

Сравнительная клиническая характеристика больных Крымской геморрагической лихорадкой со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в Астраханской области

Мирекина Е. В., кандидат медицинских наук, ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России, emirekina@mail.ru

Галимзянов Х. М., доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России;

Бедлинская Н. Р., ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России;
Россия, Астраханская область, г. Астрахань, 414000, ул. Бакинская 121

Сравнительный анализ и комплексное изучение клинических аспектов Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) позволило выявить особенности клинических проявлений геморрагического синдрома (ГС) у больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

Ключевые слова. Крымская геморрагическая лихорадка, геморрагический синдром, геморрагическая сыпь, полостные кровотечения.

Материалы и методы. Нами была проанализирована клиническая картина больных КГЛ с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания, зарегистрированных на территории Астраханской области с 2005 по 2013 гг.

Введение. Несмотря на известные достижения в борьбе с инфекционными заболеваниями, эпидемиологическая ситуация в России по отдельным природно-очаговым инфекциям остается достаточно напряженной. Среди них особое значение приобрела Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) в связи со стремительным развитием симптоматики геморрагического синдрома (ГС) и потенциально высоким уровнем летальных исходов [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18].

На территории Южного федерального округа Российской Федерации, в том числе и в Астраханской области за период 1999–2010 гг. было зафиксировано более 1 300 случаев КГЛ. Так, в 2014 г. был зарегистрирован 91 случай КГЛ в 5 субъектах страны: Ставропольском крае, Ростовской и Волгоградской областях, Республиках Дагестан и Калмыкия. Среди них отмечено 2 эпизода с летальным исходом как следствием развития полостных кровотечений. Данный показатель на 13,8% превышал таковой, зарегистрированный в 2013 г., когда на 80 больных приходилось 4 летальных исхода [16].

С 2000 г. в Астраханской области отмечается подъем уровня заболеваемости КГЛ (до 37 случаев в сезон) с летальностью в отдельные годы

до 25%. С 2000 по 2013 гг. общая летальность в среднем составила 3,9% [12, 14, 18].

Обсуждение. Проведено клинико-лабораторное обследование 102 больных с диагнозом КГЛ. Среди наблюдаемых пациентов в 73,5±7,3% случаев заболевание протекало в среднетяжелой форме, а у остальных в 26,5±4,3% наблюдений регистрировали тяжелое течение КГЛ.

Средний возраст больных со среднетяжелым течением составил 44,3±0,2 года. Распределение больных по половому признаку показало преобладание лиц мужского пола по отношению к женскому у наблюдаемых. Среди общего количества тяжелых больных в 92,6±4,3% случаев регистрировали ГС. И только у 2 человек с отсутствием клинических проявлений нарушений в гемостазе тяжесть КГЛ была обусловлена преморбидным фоном в виде ишемической болезни сердца, атеросклероза аорты, гипертонической болезни, постинфарктного кардиосклероза, сахарного диабета и язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки вне обострения.

В 51,9±6,9% больные со среднетяжелым течением обращались за медицинской помощью на 2–4-е сутки болезни. В течение первых 3 суток болезни было госпитализировано 39 (38,2±6,7%) пациентов, на 4–5-й день – 35 (34,3±6,9%) больных, на 6–8-й день – 18 (17,6±5,2%) пациентов.

Больные с тяжелым течением болезни обращались за медицинской помощью в более поздние сроки болезни. Так, в основном в 66,7±7,7% случаев были госпитализированы на 5–6-й день

болезни. И лишь 9 человек – на 6–8-е сутки, среди которых у 2 пациентов ситуация завершилась летальным исходом.

В сравниваемых группах в большинстве случаев заболевание начиналось остро, с внезапного подъема температуры тела до $39,0-40,0^{\circ}\text{C}$. Больные самостоятельно принимали лекарственные препараты жаропонижающие в течение первых суток болезни, но без особого эффекта. Общая длительность всего лихорадочного периода в среднем у больных со среднетяжелым течением составляла $6,7 \pm 1,3$ дней, а у тяжелых больных удлинялась до $16,0 \pm 0,5$ дня болезни. В $52 \pm 9,6\%$ наблюдений выявляли «двугорбую» температурную кривую с врезом на $4,5 \pm 0,26$ день болезни, которую у них достоверно ($p < 0,05$) чаще регистрировали по сравнению со среднетяжелым течением ($31 \pm 4,6\%$). И именно в момент снижения температуры тела у основной массы больных отмечали появление первых симптомов гемокоагуляционных нарушений гемостаза. У остальных больных прослеживали «ремиттирующий» тип температурной кривой.

Среди основных жалоб были зафиксированы общая слабость, диффузная головная боль, головокружение, снижение аппетита, нарушение сна, артралгии, тошнота, рвота. Как правило, частота и длительность данных симптомов преобладали у больных с тяжелым течением болезни.

Изменения слизистой оболочки зева в виде гиперемии и энантемы мягкого и твердого неба, а также явления склероконъюнктивита расценивали как первичные и единственные проявления ГС. Они были равнозначно зарегистрированы у больных КГЛ независимо от тяжести заболевания.

Геморрагическая сыпь одинаково регистрировалась у больных в сравниваемых группах. Однако, при тяжелом течении выявлялась более обильная геморрагическая сыпь с локализацией элементов в естественных складках на боковых поверхностях туловища в виде полос, на нижних и верхних конечностях в виде единичных элементов и их сгущение в местах сдавливания кожных покровов.

Розеолезно-папулезная сыпь была зафиксирована на $5,6 \pm 0,4$ сутки в $18,6 \pm 3,9\%$, а у больных с тяжелым течением заболевания на $7,0 \pm 0,4$ сутки и только у 2 пациентов. Сыпь у тяжелых больных статистически значимо ($p < 0,001$) сохранялась более чем в 2 раза дольше в сравнении со среднетяжелым течением. В отличие от среднетяжелого течения КГЛ, у больных с тяжелой формой болезни среди бесполостных кровотечений преимущественно регистрировали постинъекционные и подключичные кровоподтеки ($92,6 \pm 5,0\%$) с достоверностью $p < 0,001$. Кро-

воподтеки из мест инъекций были представлены обширными гематомами в диаметре от 5 до 14 см с длительным подтеканием крови из мест инъекций, которые регрессировали в среднем на $19,1 \pm 1,4$ день болезни через фазу цветения, не вызывая некроза. У всех больных манжеточная проба Румпеля-Леде-Кончаловского была положительной (более 20 петехий), наблюдались кровоизлияния в местах присоединения присосок при проведении электрокардиографии (ЭКГ).

Частота регистрации кровоточивости десен статистически значимо не отличалась от среднетяжелого течения КГЛ ($58,7 \pm 8,2\%$ и $40,7 \pm 8,1\%$, соответственно). Кроме того, у этой группы больных были зафиксированы субсклеральные кровоизлияния в $7,4 \pm 4,3\%$ случаев.

В отличие от среднетяжелого течения, для тяжелой формы болезни был выявлен более высокий процент регистрации полостных кровотечений ($92,6 \pm 4,3\%$ и $41,7 \pm 8,2\%$, соответственно, $p < 0,001$). Они также были представлены носовыми ($29,6 \pm 7,5\%$), желудочно-кишечными ($37,0 \pm 7,9\%$) кровотечениями и гематурией ($37 \pm 7,9\%$). Однако они отличались от среднетяжелого течения продолжительностью и выраженностью ГС, на фоне которых развилась постгеморрагическая анемия. Маточные кровотечения развивались в $14,8 \pm 5,8\%$ случаев только у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Симптоматика дисфункции ЦНС и ее вегетативных отделов у пациентов со среднетяжелым течением отличались скудностью в своих клинических проявлениях. Пациенты, как правило, были заторможены в $80 \pm 6,6\%$ наблюдений, при разговоре отмечали замедленность речи и быстрое истощение. В единичных случаях ($7,8 \pm 2,7\%$) выявляли нарушение фаз сна с преобладанием поверхностного или его инверсии: сонливость днем, бессонница ночью. $11,7 \pm 3,2\%$ больных отмечали боли в глазных яблоках, усиливающиеся при их движении. Головокружение наблюдалось у $46,1 \pm 4,9\%$ пациентов, оно сопровождалось в $12,0 \pm 5,4\%$ случаев многократной рвотой, не приносящей облегчения.

У тяжелых больных наблюдали ярко выраженные признаки энцефалопатии в виде заторможенности в $89 \pm 5,1\%$ случаев, которая проявлялась замедлением речи и быстрым ее истощением при разговоре. В период развертывания клинической симптоматики на первый план выступала неадекватность в поведении в виде двигательного и речевого возбуждения ($18,5 \pm 6,4\%$), а также дезориентация во времени и пространстве с наличием зрительных галлюцинаций и бреда ($25,9 \pm 7,2\%$).

Кратковременную потерю сознания и обморочное состояние регистрировали у $29,6 \pm 7,5\%$ больных. В представленном наблюдении в $11,1 \pm 5,2\%$ случаев отмечали сомнительные менингеальные симптомы в виде ригидности затылочных мышц и положительного симптома Кернига, однако при лабораторном исследовании ликвора данные о воспалительных изменениях отсутствовали. Это дает основание предположить генез развившейся энцефалопатии ($29,6 \pm 7,5\%$), которую преимущественно связывали с острым нарушением мозгового кровообращения или влиянием интоксикации, следствием чего явилась гипоксия головного мозга. Важно отметить, что у 1 больного летальный исход был обусловлен выраженными дисциркуляторными расстройствами кровообращения в мозговых сосудах, вследствие чего развился отек головного мозга. Данный диагноз был подтвержден консультацией невропатолога.

У больных со среднетяжелым течением со стороны органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем не было выявлено клинико-информативных признаков. Поражение органов дыхания у больных КГЛ с тяжелым течением заболевания расценивалось как осложнение заболевания. В $14,8 \pm 5,8\%$ случаев КГЛ на $4,5\text{-е} \pm 2,4$ сутки болезни пациенты предъявляли жалобы на сухой редкий кашель. У них отмечалась нестабильность аускультативных данных в виде мигрирующих очагов ослабленного дыхания и волнообразной динамики смены сухих и влажных хрипов до $12\text{-го} \pm 2,3$ дня болезни. И только у двоих больных была выявлена пневмония, подтвержденная результатами рентгенологического исследования. При этом у 1 пациента она имела одностороннюю локализацию с последующим развитием дыхательной недостаточности I–II степени, а у другого – двустороннюю локализацию на фоне полиорганной недостаточности из-за тотальных гемодинамических расстройств, что послужило причиной смертельного исхода. Ввиду того, что КГЛ относится к особо опасным инфекциям по категории вирулентности вируса, возникают определенные трудности в получении секционного материала, поэтому у умершего больного патоморфологическое подтверждение пневмонии отсутствовало.

В группе больных с тяжелым течением выявлены отклонения в деятельности сердечно-сосудистой системы ($85,2 \pm 5,8\%$). У $18,5 \pm 6,4\%$ наблюдаемых на ЭКГ имелись признаки субэндокардиальной ишемии, а также гипертрофия левого желудочка и межжелудочковой перегородки, так как эти пациенты состояли на диспансерном учете у кардиолога. Ярко выраженные изме-

нения со стороны сердечно-сосудистой системы обусловлены влиянием преморбидного фона. У $37 \pm 7,9\%$ больных сопутствующая патология была представлена в виде атеросклероза аорты, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и постинфарктного кардиосклероза, ожирения, сахарного диабета. В $40,7 \pm 8,1\%$ случаев тахикардия сменялась брадикардией, при аускультативном исследовании сердца отмечали глухость тонов и снижение артериального давления, что указывало на развитие у этих больных инфекционно-токсического шока или полостных кровотечений. У 1 пациента осложнением заболевания явился инфекционно-токсический шок II степени с последующим возникновением сердечно-сосудистой недостаточности вследствие выраженных гемодинамических расстройств, что послужило причиной летального исхода.

У среднетяжелых больных основными жалобами, свидетельствующими о вовлечении в инфекционный процесс КГЛ пищеварительной системы, являлись анорексия, тошнота, рвота, мезентеральные боли, что свидетельствовало о нарушениях в системе гемостаза. Выраженность и продолжительность этих симптомов в клинической картине КГЛ статистически значимо ($p < 0,001$) преобладали в группе больных с тяжелым течением болезни. Среди жалоб, указывающих на развитие желудочного кровотечения, следует отметить кратковременное появление тошноты с развитием рвоты «кофейной гущей» в $18,5 \pm 6,4\%$ случаев в течение первых 3 суток. Желудочно-кишечное кровотечение возникало в среднем на $5,7\text{-е} \pm 1,6$ сутки болезни и продолжалось до $8,5\text{-го} \pm 1,2$ дня болезни. Диагностическим его подтверждением являлось наличие крови в рвотных массах или изменение цвета содержимого желудка от бурого до черного «кофейной гущи» или фиксации «дегтеобразного стула».

Поражение печени связано с утяжелением общего состояния больного, развивающегося на фоне выраженных нарушений в системе гемостаза. В большинстве случаев ($62,9 \pm 7,9\%$) у наблюдаемых выявляли увеличение размеров печени по Курлову, а именно: по правой среднеключичной линии – до $14,1 \pm 0,8$ см; по передней срединной линии – до $13,2 \pm 0,3$ см; по левой реберной дуге – до $10,2 \pm 0,4$ см. При этом ее край был ровным, гладким и чувствительным при пальпации. Среди этих больных в $18,5 \pm 6,4\%$ случаев гепатомегалия сопровождалась субиктеричностью склер.

У $55,5 \pm 8,2\%$ больных отмечали статистически значимое ($p < 0,05$) повышение билирубинового обмена до $25,9 \pm 0,5$ мкмоль/л ($N =$

20,1 мкмоль/л) за счет увеличения непрямой фракции билирубина $15,4 \pm 0,8$ мкмоль/л при $N = 5,1$ мкмоль/л, что свидетельствовало о возможном развитии гемолиза эритроцитов.

Несмотря на достаточно высокий процент регистрации гепатомегалии и билирубинемии у больных с тяжелым течением КГЛ, активность трансаминаз находилась в пределах нормальных значений. И только у 3 больных отмечали повышение концентрации АлАТ до $112 \pm 2,7$ Ед/л, а у 2 с летальным исходом – до $170,4 \pm 3,4$ Ед/л на фоне общего билирубина до $30,8 \pm 1,4$ мкмоль/л.

Как известно, одним из клинических диагностических тестов развития глубоких гемокоагуляционных нарушений является спленомегалия. У больных с тяжелым течением КГЛ данный симптом был зарегистрирован в $14,8 \pm 5,8\%$ случаев.

Клинической картине тяжелых больных были свойственны изменения со стороны мочевыделительной системы, которые подтверждались как субъективными, так и объективными данными. В $18,5 \pm 6,4\%$ случаев больные предъявляли жалобы на боли в поясничной области, но при этом симптом Пастернацкого отсутствовал. Выделительная функция почек резко снижалась до анурии только у $14,8 \pm 5,8\%$ больных в терминальном состоянии.

Лабораторным подтверждением снижения уровня почечной фильтрации являлось повышение количества креатинина до $147,7 \pm 28,9$ мкмоль/л ($N = 44,4 \pm 8,2\%$), при этом у 3 больных в крайне тяжелом состоянии этот показатель увеличивался до 250 мкмоль/л, а содержание мочевины в крови – в 2 раза. Прогностическим признаком повреждения сосудов мочевыделительной системы является макрогематурия, которую регистрировали у $37 \pm 7,9\%$ пациентов. В общем анализе мочи количество неизменных эритроцитов колебалось от 100 и более в поле зрения, а по Нечипоренко – до $36\ 958$ в 1 мл. Неизменные эритроциты выявляли в осадке мочи в среднем на $8,3$ -й $\pm 2,4$ день болезни, они сохранялись в течение $7,9 \pm 2,3$ дней. В $55,5 \pm 8,2\%$ случаев отмечали протеинурию до $0,43$ г/л белка, что свидетельствовало о нарушении проницаемости стенок клубочкового фильтра.

Клиническим проявлением гемостатических нарушений у женщин считают маточные кровотечения, которые в данном исследовании были представлены скудными или умеренно выраженными кровянистыми выделениями из половых путей, не связанными с менструальным циклом. Маточное кровотечение, которое регистрировали у $14,8 \pm 5,8\%$ женщин от общего количества тяжелых больных, сопровождалось ноющими болями внизу живота и поясничной области, при этом у

них отсутствовали сведения о наличии патологии со стороны гинекологического статуса и приеме гормональных препаратов. Важно отметить, что их появление совпадало с пиком развертывания ГС, а регистрация приходилась на $5,3$ -е $\pm 1,2$ сутки с продолжительностью до $9,8$ -го $\pm 1,1$ дня болезни.

Выводы.

1. Поздние сроки госпитализации способствовали утяжелению больных с КГЛ.

2. Основным патогенетическим звеном КГЛ является ГС, однако динамика основной клинической симптоматики не может прогнозировать степень и глубину развития гемокоагуляционных нарушений у больных КГЛ.

3. Для тяжелого течения КГЛ характерна динамика ГС, проявляющаяся в выраженности и обильности бесполостных кровотечений, а также в развитии полостных кровотечений, возникающих одновременно во многих внутренних органах.

Список использованной литературы

1. Бутенко А. М., Трусова И. Н. Заболеваемость Крымской геморрагической лихорадкой в странах Европы, Африки и Азии (1943–2012 гг.) // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – №5. – С. 46–48.

2. Бедлинская, Н. Р. Клинические особенности течения Астраханской риккетсиозной лихорадки в зависимости от наличия геморрагического синдрома / Н. Р. Бедлинская, Х. М. Галимзянов, Е. В. Мирекина, О. Н. Горева, А. В. Красков // Материалы Межрегионального Форума специалистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» с заседанием профильной комиссии по специальности «инфекционные болезни» Министерства здравоохранения РФ 8–10 июня 2016 г. Национальное научное общество инфекционистов, Кубанский государственный медицинский университет, министерства здравоохранения Краснодарского края. – Москва: ООО «Пре100принт», 2016. – С. 27–29.

3. Василькова, В. В. Современные клинико-эпидемиологические особенности трансмиссивных природно-очаговых инфекций на территории Астраханской области / Василькова В. В., Черенов И. В., Кантемирова Б. И. // Новая наука: современное состояние и пути развития. 2016. №2–(62). с. 35–39

4. Галимзянов, Х. М. Современные аспекты состояния гемостаза при некоторых арбовирусных инфекциях / Х. М. Галимзянов, Е. Н. Лазарева, Е. В. Мирекина // Астраханский медицинский журнал. 2012. – Т.7. – №1. – С. 27–31

5. Карпенко, С. Ф. Современное представление о клинике и терапии коксиеллеза / С. Ф. Карпенко // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, №3. – С. 117–122.

6. Карпенко С. Ф. Особенности клинических проявлений коксиеллеза в Астраханской области / С. Ф. Карпенко, Х. М. Галимзянов, Б. И. Кантемирова, Р. С. Аракелян, Г. К. Курятникова, О. Н. Горева // Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14, прил. №1. – С. 129.

7. Куличенко А. Н., Малецкая О. В., Василенко Н. Ф., Бейер А. П., Санникова И. В., Пасечников В. Д. и др. Крымская геморрагическая лихорадка в Евразии в XXI веке: эпидемиологические аспекты // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – №3. – С. 42–53

8. Лещинская Е. В. Клиника Крымской геморрагической лихорадки // Клин. мед. – 1967. – №12. – С. 74–78.

9. Малеев В. В. Сравнительная характеристика функциональной активности тромбоцитов при крымской геморрагической и астраханской риккетсиозной лихорадках / В. В. Малеев, Е. Н. Лазарева, А. М. Полякова, Х. М. Галимзянов, О. С. Астрина, Е. В. Чурилова, Н. Р. Озрокова, М. А. Бабаева // Инфекционные болезни. – 2007. – Т. 5. – №3. – С. 51–54.

10. Малеев В. В., Санникова И. В., Пасечников В. Д., Первушин Ю. В., Титоренко М. В., Обедин А. Н. и др. Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго) у взрослых. Клинические рекомендации. 2014.

11. Малецкая О. В., Харченко Т. В., Брюханова Г. Д., Бейер А. П., Василенко Н. Ф., Антоненко А. Д., Куличенко А. Н. Эпидемическая ситуация и заболеваемость Крымской геморрагической лихорадкой в Южном федеральном округе // Здоровье населения и среда обитания. – 2010. – №5 (206). – С. 35–37.

12. Мирекина, Е. В. Роль окислительного стресса в патогенезе и клинике Крымской геморрагической лихорадки: автореф. дисс...канд. мед. наук / Е. В. Мирекина. – М., 2016. – 20 с.

13. Мирекина Е. В., Лазарева Е. Н., Хок М. М., Аракелян А. С., Бедлинская Н. Р., Саидов Р. Т., Сирадегян С. Э. Состояние дыхательной системы у больных Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ) // Международный журнал экспериментального образования. 2013. №3. – С. 143.

14. Мирекина Е. В., Черенова Л. П., Василькова В. В., Черенов И. В., Аршба Т. Е. Геморрагический синдром в клинике Крымской геморрагической лихорадки [Текст] // Мат-лы V ежегод-

ного всероссийского конгресса по инфекционным болезням (г. Москва, 25–27 марта 2013 г.). – М.: ООО «Издательство «Династия», 2013. – С. 442.

15. Онищенко Г. Г., Ефременко В. И., Бейер А. П. Крымская геморрагическая лихорадка. – М.: ГОУ ВУНМЦ, 2005. – 269 с.

16. Письмо Роспотребнадзора от 27.01.2014 г. № 01/742-14-32 «Об эпидемиологической ситуации по КГЛ в субъектах ЮФО и СКФО Российской Федерации в 2013 году и прогнозе на 2014 год» [Электронный ресурс]. – http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php.ELEMENT_ID=1166, свободный.

17. Смирнова С. Е. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика). – М.: АТиСО, 2007. – 304 с.

18. Черенов И. В. Особенности клиники, диагностики и лечения крымской геморрагической лихорадки на современном этапе: автореф. дисс...канд. мед. наук / И. В. Черенов – М., 2006. – 20 с.

Comparative clinical characteristics of patients with Crimean hemorrhagic fever with moderate and severe disease in the Astrakhan region

Mirekina E. V., Galimzyanov H. M., Bedlinskaya N. R. Federal State budget educational institution of higher education «Astrakhan State Medical University» of the RF Ministry of Health

Abstract. Comparative analysis and comprehensive study of the clinical aspects of Crimean hemorrhagic fever (KGL) has allowed to reveal features of clinical manifestations of hemorrhagic syndrome (HS) in patients with moderate and severe disease.

Keywords: Crimean hemorrhagic fever, hemorrhagic syndrome, hemorrhagic eruption, cavity hemorrhage.