

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Н.И. Мамедова, Ю.М. Амбалов

**ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ
КОНГО-КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ
ЛИХОРАДКИ**

Методические рекомендации

Ростов-на-Дону

2015

УДК 616.9 (075.8)
ББК 55.14я7
М 22

Мамедова Н.И. Диагностика и принципы лечения Конго-Крымской геморрагической лихорадки: метод. рекомендации / Н.И. Мамедова, Ю.М. Амбалов; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. – Ростов-н/Д: КМЦ «НЕО-ПРИНТ», 2015. – 12с.

В методических рекомендациях кратко изложены вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза и клиники геморрагических лихорадок на примере Конго-Крымской геморрагической лихорадки. Более подробно рассмотрены способы диагностики и лечения этого заболевания.

Рекомендации предназначены для студентов 4, 5 и 6 курсов медицинских вузов.

Авторы:

Мамедова Н.И. - кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России;

Амбалов Ю.М. - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.

Рецензенты:

Романова Е.Б. – доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и детских инфекционных болезней ФПК и ППС ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.

Твердохлеб Т.И. - доктор медицинских наук, директор ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора.

Рекомендовано к печати редакционно-издательским Советом ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.

Утверждено центральной методической комиссией ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Протокол № ____ от _____ 2015.

© ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2015

© Мамедова Н.И., Амбалов Ю.М., 2015

Геморрагические лихорадки – группа вирусных природно-очаговых инфекций, протекающих с лихорадкой, явлениями общей интоксикации, геморрагическим синдромом и отличающихся высокой летальностью.

С эпидемиологических позиций из числа 15 заболеваний, входящих в эти группы выделяют:

1) – **клещевые** геморрагические лихорадки: (Конго-Крымская геморрагическая лихорадка, Омская геморрагическая лихорадка и Кьясанурская лесная болезнь;

2) – **комариные** геморрагические лихорадки (желтая лихорадка, геморрагическая лихорадка денге, лихорадка Чикунгунья и геморрагическая лихорадка Долины Рифт);

3) – **контактные** геморрагические лихорадки (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лихорадка Эбола, лихорадка Ласса, лихорадка Марбург, а также - бразильская, венесуэльская, аргентинская и боливийская геморрагические лихорадки).

Геморрагические лихорадки имеют эндемичный, природно-очаговый характер. Чаще регистрируется спорадическая заболеваемость, но в ряде случаев могут наблюдаться и вспышки. Летальность при ряде геморрагических лихорадок может достигать 15-20% , а при лихорадках Ласса и Эбола даже 50-90%.

Отдельные территории Ростовской области эндемичны по Конго-Крымской геморрагической лихорадке (ККГЛ).

Возбудителем этого заболевания является *Haemorrhagogenes tchumacovi*. Этот вирус имеет однослойную липидную оболочку, в состав которой входят два гликопротеида, определяющих его патогенность. Геном возбудителя представлен однонитчатой спиралевидной РНК.

Источником инфекции при ККГЛ могут быть коровы, козы, зайцы и другие млекопитающие. Переносчиком инфекции являются иксодовые клещи *Hyalomma*, передающие вирус трансвариально и трансфазово. Птицы играют существенную роль в распространении и механическом переносе клещей. Природная очаговость ККГЛ обеспечивается засушливым климатом, среднегодовой высокой

температурой, необходимой для репродукции вируса в клещах. Сезонность заболевания определяется периодом наибольшей активности клещей и приходится на апрель - октябрь месяцы. Основные пути передачи инфекции: трансмиссивный, контактный, аспирационный.

Воротами инфекции является кожа в месте присасывания клеща, а также микротравмы при контакте с кровью больных людей.

Внедрившись в организм человека, вирус проникает в клетки ретикулоэндотелиальной системы (регионарные лимфоузлы, селезенку, клетки Купфера, костный мозг), где, собственно говоря, и происходит его репликация. Помимо этого вирус может размножаться в мононуклеарах, ретикулоцитах, эпителиальных клетках почечных канальцев, яичниках, яичках и спинномозговых оболочках. Но наиболее благоприятным для репродукции возбудителя является эндотелий кровеносных сосудов, что приводит к развитию васкулита. Последний может иметь как диффузный, так и локальный характер. Закономерно отчетливые нарушения гемостаза обусловлены либо прямым воздействием вируса на клетки (тромбоциты, эндотелиальные клетки), либо компенсаторной реакцией организма на развитие васкулита и геморрагического синдрома.

Инкубационный период при ККГЛ составляет от 2 до 14 дней, в среднем 3-7 дней.

Как видно на клинической модели заболевания (рис.1), ККГЛ во всех случаях сопровождается повышением температуры тела. Выраженность интоксикации коррелирует с лихорадкой и тяжестью течения заболевания.

В первые дни заболевания у больных может наблюдаться гиперемия лица и шеи, что обусловлено поражением капилляров.

Начальные признаки геморрагического синдрома появляются, как правило, на 3-5 дни болезни. Это могут быть носовые и (или) десневые кровотечения. Вскоре возможны обильные носовые, маточные и желудочно-кишечные кровотечения.

Несколько раньше, на 2-3 дни, может появиться сначала розеолезно-папулезная сыпь, которая, впрочем, быстро трансформируется в

геморрагическую. В целом наличие и выраженность геморрагического синдрома определяет тяжесть заболевания.

Лихорадка		+	+	+	+	+	+
Интоксикация		+	+	+	+	+	+
Гиперемия лица и кожи		+	+	+			
Диспепсия		+					
Сыпь		+	+				
Геморрагический синдром		+	+	+	+		
Симптомы поражения почек		+	+	+			
Боли в животе и пояснице		+	+	+			
Симптомы поражения печени		+	+	+			
Шок		+					
РДСВ		<	+				
Энцефалопатия		<	+				
Менингеальный синдром		<	+				

Рис.1. Клиническая модель Конго-Крымской геморрагической лихорадки

Начиная с 3-х суток заболевания у более, чем половины больных ККГЛ могут отмечаться симптомы поражения почек. Это боли в пояснице и животе, изменение цвета мочи и даже олиго- и анурия.

О поражении печени у больных ККГЛ свидетельствуют гепатомегалия и желтуха. Увеличение печени может выявляться начиная с 3-5 дня болезни. Желтуха регистрируется достаточно редко и имеет либо гемолитический, либо паренхиматозный характер. Развитие печеночной недостаточности является прогностически неблагоприятным признаком заболевания.

У ряда пациентов отмечаются диспепсические явления в виде рвоты и (или) поноса, в том числе и с геморрагическим компонентом.

У отдельных пациентов регистрируется шок, имеющий чаще всего геморрагический характер.

В очень тяжелых случаях ККГЛ может сопровождаться развитием респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), что связано с поражением кровеносных сосудов альвеол.

У некоторых пациентов отмечаются симптомы энцефалопатии, что свидетельствует как о развитии отека мозга, так и о кровоизлиянии в его различные структуры. Появление менингеальных явлений отражает развитие либо субарахноидального кровоизлияния, либо менингита или менингизма.

Постановка предварительного диагноза

Как видно на рис. 1, клинические проявления патогномичного характера при ККГЛ, как, впрочем, и при других геморрагических лихорадках, отсутствуют, что не позволяет врачу использовать маркерный метод диагностики. Поэтому для постановки диагноза «ККГЛ» необходимо использование только дифференциальной диагностики. С учетом возможных при ККГЛ очевидных клинических признаков, речь идет о выделении этого заболевания из числа тех, которые протекают либо с лихорадкой, либо с геморрагическим синдромом, либо с желтухой, либо с диспепсией, либо с сыпью, либо с менингеальным синдромом, либо - энцефалопатией и т.д.. Перечни такого рода заболеваний представлены ниже в таблицах 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.

Таблица 1

Перечень заболеваний, при которых может отмечаться лихорадка

1.	Грипп и другие ОРВИ.
2.	Очаговые воспалительные заболевания, вызванные условно-патогенной микробной флорой (пневмония, пиелонефрит, холецистохолангит, синуситы, абсцесс, рожа и др.).
3.	Сепсис (генерализованная форма заболеваний, вызванных условно-патогенной микробной флорой).
4.	Туберкулез (очаговый и милиарный).
5.	Инфекционные заболевания зоонозной природы (лептоспироз, бруцеллез, иерсиниозы, лихорадка Западного Нила, болезнь Лайма и другие боррелиозы, туляремия, чума и др.).
6.	Острые вирусные гепатиты.
7.	Брюшной тиф, паратифы А и В.
8.	Менингококковая инфекция (назофарингит, менингит, менингококцемия).
9.	Заболевания, сопровождающиеся менингеальным и/или

	энцефалитическим синдромами (первичные и вторичные бактериальные менингиты, вирусные менингиты, вирусные энцефалиты и др.).
10.	Эпидемический вшивый тиф (сыпной тиф) и другие риккетсиозы.
11.	Малярия (трехдневная, четырехдневная, тропическая).
12.	Геморрагические лихорадки (в т.ч. ККГЛ) и др.

Таблица 2

Перечень заболеваний, при которых может отмечаться диспепсия

1.	Заболевания, протекающие с синдромом острого живота.
2.	Внематочная беременность, осложненная разрывом фаллопиевой
3.	Инфаркт миокарда (абдоминальная форма).
4.	Пищевая токсикоинфекция.
5.	Дизентерия (шигеллез).
6.	Сальмонеллез.
7.	Холера.
8.	Иерсиниозы (кишечный иерсиниоз, псевдотуберкулез).
9.	Ботулизм.
10.	Тифо-паратифозные заболевания (брюшной тиф, паратиф А,
11.	Вирусные гепатиты.
12.	Вирусные заболевания желудочно-кишечного тракта (энтеровирусная инфекция, ротавирусная инфекция, норовирусная
13.	Геморрагические лихорадки (в т.ч. ККГЛ)
14.	Боррелиозы (в частности, болезнь Лайма) и другие заболевания.
15.	Экзогенные интоксикации.
16.	Гельминтозы и др.

Таблица 3

**Перечень заболеваний,
при которых может отмечаться гепатомегалия**

1.	Болезни печени и ее сосудов: • очаговые поражения печени (новообразования, гельминтозы, абсцесс, киста, крупноузловая форма цирроза печени и др.); • диффузные заболевания печени (острые вирусные гепатиты, лептоспироз, сальмонеллез, сепсис, геморрагические лихорадки (в т.ч. ККГЛ), инфекционный мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом, цитомегаловирусная инфекция,
----	---

	хронические вирусные гепатиты, цирроз печени, алкогольная болезнь, острые и хронические эндогенные интоксикации, заболевания с синдромом подпеченочной желтухи, заболевания печени, связанные с беременностью и др.); заболевания сосудов, связанные с печенью (болезнь и синдром Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь и др.).
2.	Болезни накопления: (жировой гепатоз, амилоидоз, гемохроматоз, болезнь Вильсона, α 1-антитрипсиновая недостаточность и др.).
3.	Поражения печени при болезнях внутренних органов и системных заболеваниях: - заболевания ЖКТ (хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический энтероколит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, холецистит, холангит, панкреатит, желчнокаменная болезнь и др.); - болезни сердечно-сосудистой системы (констриктивный перикардит, острая и хроническая недостаточность кровообращения и др.); - системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, узелковый периартериит, системная склеродермия и др.); - эндокринные болезни (сахарный диабет, гипертиреоз и др.); - заболевания органов кроветворения (острые и хронические лейкозы, остеомиелофиброз, эритремия, лимфогрануломатоз и другие злокачественные лимфомы); - саркоидоз и др.

Таблица 4

Перечень заболеваний, при которых может отмечаться желтуха

1.	Надпеченочная: - корпускулярная гемолитическая желтуха (ферментопатия эритроцитов, наследственный микросфероцитоз, гемоглобинопатии и др.); - экстракорпускулярная гемолитическая желтуха (аутоиммунная гемолитическая анемия, коллагенозы, инфекционный мононуклеоз, острые вирусные гепатиты, сепсис, лептоспироз,
----	---

	крупозная пневмония, экзогенная интоксикация, вызванная сероводородом, медным купоросом и др.); • связанная с распадом большого количество эритроцитов (обширные гематомы, инфаркты, кровоизлияния в брюшную или плевральную полости, геморрагические лихорадки, болезнь Шенляйн-Геноха, хронические вирусные гепатиты, цирроз печени, лейкозы, лимфопролиферативные заболевания и др.).
2.	Печеночная: • острые инфекционные и паразитарные заболевания (острые вирусные гепатиты, лептоспироз, сепсис, иерсиниозы (псевдотуберкулез, кишечный иерсиниоз), инфекционный мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом, геморрагические лихорадки (в т.ч. ККГЛ); • токсические и токсико-аллергические поражения печени (алкогольный гепатит, лекарственные гепатиты, экзогенная интоксикация хлорированными углеводородами, фенолами, альдегидами и др.); • холангиогепатит и билиарный цирроз (первичный склерозирующий холангит, вторичный бактериальный холангиогепатит, первичный билиарный цирроз, вторичный билиарный цирроз и др.); • хронические вирусные гепатиты; • аутоиммунный гепатит; • обменные заболевания печени (синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра, тирозинемия, кистозный фиброз, амилоидоз, болезнь Ниманна-Пика, галактоземия, гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, экзогенная интоксикация алкоголем, лекарственными средствами и др.); • цирроз печени; • цирроз-рак; • холангиоцеллюлярная карцинома, гепатобластома, злокачественная гемангиоэндотелиома – диффузная форма; • множественные абсцессы печени; • заболевания сосудов печени (аневризма, тромбоз хронический, первичная обтурация печеночных вен, синдром Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь и др.); • заболевания печени, связанные с беременностью (рецидивирующий гепатоз беременных, поражение печени при

	токсикозах беременных, поражение печени при пузырьном заносе, болезнь Шихана и др.); • аномалия развития печени и желчевыводящих путей (внутрипеченочная билиарная гипоплазия, поликистоз печени и др.); • поражение печени при остром панкреатите; • поражение печени при эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, гипертиреоз и др.); • поражение печени при заболеваниях органов кроветворения (острые лейкозы, эритремия, лимфогрануломатоз и др.); • поражение печени при саркоидозе; • поражение печени при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, узелковый периартериит, системная склеродермия и др.); • поражение печени при сердечно-сосудистой недостаточности (инфаркт миокарда, шок различного генеза, кардиопатия при коронарной и гипертонической болезни и др.).
3.	Подпеченочная: • желчнокаменная болезнь, осложненная обтурацией желчных ходов; • повреждения внепеченочных желчевыводящих путей; • сужение просвета внепеченочных желчевыводящих путей (воспаление, киста, спаечная болезнь и др.); • новообразования гепатобилиарной зоны (головки поджелудочной железы, БДС, желчных ходов и др.); • увеличение лимфоузлов ворот печени (лимфопролиферативные заболевания, метастазы опухолей, лейкоз, туберкулез и др.); • панкреатит (острый панкреатит, хронический панкреатит и др.); • объемные процессы печени и органов брюшной полости (новообразования, кисты, абсцессы и др.); • гельминтозы (аскаридоз и др.); • врожденная аномалия желчевыводящих путей (атрезия внепеченочных желчных ходов) и др.

Перечень заболеваний, протекающих с менингеальным синдромом

1.	Менингиты: • первично-гнойные (гемофильная инфекция, менингококковая инфекция); • вторично-гнойные (пневмококковая инфекция, стафилококковая инфекция, эшерихиоз, стрептококковая инфекция, клебсиеллез, синегнойная инфекция и др.); • серозно-бактериальные (лептоспироз, туберкулез, иерсиниозы, сифилис, листериоз, доброкачественный лимфоретикулез, боррелиозы, и др.); • серозно-вирусные (энтеровирусная инфекция, лимфоцитарный хориоменингит, простой и опоясывающий герпес, геморрагические лихорадки, лихорадка Западного Нила, клещевой и комариный энцефалиты и другие арбовирусные инфекции, ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз, корь, краснуха, эпидемический паротит, грипп и др.).
2.	Менингизм (грипп, лептоспироз, риккетсиозы, боррелиозы, брюшной тиф, геморрагические лихорадки и др.).
3.	Субарахноидальное кровоизлияние • врожденные аномалии кровеносных сосудов (мешковидные аневризмы, артериовенозные мальформации); • гипертоническая болезнь; • системные васкулиты (узелковый периартериит, системная красная волчанка и др.); • гематологические заболевания (лейкозы, апластическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура и др.); • заболевания, протекающие с геморрагическим синдромом (геморрагические лихорадки, лептоспироз, лихорадка Западного Нила и другие арбовирусные инфекции и др.); • опухоли мозга.

Таблица 6

Заболевания, протекающие с энцефалопатией

1.	Обменная энцефалопатия: • Гипергликемическая • Гипогликемическая • Тиреотоксическая • Надпочечниковая • Печеночная (Вирусные гепатиты В, С, Д; хронические вирусные гепатиты; цирроз печени; токсические гепатиты, подпеченочная желтуха (терминальная стадия); лептоспироз; малярия тропическая; геморрагические лихорадки (в т. ч. ККГЛ); злокачественная желтуха новорожденных. • Уремическая 1. Острая почечная недостаточность: отравление ядохимикатами и грибами; гломерулонефрит; острый гнойный пиелонефрит с апостематозом почек; эклампсия; лептоспироз; тропическая и четырехдневная малярия; « травматическая» и «ожоговая» почка. 2. Хроническая почечная недостаточность в терминальной стадии
2.	Гипоксическая энцефалопатия
3.	Непосредственное повреждение мозгового вещества

Таблица 7

Заболевания, протекающие с геморрагическим синдромом

1.	Инфекционные заболевания (лептоспироз, геморрагические лихорадки , менингококковая инфекция, сепсис, чума, риккетсиозы, вирусные гепатиты, лихорадка Западного Нила и другие арбовирусные инфекции).
2.	Неинфекционные заболевания, сопровождающиеся поражением кровеносных сосудов.
3.	Гематологические заболевания.
4.	Заболевания, протекающие с нарушением гемостаза и др.

Во всех представленных перечнях фигурируют геморрагические лихорадки, в том числе и ККГЛ. Согласно клинической модели этого заболевания, единственным противоречием 1-го типа, позволяющим его исключить, является

отсутствие лихорадки. В ряде случаев критерием исключения могут являться и эпидемиологические данные, свидетельствующие в частности о том, что пациент не пребывал на эндемичных территориях природных очагов этих инфекций, а если и пребывал, то в период, когда переносчики отсутствуют. В отношении возможных для ККГЛ противоречий 2-го типа можно сказать, что их наличие позволяет врачу лишь усомниться в наличии у конкретного больного этого заболевания, но не исключить его. При отсутствии любых противоречий для ККГЛ, исключить это заболевание из перечня других, протекающих с теми или иными из упомянутых выше клиническими синдромами, не представляется возможным.

Лабораторная верификация ККГЛ

Постановка точного, верифицированного диагноза ККГЛ достигается:

либо

1) при выявлении возбудителя, его антигенов или специфической РНК в крови, ликворе, моче, кровянистых выделениях соответственно вирусологическим, иммунологическим или геномно-молекулярным (ПЦР) методами;

либо

2) при регистрации в крови пациента нарастания титра специфических антител в 4 и более раз;

либо

3) при обнаружении в крови больного специфических антител класса IgM.

Конкретный способ лабораторной верификации заболевания избирается врачом в зависимости от конкретных условий его работы.

Принципы лечения

1. Противовирусная терапия

В настоящее время стандартизированных с точки зрения доказательной медицины способов этиотропной терапии не разработано. Тем не менее, по ряду обстоятельств в настоящее время допускается применение препаратов

рибавирина, обладающих, как полагают некоторые специалисты, противовирусным действием на возбудителя ККГЛ.

Патогенетическая терапия

1. Коррекция кислотно-основного и водно-электролитного состояния крови.
2. Коррекция нарушенных систем гемостаза.
3. Коррекция нарушенной микроциркуляции.
4. Дегидратационная терапия.
5. Переливание крови и ее компонентов.
6. Экстракорпоральная детоксикация.
7. Реанимационные мероприятия.