

Бахтина Виктория Александровна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕПТОСПИРОЗА И ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ
ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ НА ПРИМЕРЕ
КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ**

14.01.09 - инфекционные болезни

14.02.02 – эпидемиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им.М.П.Чумакова РАН»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Городин Владимир Николаевич

доктор медицинских наук,
профессор

Ткаченко Евгений Александрович

Официальные оппоненты:

Валишин Дамир Асхатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Малецкая Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и противоэпидемической работе ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в «___» часов «___» минут на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте www.cgie.pcr.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

Горелов Александр Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Природно-очаговые зоонозные инфекционные заболевания имеют широкое распространение и представляют собой серьезную проблему для национальных систем здравоохранения многих стран мира. В настоящее время на территории Российской Федерации регистрируются такие природно-очаговые инфекции как клещевой энцефалит, боррелиозы, туляремия, лептоспироз, ГЛПС, псевдотуберкулез, сибирская язва и др. (Коваленко А.В., 2002; Коренберг Э.И., 2003; Сиротин Б.З., 2005; Онищенко Г.Г. и соавт., 2013; Малеев В.В., 2015; Багаутдинова Л.И., 2017).

В Краснодарском крае среди природно-очаговых зоонозных инфекций по распространенности, тяжести клинического течения и частоте летальных исходов лидируют лептоспироз и ГЛПС (Лебедев В.В., Городин В.Н., 2010, Авдеева М.Г. и соавт., 2016; Городин В.Н., 2018).

На протяжении многих лет заболеваемость лептоспирозом в Краснодарском крае превышает общероссийские показатели и в разные годы ее значения колебались в пределах от 0,6 до 29,6 на 100 тысяч населения. Смертность от лептоспироза имеет линейную тенденцию к снижению, что соотносится с общей направленностью снижения заболеваемости. Однако, процент летальных исходов остается достаточно высоким. Во многом это связано с клиническими особенностями и тяжестью течения заболевания (Городин В.Н., 2018; Herath N.J., Kamburapola C.J., Agampodi S.B., 2016; Habus J. et al., 2017).

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – вирусный не трансмиссивный зооноз, широко распространенный в Евразии, в России занимающий первое место по заболеваемости среди природно-очаговых инфекций. Только за 16 лет XXI века было зарегистрировано более 123 тысяч случаев ГЛПС в 7-и из 8-ми Федеральных округов, включая более 3,5 тысяч детей, в возрасте до 14 лет. Около 500 случаев заболевания ГЛПС с тяжёлым клиническим течением болезни закончились летальным исходом (Жарский С.Л., 2003; Ткаченко Е.А. и соавт., 2016; Морозов В.Г. и соавт., 2018). В Краснодарском крае случаи ГЛПС регистрируются ежегодно, заболеваемость носит спорадический характер (Городин В.Н. и соавт., 2010).

Лептоспирозу и ГЛПС свойственен полиморфизм клинических проявлений, существенно усложняющий раннюю диагностику, своевременную госпитализацию и лечение больных. В дебюте болезни клиническая картина обеих нозологических форм имеет много общего и представлена общеинфекционным и интоксикационным синдромами, что характерно не только для лептоспироза и ГЛПС, но и для других острых инфекционных и неинфекционных заболеваний (Мамедова Н.И.-К., 2005; Валишин Д.А. и соавт., 2013; Pappas G. et al., 2007; Daher E.F. et al., 2010; Sunil-Chandra N.P. et al., 2015).

Настоящая работа посвящена изучению особенностей эпидемиологии, клиники лептоспироза и ГЛПС в Краснодарском крае, что расширяет наши знания об этиологической роли хантавирусов и лептоспир в структуре заболеваемости этих инфекций, а также имеет практическое значение, как для ранней диагностики, так и для выработки адекватной тактики ведения пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Клиническому изучению лептоспирозной инфекции посвящено немало научно-исследовательских работ (Авдеева М.Г. и соавт., 1996, 2015, Арапов Ю.П., 1991, Ванюков А.А., 2009, Городин В.Н., 2007, Есипов Е.Н., 2004, Жукова Л.И., 2002, Калашников И.А., 1999, Лебедев В.В. и соавт., 2001, 1995, 1998). Пик исследований лептоспироза в Краснодарском крае приходится на 70-90-е годы прошлого столетия, когда отмечался особенно высокий уровень заболеваемости, связанный с формированием в Краснодарском крае очагов инфекции смешанного типа. Однако изменения, произошедшие в последние десятилетия (широкое внедрение вакцинации против лептоспироза, внедрение новых лечебных технологий) привели к изменению клинических и эпидемиологических особенностей этой инфекции и продолжению исследований в этой области.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Краснодарском крае регистрируется с 80-х годов прошлого столетия, а наличие природного очага хантавирусной инфекции в субтропической зоне края было подтверждено недавно. Имеющиеся немногочисленные работы, посвященные диагностике и клиническим проявлениям ГЛПС в Краснодарском крае не отражают в полной мере современное состояние проблемы, особенно это касается, случаев заболеваний, вызванных вирусом ГЛПС-Сочи (Брюханов А.Ф. и соавт., 2008; Берштейн А.Д., 2010; Ткаченко Е.А. и соавт., 2016).

Во многих территориях края имеются эпидемиологические предпосылки к одновременному формированию очагов лептоспироза и ГЛПС.

Комплексных сравнительных клинко-эпидемиологических исследований лептоспироза и ГЛПС на территории Краснодарского края до наших исследований не проводилось. В связи с этим крайне важным является уточнение эпидемиологических особенностей и определение клинко-эпидемиологических критериев дифференциального диагноза лептоспироза и ГЛПС для совершенствования ранней диагностики, организации специализированной помощи и повышения эффективности проводимой терапии.

Цель исследования

Оптимизация ранней диагностики и системы оказания специализированной медицинской помощи при лептоспирозе и ГЛПС на основе изучения современных эпидемиологических и клинко-лабораторных особенностей данных заболеваний в Краснодарском крае.

Задачи исследования

1. Проанализировать многолетнюю динамику заболеваемости лептоспироза и ГЛПС в Краснодарском крае. Изучить эпидемиологические особенности течения заболевания у наблюдаемых больных.

2. Провести сравнительный анализ клинко-лабораторных изменений и установить дифференциально-диагностические признаки лептоспироза и ГЛПС в начальном периоде заболевания.

3. Сопоставить частоту возникновения и структуру осложнений лептоспироза и ГЛПС в период разгара заболевания.

4. Выявить эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности ГЛПС-Сочи.

5. Разработать алгоритм диагностики и порядок оказания специализированной помощи больных с подозрением на лептоспироз и ГЛПС в Краснодарском крае.

Научная новизна

Уточнены эпидемиологические особенности этих инфекций, как в целом, так и в отдельных муниципальных образованиях Краснодарского края.

Подтверждена принадлежность ранее нерегистрируемого в Краснодарском крае заболевания к нозологической форме хантавирусной инфекции, этиологически обусловленной вирусом Сочи, и показана роль этого вируса в структуре заболеваемости.

Впервые охарактеризованы эпидемиологические и клинические отличия ГЛПС, вызванной вирусом Сочи, от других хантавирусных инфекций.

Впервые определены сравнительные показатели частоты развития осложнений при заболеваниях лептоспирозом и ГЛПС в Краснодарском крае.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные о характере эпидемического проявления ГЛПС и лептоспироза в природных очагах могут служить основой для проведения профилактических мероприятий и прогнозирования эпидемической ситуации в Краснодарском крае.

Результаты сравнительной оценки клинической и лабораторной диагностики ГЛПС и лептоспироза позволили расширить представление о диапазоне клинических проявлений этих инфекций, выявить наиболее информативные дифференциально-диагностические критерии. С учетом полученных данных предложен алгоритм диагностики и порядок оказания специализированной помощи больным с подозрением на лептоспироз и ГЛПС в Краснодарском крае, который позволяет проводить своевременные диагностические и лечебные мероприятия.

Результаты работы использованы при подготовке учебной литературы, раздела «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом» в Руководстве по эпидемиологии инфекционных болезней для врачей (М., МИА, 2019), включены в содержание лекций на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне ретроспективного исследования с использованием эпидемиологических, клинических, лабораторных и аналитических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. На территории Краснодарского края сформированы сочетанные природные очаги с высоким эпидемиологическим риском по лептоспирозу и по ГЛПС.

2. Основными группами риска по заболеваемости лептоспирозом и ГЛПС в Краснодарском крае являются лица мужского пола трудоспособного возраста, занимающиеся видами деятельности (рыбалка, купание, пребывание в лесных зонах), связанными с рисками инфицирования.

3. Клиническое течение лептоспироза и ГЛПС в Краснодарском крае характеризуется преимущественно среднетяжелым и тяжелым течением болезни. Начальный период болезни при лептоспирозе и ГЛПС представлен неспецифическим общеинфекционным синдромом, затрудняющим проведение дифференциальной диагностики.

4. Отличительными особенностями природных очагов ГЛПС являются, установленный факт циркуляции вируса Сочи в предгорной, горной и причерноморской зонах Краснодарского края, и определение роли кавказской лесной мыши, как основного хозяина (природного резервуара) этого вируса. ГЛПС, этиологически обусловленная вирусом Сочи, характеризуется цикличностью течения с преобладанием тяжелых и среднетяжелых клинических форм и высокой летальностью.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе работы данных определяется достаточным числом исследований, длительным сроком наблюдений, комплексным подходом к проведению исследований, выполненным с использованием большого количества методов и современной статистической обработкой полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

Материалы исследования были представлены и обсуждены на IV, V, X Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2012, 2013, 2018), VII научно-практической конференции ЮФО с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Краснодар, 2012), III, IV и V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2016, 2017, 2018), II Межрегиональном Форуме специалистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (Краснодар, 2017).

Личное участие автора и получение результатов

Автором осуществлено планирование, организация и проведение исследований по разделам диссертации. Автором проведен анализ многолетней динамики заболеваемости лептоспироза и ГЛПС в Краснодарском крае, изучены эпидемиологические особенности течения заболевания у наблюдаемых больных. Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных, дана оценка частоты возникновения и структуры осложнений лептоспироза и ГЛПС в период разгара заболевания. Автором предложен алгоритм диагностики и порядок оказания специализированной помощи больным с подозрением на лептоспироз и ГЛПС.

Самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов. Автор лично участвовал в подготовке основных публикаций, формулировании выводов, основ положений диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.09 – «инфекционные болезни» и специальности 14.02.02 – «эпидемиология». Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 2, 3, 4 паспорта специальности инфекционные болезни и п.2 паспорта специальности эпидемиология.

Публикации

Основные результаты работы полностью отражены в печати. По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, в том числе 3 печатные работы в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 191 странице и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, трёх глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 33 таблицами. Библиографический указатель содержит 354 источника, из которых 192 работ отечественных и 162 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для эпидемиологического анализа была использована информация о заболеваемости, которая включала данные официальной регистрации инфекционной заболеваемости (отчетная форма №2 Госкомстата России «Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости») с 1993 по 2016 гг. Для графического отображения динамики заболеваемости использовалась аппроксимация Microsoft Office 2007 (Excel). Картирование территорий проводилось по уровню суммарной заболеваемости за многолетний период с помощью программы Adobe Photoshop. Показатели заболеваемости по муниципальным образованиям (административным территориям) Краснодарского края были распределены на уровни исходя из среднекраевых показателей.

Для систематизации полученных данных использовали карты эпидемиологического обследования и карты стационарного больного, которые служили источником информации при анализе эпидемиологических характеристик заболеваемости.

Для построения типовой сезонной кривой были использованы средние значения количества случаев заболеваний для каждого месяца за ряд лет, составляющих период изучения заболеваемости.

В исследование были включены 2 группы пациентов (от 18 лет и старше), находившихся на лечении в специализированной клинической инфекционной больнице министерства здравоохранения Краснодарского края и в инфекционных стационарах (отделениях) Краснодарского края в период с 1993 по 2016 год, которым выставлены заключительные диагнозы – лептоспироз (135 чел), ГЛПС (114 чел). Основную долю составляли мужчины - 123 с лептоспирозом (91,1%) и 105 с ГЛПС (92,1%).

Общеклиническое обследование включало в себя сбор анамнеза болезни и жизни пациента, а также физикальные методы исследования.

Пациенты с лептоспирозом были распределены по тяжести клинического течения заболевания (клинико-патогенетическая классификация В.И. Покровского и соавт., 1987) следующим образом: легкое течение – 1 чел. (0,7%), среднетяжелое течение – 54 чел. (40%), 80 чел. (59%) тяжелое течение. Желтушная форма отмечалась у 110 человек (81,5%).

Для оценки степени тяжести клинического течения ГЛПС использовали основные параметры, используемые в классификации В.И. Рощупкина (1990). В этой группе так же преобладали больные со среднетяжелым течением 46 чел. (40,4%) и тяжелым течением - 66 чел. (57,9%).

Всем больным в обеих группах проводили общий анализ периферической крови и мочи, стандартные биохимические исследования (определение уровня общего билирубина, активности ферментов АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, уровня мочевины, креатинина и др.) по общепринятым унифицированным методикам (Меньшиков В.В. и соавт., 1997).

Для изучения уровня эндогенной интоксикации производили расчет гематологических показателей интоксикации - ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации), который определялся по формуле Я.Я. Кальф – Калифа (1941), ГПИ - гематологический показатель интоксикации (по В.В. Васильеву и В.И. Комару, 1983), ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов.

Для лабораторного подтверждения диагноза лептоспироза проводилось определение антител к лептоспирам методом реакции микроагглютинации с лептоспирами (РМА). Постановка РМА для верификации диагноза заболевания проводилась в бактериологической лаборатории ГБУЗ «СКИБ» с набором эталонных живых лептоспир 12 серологических групп. Диагностическим титром считалось нарастание титра антител 1 на 20 и выше. Каждую сыворотку исследовали со всеми референтными штаммами, представляющими серогруппы патогенных лептоспир.

Большинство случаев желтушной формы лептоспироза были этиологически обусловлены *L. Icterohaemorrhagiae* (108 – 98,2%), 2 случая (1,8%) – сочетанием *L. Icterohaemorrhagiae*+ *L. Pomona* и *L. Icterohaemorrhagiae*+ *L. Tarassovi*.

Безжелтушный лептоспироз был представлен следующими сероварами: *L. Grippotyphosa* – 12 (48%) заболевших, *L. Canicola* – 6 (24%), *L. Tarassovi* – 5 (20%), *L. Australis* – 2 (8%).

Диагностику ГЛПС проводили непрямым методом иммунофлуоресценции (МФА) с использованием коммерческого диагностикума «Диагностикум геморрагической лихорадки с почечным синдромом культуральный, поливалентный для непрямого метода иммунофлуоресценции» производства

ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П.Чумакова РАН» по стандартной методике производителя. За титр антител принимали максимальное разведение сыворотки, в котором выявлялось специфическое свечение. Достоверным считали четырехкратное нарастание титра антител в парных сыворотках, взятых при поступлении больных в стационар и через 10 дней после первого забора крови.

Использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА) для определения антител класса IgM и IgG к хантавирусам. Метод ИФА являлся дополнительным методом диагностики у больных с подтвержденным диагнозом.

Серотипирование сывороток крови от 68 больных с подтвержденным диагнозом ГЛПС проводилось в ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П.Чумакова РАН». Для серотипирования применяли реакцию нейтрализации с вирусами Пуумала, Хантаан, Сеул и штаммов 3-х подтипов вируса Добрава/Белград: Сочи (штамм Ar1584/Сочи-01 изолирован от кавказской лесной мыши *A.ponticus*), Куркино (штамм Aa1854/Липецк-02 изолирован - от полевой мыши *A. agrarius*) и Добрава (штамм Bel-1 изолирован от больного в Словении) методом подавления фокусообразующих единиц (ФОЕ) в культуре клеток. Титр вирус нейтрализующих антител определяли по 80 % подавлению числа ФОЕ, в сравнении с контролем вируса. Основанием для постановки этиологического диагноза ГЛПС являлась 4-кратная и более разница титра нейтрализующих антител в перекрестных опытах нейтрализации вирусов, вызывающих ГЛПС. Там же проводились молекулярно-генетические исследования (ПЦР и секвенирование) крови больных и образцов органов погибших от ГЛПС больных.

Инструментальные исследования: электрокардиографическое, ультразвуковое и рентгенологическое проводили по общепринятым методикам.

Контрольную группу для определения нормальных значений гематологических, биохимических показателей составляли здоровые лица доноры в возрасте от 18 до 68 лет, из них >90% были мужчины (40 человек). В дальнейшем изменения исследуемых показателей больных сравнивались с показателями данной группы, которые принимались за физиологическую норму.

Статистический анализ выполнялся согласно методикам, применяемым в медико-биологической статистике.

При нормальном распределении признака в выборке интервал, в пределах которого находятся подлинные величины изучаемого явления, описывался как средняя арифметическая $M \pm m$, отличия между величинами оценивались по критерию Стьюдента t . Уровень статистической значимости был принят как $p < 0,05$, статистически высоко значимым - $p < 0,01$ или $0,001$.

При ненормальном распределении выборочная совокупность оценивались по критерию Манна-Уитни U , в нескольких группах с помощью дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, связь между показателями рассчитывалась по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена r .

Обработка и анализ данных выполнялись с использованием прикладных программ Microsoft Office (электронные таблицы Excel и базы данных Access). Для статистического анализа полученных результатов использованы программные возможности Excel и статистической программы Statistica 10.0 (США), в этой же среде строили графики и диаграммы.

При наличии альтернативной вариации измерение связи проводилось по методу четырех полей путем вычисления коэффициента ассоциации (Q).

При математическом анализе данных были использованы часто применяемые в медицинской статистике такие параметры, как чувствительность и специфичность.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

В последнее десятилетие уровень заболеваемости лептоспирозом в Краснодарском крае, как и в целом по Российской Федерации, значительно снизился. Так, в Краснодарском крае показатель заболеваемости уменьшился с 6,62 на 100 тысяч населения в 1993 году до 0,72 на 100 тысяч населения в 2016 году, а по Российской Федерации – с 1,1 до 0,11 на 100 тысяч населения (Рисунок 1). Заболеваемость регистрировалась на всей территории края, но наиболее высокие уровни заболеваемости отмечались на 7 территориях (Крымский, Брюховецкий, Выселковский, Калининский, Красноармейский, Павловский, Отрадненский районы) и на 17 территориях уровень заболеваемости можно оценить как средний. Уменьшение количества случаев лептоспироза у людей связано с проведением в Краснодарском крае комплекса санитарно-эпидемиологических мер: оздоровление сельскохозяйственных очагов лептоспироза, в том числе за счет уменьшения площадей рисосеяния, вакцинацией групп риска, информационно-разъяснительной работой среди населения.

При анализе заболеваемости ГЛПС, было установлено, что на территории Краснодарского края случаи заболеваний носят спорадический характер с регистрацией от 1-го до 23 случаев заболевания ежегодно. За период с 1993 по 2016 гг. был зарегистрирован 171 случай заболевания, на 25 территориях края, годовые показатели заболеваемости не превышали 0,45 на 100 тысяч населения (Рисунок 2). Наиболее высокие показатели заболеваемости ГЛПС были зарегистрированы на территориях 4-х городов (Анапа, Геленджик, Горячий Ключ, Сочи) и 4-х районов края (Крымский, Мостовской, Апшеронский, Туапсинский).

В результате ранжирования территорий по уровню заболеваемости в период с 1993 по 2016 гг. установлено, что наиболее эпидемически неблагополучными по ГЛПС являются 8 территорий края, находящихся в предгорной, горной и причерноморской зонах. Наиболее неблагополучными по лептоспирозу являются территории расположенные в лиманно-плавневой и равнинно-степных зонах (7 территорий с высоким уровнем заболеваемости и 17 территорий, где уровень заболеваемости можно оценить как средний и выше среднего).

Таким образом, можно выделить территории с высоким эпидемическим риском по обеим инфекциям – Анапский, Апшеронский, Горячеключевской, Геленджикский, Крымский, Мостовской, Сочинский и Туапсинский районы Краснодарского края (рисунок 3), что имеет важное значение для врачей медицинских организаций при сборе эпидемиологического анамнеза.

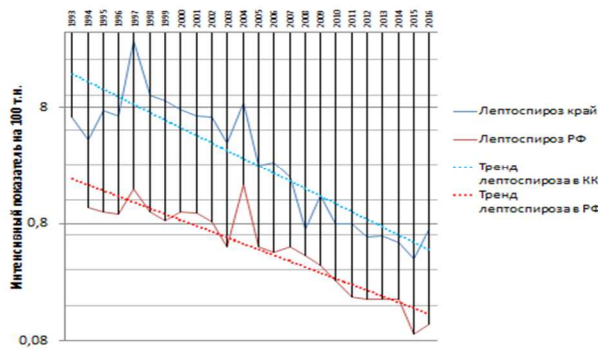


Рисунок 1. Динамика заболеваемости лептоспирозом в Краснодарском крае и РФ (1993-2016 гг.)

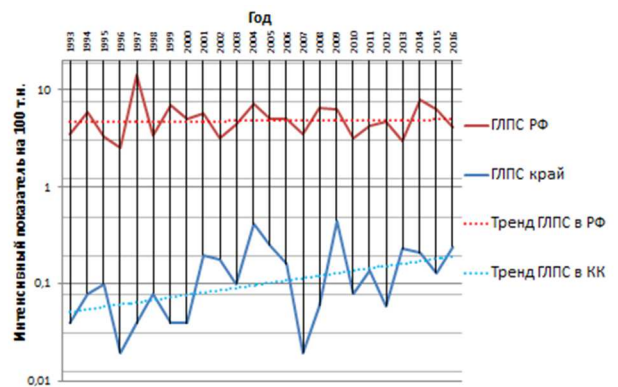
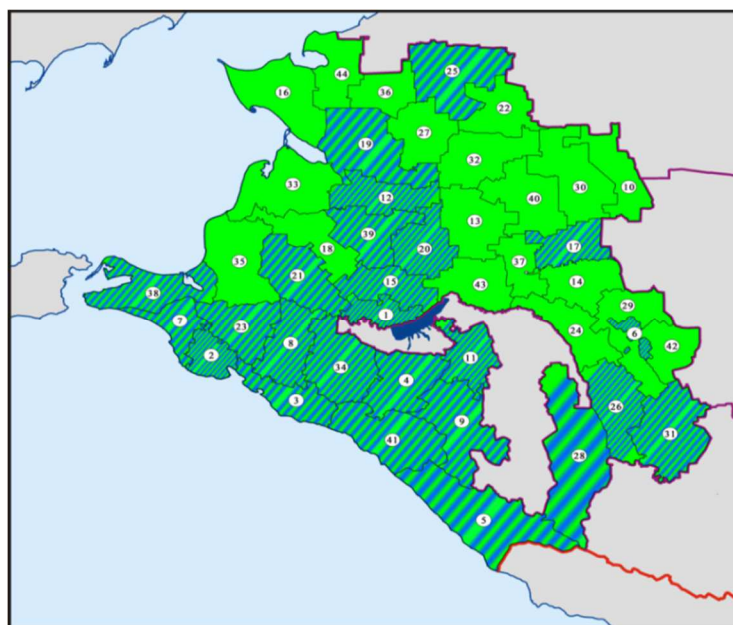


Рисунок 2. Динамика заболеваемости ГЛПС в Краснодарском крае и РФ (1993-2016 гг.)

На территориях с высоким и средним уровнем заболеваемости лептоспирозом и ГЛПС требуется постоянное проведение комплекса профилактических мероприятий, адекватных для профилактики обеих инфекций, которые должны включать в себя постоянный контроль за эпизоотическим состоянием природных очагов; борьбу с синантропными грызунами, обследование и поголовную вакцинацию домашних животных, санитарную очистку территорий от сухостоя, валежника в местах массового рекреационного отдыха населения, максимальный охват вакцинацией против лептоспироза подлежащих контингентов в рамках календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям.



- регистрация только случаев лептоспироза
- регистрация лептоспироза и ГЛПС

Рисунок 3. Территории с сочетанной заболеваемостью лептоспирозом и ГЛПС

Проведённый эпидемиологический анализ изучаемых случаев заболевания лептоспироза и ГЛПС в Краснодарском крае, позволил дать общую характеристику и выделить ряд особенностей эпидемического процесса данных инфекций в крае.

Случаи заболевания лептоспирозом и ГЛПС чаще регистрируются в летне-осенние периоды.

Обеими инфекциями чаще болеют лица мужского пола (91,1% и 92,1%), трудоспособного возраста, жители сельской местности (53,3 % при лептоспирозе и 67,5 % при ГЛПС). Лептоспирозом достоверно чаще ($p < 0,5$) по сравнению с заболеваниями ГЛПС, болеют люди более старшего возраста ($41,7 \pm 12,9$ и $35,2 \pm 13,3$ лет соответственно).

Случаи заболевания лептоспирозом среди работающего населения встречались чаще (58 человек – 43 %), чем при заболевании ГЛПС, когда доли работающего и неработающего населения были практически равными – 39 (34,2 %) и 42 (36,8%) человек соответственно, при этом, 20 человек, относящиеся к статусу нерабочие (47,6%) отмечали, что выполняли лесозаготовительные и строительные работы без официального устройства на работу.

Определённая характеристика эпидемического процесса обеих инфекций, вероятно, объясняются особенностями трудовой занятости населения. Контакт с природными биотопами, в том числе купание в водоёмах, загрязнённых выделениями больных животных, рыбная ловля, сбор грибов, ягод и прочее, чаще имеют жители сельской местности. Они же заняты сельскохозяйственными работами, независимо от основной профессии, заготовкой сена, кормлением животных. Чаще это лица трудоспособного возраста. Более старший средний возраст заболевших лептоспирозом по сравнению с ГЛПС также, скорее всего, объясняется большей занятостью лиц старшего возраста (в анализируемой выборке) рыбной ловлей и сельскохозяйственными работами на свиноводческих фермах (с возможным неблагоприятным по лептоспирозу), рядом с которыми находятся открытые водоёмы.

Больные ГЛПС поступали в стационар с 1 по 12 дни болезни, в среднем, на $6,4 \pm 0,2$ день, лептоспирозом с 1 по 17 день, в среднем, на $6,3 \pm 0,2$ день ($p > 0,5$). Длительность стационарного лечения при лептоспирозе варьировала от 1 до 43 дней. Средний койко-день при благоприятном исходе заболевания в группе больных лептоспирозом равнялся $23,0 \pm 0,9$ койко-дня. Больные ГЛПС находились на стационарном лечении, в среднем $19,6 \pm 1,0$ дней.

Так как лептоспироз для Краснодарского края является наиболее часто встречаемой инфекцией, то правильный диагноз на догоспитальном этапе, в отличие от ГЛПС, выставлялся в 77,8% случаев. Наиболее часто ошибочно выставлялся диагноз острого вирусного гепатита (12,6%) и гриппа (3,7%). При обращении за медицинской помощью больным ГЛПС на догоспитальном этапе правильный диагноз выставлялся в 4,5 раза реже. С одинаковой частотой ошибочно выставлялся диагноз лептоспироза (21,9%) и пиелонефрита (21,1%), достаточно часто выставлялся диагноз ОРЗ, гриппа (12,3%) и острых кишечных инфекций (10,5%).

Клинически у больных лептоспирозом и ГЛПС регистрировалось преимущественно среднетяжелое (40,0% и 40,4%) и тяжелое течение болезни (59,3% и 57,9%). Для обоих заболеваний, независимо от тяжести течения болезни,

ведущим синдромом начального периода был синдром интоксикации: острое начало заболевания (100%), лихорадка (100%), общая слабость (100% и 98,2%), головная боль (82,2% и 75,4%), тошнота, рвота (57,8% и 71,1%), инъекция сосудов склер (66,7% и 54,4%) ($p > 0,05$).

Основными дифференциально-диагностическими признаками у больных ГЛПС явились: бóльшая, чем при лептоспирозе, продолжительность лихорадки ($p < 0,01$) и её снижение литически в отличие от критического снижения температуры коротким лизисом при лептоспирозе ($p < 0,05$); сухость во рту ($r_a = -0,97$); боли в животе ($r_a = -0,67$); вздутие живота ($r_a = -0,67$); жидкий стул ($r_a = -0,67$); боли в пояснице ($r_a = -0,93$); наличие петехиальной сыпи ($r_a = -0,66$); гиперемия плечевого пояса ($r_a = -1,0$); нарушение зрения ($r_a = -1,0$); относительная брадикардия ($r_a = -0,94$); положительный симптом Пастернацкого ($r_a = -0,81$) и наличие олигурии ($r_a = -0,92$), отсутствие герпетических высыпаний ($r_a = 1,0$), желтухи ($r_a = 0,99$), увеличение печени ($r_a = 0,64$). Соответственно при лептоспирозе больные не жаловались на нарушение зрения, сухость во рту, жажду, вздутие живота, отсутствовала гиперемия плечевого пояса (рисунок 4).

На 1-й неделе заболевания у больных лептоспирозом в общем анализе крови отмечалось наличие лейкоцитоза с первых дней болезни (количество лейкоцитов достоверно выше в сравнении с контрольной группой: $11,77 \pm 0,29$ против $6,9 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ ($40,37 \pm 0,98$ против $8,0 \pm 0,2$ мм/час), снижение числа тромбоцитов ($114,62 \pm 3,13$ против $265,0 \pm 1,81 \times 10^9/\text{л}$ в контроле), палочкоядерный сдвиг лейкоформулы.

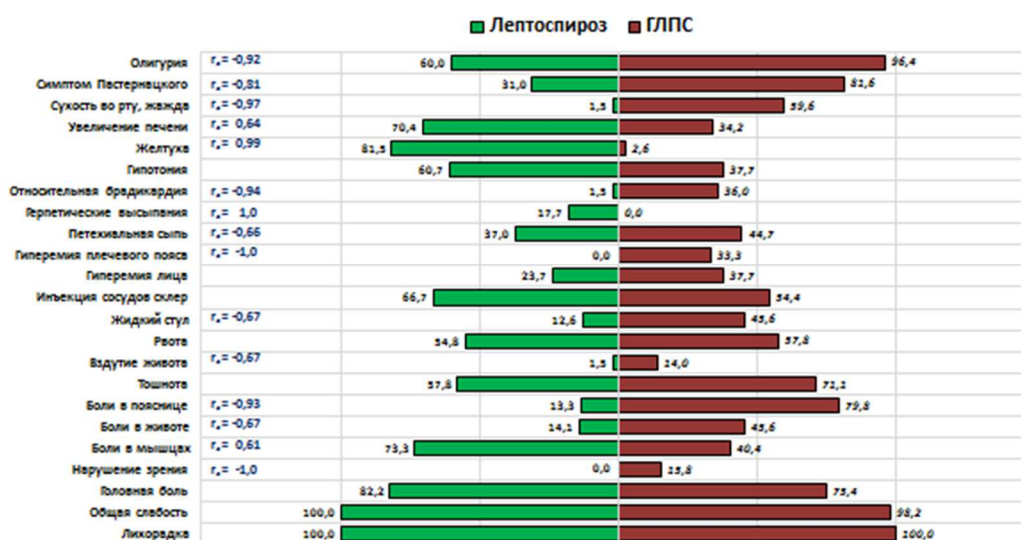


Рисунок 4. Частота встречаемости клинических симптомов при лептоспирозе и ГЛПС

У больных ГЛПС в течение первой недели заболевания отмечались разнонаправленные сдвиги в лейкоформуле: увеличение количества числа лейкоцитов до $39,5 \times 10^9/\text{л}$ в первые 3-4 дня болезни с последующей сменой на лейкопению ($\text{min} - 2,29 \times 10^9/\text{л}$), с лимфо- и монопенией. Средние значения показателей в этот период составили - количество лейкоцитов $10,34 \pm 0,56 \times 10^9/\text{л}$,

число лимфоцитов $24,96 \pm 0,96$ % против $31,4 \pm 0,46$ % в контроле и $13,15 \pm 0,43$ % у больных лептоспирозом. Так же отмечалась тромбоцитопения ($105,93 \pm 5,35 \cdot 10^9$ /л), уровень которой достоверно не отличался от такового у больных лептоспирозом. Ускорение СОЭ было характерно и для больных ГЛПС ($15,87 \pm 1,19$ мм/ч), но при этом, показатель СОЭ у больных лептоспирозом был достоверно выше ($p < 0,001$).

К концу первой недели при лептоспирозе отмечались лабораторные признаки развития органных дисфункции: у больных желтушной формой лептоспироза, в сравнении с контрольной группой и группой больных ГЛПС, определялся повышенный уровень общего билирубина ($116,8 \pm 6,90$ против $14,6 \pm 0,32$ и $17,91 \pm 2,38$ мкмоль/л в контрольной группе и группе больных ГЛПС соответственно), В биохимическом анализе крови у больных ГЛПС в сравнении с контрольной группой отмечались маркеры почечной дисфункции: умеренное повышение уровня мочевины ($14,45 \pm 0,99$ ммоль/л), креатинина ($299,83 \pm 26,67$ мкмоль/л), в сравнении с контрольной группой - увеличение активности трансфераз, активности ЛДГ, ГГТ ($p < 0,001$). В общем анализе мочи при обоих заболеваниях выявлялась протеинурия, которая достоверно была выше при ГЛПС ($1,71 \pm 0,37$ г/л), чем при лептоспирозе ($0,39 \pm 0,53$ г/л).

Нами была определена диагностическая и прогностическая значимость некоторых лабораторных показателей, количественно отражающих уровень эндогенной интоксикации. Учитывая неоднозначную роль каждого компонента крови, кроме лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) вычисляли гематологический показатель интоксикации (ГПИ). Как маркер вирусных инфекций был использован индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ).

Показатели ЛИИ и ГПИ в обеих группах достоверно отличались от показателей контрольной группы ($p < 0,001$). Установлено, что в начале заболевания при лептоспирозе в зависимости от степени тяжести течения заболевания ЛИИ был максимально увеличен (в $12,7$ - $13,7$ раз) и сохранялся повышенным длительно до полного восстановления функциональной способности пораженных органов и систем ($p < 0,001$). Показатель составил, в среднем $8,32 \pm 0,50$ ед., в основном за счет увеличения количества палочкоядерных нейтрофилов и появления плазматических клеток, хотя в целом общее количество лейкоцитов превышало верхнюю границу нормы незначительно. В периоде органных поражений (конец 1-й – начало 2-й недели болезни) у больных с тяжелым течением лептоспироза ЛИИ был достоверно выше в $1,8$ раза, чем у больных со средней степенью тяжести течения заболевания. Данный показатель свидетельствовал о развитии воспалительной реакции организма и развитии выраженной интоксикации уже в ранние сроки заболевания. Он достоверно отличался от показателей ЛИИ при ГЛПС, который был равен в этот период - $1,91 \pm 0,27$ ед. ($p < 0,001$).

На фоне нарастания эндотоксикоза изменялся и ГПИ. Уже к концу первой недели болезни он увеличивался при лептоспирозе в $30,7$ раз ($p < 0,01$). Причем, у больных с тяжелым течением он превышал таковой при среднетяжелом течении в $1,4$ раза. Соответственно уровень ГПИ имел достоверные различия при лептоспирозе и ГЛПС. За счет более высоких показателей СОЭ и количества лейкоцитов при лептоспирозе уровень ГПИ составлял в среднем $23,55 \pm 1,67$ ед., что скорее всего свидетельствует о выходе токсинов за пределы интерстициального

пространства и манифестации эндотоксикоза на уровне периферической крови. Уровень ГПИ при ГЛПС в этот период составлял в среднем, $6,02 \pm 2,39$ ед. По мере купирования синдрома интоксикации показатели ЛИИ и ГПИ постепенно снижались, начиная с конца 2-й недели заболевания.

В начальный период (1-я неделя болезни) и на протяжении всего периода заболевания показательным был маркер вирусных инфекций (индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам, ИСЛМ) - при лептоспирозе он достоверно отличался от показателей контрольной группы и группы больных ГЛПС (был снижен в 1,3 раза и составил в среднем $4,24 \pm 0,25$ ед.). Показатель ИСЛМ при ГЛПС превышал средние нормальные значения, что говорит в пользу вирусной этиологии заболевания.

Таким образом, лейкоцитарные индексы возможно использовать не только для оценки развития тяжести течения воспалительного процесса и определения уровня эндогенной интоксикации, но и для дифференциально диагностического поиска между лептоспирозом и ГЛПС в начальном периоде заболевания.

Неблагоприятные исходы заболеваний составили в группе пациентов с ГЛПС 19 человек (16,6%), с лептоспирозом – 26 человек (19,3%), а при тяжелом течении этих заболеваний – 31,7 и 32,5% соответственно.

В изучаемых группах больных лептоспирозом и ГЛПС типичное течение болезни осложнялось следующими неотложными состояниями/синдромами (Таблица 1). Причем, нередко развивались сочетанные осложнения с развитием полиорганной недостаточности (ПОН). За ПОН мы принимали недостаточность 3 и более органов (систем). У наблюдаемых больных качественные и количественные сочетания были самыми разнообразными (СШ+ДВС+РДСВ; СШ+ОППН+ДВС; ОППН+РДСВ+ТЭ; СШ+РДСВ+ОПН и др.).

Таблица 1

Частота и виды осложнений лептоспироза и ГЛПС в остром периоде болезни

Синдромы неотложных состояний	Лептоспироз (% ± m)			ГЛПС (% ± m)		
	n	тяж. формы (n=80)	общая группа (n=135)	n	тяж. формы (n=60)	общая группа (n=114)
Септический шок	56	$70,0 \pm 5,1$	$41,5 \pm 4,2$	12	$20,0 \pm 5,2$	$10,5 \pm 2,9^{***}$
ДВС	38	$47,5 \pm 5,6$	$28,1 \pm 3,9$	26	$43,3 \pm 6,4$	$28,8 \pm 3,9$
РДСВ	35	$43,8 \pm 5,6$	$25,9 \pm 3,8$	4	$6,7 \pm 3,2$	$3,5 \pm 1,7^{***}$
ОПН	12	$15,0 \pm 3,99$	$8,9 \pm 2,5$	60	$100,0 \pm 0$	$52,6 \pm 2,4^{***}$
ОППН	59	$73,8 \pm 4,9$	$43,7 \pm 4,3$	0	0 ± 0	$0 \pm 0^{***}$
Токсическая энцефалопатия	54	$67,5 \pm 5,2$	$40,0 \pm 4,2$	33	$55,0 \pm 6,4$	$28,9 \pm 4,3$
ОНГМ	4	$5,0 \pm 2,4$	$2,96 \pm 1,46$	3	$5,0 \pm 2,8$	$2,6 \pm 1,5$
Кровоизлияние в мозг	3	$3,8 \pm 2,1$	$2,2 \pm 1,3$	2	$3,3 \pm 2,3$	$1,8 \pm 1,3$
Надрыв (разрыв капсулы почек)	0	0 ± 0	0 ± 0	1	$1,7 \pm 1,67$	$0,9 \pm 0,88$
Менингит/	12	$15,0 \pm 3,99$	$8,9 \pm 2,45$	2	$3,3 \pm 2,31$	$1,8 \pm 1,25^{**}$

менингоэнцефалит						
Абсцессы	4	5,0±2,4	2,96±1,5	1	1,7±1,67	0,9±0,88
Сепсис	5	6,25±2,7	3,7±1,6	1	1,7±1,67	0,9±0,88
Другие	3	3,8±2,1	2,2±1,3	6	10,0±3,9	5,3±2,1
СПОН	19	23,8±4,8	14,1±3,0	8	13,3±4,4	7,0±2,4**

*** p < 0,001 ** p < 0,01

При лептоспирозе СШ (в прежней терминологии инфекционно-токсический шок) развивался у 41,5% наблюдаемых больных, при тяжелой форме заболевания в 70% случаев. СШ был самым ранним осложнением лептоспироза, развиваясь в начальном периоде болезни с 3 по 7 дни, в среднем на 5,1±0,2 сутки от начала заболевания. В зависимости от сроков диагностики СШ и проведения адекватных противошоковых лечебных мероприятий его продолжительность колебалась от нескольких часов до 3-4 суток. У больных ГЛПС частота развития СШ была достоверно реже и составила 10% в общей группе больных и 20% в группе больных с тяжелым течением болезни (p < 0,001).

Поражение лёгких в виде развития РДСВ чаще развивалось у больных лептоспирозом (43,8±5,6% при тяжелом течении болезни и 25,9±3,8% во всей группе больных). Несмотря на редкое развитие острого повреждения лёгких у тяжелых больных ГЛПС в виде РДСВ (6,7±3,2 %), воспалительные изменения в лёгких в общей группе больных ГЛПС встречались чаще (16,7%).

Изолированная ОПН развивалась преимущественно у больных ГЛПС (100,0±0% при тяжелой форме и 52,6±2,4% в общей группе больных) против 15,0±3,99 и 8,9±2,5 % соответственно у больных лептоспирозом (p < 0,01). Развитие острой почечной недостаточности было характерно для тяжелой безжелтушной формы лептоспироза. Снижение диуреза отмечалось со 2-го по 7-й дни болезни, в среднем, на 4,2 ± 0,1 день при лептоспирозе и на 3,8±1,1 при ГЛПС. С 4-6 дней от начала заболевания у больных увеличивался уровень «азотистых шлаков» в крови, длительность гиперазотемии была от 2 до 20 дней, в среднем, 6,3 ± 0,8 дня при лептоспирозе и 8,9±2,6 при ГЛПС. В разгар заболевания отмечалось значительное сокращение клубочковой фильтрации (КФ) и уменьшение канальцевой реабсорбции (КР).

Вместе с тем, при лептоспирозе поражение почек чаще происходило в сочетании с поражением печени, и развитием острой почечно-печеночной недостаточности (ОППН). В то же время, изолированной гепатопатии без поражения почек у наблюдаемых нами тяжелых больных лептоспирозом не отмечалось. Печеночная дисфункция у больных ГЛПС встречалась в виде легкой и средней степени гепатопатии. Её проявлениями были краткосрочная изолированная гипербилирубинемия в сочетании с умеренным повышением активности трансаминаз (максимум до 3N). Случаев тяжёлого повреждения печени с нарушением ее функции у наблюдаемых больных мы не отмечали.

Другим частым осложнением заболеваний была токсическая или смешанного генеза (токсическая плюс дисциркуляторная) энцефалопатия, которая развивалась на фоне выраженных явлений эндогенной интоксикации, тяжелой нефро- и гепатопатии. Проявления токсической энцефалопатии были различными от состояния оглушения, возбуждения на фоне оглушенности до комы. У больных с токсической энцефалопатией отмечались неврологические расстройства в виде

изменения мышечного тонуса, гиперкинезов, изменения рефлекторной деятельности, преходящего судорожного и менингеального синдромов. В среднем признаки токсической энцефалопатии развивались у больных с тяжелым течением лептоспироза на $8,9 \pm 1,1$, а при ГЛПС на $6,2 \pm 2,3$ дни болезни. Специфические воспалительные поражения центральной нервной системы чаще развивались у больных лептоспирозом в виде менингитов и/или менингоэнцефалитов ($15,0 \pm 3,99$ и $8,9 \pm 2,5$ % при тяжелом течении болезни и в целом в группе наблюдаемых больных).

Третьим по частоте осложнений лептоспироза и ГЛПС был ДВС-синдром, который в результате комплексной клинико-лабораторной оценки нарушений гемостаза был диагностирован у 38 (47,5 %) больных тяжелым течением лептоспироза и у 26 (43,3%) больных ГЛПС, клинически проявлялся инъекцией сосудов склер, петехиальной сыпью, кровоизлияниями и кровотечениями различной локализации. Следует заметить, что определение частоты встречаемости ДВС-синдрома требует уточнения, в связи с тем, что углубленные лабораторные исследования гемостаза были проведены не у всех больных.

Обнаружение на территории Краснодарского края хантавируса Сочи и нозологической формы ГЛПС-Сочи предоставило нам возможность описать клинику этого заболевания. За период с 2000 по 2016 год в результате исследования сывороток крови больных было выявлено 64 случая ГЛПС, этиологически обусловленной вирусом Сочи (ГЛПС-Сочи). Выявленные больные ГЛПС-Сочи проживали в причерноморской, предгорной и горной зонах, с наибольшим количеством заболевших на территории г. Сочи. Более чем за месяц до заболевания никто из больных ГЛПС-Сочи за пределы Краснодарского края не выезжал.

Эндемичность по ГЛПС отдельных районов Краснодарского края была подтверждена обнаружением циркуляции вируса Сочи среди диких мышевидных грызунов (*Apodemus ponticus*) по результатам выявления с помощью ИФА в их органах хантавирусного антигена.

В результате сравнительного анализа ГЛПС-Сочи (Краснодарский край) с ГЛПС-Куркино (области Центрального Черноземья) и ГЛПС-Пуумала (области Поволжья) были выявлены сходные и различающиеся клинико-эпидемиологические характеристики этих инфекций (Ткаченко Е.А. и соавт., 2005; Морозов В.Г. и соавт., 2006; Ткаченко Е.А. и соавт., 2012).

При сравнительном анализе выявлены различия в сезонности заболевания: наибольшее количество случаев ГЛПС-Сочи регистрировалось в октябре-ноябре, при этом все случаи заболевания, обусловленные ГЛПС-Куркино регистрировались в промежутке между ноябрем и мартом. Заболеваемость ГЛПС-Пуумала характеризовалась постепенным нарастанием случаев заболевания с июля по октябрь, затем их снижением до конца ноября.

Социальный статус заболевших также имел некоторые особенности: при ГЛПС-Сочи 38,7% составили не работающие, ГЛПС-Пуумала – 47,7% рабочие, ГЛПС-Куркино - треть заболевших составили домохозяйки и пенсионеры.

Среди заболевших во всех сравниваемых группах преобладали мужчины в возрасте 20-40 лет. По тяжести клинического течения так же были выявлены принципиальные отличия: при ГЛПС-Пуумала и ГЛПС-Куркино заболевание

протекало преимущественно в среднетяжелой (52,0 % и 38,6 %) и легкой (24,0 % и 34,6 %) формах. При ГЛПС-Сочи только у одного пациента (1,6%) болезнь имела легкое течение, 38,7% и 59,7% составили среднетяжелое и тяжелое течение.

У больных с ГЛПС-Сочи и ГЛПС-Куркино значительно реже, по сравнению с ГЛПС-Пуумала, регистрировались такие патогномоничные для ГЛПС симптомы как нарушение зрения и жажда. У большинства больных ГЛПС-Сочи отмечали признаки поражения желудочно-кишечного тракта в виде болей в животе, тошноты, рвоты и диареи.

При сравнительном анализе лабораторных показателей лейкоцитов в периферической крови выявлен, у каждого второго больного с ГЛПС-Пуумала и ГЛПС-Куркино, в то время, как сдвиг лейкоцитарной формулы влево регистрировался чаще в группах больных ГЛПС-Сочи. Кроме того, у больных ГЛПС-Сочи реже развивалась изогипостенурия (35% больных). Отличительной особенностью случаев ГЛПС-Сочи была тяжесть клинического течения (59,7%) и высокая летальность (14%), что вероятно может быть связано с вирулентностью хантавируса Доброва генотипа Сочи.

Изучение эпидемиологических, клинических симптомов и лабораторных показателей позволило разработать алгоритм диагностики лептоспироза и ГЛПС, порядок оказания специализированной помощи больным с подозрением на ГЛПС и лептоспироз в Краснодарском крае (рисунок 5).

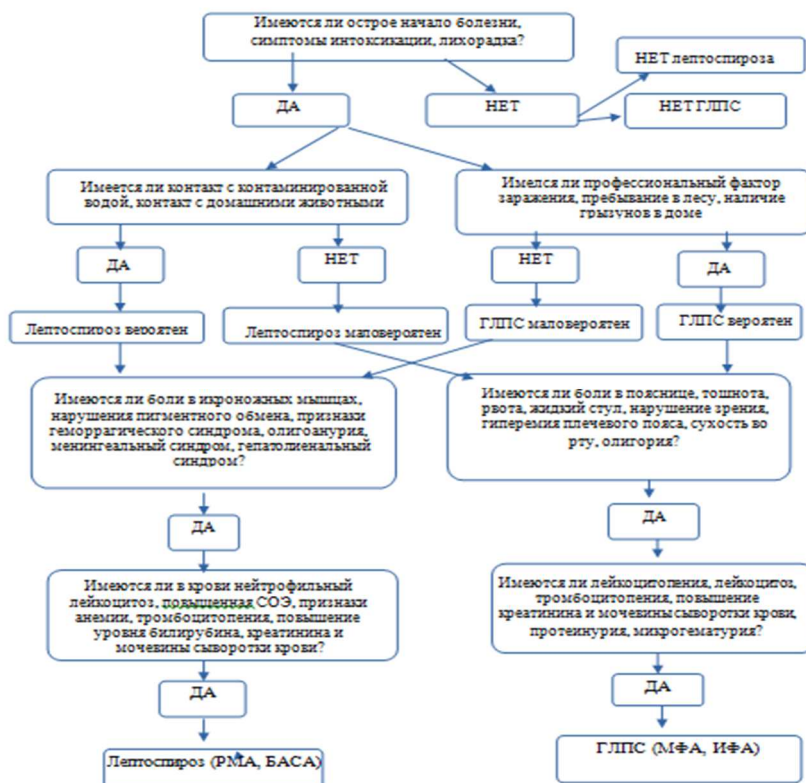


Рисунок 5. Алгоритм диагностики лептоспироза и ГЛПС

Порядок оказания специализированной помощи больным с подозрением на лептоспироз и ГЛПС в Краснодарском крае

При подозрении на лептоспироз и ГЛПС (эпиданамнез, острое начало, лихорадка, миалгии, абдоминальный синдром, снижение диуреза) больные немедленно госпитализируются в инфекционные отделения (стационары) по месту выявления и подлежат клинико-лабораторному обследованию (полный врачебный осмотр, термометрия, измерение показателей гемодинамики, дыхания (с определением сатурации), учет диуреза; общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, биохимический анализ крови – билирубин, мочевины, креатинин, электролиты крови, показатели гемостаза).

Специфическая лабораторная диагностика – лептоспироз: БАСА, РМА; ГЛПС: МФА, ИФА.

Независимо от тяжести состояния за больными лептоспирозом, ГЛПС в течение всего острого периода осуществляется круглосуточное динамическое наблюдение врачебного персонала с контролем витальных функций и обязательной записью в истории болезни.

Больные, поступающие в тяжелом состоянии или с нестабильной гемодинамикой, или снижением диуреза должны быть срочно проконсультированы врачом анестезиологом-реаниматологом. В случаях необходимости решается вопрос о телемедицинской консультации или выезде консультанта ГБУЗ СКИБ.

Вопрос о транспортабельности больного решается коллегиально консилиумом в составе заместителя главного врача по медицинской части, врача анестезиолога-реаниматолога и врача-инфекциониста и отражается в истории болезни и в направлении.

Транспортировка после согласования осуществляется в сопровождении врача анестезиолога-реаниматолога. В случае необходимости перед транспортировкой осуществляется комплекс мер, стабилизирующих состояние больного и предупреждающих развитие критического состояния. Перекладывание, транспортировка больных с ГЛПС (подозрением на ГЛПС) должны осуществляться с максимальными мерами предосторожности во избежание разрыва внутренних органов.

В случае нетранспортабельности больного весь комплекс интенсивной терапии проводится на местах в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии с вызовом консультантов на себя.

Пациентам минимизируется число инвазивных вмешательств (только по жизненным показаниям) в целях предотвращения развития ДВС-синдрома и внутренних кровотечений.

Предложенный алгоритм диагностики и порядок оказания специализированной помощи больным с подозрением на лептоспироз и ГЛПС позволяет сократить время диагностического поиска, обеспечить этапность проведения всех лечебно-диагностических мероприятий и снижение летальности от данных заболеваний.

Выводы

1. На территории Краснодарского края выявлены административные районы с высоким эпидемиологическим риском: 7 территорий – по лептоспирозу, которые расположены в лиманно-плавневой и равнинно-степных зонах, и 8 территорий –

по ГЛПС, приуроченные к предгорной, горной и причерноморской зонам. Административные районы предгорной, горной и причерноморской зон края (Анапский, Апшеронский, Горячеключевской, Геленджикский, Крымский, Мостовской, Сочинский и Туапсинский районы) имеют высокий эпидемический потенциал по ГЛПС и средний – по лептоспирозу.

2. Лептоспироз и ГЛПС в Краснодарском крае имеют общие эпидемиологические особенности – характерна сходная сезонность заболеваемости (наибольшее число случаев регистрируется в летне-осенний период), заболевают преимущественно лица мужского пола (91,1 % и 92,1%), трудоспособного возраста ($41,7 \pm 12,9$ и $35,2 \pm 13,3$ р < 0,05), чаще проживающие в сельской местности (53,3 % и 67,5 %) соответственно.

3. Основным путём инфицирования людей лептоспирами в Краснодарском крае является контактный через наружные кожные покровы, в реализации которого большую роль играют контакты с контаминированной лептоспирой водой малопроточных водоемов (рыбалка, купание). При ГЛПС основной путь передачи возбудителя – воздушно-пылевой, фактором передачи при этом являются контаминированные испражнениями грызунов – резервуара хантавируса объекты внешней среды.

4. Клинически лептоспироз и ГЛПС характеризуются преимущественно среднетяжелым и тяжелым течением болезни (99,3 и 98,2%). Для обоих заболеваний, независимо от тяжести течения болезни, ведущим синдромом начального периода является синдром интоксикации: острое начало заболевания (100%), лихорадка (100%), общая слабость (100% и 98,2%), головная боль (82,2% и 75,4%), тошнота, рвота (57,8% и 71,1%), инъекция сосудов склер (66,7% и 54,4%).

5. С первых дней болезни при обоих заболеваниях изменялись лейкоцитарные индексы, но при этом, ЛИИ и ГПИ у больных лептоспирозом превышали аналогичные показатели у больных ГЛПС в 4 раза (р < 0,001). ИСЛМ при лептоспирозе в начальном периоде и на протяжении всего периода наблюдения был снижен в 1,3 раза и составил $4,24 \pm 0,25$, что достоверно отличалось от показателей контрольной группы и при ГЛПС (р < 0,01).

6. Дифференциально-диагностическими признаками у больных ГЛПС явились: бóльшая, чем при лептоспирозе, продолжительность лихорадки (р < 0,01) и её снижение литически в отличие от критического снижения температуры коротким лизисом при лептоспирозе (р < 0,05); сухость во рту ($r_a = -0,97$); боли в животе ($r_a = -0,67$); вздутие живота ($r_a = -0,67$); жидкий стул ($r_a = -0,67$); боли в пояснице ($r_a = -0,93$); наличие петехиальной сыпи ($r_a = -0,66$); гиперемия плечевого пояса ($r_a = -1,0$); нарушение зрения ($r_a = -1,0$); относительная брадикардия ($r_a = -0,94$); положительный симптом Пастернацкого ($r_a = -0,81$) и наличие олигурии ($r_a = -0,92$), отсутствие герпетических высыпаний ($r_a = 1,0$), желтухи ($r_a = 0,99$), увеличение печени ($r_a = 0,64$).

7. В остром периоде при тяжелой форме лептоспироза наиболее характерны осложнения: СШ (70,0%), ОПН (73,8%), ТЭ (67,5%), РДСВ (43,8%), ДВС-синдром (47,5 %), ОПН (15,0%), менингит (15,0%). При тяжелом течении ГЛПС достоверно чаще, в сравнении с лептоспирозом, развивалась изолированная ОПН (100%), реже СШ (20%), РДСВ (6,7%), не наблюдались случаи ОПН.

8. Показана эпидемическая активность природного очага ГЛПС, расположенного в предгорной, горной и причерноморской зонах Краснодарского края и обусловленного циркуляцией вируса ГЛПС-Сочи. Заболевания людей характеризуются цикличностью течения с преобладанием тяжелых и среднетяжелых клинических форм, что обуславливало тяжесть клинического течения и высокую летальность.

Практические рекомендации

1. На территориях, где отмечается наложение природных очагов лептоспироза и ГЛПС требуется комплекс профилактических мероприятий адекватных для профилактики обеих инфекций, включающий в себя постоянный контроль за эпизоотическим состоянием природных очагов; борьбу с синантропными грызунами, обследование и поголовную вакцинацию домашних животных, санитарную очистку территорий от сухостоя, валежника в местах массового рекреационного отдыха населения, максимальный охват вакцинацией против лептоспироза подлежащих контингентов в рамках календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям.

2. На эндемичных территориях Краснодарского края по лептоспирозу и ГЛПС в течение всего года необходимо обследовать всех лихорадящих пациентов на наличие этих заболеваний. Больным с подозрением на лептоспироз и ГЛПС в 1-й день обращения за медицинской помощью необходимо осуществлять забор крови для проведения специфической лабораторной диагностики обоих заболеваний.

3. На начальном этапе дифференциально-диагностического поиска между лептоспирозом и ГЛПС целесообразно использовать лейкоцитарные индексы (ЛИИ, ГПИ, ИСЛМ).

4. После подтверждения диагноза лептоспироза или ГЛПС решать вопрос о переводе больного в специализированную медицинскую организацию инфекционного профиля, имеющую возможность проведения эфферентной терапии (ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» (Краснодар) или ГБУЗ «Инфекционная больница №2» (Сочи).

Перспективы дальнейшей разработки темы

Определение интенсивности эпидемического процесса в крае у населения к хантавирусам, путем выявления специфических антител у здорового населения. Это так же позволит оценить возможность пропуска легких форм или атипичного течения ГЛПС.

Изучение интенсивности эпидемического процесса по лептоспирозу и ГЛПС на близлежащих территориях (республика Адыгея, Ростовская область, Крым).

Расширение критериев исследования у больных ГЛПС (преморбидный фон, коморбидные состояния, изменение иммунного статуса, длительность периода реконвалесценции, оценка катамнеза в течение 5-10 лет).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на территории Краснодарского края /В.Н.Городин, В.А.Бахтина, Н.С.Сухинин// Актуальные

вопросы инфекционной патологии: матер. V научн.-практ.конф. Южного федерального округа, Сочи, - 2010, с. 38-39.

2. Лабораторная диагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом /Г.А.Ерёмина, О.А.Ахмедова, О.В.Кондрашова, В.А.Бахтина, В.Н.Городин// Актуальные вопросы инфекционной патологии: матер. V научн.-практ.конф. Южного федерального округа, Сочи, - 2010, с. 54.

3. К вопросу о тактике ведения больных ГЛПС /В.Н.Городин, В.А.Бахтина, В.В.Лебедев, С.В.Зотов, С.И.Ковтун// Актуальные вопросы инфекционной патологии: матер. VI научно-практ.конф. ЮФО с междунар.участием, Краснодар – 2011, С. 31.

4. Комплексная оценка свободно-радикального окисления и антирадикальной защиты у больных лептоспирозом / Городин В.Н. Лебедев В.В., Зотов С.В., Бахтина В.А., Христова А.А.// Материалы V Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, Инфекционные болезни – 2013 –том 11 - приложение №1, С.106.

5. Синдром системного воспалительного ответа при лептоспирозе / Городин В.Н. Лебедев В.В., Зотов С.В., Бахтина В.А., Христова А.А.// Материалы V Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, Инфекционные болезни – 2013 –том 11 - приложение №1, С.107.

6. Результаты сравнительных исследований на ГЛПС методами РНИФ и ИФА / Кондрашова О.В., Г.А.Ерёмина, О.А. Ахмедова, Городин В.Н., Бахтина В.А.// Социально-значимые и особо-опасные заболевания: матер. Межрегиональной научно-практической конференции, Краснодар, 2013 – С.55.

7. Характеристика системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности у больных лептоспирозом / Городин В.Н., Лебедев В.В., Зотов С.В., Бахтина В.А., Христова А.А.// Социально-значимые и особо-опасные заболевания: матер. Межрегиональной научно-практической конференции, Краснодар, 2013 – С.38.

8. Анализ диализно-фильтрационных методов в комплексной терапии у пациентов с лептоспирозом и ГЛПС / Городин В.Н., Дорошенко М.В., Ковтун С.И., Пронин М.Г., Бахтина В.А.// Социально-значимые и особо-опасные заболевания: матер. Межрегиональной научно-практической конференции, Краснодар, 2013 – С.44.

9. Заболеваемость геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Краснодарском крае, связанная с профессиональной деятельностью /Бахтина В.А., Городин В.Н., Носиков Д.В.// Материалы VI Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, Инфекционные болезни – 2014 –том 12 - приложение №1, С.32.

10. Характеристика температурной реакции у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом/ Городин В.Н., Бахтина В.А.// Материалы VII Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, Инфекционные болезни – 2015 –том 13 - приложение №1, С.36.

11. Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов ГБУЗ СКИБ г.Краснодара за период с 2011 по 2013г.г./ Авдеева М.Г., Бахтина В.А., Кончакова А.А., Хотова С.М., Магомедова П.Ш.// Актуальные

вопросы инфекционной патологии: матер. X научно-практ.конф. ЮФО с междунар.участием, Краснодар – 2015, С. 3-5.

12. Первый случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванной новым подвидом Хантавируса Добрава / Городин В.Н., Бахтина В.А.// Актуальные вопросы инфекционной патологии: матер. X научно-практ.конф. ЮФО с междунар.участием, Краснодар – 2015, С. 61-63.

13. Биохимические показатели, характеризующие системную воспалительную реакцию у больных лептоспирозом / Городин В.Н., Христова А.А., Бахтина В.А.// Актуальные вопросы инфекционной патологии: матер. X научно-практ.конф. ЮФО с междунар.участием, Краснодар – 2015, С. 63-65.

14. Характеристика лихорадочного синдрома у больных с лептоспирозом и ГЛПС / Бахтина В.А., Городин В.Н., Халафян А.А.// Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: матер. II Всероссийской научно-практ.конф. с междунар.участием, Сочи – 2015, С. 22-23.

15. К вопросу лабораторной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом и лептоспироза / Кондрашова О.В., Ерёмин Г.А., Ахмедова О.А., Городин В.Н., Бахтина В.А. // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: матер. II Всероссийской научно-практ.конф. с междунар.участием, Сочи – 2015, С. 79-81.

16. Этиологические и клинико-эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Краснодарском крае / Ткаченко Е.А., Морозов В.Г., Дзагурова Т.К., Юничева Ю.В., Пиликова О.М., Завора Д.Л., Ишмухаметов, А.А., Городин В.Н., Бахтина В.А., Загидуллин И.М., Соцкова С.Е.//Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т. 21., № 1. – С. 22-30.

17. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения) / Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д., Коротина Н.А., Окулова Н.М., Мутных Е.С., Иванов А.П., Ишмухаметов А.А., Юничева Ю.В., Пиликова О.М., Морозов В.Г., Транквилевский Д.В., Городин В.Н., Бахтина В.А., Соцкова С.Е.// Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15., № 3(88). – С. 23-34.

18. Клинико-лабораторные и эпидемиологические особенности течения ГЛПС по данным ГБУЗ «СКИБ» Краснодара за 2014-2015гг /Авдеева М.Г., Городин В.Н., Бахтина В.А., Блажная Л.П., Куроян А.В., Савенков А.А.// Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России: матер. Межрегионального форума специалистов – М.: ООО «Буки Веди», 2016. - С.7 – 9.

19. Клинический случай тяжелой геморрагической лихорадки с почечным синдромом с явлениями почечной недостаточности в детском возрасте / Ильменев О.В., Завора Д.Л., Бахтина В.А., Вохминцева Н.В., Воропинов А.Г., Шарапов А.В., Мартемьянов А.Е., Мацнев А.А., Байрамян К.А.// Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России: матер. Межрегионального форума специалистов – М.: ООО «Буки Веди», 2016. - С.110 - 111.

20. Клиническая характеристика синдрома эндогенной интоксикации у больных лептоспирозом / Городин В.Н., Бахтина В.А., Зотов С.В.// Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: матер. III Всероссийской

научно-практ.конф. с междунар.участием, – Москва: Изд. «Ваш полиграфический партнер. – 2016. – С.102-105.

21. Клинико-инструментальная характеристика инфекционно-токсического шока у больных лептоспирозом / Городин В.Н., Пронин М.Г., Зотов С.В., Бахтина В.А.// Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: матер. III Всероссийской научно-практ.конф. с междунар.участием, – Москва: Изд. «Ваш полиграфический партнер. – 2016. – С.107-109.

22. Современные эпидемиологические особенности хантавирусной инфекции в Краснодарском крае / Городин В.Н., Бахтина В.А., Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К.// Материалы IX Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, Инфекционные болезни – 2017 –том 15 - приложение №1, С. 72.

23. Изменение маркеров системного воспаления и иммунного ответа у больных лептоспирозом в остром периоде заболевания / Городин В.Н., Чернявская О.В., Ерёмкина Г.А., Христова А.А., Бахтина В.А.// Материалы IX Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, Инфекционные болезни – 2017 –том 15 - приложение №1, С. 73.

24. Эпидемиологическая характеристика лептоспироза и ГЛПС на территории Краснодарского края в сравнительном аспекте / Бахтина В.А., Городин В.Н.// Материалы X Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2018 – С.25.

25. Тренды современного лептоспироза /Мойсова Д.Л., Городин В.Н., Бахтина В.А., Зотов С.В. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – Т 23, № 2. – С. 93-100

Список сокращений

- ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
- ГЛПС-Сочи - ГЛПС, этиологически обусловленная вирусом Сочи
- ГПИ – гематологический показатель интоксикации
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ГЛПС-Куркино – ГЛПС, этиологически обусловленная вирусом Куркино
- ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
- МФА – метод флюоресцирующих антител
- ОПН – острая почечная недостаточность
- ОППН – острая печеночно-почечная недостаточность
- ГЛПС-Пуумала – ГЛПС, этиологически обусловленная вирусом Пуумала
- РН – реакция нейтрализации
- РМА - реакция микроагглютинации
- РДСВ – респираторный дистресс-синдром
- СШ – септический шок (инфекционно-токсический шок)
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СПОН – синдром полиорганной недостаточности
- ТЭ – токсическая энцефалопатия
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФОЕ–фокусобразующие единицы