównie od gatunku wirusa (93). Łagodną postać gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym występującą w Europie Zachodniej (około 6000 zachorowań) wywołuje wirus Puumala. Śmiertelność wynosi około 0,1-0,5% (103). Powrót do zdrowia następuje często samoistnie i nie jest zauważany przez pacjenta. Może przypominać infekcję górnych dróg oddechowych. Zakażenie wirusem Dobrava (rejon Karpat, Europy Środkowej) ma przebieg cięższy, a śmiertelność wynosi od 12% do 15%. Powyżej wymienione serotypy wirusa Hanta odpowiedzialne są za wystąpienie gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym (HFRS) (15).

Wojna domowa na Bałkanach w latach 90-tych ub. wieku spowodowała wzrost zachorowań na HFRS – np. do szpitala w Tuzli (Bośnia) w 1995 r. przyjęto ok. 300 chorych z HFRS. Na Półwyspie Bałkańskim w latach 1952-2012 zarejestrowano ok. 3500 zakażeń wirusem Hanta serotypem Puumala i serotypem Dobrava. Śmiertelność wynosiła od 5-15% (6, 43). Serotypy te, jak wykazały badania, występują również na terenie południowej i północnej Polski.

W 1993 roku na terenie Ameryki Północnej opisano i wykryto czynnik etiologiczny gorączki krwotocznej z zespołem płucnym – Hantavirus Pulmonary Syndrom (HPS). Wywołuje go wirus Sin Nomre. Rezerwuarem wirusa są gryzonie, a zakażenie następuje przez inhalację odchodów, bezpośredni kontakt z nosicielem lub skażoną żywnością. Przebieg choroby jest ciężki, a śmiertelność wynosi od 40 do 60%. W Ameryce Południowej występuje wirus Andes, a zakażenie nim ma podobny przebieg i śmiertelność. Wirus Andes jest jedynym Hantwirusem, którym zakażenie może przenieść się bezpośrednio od człowieka do człowieka. Nosicielstwo wirusa Hanta w Ameryce Południowej stwierdza się nie tylko u gryzoni, ale także u nietoperzy (19, 52, 60, 88, 94).

Do 2004 roku Polska była jednym z ostatnich krajów Europy, gdzie nie stwierdzano zakażeń Hantawirusami. W maju 2004 roku rozpoznano zakażenie u jednej pacjentki na Podkarpaciu (48). Było to rozpoznanie retrospektywne. Przyczyna była bardzo prozaiczna – nie wykonywano bowiem badań diagnostycznych w kierunku identyfikacji zakażeń hantawirusowych.

O wcześniejszym istnieniu zakażeń Hantawirusami w Polsce może świadczyć praca Gut i wsp. (33). W pracy tej wysunięto hipotezę, że pacjenci z niewydolnością nerek i grypopodobnymi objawami hospitalizowani w Oddziale Nefrologii Wojewódzkiego Szpitala w Przemyślu byli zakażeni Hantawirusami. W latach 2001-2011 wykryto takich przypadków 26. Niestety, nie wykonano u tych pacjentów weryfikacji serologicznej (33).

W roku 2003 Komitet Badań Naukowych zatwierdził projekt badawczy „Występowanie zakażeń hantawirusowych w Polsce – identyfikacja potencjalnych grup ryzyka i udział tych zakażeń w nerkowych zespołach klinicznych” z okresem realizacji w latach 2003-2006. Jednak apel do szpitali o zgłaszanie podejrzanych przypadków zakażenia i przesyłanie surowic do diagnostyki nie spotkał się z należyтым odzewem.

2.4. Patogeneza ostrego uszkodzenia nerek w następstwie zakażenia Hantawirusami.

Patogeneza OUN w zakażeniu Hantawirusami jest złożona i wydaje się być następstwem uszkodzenia struktur naczyń włosowatych, zmian martwiczych i odczynów immunologicznych. Skutkiem tych procesów jest zaburzenie ukrwienia i spadek filtracji kłębuszkowej. OUN w przebiegu zakażenia hantawirusowego w początkowej fazie ma charakter ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek. W nielicznych preparatach mikroskopowych bioptatów nerek stwierdza się obrzęk tkanki śródmiąższowej i nacieki komórek jednojądrzastych limfocytów T, monocytów, makrofagów i uszkodzenie podocytów. Zmiany te lokalizują się na pograniczu rdzenia i kory i potwierdzają obecność ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek o różnym nasileniu (10, 27, 30). Ze względu na najczęstszą drogę zakażenia (inhalacja wydalin) początkowo do namnożenia wirusa dochodzi w śródbłonku naczyń włosowatych płuc. Skutkuje to wzrostem przepuszczalności, rozszerzeniem naczyń z powodu porażenia mięśni gładkich, wynaczynienia krwi z wtórną reakcją zapalną (43). Następstwem tego zjawiska jest tzw. „zespół przeciekających włosniczek” (capillary leak syndrom). Efektem klinicznym jest niekardiogeny obrzęk płuc ze spadkiem ciśnienia (93).

Ostatnio wykazano, że wszystkie Hantawirusy wiążą się z integryną β_3 , odpowiedzialną za regulację przepuszczalności naczyń (110, 112). Obrzęk i nacieki w tkance śródmiąższowej powoduje wzrost ciśnienia wewnątrzcewkowego, doprowadzając w efekcie do spadku filtracji kłębuszkowej (73). Złuszczone komórki cewkowe z białkiem Tamma-Horsfalla zatykają światło cewek, co także skutkuje wzrostem ciśnienia wewnątrzcewkowego i przenikaniem przesącza przez ściany cewek nerkowych do śródmiąższu tzw. moczenie się nerki do nerki (76). Wydzielają się mediatory stanu zapalnego; endotoksyny, tromboksan A₂, wolne rodniki, które odpowiedzialne są za skurcz naczyń nerkowych (11).

Kompleksy immunologiczne, głównie IgG, IgA i IgM odkładają się na powierzchni płytek, zaburzając w nich zdolność agregacji, co może być przyczyną skazy krwotocznej. Procesy immunologiczne mają też wpływ na trombogenezę. Kliniczne objawy: jak wybroczyny krwawe, krwawienia narządowe, są stałymi i bardzo częstymi objawami zakażenia hantawirusowego.

2.5. Objawy kliniczne zakażenia Hantawirusami.

Na podstawie doniesień literaturowych i doświadczeń własnych można stwierdzić, że ciężkość zakażenia w dużym stopniu zależy od genotypu wirusa i wielkości wirerii (6, 109). Zakażenia genotypem Puumala określane jest jako nephropatia epidemica (NE). Przebiega ono łagodnie - śmiertelność tej postaci wynosi mniej niż 0,1%. Zakażenia genotypem Dobrava w dużej części ma przebieg bardzo ciężki. Śmiertelność w tej postaci waha się od 12% do 15% (14).

Zainteresowanie zakażeniami Hantawirusami pojawiło się w czasie Wojny Koreańskiej na początku lat 50 zeszłego stulecia. Zachorowało wtedy ponad 3200 żołnierzy, a śmiertelność wynosiła ok. 10% (35, 90). Służba zdrowia armii amerykańskiej wyodrębniła 5 faz przebiegu zakażenia (60, 66):

1. Faza inwazyjna - gorączkowa,
2. Faza wstrząsowa - hipotensyjna,
3. Faza skąpomoczu - oliguryczna,
4. Faza wielomoczu - diuretyczna,
5. Faza zdrowienia.

2.5.1. Faza inwazyjna- gorączkowa.

Okres wylęgania wynosi od kilku dni do kilku tygodni (65). W wywiadach pacjenci podają objawy grypopochodne – szybko narastająca wysoka gorączka niereagująca na NLPZ, bóle mięśniowe, bóle głowy, zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek, rumień na twarzy i karku, złe samopoczucie, bóle brzucha sugerujące „ostry brzuch”, bóle okolicy nerek. Po 3-5 dniach pojawiają się na skórze krwawe wybroczyny pod postacią drobnej wysypki krwotocznej i/lub rozlane zmiany na śluzówkach - przekrwione gardło bez cech zapalenia.

2.5.2. Faza wstrząsowa - hipotensyjna.

W fazie tej obniża się temperatura i może sugerować remisję choroby, ale nasila się skaza krwotoczna. Pojawia się krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie do innych narządów. Towarzyszy temu spadek ciśnienia do wstrząsu włącznie. Może dojść do zatrzymania krążenia. W krwi obwodowej stwierdza się małopłytkowość i leukopenię. Podwyższeniu ulegają wartości transaminaz.

2.5.3. Faza skąpomoczu - oliguryczna.

W tej fazie (3-10 dzień choroby) występują różne postacie uszkodzenia układu moczowego, od łagodnego krwinkomoczu do AKI z bezmoczem i koniecznością hemodializoterapii. Skąpomocz pojawia się w okresie spadku ciśnienia, co bardzo utrudnia leczenie. Około 50% zgonów występuje w tej fazie choroby.

2.5.4. Faza wielomoczu – diuretyczna.

Typowym objawem zdrowienia po AKI jest faza wielomoczu pojawiająca się w 10-14 dniu choroby i trwająca 2-7 dni. Występujące wtedy zaburzenia elektrolitowe i odwodnienie mogą być przyczyną pogorszenia się stanu pacjenta. W obserwowanych zachorowaniach diureza dobową wynosiła nawet 5000 do 7000 ml na dobę.

2.5.5. Faza zdrowienia.

Faza zdrowienia trwa różnie długo i u niewielkiego odsetka chorych pozostawia trwałe uszkodzenie nerek.

Nasilenie objawów jest różne, często poszczególne fazy są trudne do wyodrębnienia. Zakażenie często przebiega subklinicznie i mija bez rozpoznania wirusologicznego.

2.6. Uszkodzenie układu moczowego w zakażeniu hantawirusowym.

Nieliczne badania biopsyjne wykonane przy zakażeniach hantawirusowych pozwoliły stwierdzić, że uszkodzenie układu moczowego jest skutkiem cewkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek. Zapalenie cewkowo-śródmiaższowe jest niespecyficznym zespołem kliniczno-patogennym wywołanym różnymi czynnikami. W początkowym etapie tej patologii zmiany czynnościowe i morfologiczne toczą się w śródmiaższu i cewkach. W/w. tkanki naciekane są przez limfocyty, monocyty i granulocyty kwasochłonne. Niebagatelny wpływ ma także odczyn alergiczny. W kłębuszkach tworzą się złogi kompleksów immunologicznych złożonych z przeciwciał IgG i IgM. Kanaliki dalsze i pętla Henlego są czopowane przez komórki martwicze. Włośniczki doprowadzające są rozszerzone 2-3 krotnie i wypełnione krwią. Skutkuje to objawami uszkodzenia układu moczowego. Wielkość uszkodzenia

i ciężkość choroby waha się od śladowego krwinkomoczu do ostrego uszkodzenia nerek (AKI) (42, 110).

Objawy kliniczne ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek to spadek diurezy, niewydolność nerek, podwyższone stężenie kreatyniny. Towarzyszy temu ból w okolicy lędźwiowej, bóle stawowe, często wysoka do 40⁰C temperatura, krwinkomocz o różnym nasileniu, białkomocz, odczyny skórne pod postacią wysypek i wybroczyn (95).

Objawy uszkodzenia nerek mogą występować w różnych fazach zakażenia:

1. W fazie gorączkowej pojawia się białkomocz i krwinkomocz.
2. W fazie hipotensyjnej pojawia się ból nerek, w moczu nasila się białkomocz, krwinkomocz koreluje ze zmianami krwotocznymi i rumieniowatymi na skórze.
3. W fazie oligurii, która występuje między 5-10 dniem choroby obniża się diureza, pojawiają się obrzęki obwodowe, istnieje groźba obrzęku płuc, wzrasta poziom mocznika i kreatyniny, część pacjentów wymaga hemodializoterapii.
4. Okres czwarty choroby charakteryzuje się wielomoczem wynoszącym do 7000 ml moczu na dobę - towarzyszą temu zaburzenia elektrolitowe.
5. W fazie piątej trwającej od kilku dni do kilku tygodni następuje całkowity powrót do zdrowia.

Gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym w swoim przebiegu klinicznym prowadzi do uszkodzenia nerek. Stopień uszkodzenia zależy od:

- rodzaju wirusa,
- wcześniejszego stanu wydolności nerek,
- uszkodzenia innych narządów np. wątroby,
- stanu nawodnienia.

3. CEL PRACY

1. Ocena, jaki odsetek chorych wykazujących cechy serologiczne zakażenia Hantavirusem ma uszkodzenie nerek.
2. Określenie dominujących objawów nerkowych w przebiegu zakażenia Hantavirusem.
3. Określenie czasu trwania ostrego uszkodzenia nerek (AKI) w przebiegu zakażenia Hantavirusem.
4. Ocena, w jakim odsetku AKI następuje pełna remisja uszkodzenia.
5. Analiza trwałych następstw nefrologicznych przebytego zakażenia Hantavirusem.

4. MATERIAŁ I METODYKA

Przynależność Polski do Unii Europejskiej zobowiązała Państwową Inspekcję Sanitarną do nadzoru nad zachorowalnością i diagnostyką wyszczególnionych chorób zakaźnych. Z tytułu znaczenia epidemiologicznego i klinicznego wyodrębniono do szczególnego nadzoru 12 zakażeń, wśród nich wirusowe gorączki krwotoczne VHF (*viral haemorrhagic fevers*) (51, 112). Nazwę tę wprowadziła Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w roku 1983. Obejmują one wiele chorób o różnym przebiegu klinicznym, charakteryzujące się następującymi cechami:

1. są to choroby odzwierzęce - w większości wypadków wektorami i nosicielami są drobne gryzonie i owady,
2. wywołane są RNA wirusami,
3. większość z nich w przebiegu klinicznym manifestuje się wybroczynami krwotocznymi na śluzówkach, skórze, lub narządach wewnętrznych,
4. ciężkość przebiegu klinicznego choroby uzależniona jest od gatunku wirusa.

W Polsce jak i w Europie jedyną postacią gorączki krwotocznej VHF jest gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym (*hemorrhagic fever with renal syndrome* - HFRS).

Informację o zachorowaniach na HFRS na terenie województwa podkarpackiego zebrano w oparciu o przypadki hospitalizowane w Oddziale Nefrologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Rzeszowie jak i przypadki hospitalizowane w szpitalach:

- NEPHROCARE II – Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Filia w Krośnie, Oddział Nefrologiczny;
- DIAVERUM - Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Przemyślu, Oddział Nefrologiczny;
- Szpital Specjalistyczny w Sanoku, Oddział Chorób Wewnętrznych i Oddział Obserwacyjno – Zakaźny;
- Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny w Brzozowie, Szpital Specjalistyczny, Oddział Chorób Wewnętrznych.

Analizie poddano przypadki zgłoszone przez powyższe szpitale do Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Rzeszowie, w celu identyfikacji zakażeń Hantawirusami. Laboratorium WSSE w Rzeszowie jest jedynym ośrodkiem

w województwie podkarpackim wykonującym te badania. W latach 2007-2012 przebadano surowicę 198 osób na obecność swoistych przeciwciał dla poszczególnych serotypów Hantawirusów. Badania te dotyczyły pacjentów z uszkodzeniem nerek (AKI) o nieustalonej przyczynie, wysoko gorączkujących, z obniżoną ilością płytek krwi, uszkodzeniem wątroby, z objawami skazy krwotocznej, jak też osób narażonych na te zakażenia z rodzin chorych czy też z racji miejsca zatrudnienia.

W Laboratorium WSSE w Rzeszowie diagnostykę zakażeń prowadzono z wykorzystaniem metod serologicznych wykrywających obecność swoistych przeciwciał w klasach IgM i IgG, skierowanych przeciwko białku strukturalnemu N nukleokapsydu Hantawirusa. Przeciwciała IgM pojawiają się od 3 dnia choroby i utrzymują się przez okres ok. 6 miesięcy, a wyjątkowo do 2 lat. Przeciwciała IgG pojawiają się w 5-7 dniu choroby i praktycznie wykrywane są przez całe życie.

Do badań mających za cel wykrycie przeciwciał anty-Hantavirus w klasach IgM i IgG stosowano metody serologiczne:

1. testy immunoenzymatyczne: ELISA IgG/IgM Hantavirus (Hantaan),
ELISA IgG/IgM Hantavirus (Puumala),
2. test immunoblotting: *recomLine* Bunyavirus IgG/IgM – *Strip Immunoassay* (SIA),
3. test immunofluorescencji pośredniej (IFA) Anti-Hantavirus IIFT IgG/IgM.

Testy te były testami jakościowymi, wykrywającymi obecność, lub brak obecności przeciwciał anty – Hantavirus różnych grup serologicznych (80).

Identyfikowano dwie serogrupy wynikające z podobieństwa antygenowego:

1. Hantaan/Dobrava/Seoul,
2. Puumala

Ze względu na podobieństwo przebiegu klinicznego zakażeń leptospirozą i Hantawirusem, surowice z dodatnimi testami badano na obecność p/ciał *Leptospira* w Laboratorium WSSE we Wrocławiu (29, 50).

W ramach aktywnego nadzoru epidemiologicznego badania na obecność p/ciał anty-Hantavirus rozszerzono także na osoby z otoczenia chorych.

Wszystkim osobom z dodatnim wynikiem IgM/IgG lub IgG wypełniano ankiety, które służą WSSE do rejestracji zakażeń hantawirusowych.

Ankieta zawierała:

- dane zgłoszenia,
- dane socjodemograficzne: płeć, wiek, wykonywany zawód, miejsce zamieszkania, narażenie na kontakt z gryzoniami,
- status immunologiczny,
- datę wystąpienia pierwszych objawów,
- rodzaje objawów i czas ich trwania,
- badania diagnostyczne,
- zastosowane leki antywirusowe,
- historię hospitalizacji,
- ostateczny stan chorego przy wypisie ze szpitala,
- historię narażenia,
- ustalenia osób z otoczenia chorego narażonych na zakażenie hantawirusowe.

Ankiety zakażenia hantawirusowego załączono w Aneksie.

Źródłem danych ponadto były karty informacyjne pacjentów hospitalizowanych, a w niektórych przypadkach dokumentacja szpitalna w postaci historii chorób.

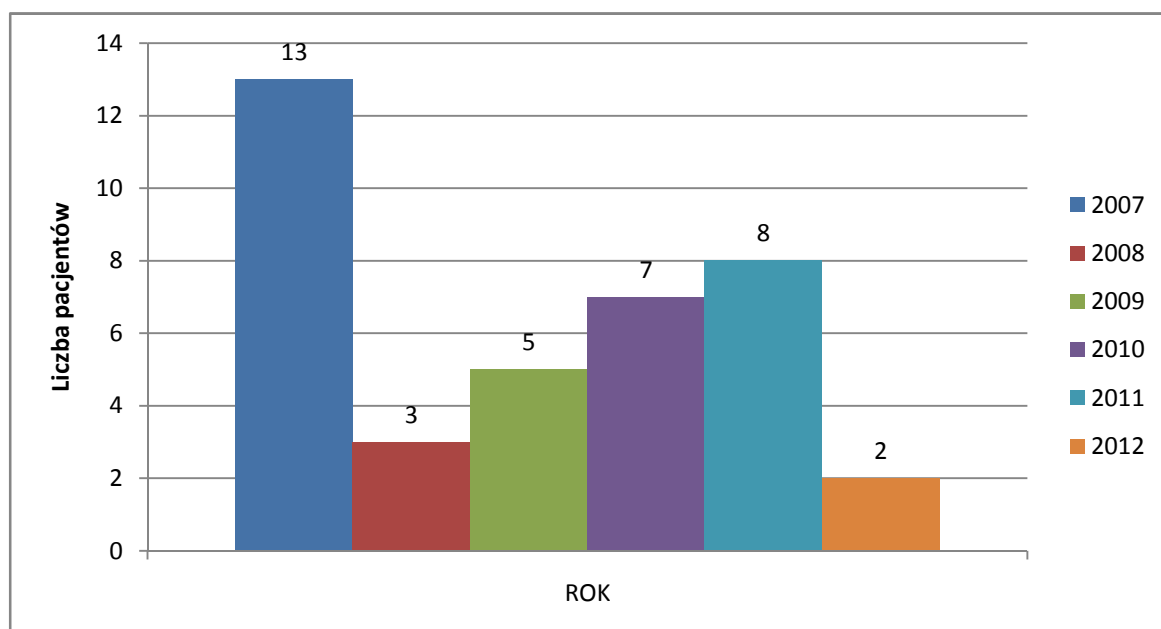
5. WYNIKI

5.1. Występowanie HFRS w latach 2007-2012 na terenie województwa podkarpackiego.

Na terenie województwa podkarpackiego rozpoznano i potwierdzono 38 przypadków zachorowań na HFRS. Największą liczbę zachorowań zgłoszono w roku 2007 -13 przypadków, najmniejszą w roku 2012 - 2 przypadki.

Liczba zgłoszeń może nie w pełni odzwierciedlać zachorowania na terenie Podkarpacia, gdyż były to pierwsze lata realizacji przez WSSE w Rzeszowie projektu badawczego „Występowanie zakażeń hantawirusowych w Polsce – identyfikacja potencjalnych grup ryzyka i udział tych zakażeń w nerkowych zespołach klinicznych”. Łagodny przebieg kliniczny niektórych zachorowań, brak informacji o infekcjach hantawirusowych w terenie mógł skutkować brakiem wysunięcia hipotezy etiologii zakażenia Hantawirusami.

Na rycinie 1 przedstawiono liczbę pacjentów leczonych z powodu HFRS w szpitalach woj. podkarpackiego w poszczególnych latach obserwacji.

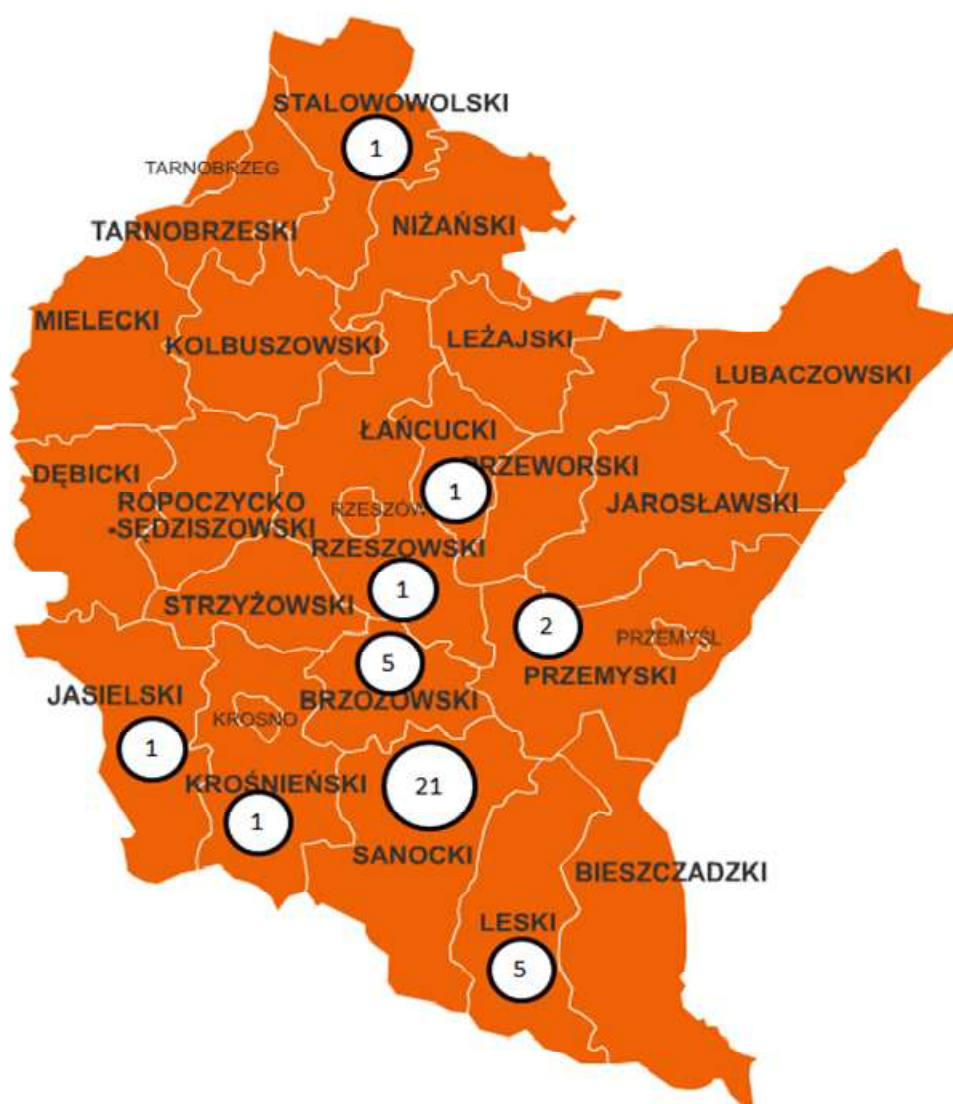


Rycina 1. Zgłoszone zachorowania na HFRS w szpitalach woj. podkarpackiego w poszczególnych latach obserwacji (2007-2012).

5.2. Obszar występowania HFRS na terenie województwa podkarpackiego w latach 2007-2012.

Powierzchnia województwa podkarpackiego wynosi 17 846 km² i zamieszkała jest przez ok. 2 100 000 ludności. Zapadalność w latach obserwacji wynosiła przeciętnie 0,3/100 tys. mieszkańców/rok (max. w roku 2007 – 0,62/100 tys., min. w roku 2012 – 0,1/100 tys.).

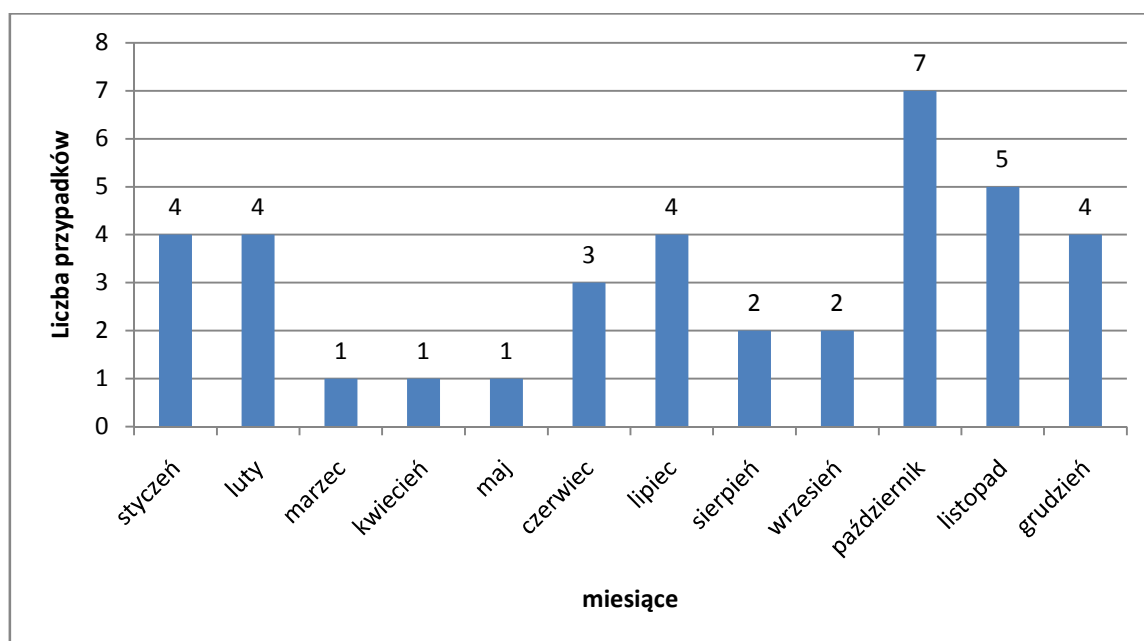
Na rycinie 2 przedstawiono ilość zachorowań w poszczególnych powiatach województwa podkarpackiego.



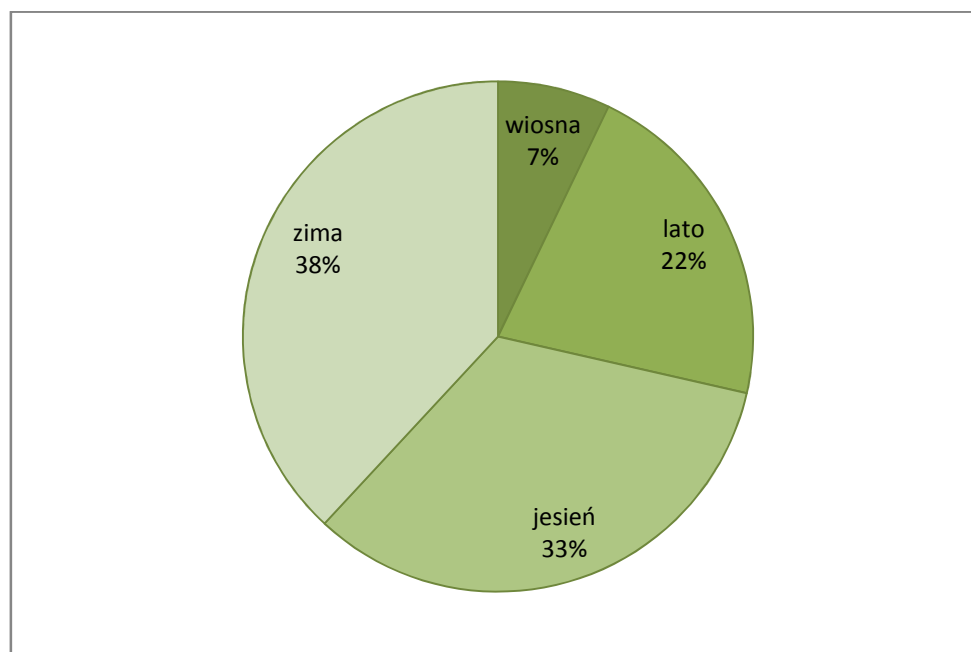
Rycina 2. Liczba zachorowań na HFRS w poszczególnych powiatach województwa podkarpackiego.

5.3. Zachorowalność na HFRS w poszczególnych miesiącach w latach 2007-2012.

Obserwowani pacjenci byli hospitalizowani głównie w okresie jesieni i zimy. (Ryc. 3, Ryc. 4). Na ten okres przypadało 71% zachorowań. Szczyt zakażeń przypadał na październik i listopad.



Rycina 3. Zachorowalność na HFRS w poszczególnych miesiącach.



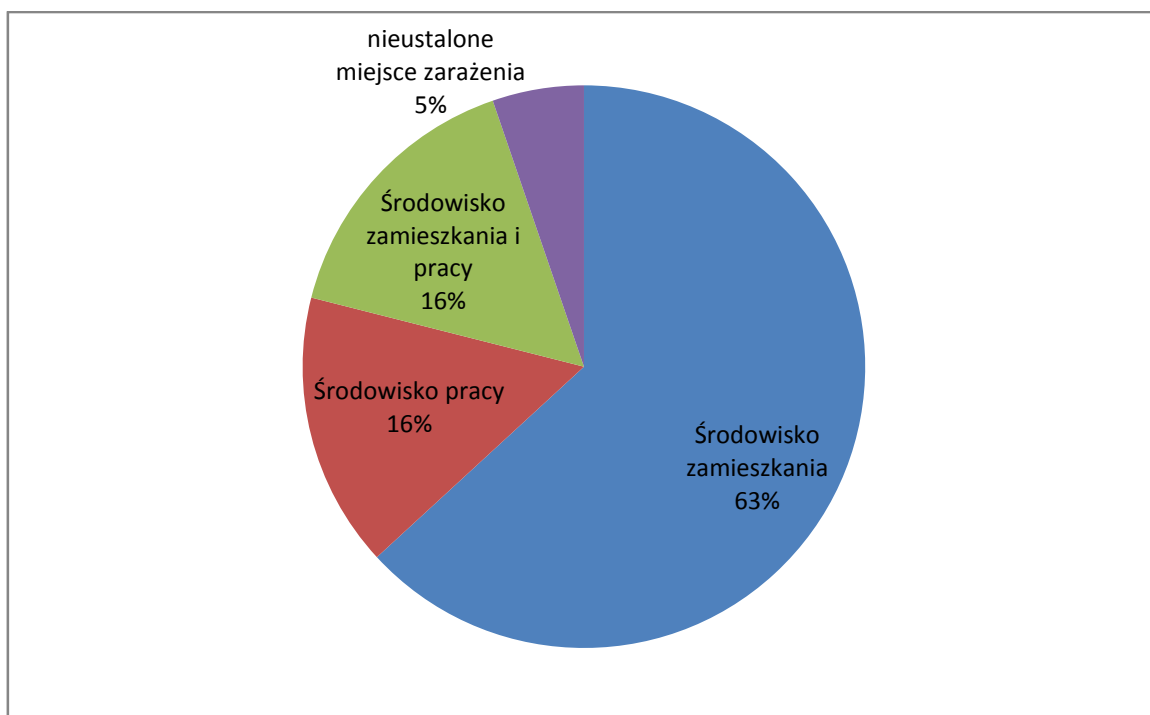
Rycina 4. Zachorowalność na HFRS w poszczególnych porach roku.

5.3. Identyfikacja czynnika etiologicznego.

W grupie obserwowanych 38 pacjentów zidentyfikowano 2 serotypy wirusów: serotyp Dobrava (DOBV) i serotyp Puumala (PUUV). Serotypy identyfikowano na podstawie testów immunoserologicznych, wskazując prawdopodobny udział wirusa w zakażeniu. W obserwowanych latach częstość zakażeń wirusem Dobrava i Puumala wynosiła po 50%. U wszystkich pacjentów identyfikowano przeciwciała anty-Hantawirusowe w klasie IgM i IgG. U 33 pacjentów (86,84%) stwierdzono obecność zarówno przeciwciał IgG jak i IgM, U 3 (7,90%) pacjentów tylko obecność IgG, a u 2 pacjentów (5,26%) tylko obecność przeciwciał IgM.

5.5. Miejsce narażenia na zachorowalność na HFRS.

Poddano analizie miejsce narażenia na zakażenie Hantawirusami i stwierdzono 100% zachorowalność w środowisku wiejskim. 24 osoby (63%) z grupy obserwowanej zgłaszało obecność gryzoni, lub ich odchodów w miejscu zamieszkania, 6 (16%) w miejscu pracy, a 6 (16%) zarówno w miejscu zamieszkania jak i w miejscu pracy. U 2 pacjentów (5%) nie udało się ustalić miejsca narażenia (Ryc.5).



Rycina 5. Narażenie środowiskowe na zachorowalność na HFRS.

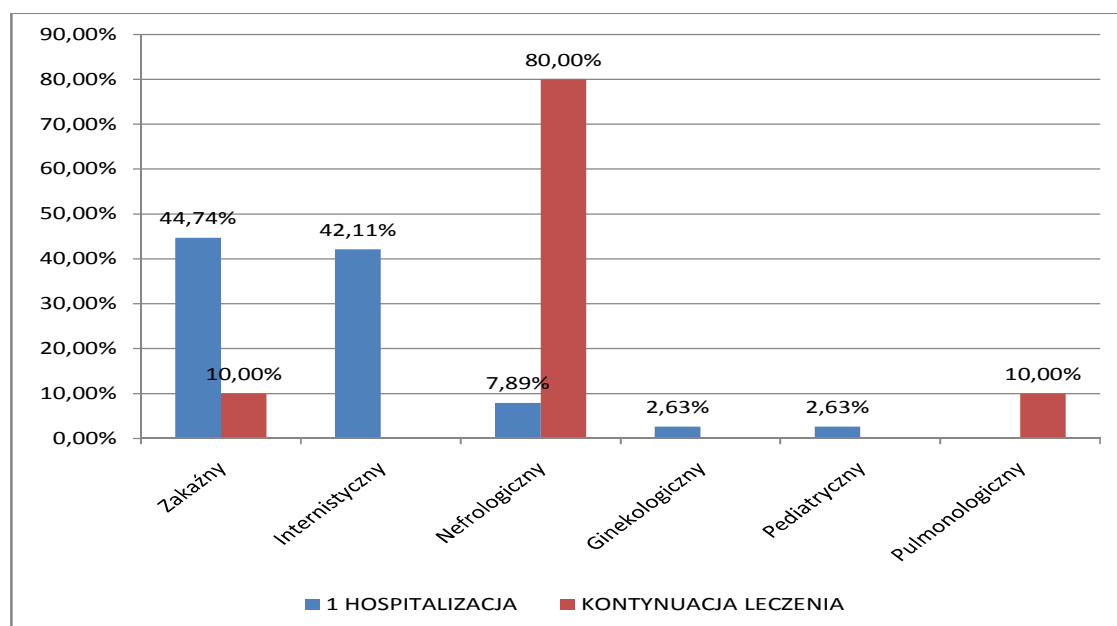
5.6. Hospitalizacja wg profilu oddziału.

Ze względu na dominujące objawy w pierwszej fazie choroby najczęściej pacjentów było hospitalizowanych w oddziale zakaźnym (17 osób tj. 44,74%) i w oddziale wewnętrznym (16 osób tj. 42,11%).

Tabela 1. Profil oddziałów pierwszej hospitalizacji pacjentów.

Lp.	Oddział hospitalizacji	Liczba pacjentów	Procent %
1.	Zakaźny	17	44,74
2.	Internistyczny	16	42,11
3.	Nefrologiczny	3	7,89
4.	Ginekologiczno-położniczy	1	2,63
5.	Pediatryczny	1	2,63
	RAZEM	38	100

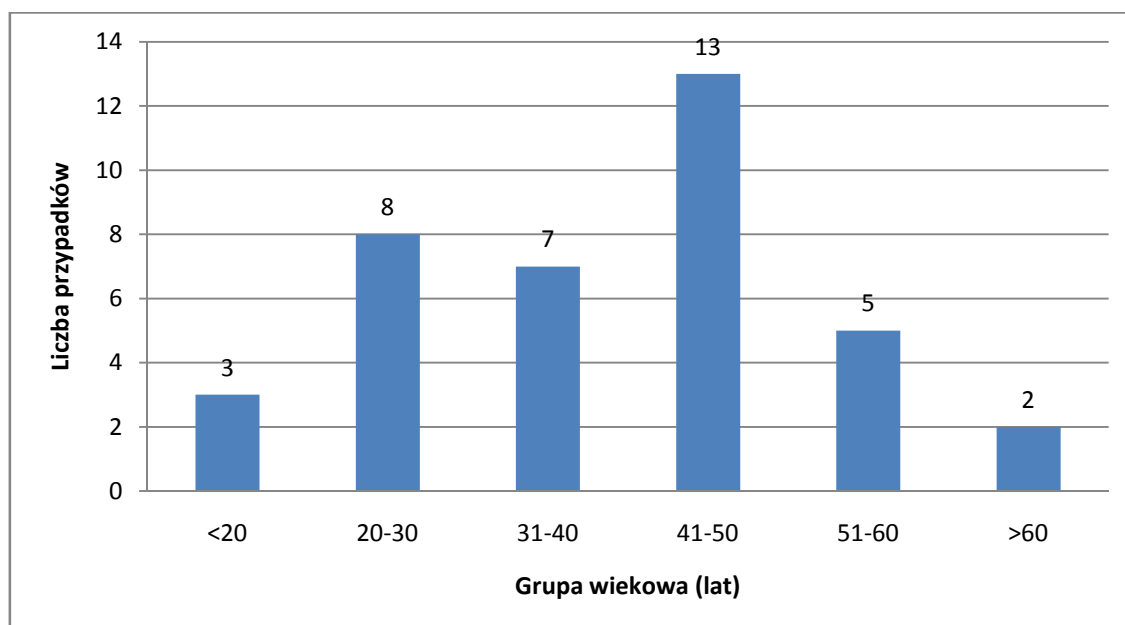
Ze względu na przebieg choroby 10 pacjentów(26,32%) z 38 było przeniesionych na inne oddziały w celu kontynuacji leczenia: 8 na oddział nefrologii, jeden na pulmonologię, jeden na oddział zakaźny (Tab. 1, Ryc. 6).



Rycina 6. Odsetek pacjentów leczonych w zależności od profilu oddziału.

5.7. Wiek pacjentów z HFRS.

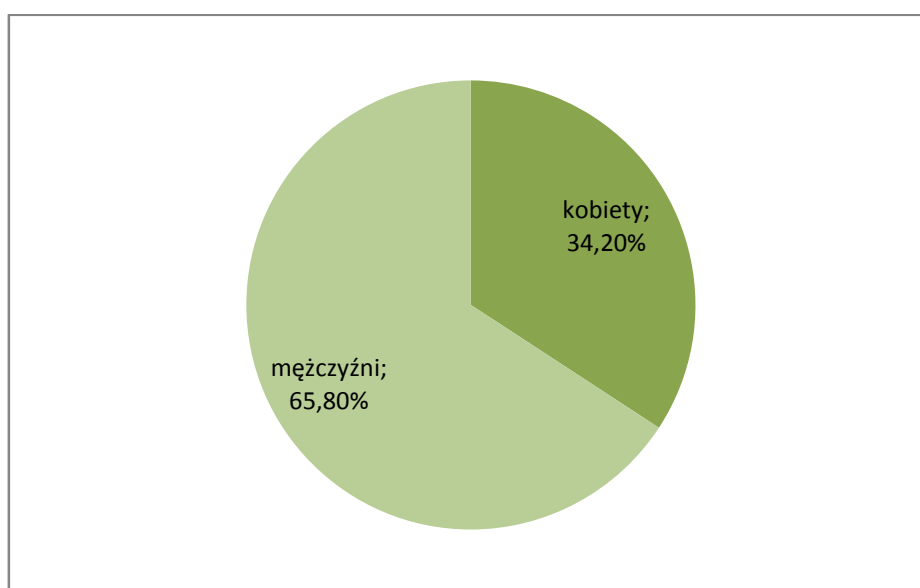
Najliczniejszą grupę wiekową stanowili pacjenci w wieku 41-50 roku życia (34,21%), najmniej liczną (5,26%) pacjenci powyżej 60 roku życia (Ryc.7).



Rycina 7. Występowanie HFRS w poszczególnych grupach wiekowych.

5.8. Płeć pacjentów z HFRS.

W grupie przypadków z HFRS przeważali mężczyźni: 65,8% (25 osób); kobiety stanowiły 34,2% populacji (Ryc. 8).



Rycina 8. Płeć pacjentów z HFRS.

5.9. Objawy HFRS.

W początkowej fazie zachorowania w grupie osób zakażonych HFRS dominowały objawy grypopodobne: bóle mięśniowe, bóle kostno-stawowe, uczucie rozbicia, bóle głowy. Towarzyszyła temu wysoka temperatura, niereagująca na niesteroidowe leki przeciwzapalne. W 100% była to temperatura powyżej 38,0⁰C, a w 86,4% powyżej 38,5⁰C. Charakterystyczną cechą był nagły początek zachorowania. Duży odsetek chorych zgłaszał objawy kliniczne ze strony układu pokarmowego. Ból brzucha, często sugerujący ostry brzuch wystąpił u 20 pacjentów(52,6%), nudności i wymioty u 26 pacjentów (68,42%). Bóle okolicy nerek, bóle pleców występowały u 13 chorych (34,21%), podobny odsetek chorych 36,84% tj. 14 pacjentów zgłaszało silne osłabienie. Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych wystąpiło u 7 pacjentów (8,42%), a opisywane często w literaturze zaburzenia wzroku też tylko u 7 pacjentów. U 8 pacjentów (21,05%) obserwowano niedociśnienie, a u 15 (40,54%) nadciśnienie (Tab.2).

Tabela 2. Najczęstsze objawy kliniczne dominujące w I fazie zachorowania na HFRS.

Lp.	Rodzaj objawu	Liczba pacjentów	%
1.	Objawy grypopodobne	38	100,00
2.	Temperatura: > 38,5 ⁰ C	33	86,84
	≥ 38,0 ⁰ C	38	100,00
3.	Nudności, wymioty	26	68,42
4.	Ból brzucha	20	52,63
5.	Biegunka	4	10,53
6.	Oslabienie	14	36,84
7.	Bóle w okolicy lędźwiowej	13	34,21
8.	Zaburzenia wzroku	7	18,42
9.	Powiększenie węzłów chłonnych	7	18,42
10.	Kaszel	12	31,58
11.	Płyn w opłucnej osłuchowo	6	15,79
12.	Hipotonia	8	21,05
13.	Hipertonia	15	40,54

5.10. Rozpoznanie wstępne.

Z uwagi na niewystarczającą znajomość jednostki chorobowej, jaką jest gorączka krwotoczna w przebiegu zakażenia Hantawirusami, a także wykrycie schorzenia na różnym etapie rozwoju, podejrzenie zakażenia Hantawirusami brano pod uwagę w rozpoznaniu wstępnym tylko u 4 pacjentów tj. 10,53%. Dominowały dwa rozpoznania opisujące stan kliniczny: gorączka u 13 chorych tj. 34,21% i objawy grypopodobne u 10 chorych tj. 26,32%. Ostra niewydolność nerek (AKI) była rozpoznana u 8 pacjentów (21,05%), a małopłytkowość u 5 (13,16%). Infekcję wirusową bez podania czynnika etiologicznego rozpoznano u 4 chorych (10,53%).

U wielu chorych te rozpoznania rozszerzone były o diagnozy opisujące dominujące objawy z innych układów:

- ze strony układu pokarmowego: odwodnienie, wymioty, bóle brzucha, nudności, ostrą chorobę wrzodową żołądka, uszkodzenie wątroby i nieżyt żołądkowo - jelitowy,

- ze strony układu oddechowego: kaszel, bóle w klatce piersiowej, infekcje górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc,

- ze strony układu moczowego: białkomocz, krwinkomocz, zespół nerczycowy, niewydolność nerek i bóle w okolicy krzyżowej.

Przy przyjęciu chorych do szpitala w pojedynczych przypadkach rozpoznawano również leukopenię i obrzęki obwodowe (Tab.3).

Tabela 3. Objawy chorobowe odnotowywane przy rozpoznaniu wstępnym.

Lp.	Rozpoznanie wstępne	Ilość	%
1.	Gorączka	13	34,21
2.	Grypa	10	26,32
3.	AKI	8	21,05
4.	Małopłytkowość	5	13,16
5.	Podejrzenie HFRS	4	10,53
6.	Infekcja wirusowa	4	10,53
7.	Odwodnienie	3	7,90
8.	Wymioty	3	7,90
9.	Oslabienie	2	5,26
10.	Nieżyt żołądkowo-jelitowy	2	5,26
11.	Białkomocz	2	5,26
12.	Krwinkomocz	1	2,63
13.	Niewydolność nerek	1	2,63
14.	Zespół nerczycowy	1	2,63
15.	Bóle brzucha	1	2,63
16.	Nudności	1	2,63
17.	Ostry stan choroby wrzodowej.	1	2,63
18.	Bóle kostno-stawowe	1	2,63
19.	Obrzęki obwodowe	1	2,63
20.	Bóle krzyży	1	2,63
21.	Niewydolność wątroby	1	2,63
22.	Ciężkie uszkodzenie wątroby	1	2,63
23.	Podwyższone transaminazy	1	2,63
24.	Infekcja górnych dróg oddechowych	1	2,63
25.	Stan gorączkowy do diagnostyki	1	2,63
26.	Zapalenie płuca prawego	1	2,63
27.	Kaszel	1	2,63
28.	Ból w klatce piersiowej	1	2,63
29.	Leukopenia	1	2,63

5.11. Wybrane parametry laboratoryjne oznaczone u chorych z HFRS.

W czasie hospitalizacji wykonano szereg badań laboratoryjnych (Tab.4).

Tabela4. Zestawienie oznaczonych parametrów laboratoryjnych ze względu na dominujące objawy kliniczne.

Lp.	Parametr	Wartość/Stężenie				
		Średnia	SD	Min.	Me	Max.
1.	Płytki krwi (x 10 ³ /μl) N=37	59	31	19	52	127
2.	Kreatynina (μmol/l) N=37	343,9	367,7	52,2	257,2	1798,9
3.	Mocznik (mmol/l) N=38	16,72	15,64	2,29	13,28	80,84
4.	AspAT (U/l) N=36 N=35*	299 83*	1297 62*	20 20*	70 68*	7861 301*
5.	ALAT(U/l) N=36 N=35*	370 94*	1656 82*	14 14*	57,5 54*	10 024 350*
6.	Bilirubina całk. (μmol/l) N=25 N=24*	15,49 10,93*	23,67 6,33*	3,59 3,59*	9,41 9,06*	125,17 19,07*
7.	CRP (mg/l) N=36	6,43	4,14	0,37	6,00	16,08

* - obliczenia nieuwzględniające wyników pacjenta (nr 25), u którego współistniało toksyczne uszkodzenie wątroby.

5.11.1. Płytki krwi.

Jednym z głównych objawów HFRS jest trombocytopenia. Potwierdza się to w obserwowanej grupie chorych. Płytki krwi oznaczono u 37 pacjentów. U 32 pacjentów (86,49%) wystąpiła trombocytopenia, a u 5 pacjentów (13,51%) liczba płytek

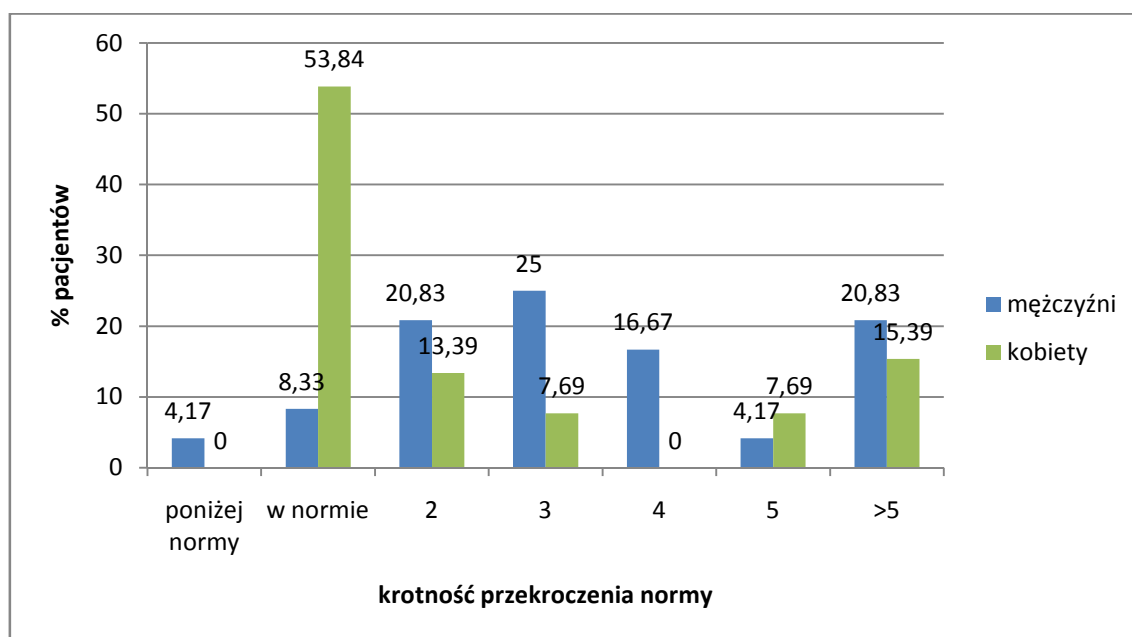
była w normie i wahała się w zakresie $(167 - 292) \times 10^3/\mu\text{l}$. Minimalna liczba płytek u chorych z trombocytopenią wynosiła $19 \times 10^3/\mu\text{l}$, a maksymalna $127 \times 10^3/\mu\text{l}$. Średnia liczba płytek wynosiła 59 319 w $1 \mu\text{l}$, a mediana $52 \times 10^3/\mu\text{l}$.

5.11.2. Kreatynina.

Kreatynina jest produktem przemiany mięśni i powstaje z kreatyny i fosfokreatyny. Niewielki jest udział kreatyniny ze spożywanego mięsa. Ulega ona przesączeniu w kłębuszkach nerkowych i jest czułym wskaźnikiem uszkodzenia nerek. W grupie obserwowanych pacjentów tylko 3 mężczyzn (12,5%) z 24 (u 1 pacjenta brak danych) i 7 kobiet (53,84%) z 13 miało stężenie kreatyniny w normie. Wartość średnia stężenia kreatyniny u mężczyzn wynosiła $424,32 \pm 414,6 \mu\text{mol/l}$, przy medianie $289,07 \mu\text{mol/l}$, a u kobiet wartość średnia stężenia kreatyniny wynosiła $195,36 \pm 199,78 \mu\text{mol/l}$, przy medianie $88,4 \mu\text{mol/l}$.

Ogólnie wartość średnia stężenia kreatyniny wynosiła $343,88 \pm 368,02 \mu\text{mol/l}$, przy medianie $257,24 \mu\text{mol/l}$, minimalne stężenie kreatyniny wynosiło $52,16 \mu\text{mol/l}$, a maksymalne $1798,94 \mu\text{mol/l}$.

Na rycinie 9 przedstawiono krotności przekroczenia normy stężenia kreatyniny u pacjentów z HFRS.

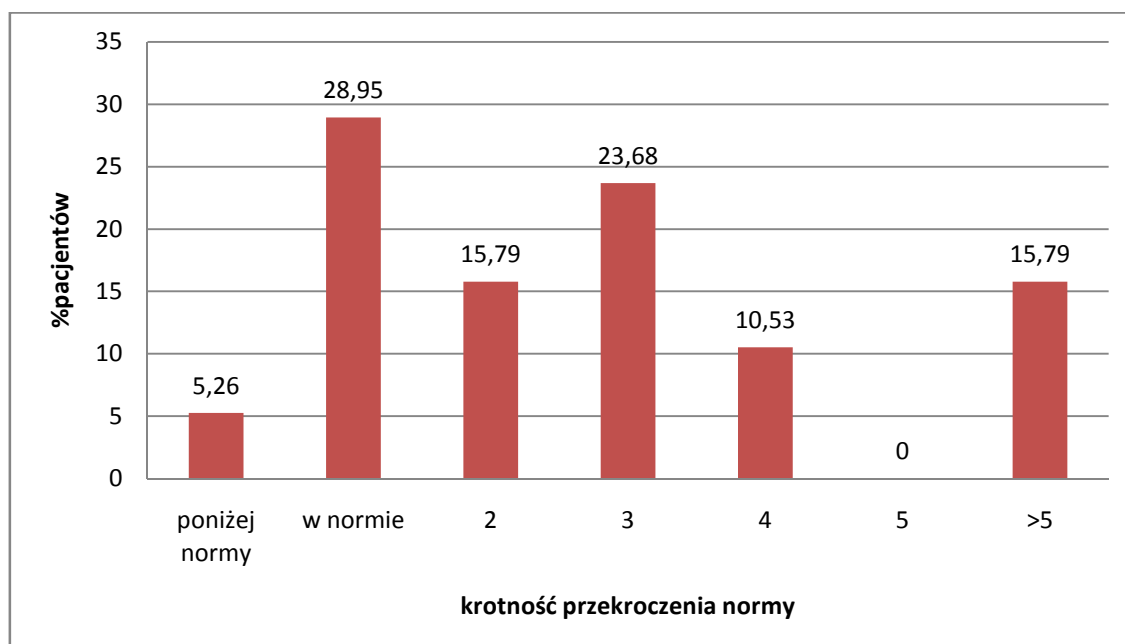


Rycina 9. Odsetek chorych w zależności od przekroczenia normy stężenia kreatyniny.

Ponadto u 14 pacjentów oznaczono klirens kreatyniny i u wszystkich stwierdzono obniżenie jego wartości poniżej normy. Wartość klirensu od 30-59 ml/min. stwierdzono u 6 pacjentów, od 15-29 ml/min. u 2 pacjentów, a poniżej 15 ml/min. u 6 pacjentów. Maksymalna wartość klirensu wynosiła 54 ml/min., minimalna 4,65 ml/min., przy średniej wartości 23,4 ml/min. i medianie 19,8 ml/min.

5.11.3. Mocznik.

Mocznik to końcowy metabolit przemiany białek. Jego poziom w surowicy zależy od podaży białka w pożywieniu, rozpadu białka endogennego i zdolności wydalniczej nerek. Uważa się, że obniżenie klirensu kreatyniny poniżej 50% skutkuje wzrostem stężenia mocznika powyżej normy. W grupie obserwowanych pacjentów oznaczono poziom mocznika u wszystkich 38 pacjentów. Maksymalna wartość wynosiła 80,84 mmol/l, a minimalna 2,29 mmol/l. Średnie stężenie mocznika wynosiło 16,72 mmol/l, a mediana 13,28 mmol/l. W normie poziom mocznika odnotowano tylko u 13 pacjentów (34,21%), normę dwukrotnie przekroczoną obserwowano u 6 pacjentów (15,79%), trzykrotnie u 9 pacjentów (23,68%), czterokrotnie u 4 (10,53%), a powyżej pięciokrotnie u 6 (15,79%) (Ryc. 10).



Rycina 10. Odsetek chorych w zależności od przekroczenia normy stężenia mocznika.

5.11.4-5.11.6. Parametry biochemiczne oceniające funkcję wątroby.

Stopień uszkodzenia wątroby oceniono w oparciu o poziom transaminazy asparaginowej (AspAT), transaminazy alaninowej (ALAT) i bilirubiny w surowicy krwi.

5.11.4. AspAT.

Oznaczenie poziomu AspAT wykonano u 36 pacjentów, tylko u 7 (19,44%) stwierdzono poziom w zakresie normy. U 12 pacjentów (33,33%) poziom przekroczył dwukrotnie normę, u 9 (25,00%) trzykrotnie, a więcej niż trzykrotnie u 8 (22,22%). Wartość średnia wynosiła 299 IU/ml, mediana 70 IU/ml, wartość maksymalna 7861 IU/ml, a minimalna 20 IU/ml.

Ponieważ wartości u jednego pacjenta (nr 25) drastycznie przekraczały normę, przeprowadzono również obliczenia z pominięciem jego parametrów. Wówczas wartość średnia AspAT wyniosła 83 IU/ml, mediana 68 IU/ml, maksymalna wartość 301 IU/ml, a minimalna 20 IU/ml (Ryc. 11).

5.11.5. ALAT.

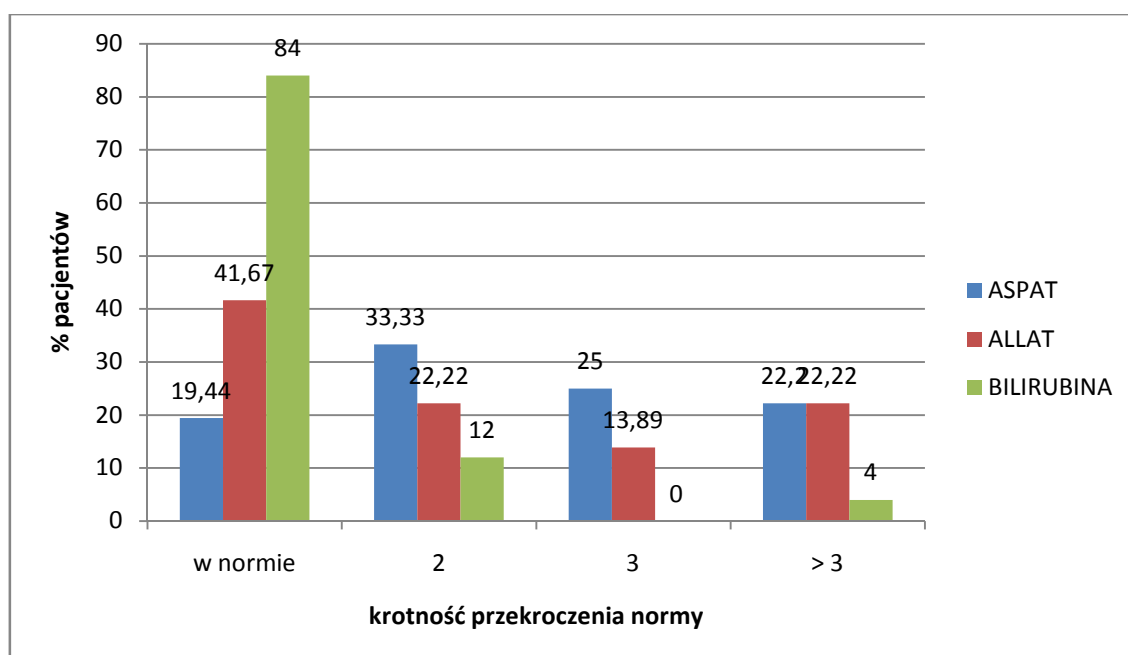
Oznaczenie poziomu ALAT wykonano u 36 pacjentów, u 15 (41,67%) stwierdzono poziom w zakresie normy. U 8 pacjentów (22,22%) poziom przekroczył dwukrotnie normę, u 5 (13,89%) trzykrotnie, a więcej niż trzykrotnie u 8 (22,22%). Wartość średnia ALAT wynosiła 370 IU/ml, mediana 57 IU/ml, wartość maksymalna 10 024 IU/ml, a minimalna 14 IU/ml.

Ponieważ wartości ALAT również u jednego pacjenta (nr 25) drastycznie przekraczały normę, przeprowadzono także obliczenia z pominięciem jego parametrów. Wówczas wartość średnia ALAT wyniosła 94 IU/ml, mediana 54 IU/ml, maksymalna wartość 350 IU/ml, a minimalna 14 IU/ml (Ryc.11).

5.11.6. Bilirubina.

Poziom bilirubiny oznaczono tylko u 25 pacjentów (65,8%). Przekroczenie znaczące z żółtaczką wystąpiło tylko u jednego pacjenta, gdzie poziom bilirubiny wyniósł 125,17 $\mu\text{mol/l}$. U 21 pacjentów (84,00%) poziom bilirubiny był w normie. Niewielkie przekroczenie wartości (do dwóch razy) stwierdzono u 3 pacjentów

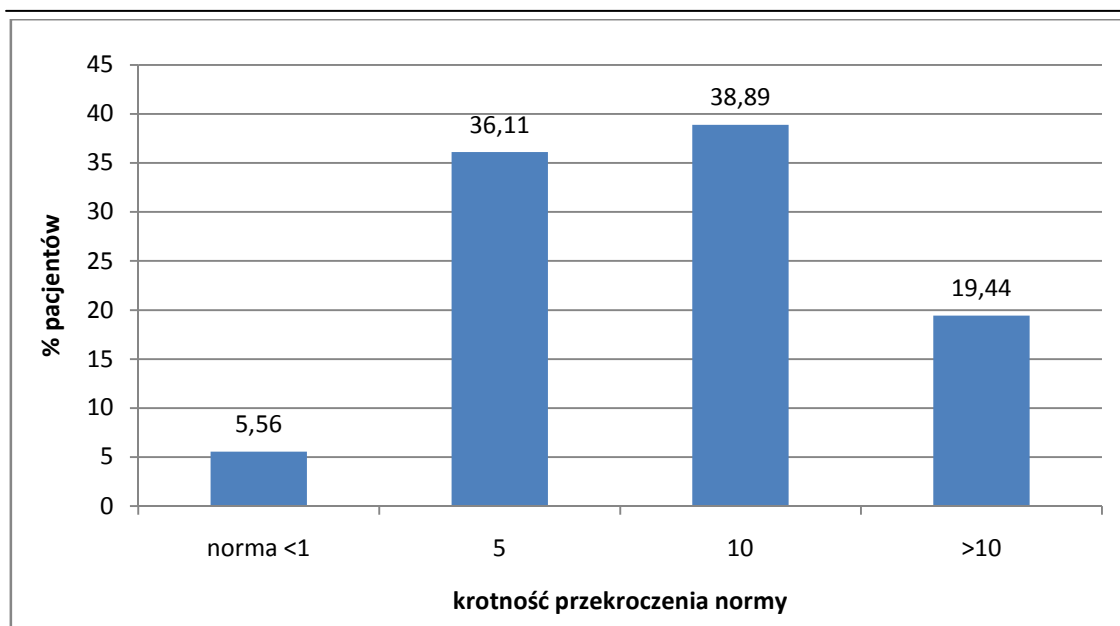
(12,00%). Wartość średnia bilirubiny wynosiła 15,39 $\mu\text{mol/l}$, mediana 9,41 $\mu\text{mol/l}$, maksymalna 125,17 $\mu\text{mol/l}$, a minimalna 3,59 $\mu\text{mol/l}$ (Ryc. 11).



Rycina 11. Odsetek chorych w zależności od przekroczenia normy parametrów uszkodzenia wątroby.

5.11.7. CRP.

Białko ostrej fazy (CRP) jest produkowane przez hepatocyty pod wpływem interleukiny 1 i 6 i odzwierciedla stan zapalny ustroju. Badanie to wykonano u 36 pacjentów (94,7%). Tylko u 2 pacjentów (5,56%) nie była przekroczona norma, u 13 (36,11%) norma była przekroczona do 5 razy, u 14 (36,89%) do 10, a u 7 (19,44%) powyżej 10 razy. Wartość średnia CRP wynosiła 6,43 mg/l przy medianie 6,0 mg/l, wartość maksymalna 16,08 mg/l, a minimalna 0,37 mg/l (Ryc.12).



Rycina 12. Odsetek chorych w zależności od przekroczenia normy wartości CRP.

5.11.8. Elektrolity.

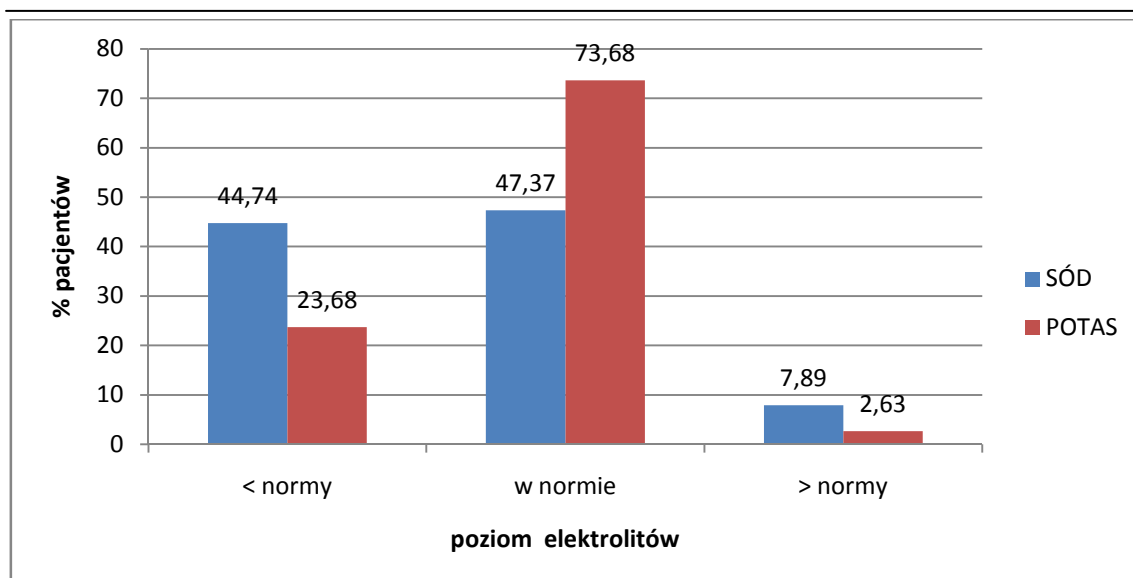
Sód.

Sód jest najważniejszym elektrolitem płynu pozaustrojowego, jego stężenie w surowicy odpowiada głównie za molarność osocza. Zaburzenia w stężeniach sodu wystąpiły u 20 pacjentów (52,63%), wśród nich 17 (44,74%), miało hiponatremię, a 3 (7,89%) hipernatremię. U 18 pacjentów nie wystąpiły zaburzenia w poziomie sodu w surowicy.

Potas.

Potas jest najważniejszym jonem dodatnim wewnątrzkomórkowym. W wypadku zakażenia Hantawirusem wahania poziomu potasu zależą od nadmiernej jego utraty (wielomocz, wymioty), lub upośledzenia jego wydalania przez nerki w przypadku ich uszkodzenia. W grupie obserwowanej, zaburzeń potasu nie miało 28 pacjentów (73,68%), u 9 (23,67%) dominowała hipokaliemia, a u 1 (2,63%) wystąpiła hiperkaliemia.

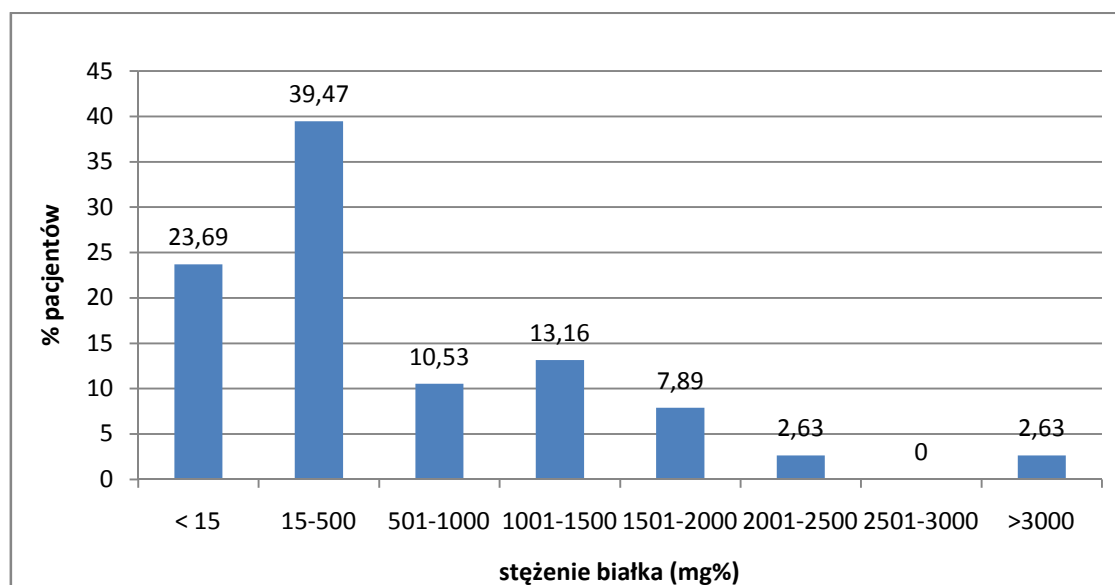
Reasumując, zaburzenia poziomu sodu i potasu wystąpiły u 8 pacjentów (21,05%), zaburzenia tylko sodu u 12 (31,56%), a potasu u 3 (5,26%) (Ryc.13).



Rycina 13. Odsetek chorych w zależności od przekroczenia normy sodu i potasu.

5.11.9. Białkomocz.

Badanie białka w moczu jednorazowym oznaczono przy pomocy pasków testowych, które wykrywają zawartość białka na poziomie 15-20 mg%. Badanie to wykonano u wszystkich 38 pacjentów. U 9 z nich (23,69%), stwierdzono nieobecność białka, lub śladową jego ilość. U największej liczby chorych tj. u15 (39,47%) poziom białka był w zakresie od 15-500 mg%, u 13 (34,21%) pacjentów w zakresie od 500-2500 mg% a u 1 (2,63%) powyżej 3000 mg%. Średni białkomocz wynosił 595 mg%, przy medianie 283 mg%, maksymalny 3300 mg%, minimalny 0 mg% (Ryc.14).

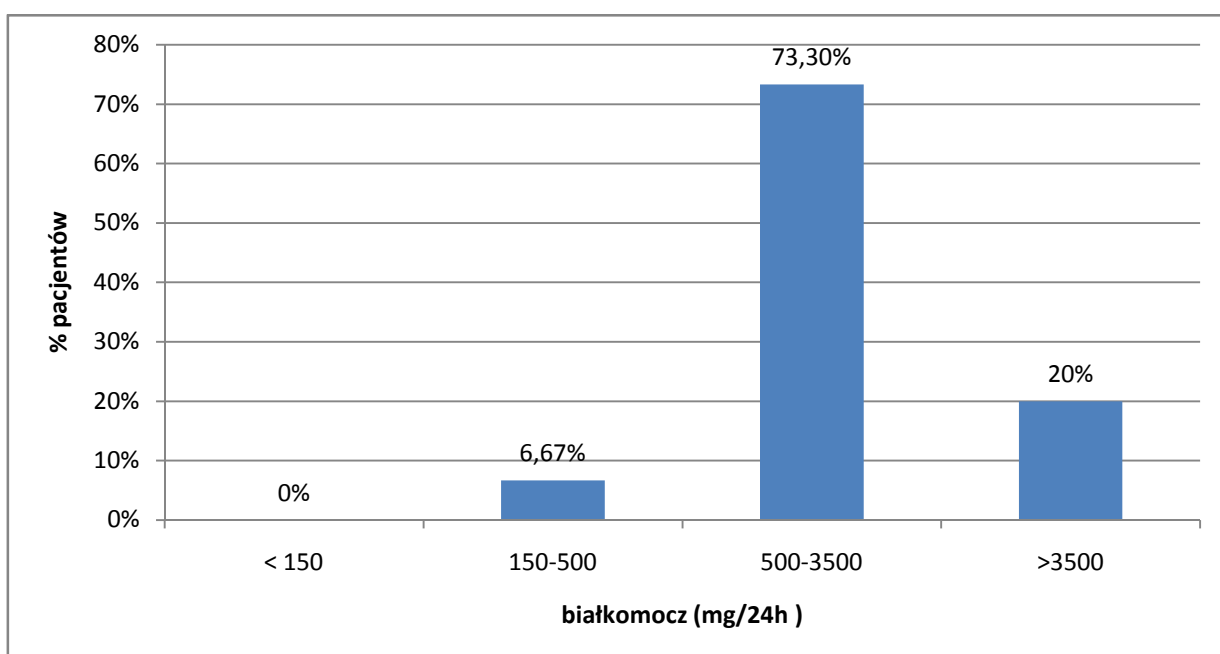


Rycina 14. Stężenie białka w badaniu rutynowym moczu.

5.11.10. Dobowa utrata białka.

Dobową utratę białka oznaczono tylko u 15 pacjentów (39,47%). Białkomocz znikomy w zakresie 150-500 mg/24h wystąpił u 1 pacjenta (6,67%), białkomocz mierny od 500-3500 mg/24h u 11 chorych (73,3%), a nasilony powyżej 3500 mg/24h u 3 (20,00%).

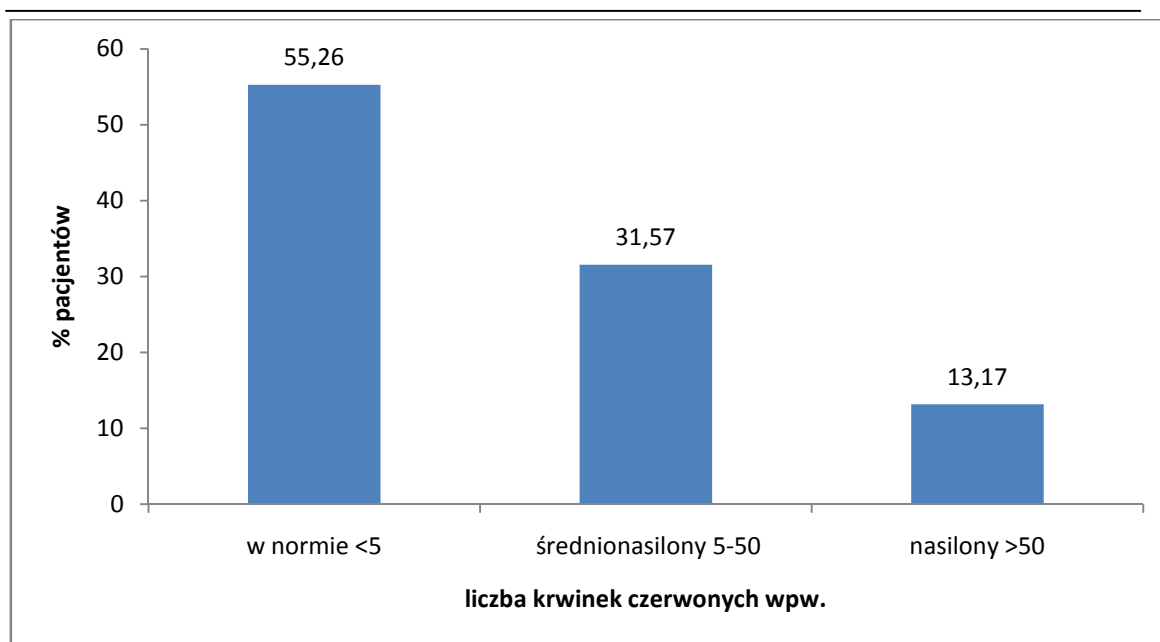
Średnia wartość dobowej utraty białka wynosiła 2763 mg/24h, przy medianie 1500 mg/24h, maksymalna wartość 12300 mg/24h, minimalna 340 mg/24h (Ryc.15).



Rycina 15. Dobowa utrata białka u pacjentów z HFRS.

5.11.11. Krwinkomocz.

Badanie na obecność krwinek czerwonych w osadzie moczu wykonano u wszystkich 38 pacjentów. U 21 pacjentów (55,26%) ilość krwinek czerwonych w osadzie mieściła się w zakresie normy tj. od 0 do 5 wpw. Średnio nasilony krwinkomocz tj. od 6 do 50 krwinek wpw. stwierdzono u 12 pacjentów (31,57%), a u 5 (13,17%) krwinki były niepoliczalne wpw. i określone jako liczne lub krwimocz (Ryc. 16).

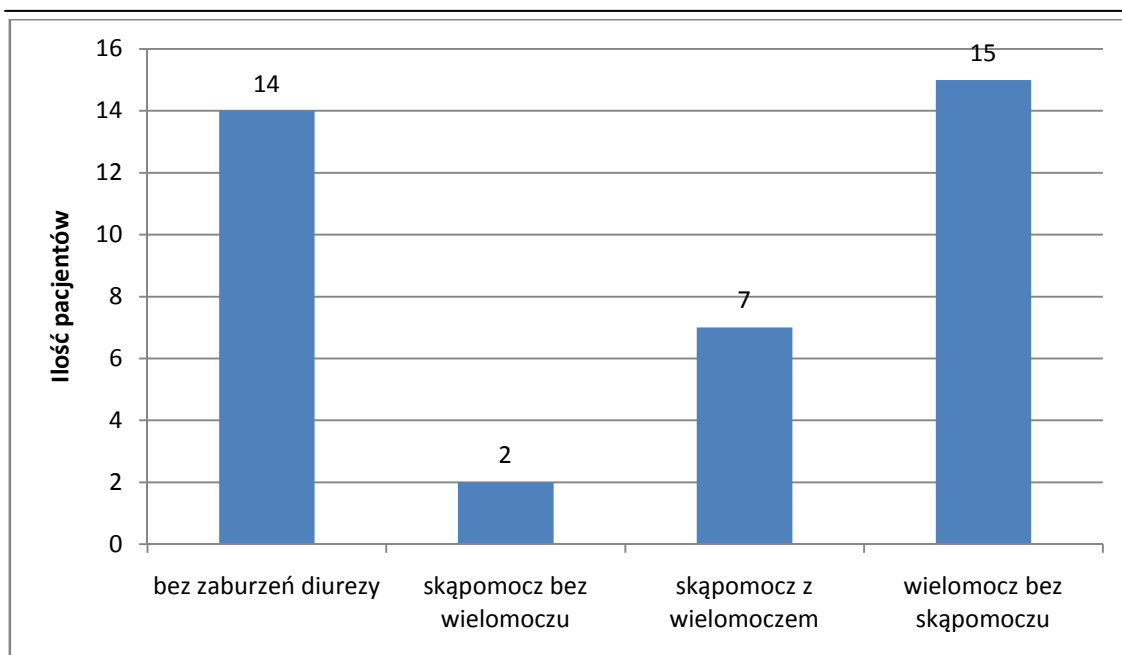


Rycina 16. Krwinkomocz w badaniu rutynowym moczu u pacjentów z HFRS.

5.11.12. Oliguria - poliuria.

W obserwowanej grupie pacjentów z infekcją hantawirusową występowały różne stopnie zaburzenia diurezy w zależności od uchwyconej fazy choroby. Anuria i oliguria (0-800 ml moczu dobowego) wystąpiły u 9 pacjentów (23,68%). Średnia ilość moczu dobowego wynosiła 450 ml, przy medianie 600 ml, maksymalna ilość 800 ml, minimalna 0 ml. U 8 z 9 obserwowanych pacjentów, średni czas skąpomoczu wynosił 4,13 dnia, z medianą 2 dni, maksymalny czas skąpomoczu wynosił 12 dni, minimalny 1 dzień. Często pierwsza faza choroby przebiegała przed hospitalizacją, a wielomocz, charakterystyczny dla ostrej niewydolności nerek był rejestrowany w czasie pobytu w szpitalu. Poliuria wystąpiła u 22 pacjentów (58,31%). Średnia ilość moczu w poliurii wynosiła 4959 ml/24h, przy medianie 4950 ml/24h, maksymalna ilość wynosiła 7800 ml/24h, minimalna 3200 ml/24h. Czas trwania wielomoczu był obserwowany u 19 chorych (u 3 brak danych). Średni czas trwania wielomoczu wynosił 6,16 dnia, przy medianie 6 dni, maksymalny czas wynosił 18 dni, minimalny 2 dni.

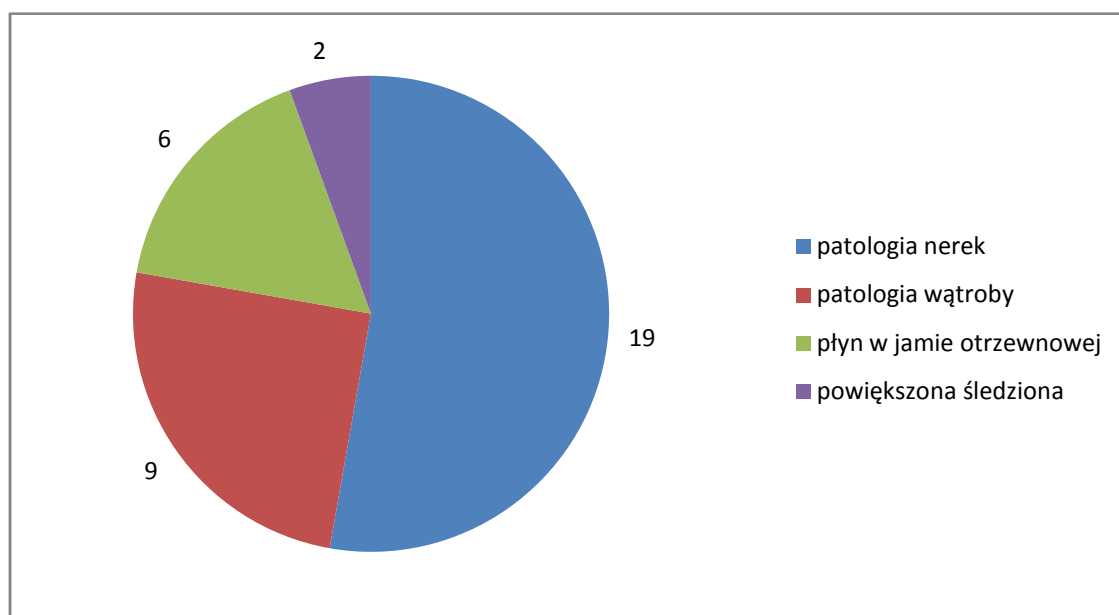
Reasumując, u 14 pacjentów (36,84%) nie wystąpiły zaburzenia diurezy, u 7 (18,42%) obserwowano fazę oligurii i poliurii, u 2 (5,26%) obserwowano skąpomocz bez fazy wielomoczu, a u 15 (39,48 %) wystąpił wielomocz bez obserwowanego wcześniej skąpomoczu (Ryc.17).



Rycina 17. Zaburzenia diurezy u chorych z HFRS.

5.12. Badanie USG jamy brzusznej.

Badanie USG jamy brzusznej wykonano u 36 pacjentów (94,74%).

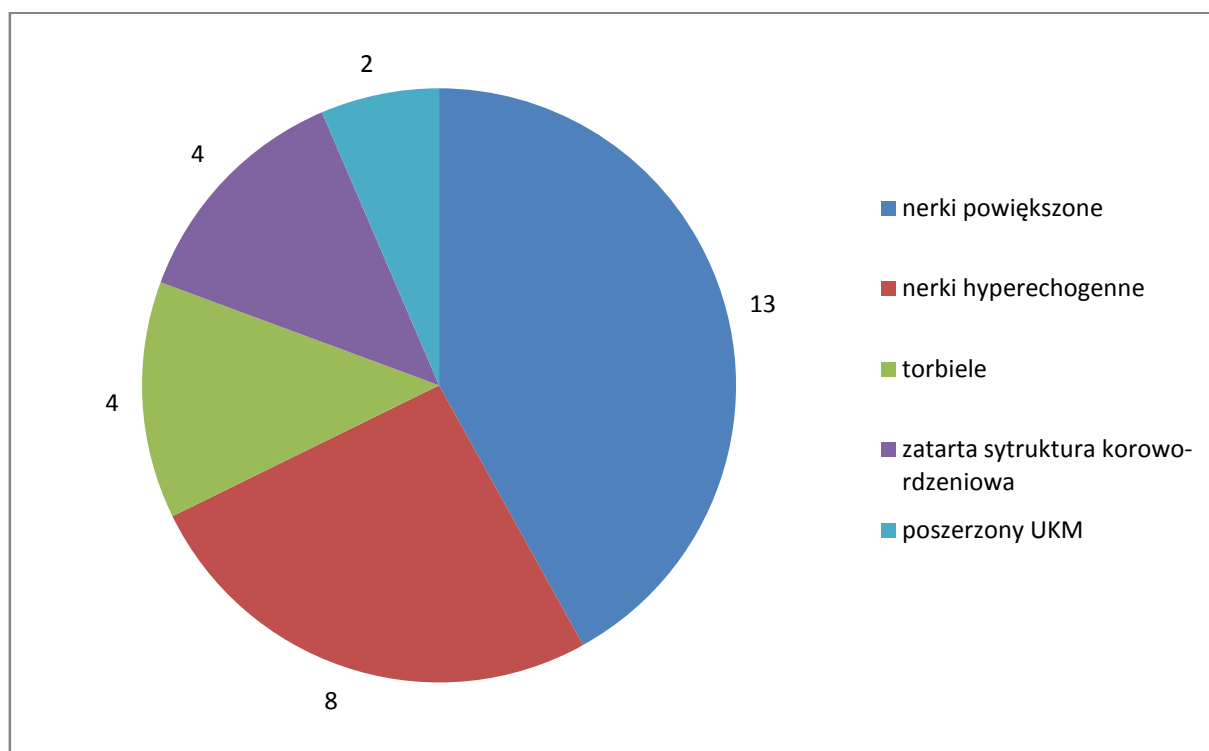


Rycina 18. Odchylenia od normy w badaniu USG jamy brzusznej u pacjentów z HFRS.

Patologię nerek stwierdzono u 19 pacjentów (52,78%). W większości tj. u 13 pacjentów (68,42%) nerki były powiększone w wyniku obrzęku spowodowanego stanem zapalnym.

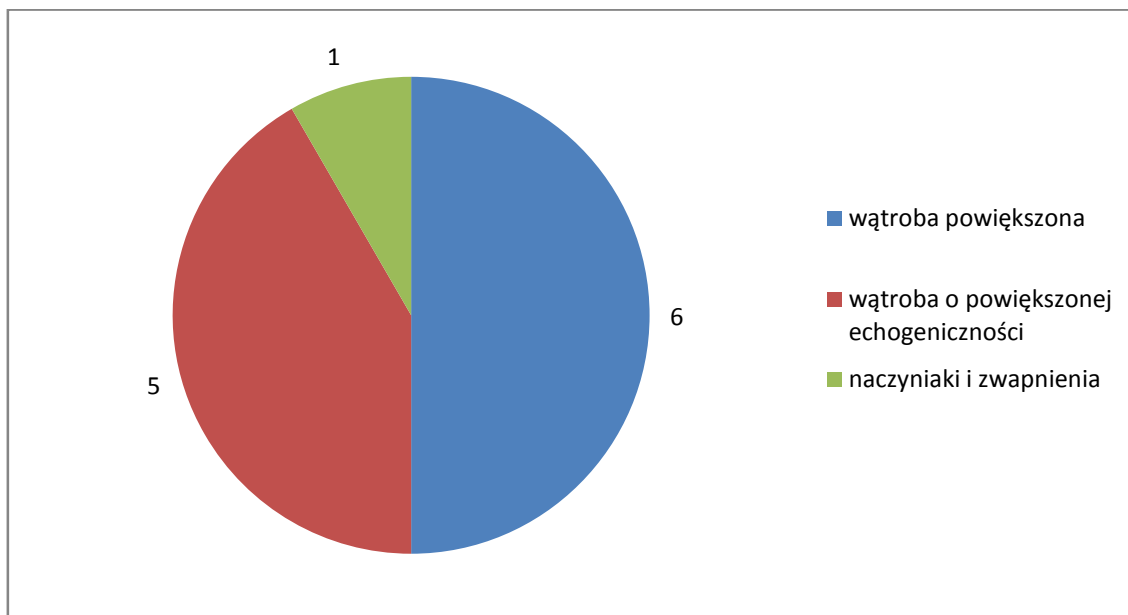
Inną patologią, która może być związana z zakażeniem HFRS jest pojęcie „nerki hyperechogenicznej”, które wystąpiło w opisie USG u 8 pacjentów (42,11%), a także opis nerki o „zatartej strukturze korowo-rdzeniowej”, które stwierdzono u 4 pacjentów (21,05%).

Obecność torbieli w nerkach (4 pacjentów) i poszerzenie UKM, trudno wiązać z zakażeniem Hantawirusami (Ryc.18, Ryc.19).



Rycina 19. Zmiany patologiczne w nerkach u pacjentów z HFRS.

Badanie USG jamy brzusznej wykazało u 9 z 36 badanych pacjentów zmiany patologiczne w obrębie wątroby. Powiększenie wątroby stwierdzono u 6 pacjentów, podwyższoną echogeniczność u 5, a naczyniaki i zwapnienia u 1 pacjenta (Ryc.20).

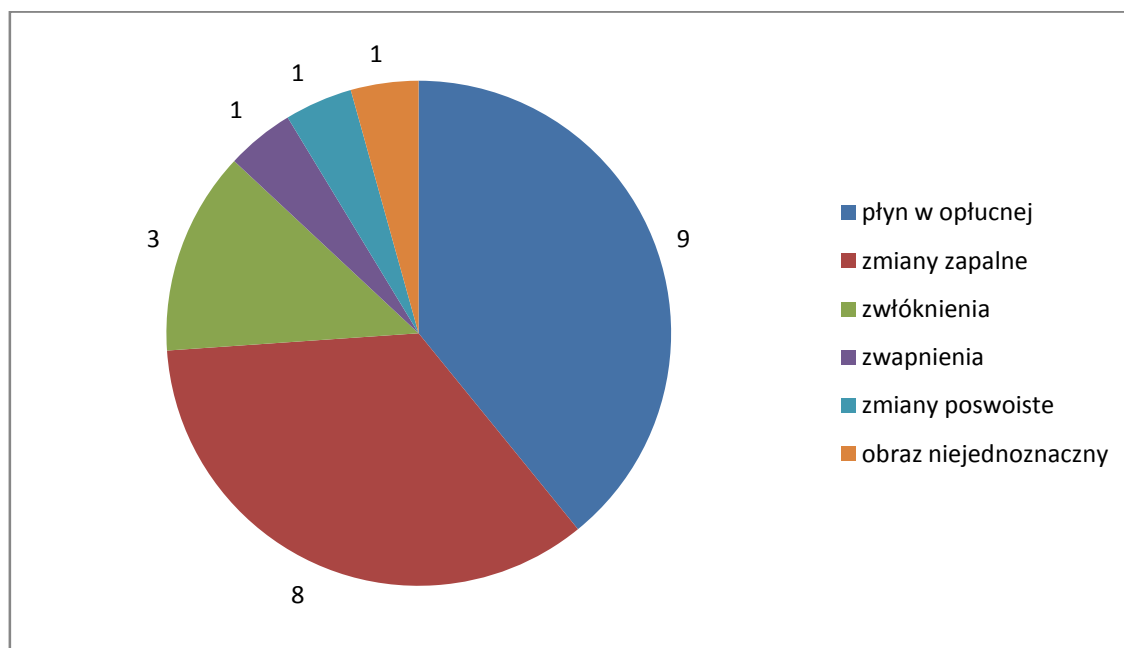


Rycina 20. Zmiany patologiczne w wątrobie u pacjentów z HFRS.

Badaniem USG jamy brzusznej stwierdzono u 6 pacjentów płyn w jamie otrzewnowej, zaś u 2 powiększoną śledzionę.

5.13. Rtg płuc.

Diagnostykę obrazową płuc przeprowadzono u 34 pacjentów (89,47%), w tym zdjęcie RTG płuc wykonano u 31, a USG u 3 pacjentów. Zmiany patologiczne stwierdzono u 17 pacjentów (tj. 50,00% badanych). Najczęściej obserwowanym odchyleniem od normy był płyn w jamie opłucnej, który wystąpił u 9 pacjentów (52,94%). Równie często stwierdzano stany zapalne płuc - u 8 pacjentów (47,05%). Zmiany trwałe, jak zwłóknienia, zwapnienia i zmiany poswoiste wystąpiły u 5 pacjentów (Ryc.21). U 1 pacjenta, obraz był niejednoznaczny, dlatego też po ustąpieniu ostrych objawów infekcji hantawirusowej, pacjent został przeniesiony na oddział pulmonologii.



Rycina 21. Zmiany patologiczne w płucach u pacjentów z HFRS.

5.14. AKI.

Ostre uszkodzenie nerek wystąpiło u 29 (76,3%) chorych. Uszkodzenia nerek nie obserwowano u 9 chorych tj. 23,7%. Średni czas trwania AKI liczony dla 27 pacjentów (u 1 pacjenta Nr 33 nie podano czasu trwania AKI, a 1 pacjent Nr 8 wszedł w program przewlekłych dializ) wynosił $8,6 \pm 4,8$ dni, przy medianie 7,5 dnia, maksymalny czas trwania AKI wynosił 25 dni, a minimalny 5 dni.

Z badanej grupy, 5 pacjentów z 38 chorych na HFRS (13,16%) wymagało leczenia hemodializami, co w przeliczeniu na chorych z AKI stanowi 17,24%. Jeden z pacjentów wymagał przewlekłej dializoterapii. Średnia liczba dializ dla pozostałych 4 pacjentów wymagających tego typu leczenia wynosiła 6,25 (maksymalna 12 hemodializ a minimalna 3).

5.15. Hospitalizacja.

W poniższej analizie uwzględniono czas od pierwszych objawów do hospitalizacji i czas hospitalizacji. Obserwowana grupa pacjentów była w 100% leczona szpitalnie. Czas od pierwszych objawów do momentu przyjęcia do szpitala średnio wynosił $5,3 \pm 3$ dni, przy medianie 5 dni, maksymalnie 18 dni a minimalny 1 dzień.

Czas hospitalizacji wynosił średnio $13 \pm 4,9$ dni, przy medianie 13 dni, maksymalnie wynosił 32 dni a minimalnie 6 dni. W obliczeniach nie uwzględniono czasu hospitalizacji pacjenta (nr 8), który w wyniku zakażenia wszedł w program przewlekłej dializoterapii. Sumując czas od pierwszych objawów do chwili hospitalizacji i okres hospitalizacji (z pominięciem pacjenta przewlekłe dializowanego) przy założeniu, że wypis ze szpitala równoznaczny jest z wyleczeniem otrzymujemy czas trwania infekcji hantawirusowej i powikłań z nią związanych. Średni ten czas wynosił $17,4 \pm 5,6$ dni, przy medianie 16 dni (maksymalnie 36 dnia minimalnie 10 dni).

5.15. Parametry laboratoryjne końcowe.

Przebieg kliniczny zakażenia Hantawirusami, różnorodność objawów i ich nasilenie determinowało ilość badań laboratoryjnych wykonanych przy wypisie pacjentów (Tab. 5).

Tabela 5. Wybrane parametry laboratoryjne przy wypisie.

Lp.	Parametr	Wartość/Stężenie				
		Średnia	SD	Min.	Me	Max.
1.	Płytki krwi (x 10 ³ /μl) N=36	286	123	101	261	555
2.	Kreatynina (μmol/l) N=35	94,6	28,3	51,3	90,6	162,7
3.	Mocznik (mmol/l) N=35	4,96	2,16	1,49	4,48	11,62
4.	AspAT (U/l) N=26 N=25*	39,1 37,7*	24,2 23,7*	17 17*	33,5 33,0*	136 136*
5.	ALAT(U/l) N=26 N=25*	79,8 64,3*	89,1 41,7*	21 21*	56,5 56,0*	468 200*
6.	Bilirubina całkowita (μmol/l) N=19 N=18*	9,06 7,87*	6,33 3,42*	0,86 0,86*	8,21 8,21*	30,78 14,54*
7.	CRP (mg/l) N=28	1,52	2,11	0,20	0,73	7,90

* - obliczenia nie uwzględniające wyników pacjenta (Nr 25), u którego współistniało toksyczne uszkodzenie wątroby.

5.16.1. Płytki krwi.

Płytki krwi oznaczono u 36 pacjentów, u 28 z nich (77,77%) wartości były prawidłowe. U 2 pacjentów (5,56%) nadal utrzymywała się trombocytopenia, a u 6 (16,67%) wystąpiła nadpłytkowość. Średnia ilość płytek wynosiła 286 x 10³/μl, przy medianie 261 x 10³/μl, maksymalna ilość 555 x 10³/μl, a minimalna 101 x 10³/μl.

5.16.2. Kreatynina.

Kontrolne badanie stężenia kreatyniny wykonano u 35 pacjentów: u 23 mężczyzn i 12 kobiet (jeden pacjent wszedł w program przewlekłych dializ, a u 2 nie wykonano badań kontrolnych). U 15 mężczyzn (65,22%) stężenie kreatyniny było

prawidłowe, zaś u 8 (34,78%) przekraczało do 2 razy normę. Średnie stężenie kreatyniny u mężczyzn wynosiło $101,66 \pm 28,29 \mu\text{mol/l}$, przy medianie $97,24 \mu\text{mol/l}$. Wśród kobiet, 9 (75,00%) miało wartość prawidłową, a 3 (25,00%) przekraczały normę do 2 razy. Średnie stężenie kreatyniny u kobiet wynosiło $79,56 \pm 22,98 \mu\text{mol/l}$, przy medianie $70,72 \mu\text{mol/l}$. Maksymalne stężenie kreatyniny u mężczyzn wynosiło $162,66 \mu\text{mol/l}$, a u kobiet $120,22 \mu\text{mol/l}$.

Ogólnie wartość średnia stężenia kreatyniny wynosiła $94,6 \pm 28,3 \mu\text{mol/l}$, przy medianie $90,6 \mu\text{mol/l}$.

5.16.3. Mocznik.

Mocznik kontrolny zbadano u 36 pacjentów, jeden pacjent był dializowany przewlekłe i jego parametry nie były brane pod uwagę przy analizie wyników. U 29 pacjentów (82,86%) wartości stężenia mocznika były poniżej lub w zakresie normy. U 6 (17,14%) wartości mocznika były przekroczone do dwukrotności normy. Średnia wartość mocznika wynosiła $4,97 \text{ mmol/l}$, przy medianie $4,48 \text{ mmol/l}$, maksymalna wartość $11,62 \text{ mmol/l}$, a minimalna $1,49 \text{ mmol/l}$.

5.16.4 -5.16.6. Parametry uszkodzenia wątroby.

5.16.4. AspAT.

Badanie kontrolne transaminazy asparaginowej wykonano u 26 pacjentów (68,42%) i stwierdzono prawidłowy poziom u 17(65,39%) z badanej grupy. U 9 chorych (34,61%) norma była przekroczone, z czego 7 (26,91%) przekraczało ją do dwóch razy, a 2 trzy lub więcej krotnie. Średnia wartość AspAT wynosiła $39,08 \text{ U/l}$, przy medianie $33,5 \text{ U/l}$, maksymalna wartość 136 U/l , a minimalna 17 U/l .

5.16.5. ALAT.

Badanie kontrolne transaminazy alaninowej wykonano u 26 pacjentów (68,42%), prawidłowy poziom stwierdzono u 12(46,15%) z badanej grupy. U 14 (53,85%) norma była przekroczone, z czego 10 (38,47%) przekraczało ją do dwóch razy, a 4 trzy lub więcej krotnie. Średnia wartość ALAT wynosiła $79,81 \text{ U/l}$, przy medianie $56,5 \text{ U/l}$, maksymalna wartość 468 U/l , a minimalna 21 U/l .

5.16.6. Bilirubina.

Badanie kontrolne poziomu bilirubiny wykonano tylko u 19 pacjentów (50,00%). 18 z nich (94,74%) miało wartość prawidłową. Średnia wartość bilirubiny wynosiła 9,06 $\mu\text{mol/l}$, przy medianie 8,21 $\mu\text{mol/l}$, maksymalna wartość 30,78 $\mu\text{mol/l}$ a minimalna 0,86 $\mu\text{mol/l}$.

5.16.7. CRP.

Białko ostrej fazy (CRP) zbadano u 28 chorych (73,68%), w normie było 18 pacjentów (64,29%), 7 z nich (25,00%) przekroczyło normę do pięciu razy, a 3 (10,71%) do dziesięciu razy. Średnia wartość CRP wynosiła 1,52 mg/l, przy medianie 0,73 mg/l, maksymalna wartość 7,9 mg/l, a minimalna 0,2 mg/l.

5.16.8. Elektrolity.

Poziom kontrolny elektrolitów wykonano u wszystkich 22 pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi w badaniach wstępnych. W obliczeniach nie uwzględniono pacjenta nr 8 przewlekle dializowanego. U 16 z nich (76,4%) poziom elektrolitów był prawidłowy, u 3 (14,6%) stwierdzono hipernatremię, u 1 (4,50%) hipopotasemię i u 1 (4,50%) hiperpotasemię.

5.16.9. Białkomocz.

Badanie kontrolne moczu wykonano u 30 pacjentów (78,95%). U 24 z nich (80,00%) poziom białka był prawidłowy, u 6 (20,00%) nie przekraczał 200 mg%. Średnia wartość białka w moczu jednorazowym wynosiła 21,67 mg%, przy medianie 0,00 mg%, maksymalna wartość wynosiła 200 mg%, a minimalna 0,00 mg%.

5.16.10. Dobowa utrata białka.

Dobową utratę białka oznaczono u 5 pacjentów, z czego 4 miało utratę poniżej 500 mg/24h, a jeden 2000 mg/24h.

5.16.11. Krwinkomocz.

Badanie kontrolne moczu wykonano u 30 pacjentów (78,95%). Krwinkomocz średnio nasilony wystąpił tylko u jednego (3,33%) pacjenta.

5.17. Badania kontrolne USG jamy brzusznej.

Kontrolne badanie USG jamy brzusznej wykonano tylko u 8 pacjentów. U 3 pacjentów nerki były nadal powiększone, u 2 nadal hyperechogeniczne, a u 1 zatarta struktura korowo-rdzeniowa. Wątroba nadal powiększona była u 1 pacjenta, i u 1 obecne były tak jak w USG wstępnym naczyniaki i zwapnienia. Płyn w jamie otrzewnowej utrzymywał się u 2 pacjentów.

5.18. Badania kontrolne Rtg płuc.

Badanie kontrolne Rtg płuc wykonano u 9 pacjentów, u których pierwotnie stwierdzono patologię w badaniu wejściowym. Na 9 pacjentów ze stwierdzoną wcześniej obecnością płynu w jamie opłucnowej, u 6 wykonano badanie kontrolne i stwierdzono u 5 z nich pełną regresję zmian, a u 1 ślad płynu.

Na 8 pacjentów, u których pierwotnie zdiagnozowano stan zapalny, wykonano badanie kontrolne u 4. U wszystkich wystąpiła poprawa radiologiczna, z tym, że u 2 była to regresja częściowa. Jeden pacjent z niejednoznacznym obrazem radiologicznym został przeniesiony na oddział pulmonologii, celem dalszej diagnostyki.

5.19. Rozpoznanie ostateczne.

Wszyscy pacjenci z obserwowanej grupy byli zakażeni Hantawirusem, lecz potwierdzenie immunologiczne otrzymywano na różnych etapach choroby.

Wśród 28 pacjentów (73,68%), którzy zakończyli proces leczenia w szpitalu do którego zostali skierowani (tzn. z pierwszej hospitalizacji) można wyodrębnić 3 grupy:

- grupa 1: pacjenci wypisani ze szpitala ze zdiagnozowaną infekcją wirusem Hanta na podstawie otrzymanych dodatnich wyników testów na obecność swoistych przeciwciał – 16 pacjentów tj. 42,10%,

- grupa 2: pacjenci, którym pod koniec hospitalizacji pobrano krew w celu oznaczenia przeciwciał, lecz zostali wypisani ze szpitala przed otrzymaniem potwierdzenia immunologicznego infekcji – 7 pacjentów tj. 18,42%,

- grupa 3: pacjenci, u których wyjaśnienie etiologii przebytej choroby i przyczyny hospitalizacji uzyskano w leczeniu ambulatoryjnym w okresie od 2 dni do 5 miesięcy od opuszczenia szpitala – 5 pacjentów tj.13,16%.

Ze względu na ograniczenia terapeutyczne szpitali rejonowych i rozwój objawów klinicznych, 10 pacjentów (26,12%) kontynuowało leczenie w oddziałach o wyższych stopniach referencyjności: 8 chorych w oddziałach nefrologicznych, 1 chory na oddziale pulmonologicznym i 1 na oddziale zakaźnym. W tej grupie chorych, w trakcie drugiej hospitalizacji zdiagnozowano zakażenie Hantawirusami jako etiologię choroby u 6 pacjentów. Jeden pacjent (nr 8) wszedł w program przewlekłych dializ, przy czym nie był znany jego stan wydolności nerek przed zakażeniem. Badanie na obecność przeciwciał świadczących o zakażeniu Hantawirusami przeprowadzono u niego dopiero w czwartym miesiącu przewlekłej hemodializoterapii. U pozostałych 3 pacjentów brano pod uwagę infekcję hantawirusową i pobrano krew do badań na obecność swoistych przeciwciał. Dwóch z nich potwierdziło zakażenie Hantawirusem uzyskało w trakcie trzeciej hospitalizacji, a jeden w warunkach ambulatoryjnych.

Pacjenci 2 i 3 grupy pierwszej hospitalizacji (12 chorych) oraz przeniesieni do szpitali w celu kontynuacji leczenia (10 chorych), opuszczali szpitale z diagnozą opisującą dominujące objawy chorób z układu moczowego i/lub pokarmowego i/lub oddechowego oraz inne współistniejące jednostki chorobowe - często rozpoznawano kilka jednostek u jednego chorego (Tab. 6).

Tabela 6. Najczęściej spotykane rozpoznania u 22 chorych **przed ostatecznym potwierdzeniem zachorowania na HFRS** wg szpitalnych kart informacyjnych

Lp.	Rozpoznanie	Ilość pacjentów, u których stwierdzono rozpoznanie	Procent %
1.	ze strony układu moczowego: - AKI: nr1; nr 21; nr 28; nr 37, - AKI na podłożu przebytego ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek: nr 2; nr 17, - AKI jako następstwo KZN: nr 6; nr 10, - AKI przednerkowe: nr 31, - AKI leczona przewlekłymi hemodializami; nr 8, - cewkowe śródmiąższowe zapalenie nerek: nr17; nr 21, - ostre zapalenie nerek: nr 27, - ostre kłębuszkowe zapalenie nerek (NLPZ): nr 38, - podejrzenie zapalenia nerek: nr 17, - infekcja dróg moczowych: nr15, - zespół nerczycowy: nr 27; nr 34; nr 29, - zakażenie florą atypową: nr28, - torbiele nerek: nr17.	16	72,72
2.	ze strony układu pokarmowego: - zapalenie wątroby: nr 11, - uszkodzenie wątroby polekowe: nr 10, - uszkodzenie wątroby: nr 24, - toksyczne uszkodzenie wątroby: nr 25, - stan po WZW typu B: nr 25, - zapalenie żołądka: nr 28, - zakażenie Clostridium difficile: nr 31, - naczyniaki wątroby: nr 38.	8	36,36
3.	ze strony układu oddechowego: - TBC: nr15, - zapalenie płuc: nr 24, - zapalenie płuca prawego: nr 36.	3	13,63
4.	inne: - odwodnienie: nr 30; nr 31, - stan gorączkowy do diagnostyki: nr 14; nr 17, - infekcja grypopodobna: nr 29, - małopłytkowość: nr 11; nr 37, - nadkrwistość z trombocytopenią: nr 28, - niedokrwistość z niedoboru żelaza: nr 38, - posocznica: nr 20.	2 2 1 2 1 1 1	9,09 9,09 4,54 9,09 4,54 4,54 4,54

Na podstawie analizy dokumentacji medycznej stwierdzono, że u 6 chorych wystąpiło w trakcie hospitalizacji ostre uszkodzenie nerek (AKI), lecz nie zostało ujęte w rozpoznaniu umieszczonym w szpitalnej karcie informacyjnej, co znacznie powiększyłoby odsetek chorych u których wystąpiło ostre uszkodzenie nerek.

6. DYSKUSJA

Zakażenie wirusami rodzaju Hanta, a w następstwie zachorowanie na gorączkę krwotoczną z zespołem nerkowym jest narastającym problemem w Europie i w świecie. Pierwszą wzmiankę w o łagodnej formie zachorowania na HFRS nazwaną wówczas „nephropathia epidemica” spotykamy w piśmiennictwie europejskim już w roku 1934 (15). W Europie w latach 1990-1999 zgłaszano przeciętnie 1671 infekcji rocznie, zaś w latach 2000-2010 aż 3138 rocznie (37, 56, 59). W czasie epidemii w Europie Środkowej w roku 2005 zapadalność na HFRS wynosiła: w Belgii – 3,6/100 000; we Francji – 0,4/100 000; w Niemczech - 0,6/100 000, a w Holandii – 0,2/100 000 mieszkańców (38). W północnej Szwecji w okresie wzrostu populacji normic zapadalność wzrosła do 40/100 000 (82). W latach 2007 – 2012 na Podkarpaciu odnotowano średnią roczną zapadalność równą 0,3/100 000 mieszkańców. W roku 2007, w szczytowym okresie zachorowań na tym terenie, zapadalność osiągnęła wartość 0,6/100 000 mieszkańców. Nieznana jest przyczyna wzrostu liczby infekcji HFRS – czy jest to jak w przypadku Polski wzrost dostępności do diagnostyki tego zakażenia, czy też realny wzrost zachorowań na HFRS. W Niemczech ilość zachorowań na HFRS wzrosła z 0,09/100 000 w roku 2001 do 2,47/100 000 w roku 2010 (64).

Uzupełniając powyższe dane, trzeba zwrócić uwagę, że wiele krajów nie prowadzi rejestrów zachorowań na HFRS i z tego tytułu należy przypuszczać, że liczby zachorowań są zaniżone. Wg obserwacji w Finlandii, szacuje się, że 75 % zachorowań przebiega bezobjawowo lub skąpo objawowo i nie są one potwierdzane serologicznie. W Szwecji odsetek zgłaszanych przypadków szacuje się na 10-12,5% ogółu zachorowań (82, 96). Tak niską wykrywalność zakażeń Hantawirusem w tych krajach tłumaczyć można tym, że czynnikiem zakaźnym jest wirus Puumala, a gorączka krwotoczna w większości przypadków ma przebieg bardzo łagodny, stąd często nie jest zgłaszana do służb sanitarnych i określa się ją nazwą Nephropathia epidemica (NE) (28). O zaniżaniu liczby zachorowań na gorączkę krwotoczną może świadczyć przykład Rosji, która w roku 2005 zgłosiła 7256 przypadków zachorowań na HFRS, w 2006 roku 7157, natomiast nie podała danych do ENIVID o zachorowalności na swoim terenie w latach 2007-2010 (37). Innym przykładem jest Polska, która dopiero od 2007 roku prowadzi rejestr przypadków zachorowań na HFRS (37), podczas gdy w Chinach ewidencja zakażeń hantawirusowych prowadzona jest od roku 1950 (40).

Dane z 30 europejskich krajów pozwalają śledzić cykliczność wzrostu zachorowań co 2-3 lata (37). Nie dotyczy to całej Europy, lecz związane jest z lokalnymi warunkami klimatycznymi terenów endemicznych (57). W 2007 roku wzrost zachorowalności obserwowano w Niemczech, Francji, Norwegi, Słowacji i Szwecji, zaś w Finlandii i Słowenii taki wzrost wystąpił w 2008 roku (37, 58). Jedynie w Chinach, gdzie notuje się największą ilość przypadków HFSR (90% ogółu zachorowań w świecie) obserwuje się zmniejszoną liczbę zachorowań (40). Związane jest to z masowym szczepieniem inaktywowaną szczepionką „Hantavax”. Jest ona stosowana tylko na terenie Chin i Korei Południowej. Jest to teren endemiczny serotypów Hantaan i Seoul (79, 107). W badaniu klinicznym szczepionka ta okazała się skuteczna na terenie byłej Jugosławii, gdzie występują serotypy Dobrava i Puumala (14, 85). Są to najczęściej spotykane serotypy w Europie – rzadziej występują serotypy; Hantaan (HTNV), Saaremaa (SAAV), Tuła (TULV) i Seoul (SEOV) (65, 89, 104). Naturalnym gospodarzem i rezerwuarem wirusa w środowisku są drobne gryzonie (Rodentia). Poszczególne serotypy wirusa są związane z określonymi gatunkami gryzoni, które wydają wirusy do środowiska (5, 32).

Pacjenci hospitalizowani w Polsce, na Podkarpaciu w latach 2007-2012 w 50% byli zarażeni wirusem Puumala i w 50% wirusem Dobrava. Przebieg zakażenia wirusem typu DOBV był zdecydowanie cięższy w porównaniu do zakażeń wirusem typu PUUV. Potwierdza to fakt, że u pacjentów wymagających hemodializ wykryto przeciwciała przeciw wirusowi DOBV. Jedyny pacjent dializowany z przeciwciałami przeciw wirusowi PUUV był dodatkowo zainfekowany leptospirozą (29, 41).

W Europie i na świecie rodzaj wirusa zależy od ekosystemu i gatunku nosiciela (5). Nie zawsze udaje się zidentyfikować typ wirusa. W Bułgarii w latach 1987–2009 zidentyfikowano 37,5% zakażeń wirusem Hantaan, 12,5 % wirusem Puumala (7). W Chinach w latach 2006–2012 zachorowało 77558 pacjentów, z czego zmarło 866 osób. Zakażenie spowodowane było wirusem Hantaan i Seoul (9, 108, 111). W Słowacji u 1/3 pacjentów wykryto p/ciała przeciw wirusowi Puumala, zaś u 2/3 przeciwciała Hantaan (39, 99). W Finlandii pacjenci w 100% zakażeni byli wirusem PUUV, zaś w Niemczech w 2005 roku u 82 % chorych wykryto przeciwciała anty-PUUV (32).

Rozpoznania oparte są na oznaczaniu przeciwciał typu IgM i IgG przeciwko określonym serotypom wirusa. Przeciwciała IgM powstają w 3-5 dniu zakażenia i znikają po 3-6 miesiącach, wyjątkowo można je wykryć 2 lata po ostrej infekcji.

Wykazano, że w 10% przypadków po ostrej fazie zakażenia i wykryciu przeciwciał IgM nie pojawiają się przeciwciała IgG, które w normalnych warunkach wykrywa się od 7 dnia zakażenia. Są one trwałe, bo ich obecność można wykryć po 10 latach, a nawet dłużej, w niektórych przypadkach do końca życia (14, 24, 32, 97).

W krajach sąsiadujących z Polską notowano zachorowania na HFRS od lat osiemdziesiątych dwudziestego wieku. W Polsce pierwszy przypadek potwierdzony immunologicznie odnotowano dopiero w 2004 roku, lecz już wcześniej prowadzone były badania na obecność przeciwciał anty-hantawirusowych w wybranych grupach zawodowych (48).

Ze względu na środowisko naturalne gryzoni, największe ryzyko zachorowania na gorączkę krwotoczną dotyczy leśników, rolników, żołnierzy, turystów biwakujących w terenie, zbieraczy runa leśnego (32, 96).

W pracy Sadkowskiej-Todyp i wsp. (96) wykonano badania na obecność przeciwciał hantawirusowych na 3 grupach badanych:

- 1 grupa: chorzy z objawami ze strony układu moczowego,
- 2 grupa: pracownicy leśni z rejonu Górnego Śląska,
- 3 grupa: zoolodzy pracujący z gryzoniami.

W pierwszej i drugiej grupie badanych nie stwierdzono obecności p/ciał hantawirusowych, natomiast w trzeciej grupie wystąpiły one u 19 % zoologów. Na zawyżenie liczby zoologów, u których stwierdzono obecność p/ciał hantawirusowych przebadanych w pracy Sadkowskiej-Todyp i wsp. wpływ miała sytuacja pobytu i pracy 29% z nich w Estonii, Finlandii i Słowacji, a więc w krajach o terenach endemicznych dla zachorowań na HFRS. O powszechności zakażeń hantawirusowych w tych krajach może świadczyć fakt występowania u 5% ogólnej populacji fińskiej przeciwciał hantawirusowych (96, 104). Wśród fińskich zoologów obecność przeciwciał dla wirusa Puumala wykrywa się u 40 % badanych (96).

Praca Gut i wsp. potwierdza tę obserwację, obecność swoistych przeciwciał dla Hantawirusów stwierdzono u 19,23% badanych zoologów, wśród których 73% miało kontakt z wirusem Puumala (34).

Podobne badania Grygorczuk i wsp. wykonane wśród 69 pracowników leśnych północno-wschodniej Polski, wykazały obecność u 8,7% badanych przeciwciał IgG przeciw wirusowi Puumala i/lub Hantaan, sugerując przebycie przez nich bezobjawowego zakażenia hantawirusowego. U 3 pracowników stwierdzono anty-PUUV IgG, u 2 anty-HTNV IgG, zaś u jednego przeciwciała wobec obu tych wirusów (32).

W badaniu Knap. i wsp. na grupie pracowników leśnych z Lubelszczyzny wykryto obecność przeciwciał anty-hantawirusowych u 2,5% badanych (49).

Wykrycie przypadków HFRS na Podkarpaciu z jednej strony było efektem aktywnego nadzoru sanitarnego i możliwości diagnostyki serologicznej, z drugiej zaś strony pojawienia się chorób nerek o nietypowym przebiegu i niewyjaśnionej przyczynie. Omówione przypadki zachorowań na HFRS w 100% dotyczyły mieszkańców wsi, a więc miejsce zakażenia było związane z ekosystemem gryzoni, będących gospodarzami jak i przenosicielami (wektorami) Hantawirusa. W czasie epidemii w Baszkiri w 1997 roku (10057 przypadków zachorowań - 0,4% zgonów) mieszkańcy wsi stanowili 31%, a czynnikiem etiologicznym był wirus Puumala (81). Tereny Bieszczad i Beskidu Niskiego obfitują w duże kompleksy leśne z przewagą gatunków liściastych jak buk, dąb, jawor, które w sposób naturalny dostarczają pożywienia gryzoniom. Przypominają te tereny ekosystemy w ościennych krajach, gdzie obserwowano wzrost zachorowań na HFRS. W Niemczech jest to Jura Szwabska i Lasy Bawarskie, w Słowacji okolice Koszyc i Preszowa, a w Czechach północne Morawy i południowa Bohemia (1, 37). Terenami szczególnie zagrożonymi dla zakażeń Hantawirusami w województwie podkarpackim są powiaty: sanocki, brzozowski, leski, krośnieński i jasielski. W tych powiatach, na przestrzeni lat 2007-2012 wykryto 33 przypadki zakażeń Hantawirusami, które stanowią 86,84% zachorowań w całym województwie. Położone są one na południu województwa podkarpackiego i graniczą z Ukrainą i Słowacją, gdzie już we wcześniejszych latach stwierdzano zachorowania na HFRS. Na ich obszarze występują duże kompleksy lasów mieszanych, pastwisk i łąk. Jest to naturalny ekosystem nosicieli wirusa.

Duża produkcja owoców i nasion będących pokarmem gryzoni koreluje z wielkością populacji zwierząt. Wzrosty zachorowań w Niemczech w 2007 roku i 2012 roku wiązały się ze wzrostem populacji nornic rudych (*Myodes glareolus*), naturalnym gospodarzem wirusa PUUV i były poprzedzone szczególnie dużą produkcją nasienną

w roku 2006 i 2011. W obserwacji zachorowań na HFRS czy na NE, lata z dużą produkcją nasienną w drzewostanie buka i dębu określa się „rokiem nasiennym”, który na ogół poprzedza rok wzrostu populacji gryzoni będących nosicielami wirusa Hanta. Określa się go jako „rok myszy” - czyli „rok nasienny” poprzedza „rok myszy”. Cykl ten powtarza się co 2-3 lata (9, 38, 45, 82).

Dla wszystkich gatunków nosicieli Hantawirusów (nornicy rudej, myszy polnej, myszy leśnej) okres zimy wiąże się z 70-85% śmiertelnością. Na przeżywalność gryzoni ma wpływ nie tylko dostęp do żywności, ale także warunki termiczne (37).

Przykładem może być epidemia HFRS w Niemczech w 2007 roku, który to rok był poprzedzony łagodną zimą 2006/2007 w całej Europie środkowo-wschodniej. W Niemczech w okresie od 1 stycznia 2007 r. do 15 kwietnia 2007 r. zgłoszono 164 przypadki zachorowań na HFRS, gdy w porównywalnym okresie w latach 2001-2006 średnia zgłoszeń wynosiła 38 przypadków (minimalna 13 w 2006 r.; maksymalna 88 w 2005 r.) (53).

W każdym kraju Europy istnieją tereny endemiczne, gdzie szczególnie dużo występuje zakażeń hantawirusowych (38). W Polsce od lipca 2007 r. do grudnia 2007 r. wykryto 17 przypadków zakażeń hantawirusowych, z czego 13 (76,4%) na Podkarpaciu. W cytowanym okresie w rejonie Badonii Witenbergii zachorowania stanowiły 77% zgłoszonych przypadków infekcji hantawirusowych na terenie Niemiec (37). Na tych terenach potwierdzony immunologicznie kontakt miało ok. 5% populacji, gdy ogół społeczeństwa wykazywał kontakt w ilości 1-2% (25). W Austrii 95% zachorowań stwierdza się w południowej części kraju (Styria, Karyntia, Burgenland), a odsetek dodatnich odczynów serologicznych waha się od 0,8% w Dolnej Austrii do 1,8% w Karyntii (2). W Słowacji obszarami endemicznymi są tereny południowo-wschodnie, w Czechach dla wirusów Dobrava północne Morawy, a dla wirusów Puumala południowa Bohemia (18, 37, 46).

Ścisły związek z ekosystemem skutkował też liczbą zachorowań w poszczególnych miesiącach - w obserwowanej grupie dominował okres zimy (38%) i jesieni (33%). Szczytowa liczba zachorowań przypadała na październik (18,4%) i listopad (13,1%). W okresie epidemii w Dolnej Bawarii w 2004 roku szczyt zachorowań przypadł od lipca do października, kiedy to zachorowało 24 pacjentów (77,5%) z 31 zgłoszonych przypadków (97). W pracy Noh i wsp. opisującej wszystkie przypadki HFRS hospitalizowane w Klinice Uniwersyteckiej w Seulu w latach 2001-

2012 (35 przypadków), szczyt zachorowań (23 pacjentów tj. 65,7%) przypadł na okres wrzesień – grudzień (79). Na terenie centralnej Europy szczyt zachorowań najczęściej przypada na sierpień i wrzesień (38).

Różnice w częstotliwości nasilenia chorób w różnych miesiącach wynikają z położenia geograficznego, klimatu, okresu wegetacji drzew, z okresu migracji gryzoni do siedlisk ludzkich, jak też z różnic częstości kontaktu człowieka z materiałem zakaźnym. Okresem narażenia na kontakt z aerozolem zakażonym Hantawirusem jest okres prac rolnych, leśnych, okres pozyskiwania runa leśnego i wzmożonej turystyki. Większość autorów podkreśla, że ilość gryzoni w środowisku ma zasadniczy wpływ na liczbę zakażeń u ludzi. Szczyt zachorowań przypada w czasie, gdy liczba nosicieli wirusa (gryzoni) jest największa (8, 38). W czasie epidemii w 2005 roku w Belgii liczba nornicy rudej była 5-6 krotnie większa niż w analogicznym okresie 2004 roku. W północnej Szwecji szacuje się, że populacja nornicy może wzrosnąć nawet 500 krotnie w cyklu 3-4 letnim (82).

W analizowanych przypadkach wszyscy obserwowani chorzy byli mieszkańcami wsi. Zgłaszali obecność gryzoni, lub ich odchodów w środowisku pracy lub zamieszkania. Tylko 2 osoby (5%) nie wskazały miejsca zakażenia - biorąc jednak pod uwagę miejsce zamieszkania i rodzaj zatrudnienia (rolnik, pracownik leśny) nie można wykluczyć kontaktu tych 2 osób z gryzoniami i/lub ich odchodami.

63% pacjentów z Podkarpacia wskazywało miejsce zamieszkania jako miejsce narażenia na zakażenie Hantawirusem, a 16% zarówno miejsce zamieszkania jak i miejsce pracy. Tylko 16% pacjentów podało miejsce pracy jako miejsce narażenia na kontakt z gryzoniami lub ich odchodami. W czasie epidemii 2005 roku w Niemczech zaobserwowano zachorowania na terenie dużych miast (powyżej 100 000 mieszkańców), gdzie odsetek zachorowań wyniósł 32,7% (1, 26, 35).

Choroba HFRS dotyczyła w większości osób czynnych zawodowo. 34 pacjentów (89,47%) było w okresie zachorowania w wieku od 20 do 60 lat. Średnia wieku chorych wynosiła $31,5 \pm 9,19$ lat. Najwięcej, 13 osób (34%) zachorowało w piątej dekadzie życia, a najmłodszy pacjent miał 18 lat.

W badaniach z innych krajów, zakażenia dotyczyły także osób zawodowo czynnych. Z obserwacji w Korei średnia wieku wynosiła $44,2 \pm 14,7$ lat, w Bułgarii $38,5 \pm 4,49$, a w Niemczech w badaniu Schilinga i wsp. 37 lat (7, 79, 97). W doniesieniach innych autorów opisywane są przypadki HFRS u dzieci (18, 88, 93).

W obserwowanej grupie 38 pacjentów, mężczyźni stanowili większość (25 mężczyzn tj. 65,8%), co niewiele odbiega od doniesień innych autorów. W obserwacji 10-letniej z Seulu mężczyźni stanowili 82,9%, w badaniach bułgarskich z lat 1987-2009 mężczyźni stanowili 80,95% chorych, Niemczech w badaniu Schilinga i wsp. z 2002 r. mężczyźni stanowili 78% , a w badaniu Abu Sin 67,7%, (1, 7, 79, 84, 97). W Chinach częstość zachorowań u mężczyzn była ponad trzykrotnie większa niż u kobiet, a ponad 90% było rolnikami (68). Zdecydowaną przewagę zakażeń u mężczyzn wśród pacjentów na Podkarpaciu, co też potwierdzają badania w Europie i świecie, należy tłumaczyć częstszym narażeniem mężczyzn na zainfekowany aerozol w czasie prac rolnych czy też w czasie przeróbki drewna, lub z racji wykonywanego zawodu leśnika, żołnierza, pracownika budowlanego tj. zawodów zaliczanych do typowo męskich. Badania na terenie Szwecji wykazały u 6,8% ogólnej populacji obecność przeciwciał hantawirusowych, zaś u rolników przeciwciała wykryto u 12,9% osób (82). W latach 2006-2010 w Chinach 66,8% zachorowań na HFRS dotyczyło rolników (40). Podobnie w Słowacji, wśród mężczyzn-pracowników leśnych obecność przeciwciał hantawirusowych wykrywa się u 14%, zaś u mężczyzn w populacji ogólnej 1,7% (32). W Finlandii wykazano, że zakażenie wirusem Hanta spotykane u rolników ma charakter choroby zawodowej (21).

Objawy i rozpoznanie HFRS.

W typowym przebiegu zakażenia Hantawirusami wyodrębnia się 5 faz choroby, które często zazębiają się na siebie, występują w różnym nasileniu i charakteryzują się różnorodnością objawów klinicznych. Pierwsze objawy HFRS występują w okresie 1 do 2 tygodni po ekspozycji na materiał zakaźny, ale w rzadkich przypadkach objawy mogą wystąpić do 8 tygodni (5, 13, 65). Dominujące objawy wstępne zakażenia to wysoka gorączka (u 100% chorych obserwowano temperaturę powyżej 38,0 °C, w tym u 86,4% powyżej 38,5 °C) i objawy grypopodobne: uczucie rozbicia, bóle mięśni, stany zapalne śluzówek (100% chorych). Są to objawy na tyle dominujące, że u 13 chorych (34,2%) z grupy obserwowanej rozpoznano wstępnie „gorączkę”, a u 10 chorych (26,32%) postawiono diagnozę wstępną „objawy grypopodobne”. Wspólną, charakterystyczną cechą zakażenia, jest nagły początek i słaba reakcja na NLPZ.

W badaniu Essbauer i wsp. z 2007 r. z terenu Niemiec stwierdzano wysoką temperaturę u 93% chorych, ból głowy u 43% i bóle stawów u 40% (26), a w badaniu

Braun i wsp. z 2010 r. z terenu południowych Niemiec wykazano gorączkę u 100% chorych (12).

Drugim układem manifestującym objawy infekcji Hantawirusami jest układ pokarmowy. Pacjenci zgłaszali nudności i wymioty (68,42%), bóle brzucha (52,6%) i biegunki (10,53%). W badaniu Noch i wsp. 65,7% pacjentów zgłaszało nudności, 42,9% wymioty, 45,7% biegunkę zaś ból brzucha 37,1% (79). Na dolegliwości ze strony układu pokarmowego w przebiegu HFRS zwracali uwagę także inni badacze (12, 37, 98).

Objawom grypopodobnym i dysfunkcji przewodu pokarmowego często towarzyszył kaszel (31,58%), zapalenie płuc (21,05%) i wysięk w opłucnej (23,68%).

Podobny procent stanów zapalnych płuc (16%) stwierdził Braun i wsp. w Niemczech (12). Objawy ze strony układu oddechowego powinny być brane pod uwagę jako pierwszy symptom HFRS u pacjentów zwłaszcza na obszarach endemicznych (31). Powikłania płucne mogą być przyczyną zgonów w przebiegu HFRS – w analizie Braun i wsp. odnotowano 1,3% śmiertelności (12). Zakażenia hantawirusowe w Ameryce w odróżnieniu od Europy obciążone są ciężkimi powikłaniami ze strony układu oddechowego, a śmiertelność wynosi od 35-50% (12, 31, 61, 64).

Opisywane w publikacjach zaburzenia wzroku jako częsty objaw zakażenia Hantawirusami (od 25-48%) w grupie pacjentów z Podkarpacia wystąpiły tylko w 7 przypadkach (18,42%) (6, 7, 12, 36, 55, 92).

Należy zwrócić uwagę, że pacjenci z grupy obserwowanej trafiali do szpitali w różnych fazach zachorowania. W pierwszej fazie inwazyjno-gorączkowej objawy kliniczne decydowały o hospitalizacji pacjentów w oddziałach o profilu internistycznym (16 tj. 42,11%), zakaźnym (17 tj.44,74%) i nefrologicznym (3 tj.7,89%). Rozwój choroby i ograniczenia terapeutyczne szpitali powiatowych zdecydowały o przeniesieniu 10 pacjentów tj. 26,32% do innych oddziałów. Z powodu uszkodzenia układu moczowego (AKI) 8 z nich (80,00%) kontynuowało leczenie w oddziale nefrologii, 1 pacjent z powodu powikłań płucnych w oddziale pulmonologii, a jeden w oddziale zakaźnym.

Fazowość infekcji, brak w pierwszych latach obserwacji doświadczenia w diagnostyce HFRS, a także wielorakość objawów decydowało o różnych rozpoznaniach wstępnych przy przyjęciu do szpitali. U 13 osób (34,25%) rozpoznano

wstępnie gorączkę. Sugerując się objawami klinicznymi u 10 osób (26,32%) rozpoznano grypę, a u 4 osób (10,53%) zakażenia wirusowe. Ostłą niewydolność nerek (AKI) jako przyczynę przyjęcia do szpitala podano u 8 pacjentów (21,05%), a podejrzenie HFRS wysunięto tylko u 4 osób (10,53%). Powodem przyjęcia do szpitala były też objawy uszkodzenia innych układów: małopłytkowość (5 pacjentów tj. 13,16%), odwodnienie (3 tj. 7,90%), białkomocz (2 tj. 5,26%), w pojedynczych przypadkach krwinkomocz, obrzęki obwodowe, niewydolność nerek, zespół nerczycowy.

Na trudności diagnostyczne we wstępnym okresie choroby i szerokie spektrum objawów klinicznych zwracają uwagę inni badacze. Braun i wsp. analizowali grupę 75 chorych na HFRS. Najczęstszą przyczyną hospitalizacji było AKI (49%), gorączka nieznanego pochodzenia FUO (16%), sepsa (5%). Sporadycznie rozpoznawano zapalenie opon mózgowych, zawroty głowy, mononukleozę, ostry brzuch, zapalenie płuc, ostłą białaczkę i zapaść (12, 20).

Przy przyjęciu do szpitali wykonano pacjentom szereg badań laboratoryjnych. W badaniu morfologii krwi dominującym parametrem odbiegającym od normy była obniżona liczba płytek. Badanie to wykonano u 37 pacjentów i tylko u 5 (13,51%) wartości nie odbiegały od normy. Średnia liczba płytek wynosiła $(59 \pm 31) \times 10^3/\mu\text{l}$. W obserwacji koreańskiej średnia ilość płytek wynosiła $(62,5 \pm 50) \times 10^3/\mu\text{l}$. (21), a w badaniu z Bułgarii $(78 \pm 18) \times 10^3/\mu\text{l}$ (7, 29). Małopłytkowość związana z infekcjami hantawirusowymi jest wynikiem tworzenia przeciwciał przeciwpłytkowych, przyspieszeniem rozpadu płytek i uszkodzeniem megakariocytów (20, 50, 110). Kontrolne wartości liczby płytek w obserwowanej grupie pod koniec hospitalizacji oznaczono u 36 pacjentów. U 28 z nich (77,77%) wartości uległy normalizacji, u 2 (5,56%) utrzymała się trombocytopenia, a u 6 (16,67%) stwierdzono nadpłytkowość z maksymalną wartością $555 \times 10^3/\mu\text{l}$. W badaniu Lee minimalne wartości płytek obserwowano w piątym dniu zakażenia, zaś nadpłytkowość w 14-15 dniu (67). Zauważono także, że niska liczba płytek (poniżej $60 \times 10^3/\mu\text{l}$) koreluje z ciężkością przebiegu zakażenia, wystąpieniem AKI i koniecznością hemodializ (16, 47, 63, 91, 105). Natomiast w pracy Libraty i wsp. nie stwierdzono istotnie statystycznej zależności ciężkości przebiegu AKI od małopłytkowości (69). Czułym wskaźnikiem uszkodzenia nerek jest stężenie kreatyniny w surowicy krwi. Badanie to wykonano u 37 pacjentów: 24 mężczyzn i 13 kobiet. Ze względu na duże różnice w prawidłowych

wartościach zależnych od płci, oddzielnie analizowano grupę kobiet i mężczyzn. 21 mężczyzn (87,5%) i 6 kobiet (46,15%) w czasie hospitalizacji miało przekroczoną normę stężenia kreatyniny. Wartość średnia stężenia kreatyniny u mężczyzn wynosiła $424 \pm 414 \mu\text{mol/l}$, a u kobiet $195 \pm 199 \mu\text{mol/l}$. Ogólne średnie stężenie kreatyniny wynosiło $344 \pm 368 \mu\text{mol/l}$. W badaniu z terenu Niemiec zaburzoną funkcję nerek stwierdzono u 83% badanych (26), a w Rosji 90,1% (22). W badaniu bułgarskim z lat 1987-2009 obserwowano wzrost stężenia kreatyniny w surowicy do wartości $784 \pm 72 \mu\text{mol/l}$ (7). Kontrolne oznaczenie stężenia kreatyniny wykonano u 23 mężczyzn i u 12 kobiet. Normalizację stężenia kreatyniny obserwowano u 15 mężczyzn (65,22%) i u 9 kobiet (75,00%), a stwierdzone przekroczenia mieściły się w dwukrotności normy. Remisja podwyższonego poziomu kreatyniny wyniosła u mężczyzn do średniej wartości $102 \pm 28 \mu\text{mol/l}$, a u kobiet do średniej wartości $80 \pm 23 \mu\text{mol/l}$. O znacznej poprawie wydolności nerek świadczy też porównanie wartości maksymalnych stężeń kreatyniny, które w ostrej fazie zakażenia wynosiło u mężczyzn $1799 \mu\text{mol/l}$, u kobiet $626 \mu\text{mol/l}$ w zestawieniu z wartościami stężeń kreatyniny przy wypisie, które wynosiło odpowiednio: u mężczyzn $163 \mu\text{mol/l}$, u kobiet $120 \mu\text{mol/l}$.

Klirens kreatyniny oznaczono u 14 chorych i wszyscy oni mieli obniżoną wartość w stosunku do normy.

Kolejnym markerem uszkodzenia nerek w wyniku HFRS jest stężenie mocznika w surowicy krwi. Oznaczono go u 38 pacjentów (100%) i wartości prawidłowe przez cały okres hospitalizacji stwierdzono u 13 chorych (34,21%). Kontrolne oznaczenie stężenia mocznika przy wypisie ze szpitala wykonano u 36 pacjentów i stwierdzono wartości prawidłowe u 29 z nich, u 6 poziom mocznika był przekroczony, przy czym wartości te nie przekraczały dwukrotności normy.

Porównując liczbę chorych z podwyższonymi wartościami stężenia kreatyniny (73,00% chorych) z liczbą pacjentów z zawyżonym stężeniem mocznika (65,7%) można wyciągnąć wniosek, że stężenie kreatyniny jest czulszym markerem uszkodzenia nerek niż stężenie mocznika.

Zaburzenia w ilości oddawanego moczu wystąpiły u 24 chorych (73,26%). Skąpomocz bez wielomoczu wystąpił u 2 pacjentów, skąpomocz z wielomoczem u 7, a wielomocz bez skąpomoczu u 15. W badaniu Latusa i wsp. wielomocz wystąpił u 48% pacjentów i odzwierciedlał ciężkość przebiegu HFRS (62). W obserwacji Braun i wsp. oliguria wystąpiła w 42%, a poliuria w 45% (12), zaś w badaniach Turcinov

i wsp. wykazano skąpomocz i bezmocz u 30% chorych (101). Można to tłumaczyć hospitalizacją chorych w różnych fazach zakażenia i prawdopodobieństwem wystąpienia fazy skąpomoczu przed przyjęciem do szpitala. W naszych badaniach świadczy o tym stosunkowo długi czas od objawów początkowych do czasu hospitalizacji. Obserwowany czas od pierwszych objawów do przyjęcia do szpitala średnio wynosił $5,3 \pm 3$ dni (minimalnie 1 dzień, maksymalnie 18 dni). Średni czas hospitalizacji wynosił $13 \pm 4,9$ dni (minimalnie 6 dni, maksymalnie 32 dni).

W badaniu koreańskim czas od pierwszych objawów (gorączka – 97,1% pacjentów) do przyjęcia do szpitala wynosił $5,1 \pm 2,7$ dnia (minimalnie 1 dzień, maksymalnie 14 dni), a czas hospitalizacji wynosił średnio $11,7 \pm 5,3$ dni (minimalnie 4 dni, maksymalnie 24 dni) (79) i był dłuższy od średniego czasu hospitalizacji w Niemczech, który wynosił w latach 2000-2008 średnio $8,5 \pm 0,6$ dnia (12).

AKI w przebiegu HFRS jest jedną z 15 głównych przyczyn ostrego uszkodzenia nerek w Europie Zachodniej (3). W naszej obserwacji ostre uszkodzenie nerek (AKI) zdiagnozowano u 29 chorych (76,3%). Średni czas trwania AKI wynosił $8,6 \pm 4,3$ dni, przy medianie 7,5 dnia. U 1 pacjenta brak danych co do czasu trwania AKI, a jeden pacjent wszedł w program przewlekłych dializ. Z badanej grupy 5 pacjentów (13,16%) wymagało hemodializ. Średnia ilość wykonanych zabiegów wynosiła 6,25 (od 3 do 16).

Bardzo podobne wyniki obserwowano w badaniu koreańskim – AKI wykryto u 71,1%, zaś 5 pacjentów tj. 14,3% wymagało hemodializ. W badaniu koreańskim jeden pacjent zmarł (79). Wśród pacjentów z Podkarpacia nie było zgonu. W Niemczech AKI obserwowano u 96% pacjentów, a leczenia nerkozastępczego wymagało 6% chorych. W wyniku powikłań płucnych jeden pacjent zmarł, co stanowi 1,3% (12).

W raporcie o zakażeniu Hantawirusami w Europie z 2012 roku około 5% zakażonych wirusem PUUV i od 16 do 48% zakażonych wirusem DOBV wymagało hemodializ (69, 102).

Pełną remisję choroby i normalizację stężenia kreatyniny w czasie obserwowanej hospitalizacji uzyskało 24 chorych (68,6%), częściową remisję 11 pacjentów (32,4%), a u 2 pacjentów brak danych. Jeden pacjent (nr 8) wszedł w program przewlekłych dializ, trzeba zaznaczyć jednak, że nie był znany stan wydolności nerek u tego pacjenta przed pierwszym pobytem szpitalnym.

W pojedynczych przypadkach pacjenci byli ponownie hospitalizowani w okresie 4-6 tygodni po obserwowanych pobytach szpitalnych i uzyskaniu serologicznego potwierdzenia przebytej infekcji hantawirusowej. U tych pacjentów potwierdzono pełną remisję zmian biochemicznych i klinicznych. Z informacji uzyskanych z Poradni Nefrologicznych Sanoka, Krosna, Przemyśla i Rzeszowa żaden pacjent z grupy obserwowanej nie pozostawał w ambulatoryjnej opiece nefrologicznej. Należy więc przypuszczać, że doszło do trwałego wyleczenia.

W badaniu Pejcocha i wsp. przeprowadzonym w Czechach wśród pacjentów będących w przewlekłym programie dializ wykryto u 1,7% przeciwciała hantawirusowe. Nie jest to jednak dowód etiologii przewlekłej niewydolności nerek, gdyż odsetek ten nie był wyższy niż w całym społeczeństwie (86). Całkowity powrót funkcji nerek u 39 serologicznie potwierdzonych przypadków zakażeń spowodowanych przez wirus Puumala w Holandii wykazał Gerding i wsp. (30). Natomiast Tulumovic i wsp. wykonali kontrolne badania GFR u pacjentów po 10 latach od zakażenia i stwierdzili pełną remisję niewydolności nerek. Minimalnie jednak wartość GFR po infekcji spowodowanej serotypem DOBV było niższe niż po infekcji serotypem PUUV i odpowiednio wynosił $104,7 \pm 20,2$ ml/min. i $122,1 \pm 11,1$ ml/min. Na podstawie tych badań wysunięto wniosek, że zakażenie wirusem DOBV powoduje cięższe uszkodzenie nerek niż zakażenie wirusem PUUV (100). Pełne wyzdrowienie po 8 latach od zakażenia obserwowano także w badaniu 75 przypadków zakażenia HFRS w Niemczech (12).

Innym narządem mięszzowym często uszkodzonym w wyniku infekcji hantawirusowej jest wątroba. W celu oceny stopnia uszkodzenia analizowano poziom bilirubiny, transaminaz AspAT i ALAT w surowicy krwi.

Badania AspAT wykonano u 36 pacjentów, z czego 7 (19,44 %) miało wartości prawidłowe. U jednego pacjenta (nr 25) istniało równoległe toksyczne zapalenie wątroby manifestujące się wzrostem AspAT do 7861 IU/ml, dlatego wyłączono go z obliczenia średniej wartości, która wówczas wyniosła 831 IU/ml, przy medianie 68 IU/ml. Kontrolne oznaczenie AspAT wykonano u 26 pacjentów i stwierdzono wartości prawidłowe u 17 (63,39%), a podwyższone u 9, w tym 7 przekraczało normę do 2 razy, a 2 do 3 razy i więcej. Średnia wartość AspAT przy wypisie wynosiła 39,8 IU/ml. Transaminaza ALAT była mniej czułym markerem uszkodzenia wątroby przy infekcji hantawirusowej. Z 26 pacjentów, u których wykonano to oznaczenie tylko 15 (41,61%)

miało przekroczoną normę. Jednak wartości patologiczne ALAT utrzymywały się dłużej w porównaniu do transaminazy asparaginowej. W badaniach kontrolnych przy wypisie ze szpitala na 26 przebadanych pacjentów wartości podwyższone ALAT stwierdzono u 14 (53,84%). Średnia wartość ALAT wynosiła 79,81 IU/ml, przy medianie 56,5 IU/ml. Oznaczenie poziomu bilirubiny w surowicy krwi przeprowadzono u 25 (65,8%) chorych i tylko u 1 pacjenta wystąpiła żółtaczka z poziomem bilirubiny 125,17 mmol/l. W badaniu kontrolnym pacjent (nr 25) jako jedyny wykazywał podwyższoną wartość stężenia bilirubiny (30,78 mmol/l).

Uszkodzenie wątroby w przebiegu HFRS obserwowano w licznych badaniach (7, 30, 47, 64, 70, 79). W Hiszpanii wykonano badania na obecność przeciwciał anty hantawirusowych u 182 pacjentów z podwyższonym poziomem transaminaz i wykryto u 11 tj. 6% przeciwciała IgG antyhantawirusowe. Wśród zdrowej populacji odsetek ten wynosi 2% (70).

Znacznie podwyższony poziom CRP stwierdzono u 94,44% pacjentów z obserwowanej grupy. Podobne spostrzeżenia znajdujemy u innych autorów (12, 20, 83). Wg Outinen i wsp. wysokie stężenie CRP w osoczu nie odzwierciedla ciężkości przebiegu zakażenia (83).

Zaburzenia elektrolitowe towarzyszyły zaburzeniom wodno-elektrolitowym. Zaburzenia w stężeniu sodu stwierdzono u 20 (53,63%) pacjentów, z czego u 17 w postaci hiponatremii, a u 3 w postaci hipernatremii. Zaburzenia poziomu potasu wystąpiły u 9 (23,67%) chorych, z czego tylko 1 miał hiperkaliemię. Obserwowane zaburzenia elektrolitowe tłumaczyć można upośledzeniem funkcji wydalniczej nerek, wysoką gorączką, biegunką oraz uporczywymi wymiotami w pierwszej fazie choroby.

Zaburzenia elektrolitowe o podobnym charakterze obserwowano w badaniu Kim i wsp. (47) oraz w badaniu Turcinov i wsp., w którym zauważono, że obniżone stężenie sodu jest objawem prodromalnym skąpomoczności (101).

Oznaczenie poziomu białka w moczu jednorazowym wykonywano metodą paskową. Jest to badanie obarczone dużą wartością błędów. Wykonano je u wszystkich pacjentów. U 9 (23,69%) nie wykryto białka. U pozostałych chorych białkomocz był niewielkiego stopnia: u 15 (39,47%) białkomocz nie przekroczył 500 mg%, a tylko u 1 pacjenta stwierdzono białkomocz o charakterze nerczycowym na poziomie 3300 mg%. Badanie kontrolne moczu jednorazowego wykonano u 30 chorych i stwierdzono tylko u 6 (20,00%) białkomocz niewielkiego stopnia, nie przekraczający 200 mg%.

Białkomocz w zbiórce dobowej moczu oznaczono u 15 pacjentów, z czego u 3 (20%) dobową utratę białka przekraczała 3500 mg%. Boehlke i wsp. (10) białkomocz nerczycowy obserwowali u 25% chorych, natomiast Braun i wsp. aż u 82% chorych (12). Skutkiem normalizacji białkomoczu w badaniu jednorazowym moczu, u większości pacjentów przy wypisie nie przeprowadzono kontroli dobowej utraty białka. Badanie to wykonano tylko u 5 pacjentów i u jednego z nich stwierdzono wartości patologiczne na poziomie 2000 mg/24h. Białkomocz to efekt zaburzenia funkcji bariery kłębuszkowej na poziomie podocytów (10).

Z powodu powszechnie występującej trombocytopenii spodziewano się masywnego krwinkomoczu. Analiza osadu moczu potwierdziła to przypuszczenie tylko u 5 chorych (13,17%). Krwinkomocz nie okazał się też być objawem dominującym, gdyż w badaniu wstępnym u 21 pacjentów (55,26%) nie stwierdzono patologicznej liczby krwinek czerwonych w osadzie. Okres zdrowienia w przebiegu hospitalizacji doprowadził do pełnej normalizacji badania osadu moczu – w chwili wypisu ze szpitala krwinkomocz średnio nasilony utrzymał się tylko u jednego pacjenta.

Podczas hospitalizacji chorych z HFRS, celem oceny morfologicznej narządów wewnętrznych wykonano badanie USG jamy brzusznej u 36 pacjentów tj. 94,74% ogółu. Badania te były wykonane w różnych pracowniach, na różnej klasie sprzętu, przez różnych lekarzy, przy braku jednakowych standardów w opisie zmian patologicznych w narządach. Wykluczając zmiany morfologiczne niezwiązane z zakażeniem wirusem Hanta, patologii w narządach wewnętrznych można się doszukać u 19 pacjentów (52,78%). Zapalenie śródmiąższowe nerek wiąże się z obrzękiem narządu - w USG manifestuje się powiększeniem nerek, które stwierdzono u 13 pacjentów (68,42%). Opis USG „nerki hiperechogeniczne” (8 pacjentów tj. 42,11%) lub „zatarta struktura korowo-rdzeniowa” (4 pacjentów tj. 21,05%) także świadczą o genezie zapalnej zmian.

Powiększenie wątroby opisywane u 6 pacjentów (16,6%), czy też podwyższenie echogeniczności (5 pacjentów tj. 13,88%) też wydaje się być skutkiem stanu zapalnego. Podobny procent zmian w USG stwierdzono wśród pacjentów w Niemczech, gdzie powiększone i hiperechogeniczne nerki stwierdzono u 52% chorych, a hiperechogeniczność wątroby u 13% (12). W większości przypadków, badanie USG wykonano jednorazowo, a z pojedynczych badań kontrolnych trudno wysunąć wnioski co do dynamiki zmian z chwilą normalizacji badań biochemicznych.

Leczenie i profilaktyka.

Obecnie nie ma swoistego leczenia HFRS. Leczenie objawowe jest leczeniem z wyboru (4, 72). Pacjenci z grupy obserwowanej ze względu na dominujące objawy kliniczne i nieznaną przyczynę etiologiczną otrzymywali NLPZ, antybiotyki, wlewy krystaloidów, a w pojedynczych przypadkach steroidy. U 5 pacjentów, po nieskutecznym leczeniu zachowawczym wdrożono hemodializoterapię. Kontrola równowagi kwasowo-zasadowej, odpowiednia homeostaza, czy też leczenie nerkozastępcze zmniejszyło śmiertelność przy zakażeniu wirusem Dobrava z 10-15% do poniżej 5% (47). Zalecane w literaturze leczenie Rybawiryną, surowicą ozdrowieńców, czy też antagonistami receptora bradykininy nie było stosowane (43, 47, 61, 71, 74, 106).

Wydaje się, że najważniejszym jest profilaktyka zakażenia polegająca na ograniczeniu populacji gryzoni i ich eliminacji ze środowiska zamieszkania i pracy, oraz unikanie wdychiwania materiału zakaźnego przez stosowanie środków ochrony osobistej. Dotyczy to szczególnie osób narażonych zawodowo na kontakt z gryzoniami lub przebywających w ekosystemie nosicieli. Człowiek jest ślepym ogniwem zakażenia Hantawirusem i nie ma możliwości zakażenia się człowiek – człowiek (6, 13).

Trwają intensywne badania nad opracowaniem skutecznej szczepionki chroniącej przed wszystkimi genotypami wirusa Hanta (6). Stosowana od 1991 roku w Korei Południowej i Chinach szczepionka „Hantavax” wykazała dużą skuteczność przeciwko genotypowi Hantaan (14, 22). Odmienne stanowisko co do skuteczności ochronnych szczepień zajmuje Kim i wsp., którego wyniki badań wykazują, że szczepienia nie zmniejszają nasilenia choroby (34).

Na podstawie pięcioletniej obserwacji zachorowań na HFRS w województwie podkarpackim daje się zauważyć brak wyodrębnienia w przebiegu choroby 5 klasycznych faz np. objaw hipotonii, wstrząsu wystąpił tylko u jednego pacjenta. Wichmann i wsp. uważają, że ww. fazy są obecne w umiarkowanych i łagodnych postaciach HFRS (106). Dominują natomiast objawy ze strony układu moczowego (AKI), wysoka gorączka z objawami grypopodobnymi i dolegliwości ze strony układu pokarmowego. Z badań laboratoryjnych, od początku choroby obserwuje się małopłytkowość, podwyższone stężenie kreatyniny i CRP. Trzeba jednak zaznaczyć, że zachorowalność i przebieg choroby jest bardzo indywidualny, zależny od serotypu

wirusa, a różnorodność rozpoznań wstępnych, świadczy o trudnościach diagnostycznych. Wczesne rozpoznanie HFRS zmniejsza koszty niepotrzebnej diagnostyki i leczenia (3, 20). Z klinicznego punktu widzenia zakażenia wirusem Hanta należy rozważyć u wszystkich chorych z triadą objawów: wysoka gorączka, obniżona liczba płytek krwi i AKI, a zwłaszcza na terenach endemicznych. Częstość powyższych objawów, w obserwacjach innych autorów waha się od 80 do 100% przypadków (22, 64, 71).

Podsumowując, należy stwierdzić, że możliwość zakażenia wirusem Hanta należy rozważyć u każdego chorego z ostrym uszkodzeniem nerek przebiegającym z objawami grypopodobnymi, wysoką gorączką, dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha) i trombocytopenią.

7. WNIOSKI

1. Obszar województwa podkarpackiego stanowi teren endemiczny dla zakażeń wirusem Hanta serotypu Puumala i Dobrava, które charakteryzują się cyklicznym wzrostem zachorowań.
2. W grupie chorych zakażonych Hantawirusem u ok. 75% badanych występują cechy uszkodzenia nerek.
3. Dominującymi cechami ostrego uszkodzenia nerek u chorych zakażonych Hantawirusem są zaburzenia wolemii oraz podwyższone wartości stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi.
4. Średni czas trwania ostrego uszkodzenia nerek w przebiegu zakażenia Hantawirusem wynosi ok. 9 dni.
5. Przebyte zakażenie Hantawirusami i w następstwie przebyte AKI nie skutkuje trwałym uszkodzeniem nerek.

8. PIŚMIENICTWO

1. Abu Sin M., Stark K., Treeck U., Dieckmann H., Uphoff H., Hautmann W., Bornhofen B., Jensen E., Pfaff G., Koch J.: Risk factors for Hantavirus infection in Germany 2005. *Emerg. Infect. Dis.* 2007, 13, 1364-1366.
2. Aberle S.W., Lehner P., Ecker M., Aberle J.H, Arneitz K., Khanakah G., Radda A., Radda I., Popow-Kraupp T., Kunz C., Heinz F.X.: Nephropathia epidemica and Puumala virus in Austria. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1999,18, 467-472.
3. Adams K., Jameson L., Meigh R., Brooks T.: Hantavirus: an infectious cause of acute kidney injury in the UK. *BMJ Case Reports* 2014; doi:10.1136/bcr-2014-205529.
4. Akritidis N., Boboyianni C., Pappas G.: Reappearance of viral hemorrhagic fever with renal syndrome in northwestern Greece. *Int. J. Infect. Dis.* 2010, 14, 13–15.
5. Ali H.S., Drewes S., Sadowska E.T., Mikowska M., Groschup M.H., Heckel G., Koteja P., Ulrich R.G.: First molecular evidence for Puumala Hantavirus in Poland. *Viruses.* 2014, 6, 340–353.
6. Avšič Županc T., Korva M., Markotić A.: HFRS and hantaviruses in the Balkans/South-East Europe. *Virus.* 2014, 187, 27-33.
7. Baltadzhiev I.: Study of hanta-viral hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in an endemic region of Bulgaria. *Int. J. Infect. Dis.* 2010, 14 (Suppl. 1), 375–376.
8. Baumann A., Dudek D., Sadkowska-Todys M.: Rola środowiska naturalnego w szerzeniu się hantawirusów – model współzależności pomiędzy gospodarzem, patogenem i zakażeniami ludzi. *Przegl. Epidemiol.* 2007, 61, 647-655.
9. Bi P., Tong S., Donald K., Parton K., Ni J.: Climatic, reservoir and occupational variables and the transmission of haemorrhagic fever with renal syndrome in China. *Int. J. Epidemiol.* 2002, 31, 189-193.

-
10. Boehlke C., Hartleben B., Huber T.B., Hopfer H., Walz G., Neumann-Haefelin E.: Hantavirus infection with severe proteinuria and podocyte foot-process effacement. *Am. J. Kidney Dis.* 2014, 64, 452-456.
 11. Braun M., Bjorkstrom N.K., Guptas S., Sundstrom K., Ahlm C., Klingstrom J., Ljunggren H.G.: NK cell activation in human hantavirus infection explained by virus-induced IL-15/IL15R α expression. *PLoS Pathog.* 2014, 10, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25412359.
 12. Braun N., Haap M., Overkamp D., Kimmel M., Alscher M.D., Lehnert H., Haas C.S.: Characterization and outcome following Puumala virus infection: a retrospective analysis of 75 cases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010, 25, 2997-3003.
 13. CDC. Center for Disease Control and Prevention Special pathogens Branch. Viral Hemorrhagic Fevers. www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/vhf
 14. Cianciara J. Juszczak J. (red.): *Choroby zakaźne i pasożytnicze*. Wydawnictwo CZELAJ Sp. Z o.o., Lublin 2012, 63-66, 752-756.
 15. Clement J., Maes P., Van Ranst M.: Hemorrhagic fever with renal syndrome in the new, and Hantavirus Pulmonary Syndrome in the old World: parad(ise)gm lost or regained? *Virus Res.* 2014, 187, 55-58.
 16. Cui N., Bao X.L., Yang Z.D., Lu Q.B., Hu C.Y., Wang L.Y., Wang B.J., Wang H.Y., Liu K., Yuan C., Fan X.J., Wang Z., Zhang L., Zhang X.A., Hu L.P., Liu W., Cao W.C.: Clinical progression and predictors of death in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome in China. *J. Clin. Virol.* 2014, 59, 12-17.
 17. Czuba K., Mazurkiewicz M., Kamiński K., Różewski F., Skrajnowska D., Tokarz A.: Bioterroryzm – zagrożenie, zasady postępowania, regulacje prawne. *Biul. Wyzd. Farm. WUM.* 2011, 2, 28-33.
 18. Dandolo A., Prajs N., Lizop M.: [Nephropathy due to Puumala hantavirus]. *Arch. Pediatr.* 2014, 21, 1334-1338.
 19. de Araujo J., Thomazelli L.M., Henriques D.A., Lautenschlager D., Ometto T.,

-
- Dutra L.M., Aires C.C., Favorito S., Luiz E.L., Durigon.: Detection of hantavirus in bats from remaining rain forest in São Paulo, Brazil. *BMC Research Notes*. 2012, 5, 690.
20. Denecke B., Bigalke B., Haap M., Overkamp D., Lehnert H., Haas C.S. Hantavirus infection: a neglected diagnosis in thrombocytopenia and fever ? *Mayo Clin. Proc.* 2010, 85, 1016-1020.
 21. Dutkiewicz J.: Biologiczne czynniki zagrożenia zawodowego – aktualne problemy. *Medycyna Pracy*. 2004, 55, 31-40.
 22. Dzagurova T.K., Klempa B., Tkachenko E.A., Slyusareva G.P., Morozov V.G., Auste B., Kruger D.H.: Molecular diagnostics of hemorrhagic fever with renal syndrome during a Dobrava virus infection outbreak in the european part of Russia. *J. Clin. Microbiol.* 2009, 12, 4029-4036.
 23. Dziubek Z.: Choroby zakaźne i pasożytnicze. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000, 252-254.
 24. Elgh F., Linderholm M., Wadell G., Juto P.: The clinical usefulness of a Puumala virus recombinant nucleocapsid protein based enzyme-linked immunosorbent assay in the diagnosis of nephropathia epidemica as compared with an immunofluorescence assay. *Clin. Diagn. Virol.* 1996, 6, 17-26.
 25. Engler O., Klingström J., Aliyev E., Niederhauser C., Fontana S., Strasser M., Portmann J., Signer J., Bankoul S., Frey F., Hatz C., Stutz A., Tschaggelar A., Mütsch M.: Seroprevalence of hantavirus infections in Switzerland in 2009: difficulties in determining prevalence in a country with low endemicity. *Eurosurveillance*. 2013, Volume 18, Issue 50. www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20660
 26. Essbauer S.S., Schmidt-Chanasit J., Madeja E.L., Wegener W., Friedrich R., Petraityte R., Sasnauskas K., Jacob J., Koch J., Dobler G., Conraths F.J., Pfeffer M., Pitra Ch., Ulrich R.G.: Nephropathia epidemica in metropolitan area, Germany. *Emerg. Infect. Dis.* 2007, 13, 1271–1273.

-
27. Ferluga D., Vizjak A.: Hantavirus nephropathy. *JASN*. 2008, 9, 1653-1658.
 28. Forslund T., Saltevo J., Anttinen J., Auvinen S., Brummer-Korvenkontio M., Korhonen A., Poutiainen M.: Complications of nephropathia epidemica: three cases. *J. Intern. Med.* 1992, 232, 87-90.
 29. Fraser T., Walsh S. R., Harper W.: Leptospirosis., www.clinicalkey.com
 30. Gerding M.N., Groen J., Jordans J.G., Osterhaus A.D.: Hantavirus nephropathy in the Netherlands: clinical, histopathological and epidemiological findings. *Neth. J. Med.* 1995, 47, 106-112.
 31. Gizzi M., Delaere B., Weynand B., Clement J., Maes P., Vergote V., Laenen L., Hjelle B., Verroken A., Dive A., Michaux I., Evrard P., Creytens D., Bulpa P.: Another case of "European hantavirus pulmonary syndrome" with severe lung, prior to kidney, involvement, and diagnosed by viral inclusions in lung macrophages. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013, 32, 1341-1345.
 32. Grygorczuk S., Pancewicz S., Zajkowska J., Kondrusik M., Świerzbńska R., Moniuszko A., Pawlak-Zalewska W.: Występowanie przeciwciał przeciwko hantawirusom wśród pracowników leśnych z terenu Polski północno-wschodniej. *Przegl. Epidemiol.* 2008, 62, 531-537.
 33. Gut A.K., Gut R., Pencuła M., Jarosz M.J.: New cases of suspected HFRS (Hantavirus infection) in south-eastern Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2013, 20, 544-548.
 34. Gut W., Siennicka J., Sadkowska-Todys M., Gozdowska J., Litwińska B.: Problem występowania reakcji krzyżowych i nieswoistych w badaniach odpowiedzi humoralnej dla hantawirusa Puumala. *Przegl. Epidemiol.* 2007, 61, 489-495.
 35. Hartline J., Mierek C., Knutson T., Kang C.: Hantavirus infection in North America: a clinical review. *Am. J. Emerg. Med.* 2013, 31, 978-982.
 36. Hautala N., Kauma H, Rajaniemi S.M., Sironen T., Vapalahti O., Pääkkö E., Karttunen A., Ilonen J., Rytty S., Vainio O., Vaheri A., Hautala T.: Signs of

-
- general inflammation and kidney function are associated with the ocular features of acute Puumala hantavirus infection. *Scand. J. Infect. Dis.* 2012, 44, 956-962.
37. Heyman P., Ceianu C.S., Christova I., Tordo N., Beersma M., João Alves M.J., Lundkvist A., Hukic M., Papa A., Tenorio A., Zelená H., Eßbauer S., Visontai I., Golovljova I., Connell J., Nicoletti L., Van Esbroeck M., Dudman S. G., Aberle W., Avšič-Županc T., Korukluoglu G., Nowakowska A., Klempa B., Ulrich R.G., Bino S., Engler O., Opp M., Vaheri A.: A five-year perspective on the situation of haemorrhagic fever with renal syndrome and status of the hantavirus reservoirs in Europe, 2005-2010. *Eurosurveillance.* 2011, 16, 36.
38. Heyman P., Cochez C., Ducoffre G., Mailles A., Zeller H., Abu Sin M., Koch J., van Doornum G., Koopmans M., Mossong J., Schneider F.: Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome: an analysis of the outbreaks in Belgium, France, Germany, the Netherlands and Luxembourg in 2005. *Eurosurveillance.* 2007, 12, 5. www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=712
39. Hofmann J., Meier M., Enders M., Führer A., Ettinger J., Klempa B., Schmidt S., Ulrich R.G., Kruger D.H.: Hantavirus disease in Germany due to infection with Dobrava-Belgrade virus genotype Kurkino. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014, 20, 648-655.
40. Huang X., Yin H., Yan L., Wang X., Wang S.: Epidemiologic characteristics of haemorrhagic fever with renal syndrome in Mainland China from 2006 to 2010. *Western Pac. Surveill. Response J.* 2012, 3, 12–18. Published online 2012 Feb 7. doi: 10.5365/WPSAR.2011.2.2.007 PMID: PMC3729070
41. Hukic M., Tulumovic D., Calkic L.: The renal failure and capillary leak during the acute stage of (Dobrava) DOB and PUU (Puumala) infection. *Med. Arhiv.* 2005, 59, 227-230.
42. Imiela J., Knap J., Bartoszcze M., Mierzejewski J., Clement J.: Gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym. *Patologia, klinika, leczenie. Lek. Wojsk.* 1997, 73, 263-269.
43. Imiela J., Knap J.: Gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym (infekcja

- hantawirusowa) – zbyt rzadko rozpoznawana choroba występująca w Polsce. Nowa Klinika. Nefrologia. 2000, 7, 504-508.
44. Johansson P., Olsson G.E., Low H.T., Bucht G., Ahlm C., Juto P., Elgh F.: Puumala hantavirus genetic variability in an endemic region (Northern Sweden). *Infect. Genet. Evol.* 2008, 8, 286-296.
 45. Joint information of the JKI, RKI, FLI and National Consiliary Laboratory for Hantaviruses at the Charité on the respective homepages. 2010 Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit. Zuletzt aktualisiert am: 10.09.2012. www.fli.bund.de/no_cache/en/startseite/current-news/animal-disease-situation/hantavirus-erkrankungen.html
 46. Kalvatchev N., Christova I., Weaver S.C., Adams A.P.: Review and case report of a Bulgarian patient with Dobrava virus infection and associated haemorrhagic fever with renal syndrome. *Biotechnol. Biotechnol. Eq.* 2013, 27, 3465-3469.
 47. Kim Y.K., Lee S.C., Kim C., Heo S.T., Choi C., Kim J.M.: Clinical and laboratory predictors of oliguric renal failure in haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantaan virus. *J. Infect. Dis.* 2007; 54: 381-386.
 48. Knap J.P., Brzostek T., Rączka A., Burzyński W., Litarska U.: Przypadek gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym (HFRS). *Pol. Merk. Lek.* 2006, 21, 474-476.
 49. Knap J.P., Nowakowska A., Dutkiewicz J., Zając V., Wójcik-Fatla A., Chmielewska-Badora J., Strupieniuk Z.: Obecność przeciwciał antyhantawirusowych u leśników roztoczańskiego parku narodowego i nadleśnictwa Puławy (makroregion lubelski) doniesienie wstępne. *Medycyna Ogólna* 2010, 16 201-216.
 50. Knap J.P., Nowakowska A., Heyman P., Burzyński W., Rączka A., Dutkiewicz J., Lech J., Brzostek T., Kornasiewicz R., Bentkowski W., Litarska U., Witas M., Marecki M., Pitucha G.: Środowiskowe i epidemiologiczne uwarunkowania infekcji hantawirusowej (Gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym – HFRS) w województwie podkarpackim – pierwszej w Polsce epidemii 2007-2008 roku –

-
- oraz zachorowań endemicznych. *Przegl. Med. Univ. Rzeszowsk.* 2009, 7, 124-137.
51. Knap J.P., Trybusz A.: Gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym – zakażenie Hantawirusem występujące w Polsce. *Pol. Merk. Lek.* 2006, 21, 411-418.
 52. Knust B., Rollin P.E.: Twenty-year summary of surveillance for human Hantavirus infections, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2013, 19, 1934-10937.
 53. Koch J., Brockmann S.O., Winter C., Kimmig P., Stark K.: Significant increase of hantavirus infections in Germany since the beginning of 2007. *Eurosurveillance*, 2007, Volume 12, Issue 18. Available on line: www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3185
 54. Kokot M., Duława J.: AKI – ostre uszkodzenie nerek – współczesne spojrzenie na zagadnienia ostrej niezapalnej niewydolności nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009, 13, 164-169.
 55. Kramski M., Achazi K., Klempa B., Krüger D.H.: Nephropathia epidemica with a 6-week incubation period after occupational exposure to Puumala hantavirus. *J. Clin. Virol.* 2009, 44, 99-101.
 56. Krautkrämer E., Zeier M., Plyusnin A.: Hantavirus infection: an emerging infectious disease causing acute renal failure. *Kidney Int.* 2013, 83, 23-27.
 57. Krautkrämer E., Zeier M.: [Increase in the number of cases of epidemic nephropathy in Germany. Virological and ecological aspects]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2008, 133, 476-478.
 58. Krautkrämer E., Zeier M.: Hantavirus causing hemorrhagic fever with renal syndrome enters from the apical surface and requires decay-accelerating factor (DAF/CD55). *J. Virol.* 2008, 82, 4257-4264.
 59. Krautkrämer E., Zeier M.: Old World hantaviruses: aspects of pathogenesis and clinical course of acute renal failure. *Virus Res.* 2014, 187, 59-64.

-
60. Krüger D.H., Schönrich G., Klempa B.: Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection. *Hum. Vaccin.* 2011, 7, 685–693.
 61. Kruger D.H., Figueiredo L.T., Song J.W., Klempa B.: Hantaviruses - Globally emerging pathogens. *J. Clin. Virol.* 2014, pii: S1386-6532(14)00372-2. doi: 10.1016/j.jcv.2014.08.033. [www. dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.033](http://www.dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.033).
 62. Latus J., Kitterer D., Dippon J., Müller S., Artunc F., Segerer S., Alscher M.D, Braun N.: Polyuria in hantavirus infection reflects disease severity and is associated with prolonged hospital stay: a systematic analysis of 335 patients from southern Germany. *Nephron Exp Nephrol.* 2014, 3. [Epub ahead of print] www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25531933
 63. Latus J., Kitterer D., Segerer S., Artunc F., Alscher M.D., Braun N.: Severe thrombocytopenia in hantavirus-induced nephropathia epidemica. *Infection* 2015, 43, 83-87.
 64. Latus J., Schwab M., Tacconelli E., Pieper F-M., Wegener D., Dippon J., Müller S., Zakim D., Segerer S., Kitterer D., Priwitzer M., Mezger B., Walter-Frank B., Corea A., Wiedenmann A., Brockmann S., Pöhlmann C., Alscher M.D., Braun N.: Clinical course and long-term outcome of Hantavirus-associated nephropathia epidemica, Germany. *Emerg. Infect. Dis.* 2015, 1, 76-83.
 65. Lee H.W.: Korean Hemorrhagic Fever. The Institute for Viral Diseases, Korea University Medical College, Seoul, Korea: www.enivd.de/EBOLA/ebola-53.htm
 66. LeeH.W.: The viruses. The Bunyaviridae. 1996, 253-267. link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4899-1364-7_10
 67. Lee M.: Coagulopathy in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Korean Med. Sci.* 1987, 2, 201-211.
 68. Li W., He Y.W.: Infection with a novel virus causes hemorrhagic fever in China. *Int. J. Infect Dis.* 2013, 17, 556-561.
 69. Libraty D.H., Mäkelä S., Vlk J., Hurme M., Vaheri A., Ennis F.A., Mustonen J.: The degree of leukocytosis and urine GATA-3 mRNA levels are risk factors for

-
- severe acute kidney injury in Puumala virus nephropathia epidemica. *PLoS One*. 2012;7.;e35402. doi: 10.1371/journal.pone.0035402. Epub 2012 Apr 16.
70. Lledó L., Gegúndez MI., Ledesma J., Domingo C., González R., Romanyk J., Saz JV., Beltrán M.: Prevalence of anti-hantavirus antibodies in patients with hypertransaminemia in Madrid (Spain). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007, 77, 371-375.
 71. Maftai I.D., Segall L., Panculescu-Gatej R., Ceianu C., Covic A.: Hantavirus infection-hemorrhagic fever with renal syndrome: the first case series reported in Romania and review of the literature. *Int. Urol. Nephrol.* 2012, 44, 1185-1191.
 72. Martinuč Bergoč M., Lindič J., Kovač D., Ferluga D., Pajek J.: Successful treatment of severe hantavirus nephritis with corticosteroids: a case report and literature review. *Ther. Apher. Dial.* 2013, 17, 402-406.
 73. Matuszkiewicz-Rowińska J. (red.): Ostra niewydolność nerek. Problem interdyscyplinarny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006, 4-9.
 74. Mertz G.J., Miedzinski L., Goade D., Pavia A.T., Hjelle B., Hansbarger C.O., Levy H., Koster F.T., Baum K., Lindemulder A., Wang W., Riser L., Fernandez H., Whitley R.J.: Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin. Infect. Dis.* 2004, 39, 1307-1313.
 75. Michalski A., Niemcewicz M., Bielawska-Drózd A., Nowakowska A., Gaweł J., Pitucha G., Joniec J., Zielonka K., Marciniak-Niemcewicz A., Kocik J.: Surveillance of Hantaviruses in Poland: A study of animal reservoirs and human Hantavirus disease in Subcarpathia. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2014, 14, 514-522.
 76. Myśliwiec M. (red.): *Nefrologia*. Medical Tribune Polska, Warszawa, 280-284.
 77. Narodowy Plan Zdrowotny na lata 2004-2013, Warszawa 2003. www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/narodowy_plan_zdrowia_30042004.pdf

-
78. Niccolle C.: Narodziny, życie i śmierć chorób zakaźnych. Nakładem "Mathesis Polskiej". Warszawa, 1936, 126-132.
 79. Noh J.Y., Cheong H.J., Song J.Y., Kim W.J., Song K.J., Klein T.A., Lee S.H., Yanagihara R., Song J.W.: Clinical and molecular epidemiological features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea over a 10-year period. *J. Clin. Virol.* 2013, 58, 11-17.
 80. Nowakowska A., Heyman P., Knap J.P., Burzyński W., Witas M.: The first established focus of Hantavirus infection in Poland 2007. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2009, 16, 79-85.
 81. Nurgaleeva R.G., Tkachenko E.A., Stepanenko A.G., Mustafin I.M., Kireev S.G., Dzagurova T.K., Dekonenko A.E., Klimchuk L.A., Minin G.D.: An epidemiological analysis of hemorrhagic fever with renal syndrome morbidity in the Republic of Bashkortostan in 1997. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 1999, 6, 45-49.
 82. Olsson G.E., White N, Ahlm C, Elgh F, Verlemyr A.C, Juto P, Palo R.T. Demographic factors associated with hantavirus infection in bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *Emerg. Infect. Dis.* 2002, 8, 924-929.
 83. Outinen T.K., Mäkelä S.M., Ala-Houhala I.O., S. A Huhtala H., Hurme M., Paakkala A.S., Pörsti I.H., Syrjänen J.T., Mustonen J.T.: The severity of Puumala hantavirus induced nephropathia epidemica can be better evaluated using plasma interleuin-6 than C-reactive protein determinations. *BMC Infectious Diseases.* 2010, May 25 10:132.doi: 10.1186/1471-2334-10-132.
 84. Papa A., Christova I.: Genetic detection of Dobrava/Belgrade Virus, Bulgaria. *Emerg. Infect. Dis.* 2011, 17, 308–309.
 85. Papa A., Bojovic B., Antoniadis A.: Hantaviruses in Serbia and Montenegro. *Emerg. Infect. Dis.* 2006, 12, 1015-1018.
 86. Pejcoch M., Pazdiora P., Eiselt J., Hájek V., Veselá E., Vlasák J., Benesová J., Kubátová A., Kríz B.: Seroprevalence of hantavirus antibodies among chronic

-
- hemodialysis patients in the Czech Republic. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2010, 59, 48-51.
87. Piekarowicz A.: *Podstawy wirusologii molekularnej*. Wydawnictwo Naukowe PWN SA, Warszawa 2004, 538-550.
88. Pini N.C., Resa A., Laime G. del Jesús., Lecot G., Ksiazek T.G., Levis S., Enria D.A.: Hantavirus infection in children in Argentina. *Emerg. Infect. Dis.* 1998, 4, 85-87.
89. Plyusnina A., Ferenczi E., Rácz G.R., Nemirov K., Lundkvist A., Vaheri A., Vapalahti O., Plyusnin A.: Co-circulation of three pathogenic hantaviruses: Puumala, Dobrava, and Saaremaa in Hungary. *J. Med. Virol.* 2009, 81, 2045-2052.
90. Płusa T.: Współczesne zagrożenia zakażeniami wirusowymi. *Nowa Medycyna.* 2009, 3, 178-184.
91. Rasche F.M., Uhel B., Ulrich R., Krüger D.H., Karges W., Czock D., Hampl W., Keller F., Meisel H., Müller L.: Thrombocytopenia and acute renal failure in Puumala Hantavirus infections. *Emerg. Infect Dis.* 2004, 10, 1420–1425.
92. Redal-Baigorri B., Thiesson H.C., Skarphedinsson S.: [Renal failure in a couple caused by Puumala Hantavirus]. *Ugeskr. Laeger.* 2012, 174, 2714-2715.
93. Reynolds S., Galanis E., Krajden M., Morshed M., Bowering D., Abelson W., Kollmann T.R.: Imported fatal Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Emerg. Infect. Dis.* 2007, 13, 1424-1425.
94. Rivas Y.J., Moros Z., Morón D., Uzcátegui M.G., Durán Z., Pujol F.H., Liprandi F., Ludert J.E.: The seroprevalences of anti-hantavirus IgG antibodies among selected Venezuelan populations. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 2003, 97, 61-67.
95. Rutkowski B. (red.): *Nefrologia i leczenie nerkozastępcze*. Praktyczny przewodnik. Via Medica, Gdańsk 2013, 121-123, 168-169.

-
96. Sadkowska-Todys M., Gut W., Baumann A., Siennicka J., Litwińska B., Zieliński A.: Ocena problemu występowania zakażeń ludzi hantawirusami na terenie Polski, ze szczególnym uwzględnieniem wirusa Puumala. *Przegl. Epidemiol.* 2007, 61, 497-503.
 97. Schilling S., Emmerich P., Klempa B., Auste B., Schnaith B., Schmitz H., Krüger D.H., Günther S., Meisel H.: Hantavirus disease outbreak in Germany: limitations of routine serological diagnostics and clustering of virus sequences of human and rodent origin. *J. Clin. Microbiol.* 2007, 45, 3008-3014.
 98. Schmidt-Chanasit J., Meisel H., Hofmann J., Rang A., Lambrecht E., Ulrich R.G., Doerr H.W.: Clinical course and laboratory parameters of the first Dobrava-Belgrade hantavirus infection imported to Germany. *J. Clin. Virol.* 2008, 42, 91-93.
 99. Sibold C., Meisel H., Lundkvist A., Schulz A., Cifire F., Ulrich R., Kozuch O., Labuda M., Krüger D.H.: Short report: simultaneous occurrence of Dobrava, Puumala, and Tula Hantaviruses in Slovakia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999, 61, 409-411.
 100. Tulumovic D., Imamovic G., Mesic E., Hukic M., Tulumovic A., Imamovic A., Zerem E.: Comparison of the effects of Puumala and Dobrava viruses on early and long-term renal outcomes in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2010, 15, 340-343.
 101. Turcinov D., Puljiz I., Markotic A., Kuzman I., Begovac J.: Clinical and laboratory findings in patients with oliguric and non-oliguric hantavirus haemorrhagic fever with renal syndrome: an analysis of 128 patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013, 19, 674-679.
 102. Vaheri A., Henttonen H., Voutilainen L., Mustonen J., Sironen T., Vapalahti O.: Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. *Rev. Med.* 2013, 23, 35-49.
 103. Valtonen M., Kauppila M., Kotilainen P., Lähdevirta J., Svartbäck C.M., Kosunen O., Nurminen J., Sarkkinen H., Brummer-Korvenkontio M.: Four fatal cases of

-
- nephropathia epidemica. *Scand. J. Infect. Dis.* 1995, 27, 515-517.
104. Vapalahti O., Mustonen J., Lundkvist A., Henttonen H., Plyusnin A., Vaheri A.: Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2003, 3, 653-661.
105. Wang M., Wang J., Wang T., Li J., Hui L., Ha X.: Thrombocytopenia as a predictor of severe acute kidney injury in patients with Hantaan virus infections. *PLoS One.* 2013; 8. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3534714/
106. Wichmann D., Gröne H.G., Frese M., Pavlovic J., Anheier B., Haller O., Klenk H.D., Feldmann H.: Hantaan virus infection causes an acute neurological disease that is fatal in adult laboratory mice. *J. Virol.* 2002, 76, 8890–8899.
107. Xiao D., Wu K., Tan X., Yan T., Li H., Yan Y.: The impact of the vaccination program for hemorrhagic fever with renal syndrome in Hu County, China. *Vaccine.* 2014, 32, 740-745.
108. Yan L., Fang L.Q., Huang H.G., Zhang L.Q., Feng D., Zhao W.J., Zhang W.Y., Li X.W., Cao W.C.: Landscape elements and Hantaan virus - related hemorrhagic fever with renal syndrome, People's Republic of China. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 1301-1306.
109. Yi J., Xu Z., Zhuang R., Wang J., Zhang Y., Ma Y., Liu B., Zhang Y., Zhang C., Yan G., Zhang F., Xu Z., Yang A., Jin B.: Hantaan virus RNA load in patients having hemorrhagic fever with renal syndrome: correlation with disease severity. *J. Infect. Dis.* 2013, 207, 1457-1461.
110. Zapata J.C., Cox D., Salvato M.S.: The role of platelets in the pathogenesis of viral hemorrhagic fevers. *PLoS. Negl. Trop. Dis.* 2014, 8 e2858. Published online 2014 Jun 12. doi: 10.1371/journal.pntd.0002858 PMID: PMC4055450
111. Zhang S., Wang S., Yin W., Liang M., Li J., Zhang Q., Feng Z., Li D.: Epidemic characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in China, 2006–2012. *BMC Infect Dis.* 2014 Jul 11;14:384. doi: 10.1186/1471-2334-14-384

112. Zieliński A., Rosińska M., Gut W.: Gorączki krwotoczne – epidemiologia i klinika. *Przegl. Epidemiol.* 2003, 57, 639-654.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Profil oddziałów pierwszej hospitalizacji pacjentów.

Tabela 2. Najczęstsze objawy kliniczne dominujące w I fazie zachorowania na HFRS.

Tabela 3. Objawy chorobowe odnotowywane przy rozpoznaniu wstępnym.

Tabela 4. Zestawienie oznaczonych parametrów laboratoryjnych ze względu na dominujące objawy kliniczne.

Tabela 5. Wybrane parametry laboratoryjne przy wypisie.

Tabela 6. Najczęściej spotykane rozpoznania u 22 chorych przed ostatecznym potwierdzeniem zachorowania na HFRS wg szpitalnych kart informacyjnych.

10. SPIS RYCIN

- Rycina 1. Zgłoszone zachorowania na HFRS w szpitalach woj. podkarpackiego w poszczególnych latach obserwacji (2007-2012).
- Rycina 2. Liczba zachorowań na HFRS w poszczególnych powiatach województwa podkarpackiego.
- Rycina 3. Zachorowalność na HFRS w poszczególnych miesiącach.
- Rycina 4. Zachorowalność na HFRS w poszczególnych porach roku.
- Rycina 5. Narażenie środowiskowe na zachorowalność na HFRS.
- Rycina 6. Odsetek pacjentów leczonych w zależności od profilu oddziału.
- Rycina 7. Występowanie HFRS w poszczególnych grupach wiekowych.
- Rycina 8. Płeć pacjentów z HFRS.
- Rycina 9. Odsetek chorych w zależności od przekroczenia normy stężenia kreatyniny.
- Rycina 10. Odsetek chorych w zależności od przekroczenia normy stężenia mocznika.
- Rycina 11. Odsetek chorych w zależności od przekroczenia normy parametrów uszkodzenia wątroby.
- Rycina 12. Odsetek chorych w zależności od przekroczenia normy wartości CRP.
- Rycina 13. Odsetek chorych w zależności od przekroczenia normy sodu i potasu.
- Rycina 14. Stężenie białka w badaniu rutynowym moczu.
- Rycina 15. Dobowa utrata białka u pacjentów z HFRS.
- Rycina 16. Krwinkomocz w badaniu rutynowym moczu u pacjentów z HFRS.
- Rycina 17. Zaburzenia diurezy u chorych z HFRS.
- Rycina 18. Odchylenia od normy w badaniu USG jamy brzusznej u pacjentów z HFRS.
- Rycina 19. Zmiany patologiczne w nerkach u pacjentów z HFRS.
- Rycina 20. Zmiany patologiczne w wątrobie u pacjentów z HFRS.
- Rycina 21. Zmiany patologiczne w płucach u pacjentów z HFRS.

11. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wirusowe gorączki krwotoczne to choroby odzwierzęce, których przyczyną jest zakażenie wirusem RNA. Różnią się przebiegiem klinicznym, drogami zakażenia, objawami chorobowymi, a ich wspólną cechą są wylewy krwawe do narządów wewnętrznych i do skóry. Występują w rejonach endemicznych i są rozpowszechnione na całym świecie. Wirusy gorączek krwotocznych kwalifikowane są w rodzaju Bunyviridae i dzielą się na 5 rodzajów: Bunyavirus, Hantavirus, Nairovirus, Phlebovirus i Tospovirus.

Na terenie Europy występują wirusy rodzaju Hantawirus. Ich gospodarzami są drobne gryzonie: mysz polna - *Apodemus agrarius*, mysz leśna - *Apodemus flavicollis*, nornica ruda - *Myodes glareolus*, szczur wędrowny - *Ratus norvegicus* i szczur czarny - *Rattus rattus*. Do zakażenia dochodzi przez inhalację aerozolu zawierającego odchody gryzoni. Przebieg choroby i jej ciężkość zależy głównie od gatunku wirusa. W Europie występują głównie 2 serotypy: na północy i zachodzie Europy dominuje głównie serotyp Puumala wywołujący łagodną postać gorączki krwotocznej zwaną Nephropathia Epidemica (NE), zaś w Europie Wschodniej i Środkowej spotykamy w większości serotyp Dobrava, będący przyczyną gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym (HFRS).

Na terenie województwa podkarpackiego w latach 2007-2012 stwierdzono zakażenie Hantawirusem u 38 chorych; w 50% serotypem Dobrava i w 50% serotypem Puumala. Celem pracy była ocena w jakim procencie u zakażonych Hantawirusem występuje uszkodzenie nerek, jakie były dominujące objawy ze strony układu moczowego, jaki był czas trwania ostrego uszkodzenia nerek (AKI), a także ocena trwałych następstw infekcji hantawirusowej. Ostre uszkodzenie nerek rozpoznano w oparciu o klasyfikację RIFLE. Informacje o chorych i przebiegu klinicznym zakażenia zebrano w oparciu o karty informacyjne ze szpitali w Sanoku, Przemyślu, Krośnie, Brzozowie i w Rzeszowie. Dane o przebiegu zakażenia uzyskano także z ankiet zebranych przez WSSE w Rzeszowie (aneks). Laboratorium WSSE w Rzeszowie jest jedynym laboratorium na Podkarpaciu wykonującym badania serologiczne, których celem jest wykrycie swoistych przeciwciał IgG i IgM, potwierdzających zakażenie Hantawirusem. Ze względu na podobny przebieg kliniczny

i ekosystem zakażenia, surowice chorych badane były również na obecność leptospirozy. Analizie poddano 38 chorych, u których na różnych etapach choroby stwierdzono obecność przeciwciał IgG i/lub IgM anty-hantawirusowych. Wszyscy chorzy ze względu na przebieg kliniczny byli hospitalizowani. Najwięcej przypadków zachorowania wykryto w 2007 roku (13), zaś najmniej w 2012 roku (2). Zapadalność na Podkarpaciu średnio wynosiła 0,3/100 000 mieszkańców, co nie odbiegało w znaczący sposób od zapadalności w rejonach endemicznych Europy Zachodniej. Szczególnie zagrożonymi terenami w województwie podkarpackim był powiat leski i sanocki, gdzie stwierdzono ponad 50% zachorowań. Chorowali głównie mężczyźni (65%), związani zawodowo z ekosystemem gryzoni tj. rolnicy i pracownicy leśni.

Dominujące objawy zakażenia Hantawirusami to objawy grypopodobne z wysoką temperaturą (100%), nie reagujące na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Duży procent chorych skarżył się też na dolegliwości ze strony układu pokarmowego jak bóle brzucha, nudności, wymioty czy biegunka (86%). Z badań laboratoryjnych dominowało obniżenie poziomu płytek krwi, średnio do $59 \times 10^3/\mu\text{l}$ (87%), podwyższone stężenie kreatyniny średnio do $344 \mu\text{mol/l}$ (73%) i przekroczenie normy CRP u 95% pacjentów. U 73% chorych doszło do zaburzenia wolemii. Ponieważ hospitalizacja występowała w różnych fazach choroby, oligurię stwierdzono u 9 chorych, zaś poliurię u 22. Zaburzenia wolemii i niski poziom płytek w obserwowanej grupie determinowały ciężkość przebiegu HFRS. AKI wystąpiło u 76,3% pacjentów i trwało średnio 8,6 dnia. 5 pacjentów wymagało hemodializ, z czego 4 było zakażonych wirusem Dobrava, a jeden wirusem Puumala i równocześnie leptospirozą. Hospitalizacja trwała od 6 do 32 dni, średnio 13 dni. Pełną remisję wydolności nerek obserwowano u 68% pacjentów, a częściową u 32%. Pozostałe objawy zakażenia jak uszkodzenie wątroby, zaburzenia elektrolitowe, małopłytkowość uległy normalizacji po ustąpieniu infekcji.

Podsumowując należy stwierdzić, że zakażenie Hantawirusem należy rozważać u każdego chorego z ostrym uszkodzeniem nerek przebiegającym z objawami grypopodobnymi, wysoką gorączką, dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha) i małopłytkowością.

WNIOSKI

1. Obszar województwa podkarpackiego stanowi teren endemiczny dla zakażeń wirusem Hanta serotypu Puumala i Dobrava, które charakteryzują się cyklicznym wzrostem zachorowań.
2. W grupie chorych zakażonych Hantawirusem u ok. 75% badanych występują cechy uszkodzenia nerek.
3. Dominującymi cechami ostrego uszkodzenia nerek u chorych zakażonych Hantawirusem są: zaburzenia wolemii oraz podwyższone wartości stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi.
4. Średni czas trwania ostrego uszkodzenia nerek w przebiegu zakażenia Hantawirusem wynosi ok. 9 dni.
5. Przebyte AKI w przebiegu zakażenia Hantawirusami nie skutkuje trwałym uszkodzeniem nerek.

12. SUMMARY

Viral haemorrhagic fevers are zoonoses caused by RNA virus infections. They differ in clinical course, ways of infection, disease symptoms, and their common feature is hemorrhages to the internal organs and the skin. They occur in endemic areas and are spread worldwide. Haemorrhagic fever viruses are classified in the genus Bunyaviridae and divided into 5 types: Bunyavirus, Hantavirus, Nairovirus, Phlebovirus and Tospovirus.

In Europe, there are Hantavirus types of viruses. Their hosts are small rodents: field mouse - *Apodemus agrarius*, forest mouse - *Apodemus flavicollis*, bank vole – *Myodes glareolus*, brown rats - *Ratus norvegicus* and black rat - *Rattus rattus*. Infection occurs by inhalation of an aerosol containing rodent droppings. The course of the disease and its severity depends mainly on the species of the virus. In Europe, there are mainly two serotypes: northern and western Europe are mainly dominated by Puumala serotype which causes a mild form of haemorrhagic fever called epidemic nephropathy, while in Central and Eastern Europe Dobrava serotype prevails, which causes hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS).

In the Podkarpacki region during 2007-2012 Hantavirus infection disease was found in 38 patients; serotype Dobrava 50% and serotype Puumala 50%.

The aim of the study was to assess what percentage of Hantavirus-infected patients have kidney damage, what were the predominant symptoms from the urinary tract, what was the duration of acute kidney injury (AKI), and the evaluation of the consequences of Hantavirus infection. Acute renal failure was diagnosed based on the RIFLE classification. Information about patients and the clinical course of infection was collected on the basis of information cards from hospitals in Sanok, Przemysl, Krosno, Brzozowie and Rzeszow. The data on the course of infection were also obtained from the questionnaires collected by SANEPID in Rzeszów (Anex). The SANEPID Laboratory in Rzeszow is the only laboratory in the Podkarpacki region performing serological tests aimed at detecting specific IgG and IgM antibodies, confirming Hantavirus infection disease. Due to the similar clinical course and ecosystem infection, sera of patients were also examined for the presence of Leptospirosis.

Analysis included 38 patients at different stages of the disease revealed the presence of IgG and/or IgM anti-Hantavirus. All patients were hospitalized because of

the clinical course. Most cases of the illness were detected in 2007 (13), while the least in 2012 (2). In the Podkarpacki region, the average incidence of Hantavirus infection was 0.3 / 100 000 inhabitants, which did not differ significantly from the incidence in endemic areas of Western Europe. Particularly vulnerable areas were the Lesko and Sanok districts in the Subcarpathian province where more than 50% of cases were found. Infections predominantly occurred in males (65%), who were professionally involved in the ecosystem of rodents, i.e., farmers and forestry workers.

Dominant signs of Hantavirus infection are flu-like symptoms with a high temperature (100%), not responsive to NSAIDs. A large percentage of patients also complained of discomfort on the part of the digestive system such as abdominal pain, nausea, vomiting and diarrhea (86%). In the laboratory results lowered blood platelets dominated, an average of $59 \times 10^3/\mu\text{l}$ (87%), elevated serum creatinine - average of 344 $\mu\text{mol/l}$ (73%) and exceeding the standard CRP in 95% of patients. About 73% of patients suffered from impaired blood volume. Because hospitalization occurred in different phases of the disease, oliguria was observed only in 9 patients, and polyuria in 22. Volume disorders and low levels of platelets in the study group determined the severity of HFRS. AKI occurred in 76.3% of patients and lasted an average of 8.6 days. 5 patients requiring hemodialysis, four of which were infected with Dobrava and one with Puumala virus, and at the same time with Leptospirosis. Hospitalization lasted from 6 to 32 days, mean 13 days. A complete remission of renal function was observed in 68% of patients and partial in 32%. Other signs of infection such as liver damage, electrolyte disorders, thrombocytopenia were normalized after resolution of the infection.

In conclusion, Hantavirus infection disease should be considered in any patient with acute renal damage extending from flu-like symptoms, high fever, symptoms of the gastrointestinal tube (nausea, vomiting, abdominal pain), and thrombocytopenia.

Conclusions:

1. The Podkarpacki region is an endemic area of Hantavirus infections serotype Puumala and Dobrava, which are characterized by a cyclical increase in incidence.
2. Approximately 75% of patients infected with Hantavirus have signs of renal damage.

3. The dominant features of acute kidney injury in patients infected with Hantavirus are volemia disorders and elevated blood urea nitrogen and serum creatinine.
4. The mean duration of acute kidney injury in the course of Hantavirus infection is approximately 9 days.
5. AKI as a consequence of Hantavirus infection does not result in permanent damage of the kidney.

13. ANEKS – ANKIETA ZAKAŻENIA HANTAWIRUSOWEGO.

Gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym HFRS

(Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome - HFRS)

Notatka epidemiologiczna

Przypadek aktualnie opisywany ^

Przypadek opisywany retrospektywnie □

Dane zgłoszenia

Data zgłoszenia do stacji sanitarno-epidemiologicznej (dd/mm/rrrr) //.....

Instytucja zgłaszająca (szpital, przychodnia itp.)

Lokalizacja instytucji zgłaszającej (miasto, woj.)

Dane socjodemograficzne

Płeć M / K / BD

Data urodzenia (dd/mm/rrrr)/...../.

lub wiek

Kraj zamieszkania

Narodowość

Wykonywany zawód/zajęcie

Miejsce zamieszkania

odległość w (m) od lasu /parku/pól

Wykonywanie prac sezonowych w ogrodzie

(określenie terminu)

Porządkowanie piwnic / spichlerzy

(określenie terminu)

Wykonywanie sianokosów (określenie terminu)

Zbieranie runa leśnego (określenie terminu)

Wędkowanie / biwakowanie (określenie terminu).....

Wyjazdy turystyczne (określenie terminu)

Przebywanie w domkach letniskowych (określenie terminu)

Przebywanie w dużych aglomeracjach miejskich

"starówki" miast (określenie terminu)

Przebywanie zawodowe w kompleksach leśnych

Wykonywanie prac melioracyjnych.....

Kontakt z drobnymi dzikimi gryzoniami

(określenie terminu)

Kontakt z hodowlami gryzoni np. laboratoryjnymi

Status immunologiczny

norma fizjologiczna

cięża

stwierdzony defekt immunologiczny

(szczepienia p/HANV)

Objawy

Data wystąpienia objawów:

Grypopodobne T / N / BD (dd/mm/rrrr) od/...../..... do...../...../.....

Temperatura powyżej 38°C T / N / BD (dd/mm/rrrr) od...../...../..... do...../...../.....

st C dreszcze

Bóle: głowy mięśni brzucha.....inne nasilone

Inne objawy

Skaza krwotoczna T / N / BD (dd/mm/yyyy) od / / do / /
rodzaj skazy krwotocznej

 trombocytopenia T/N/BD(dd/mm/yyyy)od / / do / /

Liczba płytek krwi:.....

Powiększenie węzłów chłonnych T / N / BD (dd/mm/yyyy) od / / do / /

Objawy ze strony OUN T / N / BD (dd/mm/yyyy) od / / do / /

obrzęk mózgu T / N / BD (dd/mm/yyyy) od / / do / /

Objawy niewydolności przysadki mózgowej.....

T / N / BD (dd/mm/yyyy) od / / do / /

inny rodzaj objawów

(dd/mm/yyyy)od / / do / /

Hipotonia < 100 mmHg T / N / B D (dd/mm/yyyy) od / / do / /

mmHg

Objawy niewydolności krążeniowej

T / N / B D (dd/mm/yyyy) od / / do / /

rodzaj objawów.....

Objawy niewydolności oddechowej

Kaszel T / N / B D (dd/mm/yyyy) od / / do / /

Trudności w oddychaniu T / N / B D (dd/mm/yyyy) od / / do / /

Objawy zespołu niewydolności oddechowej

T / N / B D (dd/mm/yyyy) od / / do / /

rodzaj objawów.....

obrzęk płuc T / N / B D (dd/mm/rrrr) od...../...../..... do...../...../.

Wstrząs T / N / B D (dd/mm/rrrr) od...../...../..... do...../...../,
T / N / B D (dd/mm/rrrr) od...../...../.....do...../...../.

Niewydolność wątrobowa T / N / B D (dd/mm/rrrr) od...../...../.....do...../
/.

Żółtaczka T / N / B D (dd/mm/rrrr) od...../...../.....do...../...../

Niewydolność nerek T / N / B D (dd/mm/rrrr) od...../...../.....do...../
/.

białkomocz T / N / B D (dd/mm/rrrr) od...../...../.....do...../...../
poziom

krwimocz/krwinkomocz T / N / B D (dd/mm/rrrr) od...../...../..... do...../...../

skąpomocz T / N / B D (dd/mm/rrrr) od...../...../..... do...../...../.

diureza w ml

inne parametry niewydolności nerek.....

zaburzenia wodno-elektrolitowe T / N / B D (dd/mm/rrrr) od...../...../..... do...../...../

wielomocz T / N / B D (dd/mm/rrrr) od...../...../..... do...../...../

diureza w ml

stężenie kreatyniny w surowicy

Hipertonia T / N / B D (dd/mm/rrrr) od...../...../..... do...../...../
mmHg

1.Inne objawy

T / N / B D (dd/mm/rrrr) od...../...../..... do...../
...../.

2. Inne objawy T / N / B D (dd/mm/rrrr) od / / do / /

3. Inne objawy T / N / B D (dd/mm/rrrr) od / / do / /

Badania diagnostyczne

Czy wykonano USG / RTG / EEG / inne badania T / N / B D

Wyniki badań.....

Zastosowane leki antywirusowe:

Rybawiryna T / N / B D (dd/mm/rrrr) od / / do / /

Inne T / N / B D (dd/mm/rrrr) od / / do / /

Historia hospitalizacji

1. Czy pacjent został przyjęty do szpitala z symptomami HFRS T / N / B D

Jeśli tak nazwa szpitalamiasto.....

data przyjęcia do szpitala (dd/mm/rrrr) / /

2. Czy pacjent został przyjęty przez lekarza i kontaktu z symptomami HFRS

T / N / B D

Jeśli tak nazwa przychodni.....miasto.....

data zgłoszenia do lekarza (dd/mm/rrrr) / /

3. Czy pacjent przebywał w innym szpitalu z symptomami HFRS T / N / B D

Jeśli tak nazwa szpitala.....miasto.....

data przyjęcia do szpitala (dd/mm/rrrr)..... / /

—

Jeśli pacjent nie był hospitalizowany - czy był izolowany T / N / BD
 Jeśli tak od (dd/mm/rrrr) / / do / /

Czy pacjent miał wspomagane oddychanie T / N / BD

Jeśli tak, to czy obecnie ma wspomagane oddychanie T / N / BD

Czy pacjent przebywał na oddziale dializoterapii T / N / BD

Jeśli tak, to czy obecnie wymaga dializowania T / N / BD

Czy pacjent przebywał na oddziale intensywnej opieki medycznej T / N / BD

Historia narażenia

Czy pacjent przed wystąpieniem objawów choroby miał bliski kontakt z podejrzanym
 lub prawdopodobnym przypadkiem HFRS T / N / BD

Jeśli tak, to w jakim kraju miasto

Data pierwszego kontaktu (dd/mm/rrrr) / /

Data ostatniego kontaktu (dd/mm/rrrr) / /

Czy podczas ok. 30 dni poprzedzających wystąpienie choroby pacjent podróżował do „obszarów
 zagrożenia” T / N / BD

Jeśli tak, to które to były obszary?

1. data przybycia) / / data wyjazdu / /

2. data przybycia) / / data wyjazdu / /

3. data przybycia) / / data wyjazdu / /

Czym się pacjent zajmował w czasie pobytu na ww. obszarach:

Dla przypadków śmiertelnych

Zgon T / N / B D
 Czy przeprowadzono sekcję zwłok T / N / B D
 Jeśli tak, czy stwierdzono objawy zespołu HFRS T / N / B D

Wyszukiwanie osób ze styczności

Czy ustalono z jakimi osobami miał styczność chory T / N / B D
 Jeśli tak, to czy ktoś z tych osób rozwinął objawy odpowiadające HFRS

T / N / B D

Wstępna klasyfikacja przypadku

Podejrzany Prawdopodobny

Obecna klasyfikacja przypadkuWykluczony

Podejrzany Prawdopodobny

data klasyfikacji.:

*Zgłoszenie ostatecznych danych***Ostateczna klasyfikacja przypadku**

Podejrzany Prawdopodobny Wykluczony

data klasyfikacji.: /...../.

Jeśli wykluczony, czy inna diagnoza została postawiona T / N / B D

Ostateczny stan

- wyzdrowienie. Jeśli był hospitalizowany data wypisu ze szpitala
- zgon data śmierci /..... /.....
- opuścił kraj podczas choroby data wyjazdu..... / /.....
- nieznan data utraty kontaktu z chorym