

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ КРЫМ-КОНГО НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Лёля Павловна Черенова<sup>1</sup>, Халил Мингалиевич Галимзянов<sup>1</sup>, Вера Владимировна Василькова<sup>1\*</sup>, Игорь Владимирович Черенов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Астраханская государственная медицинская академия,

<sup>2</sup>Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги, г. Астрахань

### Реферат

**Цель.** С целью ранней диагностики геморрагической лихорадки Крым-Конго выявить критерии дифференциальной диагностики этой лихорадки с рядом природно-очаговых заболеваний, распространённых в Астраханской области.

**Методы.** Проведён сравнительный анализ клинической картины, эпидемиологического анамнеза и лабораторных данных больных геморрагической лихорадкой Крым-Конго (74 случая), астраханской риккетсиозной лихорадкой (75), лихорадкой Ку (75) и лептоспирозом (25) за период с 2000 по 2013 гг.

**Результаты.** Выявлены основные клинические симптомы, характерные для геморрагической лихорадки Крым-Конго, позволяющие провести дифференциальную диагностику с астраханской риккетсиозной лихорадкой, лихорадкой Ку и лептоспирозом. При ранней диагностике геморрагической лихорадки Крым-Конго учитывали эпидемиологический анамнез – весенне-летняя сезонность заболевания, проживание больного в сельской местности, контакт с животными, данные об укусах клещей и контакте с клещами. Своевременное назначение больным адекватной противовирусной и патогенетической терапии способствовало снижению частоты тяжёлых форм и летальности.

**Вывод.** Дифференциально-диагностические признаки геморрагической лихорадки Крым-Конго – наличие первичного аффекта на месте укуса клеща, высокая температура тела, двухволновая лихорадка, выраженные явления интоксикации, относительная и абсолютная брадикардия, геморрагическая сыпь, полостные кровотечения, изменения периферической крови – лейкопения и тромбоцитопения.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка Крым-Конго, астраханская риккетсиозная лихорадка, лихорадка Ку, лептоспироз, дифференциальная диагностика.

### MODERN ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER

L.P. Cherenova<sup>1</sup>, H.M. Galimzyanov<sup>1</sup>, V.V. Vasilkova<sup>1</sup>, I.V. Cherenov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, Russia,

<sup>2</sup>Regional infectious diseases clinical hospital, Astrakhan, Russia

**Aim.** To lay down criteria for the differential diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever with a number of natural focal diseases prevalent in the Astrakhan region.

**Methods.** A retrospective analysis of clinical, epidemiological and laboratory data of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (74 cases), Astrakhan rickettsial fever (75), Q fever (75) and leptospirosis (25) was carried out in 2000–2013.

**Results.** The basic clinical symptoms characteristic of the Crimean-Congo hemorrhagic fever for the differential diagnosis of Astrakhan rickettsial fever, Q fever and leptospirosis were distinguished. The early diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever was based on the epidemiological data taking into account spring-summer seasonality of the disease, patient's visits to countryside, contact with animals, and data about tick bites and contact with ticks. Timely prescription of adequate antiviral and pathogenetic therapy helped to reduce the rate of severe forms and mortality from Crimean-Congo hemorrhagic fever.

**Conclusion.** Differential diagnostic features of Crimean-Congo hemorrhagic fever were: the presence of the primary affect on the site of the tick bite, high body temperature, two-wave fever, significant signs of intoxication, the relative and absolute bradycardia, hemorrhagic rash, abdominal bleeding, changes of peripheral blood – leukopenia and thrombocytopenia.

**Keywords:** Crimean-Congo hemorrhagic fever, Astrakhan rickettsial fever, Q fever, leptospirosis, differential diagnosis.

Геморрагическую лихорадку Крым-Конго (ГЛКК) на территории Астраханской области (АО) регистрируют в течение 60 лет. Первые случаи ГЛКК в АО были описаны в 1953 г. (Возжаева А.П., Жигульская И.Ф.). В прошлом столетии ежегодно регистрировали до 49 случаев ГЛКК за сезон. После 30-летнего благополучия с 2000 г. произошла активация природных очагов ГЛКК в Южном Федеральном округе и начался подъём заболеваемости в ряде регионов, в том числе в АО [2, 4].

Ежегодно в АО фиксируют ГЛКК, от единичных до 37 случаев в сезон заболеваемости. Диагностика ГЛКК в начальном периоде за-

труднена, так как эпидемиологические данные и симптомы у больных соответствуют ряду природно-очаговых заболеваний, распространённых в АО. Ранняя диагностика ГЛКК важна как для своевременного и адекватного лечения больных, так и для организации противоэпидемических и профилактических мероприятий [3].

Серологическую диагностику ГЛКК, несмотря на её безусловную важность, применяют для ретроспективного подтверждения диагноза. В прошлом столетии дифференциальная диагностика ГЛКК осуществлялась с сыпным и брюшным тифами, сепсисом, малярией, менингококковой инфекцией, хирургическими и гинекологическими заболеваниями, протекающими с геморрагическим синдромом [1]. На

Характеристика лихорадки при геморрагической лихорадке Крым-Конго (ГЛКК), астраханской риккетсиозной лихорадке (АРЛ), лихорадке Ку и лептоспирозе

Лихорадка	ГЛКК, n=74	АРЛ, n=75	Лихорадка Ку, n=75	Лептоспироз, n=25
38,1–39 °С, % (M±m)	18,9±4,55	22,7±4,84	33,3±5,44	20,0±8,16
39,1–40,0 °С, % (M±m)	66,2±5,5	68,0±5,39	56,0±5,73	68,0±9,52
>40 °С, % (M±m)	14,9±4,14	9,3±3,35	10,7±3,57	12,0±6,63
Двухволновая лихорадка, % (M±m)	36,5±5,6	—	5,3±2,59 <sup>А</sup>	16,0±7,48 <sup>А</sup>
Длительность лихорадки, дни	8,7±0,44	10,6±0,31 <sup>Д</sup>	15,5±0,43 <sup>Д</sup>	11,4±0,27 <sup>Д</sup>

Примечание. Статистическая значимость различий с показателями при ГЛКК: <sup>А</sup>p <0,05; <sup>В</sup>p <0,02; <sup>С</sup>p <0,01; <sup>Д</sup>p <0,001.

современном этапе дифференциальную диагностику ГЛКК проводят с природно-очаговыми заболеваниями, распространёнными в АО. К таким заболеваниям относятся астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ), лихорадка Ку и лептоспироз [3]. Наиболее часто на территории АО регистрируют АРЛ и лихорадку Ку.

С целью разработки дифференциально-диагностических критериев нами был проведён сравнительный анализ эпидемиологических и клинико-лабораторных данных больных ГЛКК (74 случая), АРЛ (75), лихорадкой Ку (75) и лептоспирозом (25).

Природно-очаговые заболевания имеют определённую сезонность. Для ГЛКК характерна весенне-летняя сезонность с наибольшим подъёмом заболеваемости в мае-июне (74,3%). При АРЛ отмечают летне-осеннюю сезонность, пик заболеваемости АРЛ приходится на июль-август (66,7%). Лихорадку Ку регистрируют в течение года с подъёмом заболеваемости в весенне-летний период (69,3%). Лептоспироз в большинстве случаев развивается в летние месяцы (68,0%).

Трансмиссивный механизм передачи инфекции являлся основным при ГЛКК и АРЛ. Указание на укусы клещей были в 70,3% случаев заболевания ГЛКК и в 41,3% при АРЛ. При лихорадке Ку укус клеща отмечали 10 (13,3%) пациентов. Больные лептоспирозом укусы клещей отрицали.

Ранним диагностическим признаком при ГЛКК и АРЛ служил первичный аффект, который формировался на месте укуса клеща уже в инкубационном периоде. Первичный аффект был выявлен у 35 (47,3%) больных ГЛКК и 28 (37,3%) больных АРЛ. При лихорадке Ку первичный аффект обнаружен лишь у 2 (2,7%) больных.

Ведущим симптомом изучаемых нами природно-очаговых заболеваний была лихорадка (табл. 1). Лихорадочная реакция у больных ГЛКК отличалась от других заболеваний частой высокой (66,2%) и чрезмерно высокой (14,9%) температурой тела. При ГЛКК, лихорадке Ку и лептоспирозе наблюдалась двухволновая лихорадка. Однако при ГЛКК «двугорбая» лихорадка регистрировалась статистически значимо чаще (36,5%, p<0,05).

Характерным симптомом для многих при-

родно-очаговых заболеваний являлась экзантема. Частота выявления сыпи при ГЛКК (78,4%) была выше, чем при лептоспирозе (36,0%) и лихорадке Ку (10,7%). При АРЛ экзантема регистрировалась у всех больных (100,0%). Сыпь была обильная и носила пятнисто-папулёзный характер. В тяжёлых случаях при АРЛ выявляли геморрагии. У больных ГЛКК преимущественно регистрировали геморрагическую сыпь (87,5%). Она же наблюдалась у 5 (20,0%) больных лептоспирозом. При лихорадке Ку и у ряда больных лептоспирозом отмечалась пятнисто-папулёзная сыпь.

Симптомы интоксикации — слабость, головная боль, снижение и отсутствие аппетита, нарушение сна — присутствовали у большинства наблюдаемых больных. Однако наиболее часто эти симптомы отмечали у больных ГЛКК. Характерными жалобами больных были боли в мышцах: при ГЛКК боли в мышцах отмечали в 83,8% случаев, при АРЛ — в 86,7%, при лихорадке Ку — в 58,7%, при лептоспирозе — в 92,0%. У больных лептоспирозом (84,0%) и АРЛ (65,3%) преобладали боли в икроножных мышцах. Артралгии были наиболее выраженными при АРЛ (66,7%) и лихорадке Ку (53,3%). Тошнота и рвота наблюдались чаще у больных ГЛКК и лептоспирозом (соответственно тошнота — 66,2 и 56,0%, рвота — 51,4 и 44,0%). Со стороны сердечно-сосудистой системы у большинства больных регистрировали тахикардию. Относительная брадикардия была выявлена у больных ГЛКК (29,7%), лихорадкой Ку (22,7%) и лептоспирозом (20,0%). Абсолютная брадикардия отмечена лишь у больных ГЛКК (12,2%). Артериальная гипотензия была обнаружена у большинства больных ГЛКК (70,3%) и лептоспирозом (64,0%).

Желтуха чаще выявлялась у больных лептоспирозом (56,0%) и лихорадкой Ку (25,3%). При ГЛКК желтуха была у 16,2% больных, при АРЛ — лишь у 1,3%.

Боли в поясничной области наблюдались у больных ГЛКК (63,5%) и лептоспирозом (48,0%). Олигурия также отмечалась у больных ГЛКК (37,8%) и лептоспирозом (40,0%).

Поражение центральной нервной системы в виде токсической энцефалопатии зарегистрировано у больных ГЛКК (16,2%) и лептоспирозом (20,0%). Менингеальные симптомы выявлены

**Геморрагические проявления при геморрагической лихорадке Крым-Конго (ГЛКК), астраханской риккетсиозной лихорадке (АРЛ), лихорадке Ку и лептоспирозе**

Симптомы	ГЛКК, n=74		АРЛ, n=75		Лихорадка Ку, n=25		Лептоспироз, n=25	
	n	% (M±m)	n	% (M±m)	n	% (M±m)	n	% (M±m)
Геморрагическая сыпь	49	66,2±5,5	13	17,3±4,37 <sup>д</sup>	2	2,7±1,87 <sup>д</sup>	5	20,0±8,16 <sup>д</sup>
Кровоизлияния в склеры	8	10,8±3,6	—	—	—	—	5	20,0±8,76
Кровоподтёки	48	64,9±5,54	5	6,7±2,89 <sup>д</sup>	—	—	6	24,0±8,72 <sup>д</sup>
Кровоточивость дёсен	51	68,9±5,38	1	1,3±1,31	—	—	8	32,0±9,52 <sup>с</sup>
Носовые кровотечения	38	51,4±5,81	3	4,0±2,26 <sup>д</sup>	3	4,0±2,26 <sup>д</sup>	6	24,0±8,72 <sup>а</sup>
Желудочно-кишечные кровотечения	22	29,7±5,31	—	—	—	—	1	4,0±3,92 <sup>д</sup>

Примечание. Статистическая значимость различий с показателями при ГЛКК: <sup>а</sup>p <0,05; <sup>б</sup>p <0,02; <sup>с</sup>p <0,01; <sup>д</sup>p <0,001.

у 11 (14,9%) больных ГЛКК и 4 (16,0%) больных лептоспирозом. При исследовании цереброспинальной жидкости у больных ГЛКК изменений не обнаружено. У пациентов с лептоспирозом отмечался лимфоцитарный плеоцитоз, что свидетельствовало о развитии серозного менингита.

Один из важных дифференциальных признаков при ГЛКК — геморрагический синдром. Геморрагические проявления при ГЛКК были выраженными и статистически значимо (p <0,05) отличались от этих симптомов при других заболеваниях (табл. 2).

У больных ГЛКК геморрагические явления развивались более чем в половине случаев. Кровоточивость дёсен наблюдалась у 51 (68,9%) больного ГЛКК, обширные кровоподтеки — у 48 (64,9%), носовые кровотечения — у 38 (51,4%), желудочно-кишечные кровотечения — у 22 (29,7%), субсклеральные кровоизлияния — у 8 (10,8%) пациентов.

Из наблюдаемых больных природно-очаговыми заболеваниями геморрагические проявления были зарегистрированы лишь у больных лептоспирозом. Кровоточивость дёсен у них регистрировалась в 32,0% случаев, носовые кровотечения — в 24,0%, желудочно-кишечные кровотечения в 4,0%, кровоподтёки — в 24,0%, субсклеральные кровоизлияния — в 20,0% случаев. У больных АРЛ и лихорадкой Ку геморрагических проявлений не было.

Большое значение для дифференциальной диагностики ГЛКК и других природно-очаговых заболеваний имели данные исследования периферической крови. У большинства больных ГЛКК наблюдалась тромбоцитопения (91,9%). Среднее число тромбоцитов в крови составило  $85,5 \times 10^9/\text{л}$ , при тяжёлой форме —  $50,2 \times 10^9/\text{л}$ . При АРЛ умеренное снижение тромбоцитов в крови (средний показатель  $135,4 \times 10^9/\text{л}$ ) выявлено в 30,6% случаев. У 7 (28,0%) больных с тяжёлой формой лептоспироза среднее количество тромбоцитов составило  $126,7 \times 10^9/\text{л}$ . У больных лихорадкой Ку количество тромбоцитов в крови соответствовало нормальным показателям.

Постоянным признаком при ГЛКК была лейкопения (83,7%). Средний показатель коли-

чества лейкоцитов в крови составил  $3,17 \times 10^9/\text{л}$ , при тяжёлой форме —  $2,8 \times 10^9/\text{л}$ . У большинства больных (64,8%) в крови отмечался лимфоцитоз и лишь у части больных с тяжёлой формой болезни — нейтрофилёз.

Для АРЛ был характерен нормоцитоз (74,6%), в ряде случаев — лейкоцитоз (18,7%). Лейкопения в крови больных АРЛ регистрировалась в 6,7% случаев.

При лихорадке Ку лейкопения наблюдалась у трети больных (34,7%). У большинства больных лептоспирозом (76,0%) был выявлен лейкоцитоз.

## ВЫВОДЫ

1. Клиническими дифференциально-диагностическими отличительными признаками геморрагической лихорадки Крым-Конго от астраханской риккетсиозной лихорадки, лихорадки Ку и лептоспироза являлись первичный аффект, двухволновая лихорадка, выраженный синдром интоксикации, относительная и абсолютная брадикардия, наличие геморрагической сыпи, полостных кровотечений (кровоточивость дёсен, носовые, желудочно-кишечные кровотечения).

2. При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать данные эпидемиологического анамнеза — сезонность заболеваний, данные об укусах клещей и контакте с клещами.

3. Важны для ранней диагностики геморрагической лихорадки Крым-Конго изменения в периферической крови: лейкопения и тромбоцитопения. Ранним лабораторным подтверждением геморрагической лихорадки Крым-Конго служило обнаружение рибонуклеиновой кислоты вируса методом полимеразной цепной реакции. Окончательным для подтверждения диагноза служило выявление иммуноглобулинов класса М методом иммуноферментного анализа.

4. Проведение дифференциальной диагностики геморрагической лихорадки Крым-Конго с природно-очаговыми заболеваниями, распространёнными в Астраханской области, способствовало своевременной постановке диагноза,

проведению адекватной противовирусной и патогенетической терапии, что привело к снижению летальности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Малеев В.В., Галимзянов Х.М., Бутенко А.М., Черенов И.В. Крымская геморрагическая лихорадка. — М.-Астрахань: изд-во АГМА, 2003. — 119 с. [Maleev V.V., Galimzyanov K.M., Butenko A.M., Cherenov I.V. Crimean hemorrhagic fever. *Moscow-Astrakhan: Astrakhan state medical academy*. 2003: 119. (In Russ.)]

2. Санникова И.В., Ключников Ю.И., Попов П.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика Крымской геморрагической лихорадки в Ставропольском крае // ЖМЭИ. — 2001. — №6. — С. 89–92. [Sannikova I.V.,

Klushnikov J.I., Popov P.N. et al. Clinical-epidemiological characteristics of Crimean hemorrhagic fever in Stavropol region. *JMEI (Journal of microbiology, epidemiology and immunology)*. 2001; 6: 89–92. (In Russ.)]

3. Чалов В.В., Галимзянов Х.М. Дифференциальная диагностика Крымской геморрагической лихорадки. — М.-Астрахань: изд-во АГМА, 2007. — 154 с. [Chalov V.V., Galimzyanov K.M. Differential diagnosis of Crimean hemorrhagic fever. *Moscow-Astrakhan: Astrakhan state medical academy*. 2007: 154. (In Russ.)]

4. Черенов И.В., Малеев В.В., Галимзянов Х.М. Современные аспекты клинических проявлений Крымской геморрагической лихорадки // Инфекц. бол. — 2005. — Т. 3, №2. — С. 86–90. [Cherenov I.V., Maleev V.V., Galimzyanov K.M. Modern aspects of clinical manifestations of Crimean hemorrhagic fever. *Infektsionnyye bolezni*. 2005; 3 (2): 86–90. (In Russ.)]

УДК 612.223.12: 612.015.11: 616.36-002.2: 615.835.3

HO09

## КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ В И С

Нелли Васильевна Галева\*, Вильдан Хайруллаевич Фазылов, Ильдария Хайрулловна Валеева

Казанский государственный медицинский университет

### Реферат

**Цель.** Изучить клинико-патогенетическую роль перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы защиты во взаимосвязи с биохимическими показателями функционального состояния печени, влияния на эти процессы внутривенной озонотерапии при хронических вирусных гепатитах В и С с наличием цитолитического синдрома.

**Методы.** Проведено комплексное клинико-биохимическое исследование процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и биохимических показателей функционального состояния печени во взаимосвязи с функциональным состоянием печени у 184 больных хроническими вирусными гепатитами В и С. Для коррекции мембранных нарушений использован метод внутривенной озонотерапии у 50 пациентов с хроническими гепатитами В и С.

**Результаты.** Озонотерапия оказала положительное влияние на процессы перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной системы, стимулирующее воздействие на кислородозависимые процессы, улучшая функции печени и самочувствие больных хроническими вирусными гепатитами В и С. Показана зависимость содержания продуктов перекисного окисления липидов в крови от выраженности цитолитического синдрома гепатоцитов и отсутствия влияния уровня вирусной нагрузки.

**Вывод.** При хронических вирусных гепатитах В и С с ферментативным обострением курс озонотерапии приводит к клинической ремиссии, нормализации показателей функционального состояния печени, перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной системы.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С, озонотерапия.

### CLINICAL AND BIOCHEMICAL RATIONALE FOR OZONE THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

N.V. Galeeva, V.Kh. Fazylov, I.Kh. Valeeva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

**Aim.** To explore the clinical and pathogenic role of lipid peroxidation, protective antioxidant system in association with biochemical indicators of liver functional state, and the effect of intravenous ozone therapy on these processes in patients with chronic viral hepatitis B and C, with the presence of liver cell cytolysis.

**Methods.** Lipid peroxidation, antioxidant protection and biochemical indicators of liver functional state and their relation to liver functional state were studied in 184 patients with chronic viral hepatitis B and C using comprehensive clinical and biochemical methods. Intravenous ozone therapy was used in 50 patients with chronic hepatitis B and C to correct membrane disorders.

**Results.** Ozone therapy has shown a positive effect on lipid peroxidation processes and activity of antioxidant system, stimulating oxygen-dependent processes, improving liver function and well-being of patients with chronic viral hepatitis B and C. The association between lipid peroxidation products blood level and the intensity of liver cell cytolysis was revealed, there was no such association with the viral load level.

**Conclusion.** In patients with chronic viral hepatitis B and C with active liver cell cytolysis, ozone therapy leads to clinical remission and normalizes liver functional state, lipid peroxidation and antioxidant enzymes activity.

**Keywords:** lipid peroxidation, antioxidant system, chronic viral hepatitis B, chronic viral hepatitis C, ozone therapy.