© V.D. Chernyshev¹, A.K. Tokmalayev², N.A. Polovinkina², V.B. Chentsov¹, G.M. Kozhevnikova², 2018

ТРОМБОГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИИ TROMBOGEMORRHAGICAL SYNDROME AS COMPLICATION OF FALCIPARUM MALARIA

В.Д. Чернышев¹, А.К. Токмалаев², Н.А. Половинкина²,
В.Б. Ченцов¹, Г.М. Кожевникова²
V.D. Chernyshev¹, A.K. Tokmalayev², N.A. Polovinkina², V.B. Chentsov¹,
G.M. Kozhevnikova²

¹ Инфекционная клиническая больница №2, г. Москва

² Российский университет дружбы народов, Москва

¹ Infectious diseases clinical hospital No2, Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Осложняя течение многих заболеваний, в том числе одну из наиболее тяжёлых форм малярии – тропическую (*P. falciparum*), тромбогеморрагический синдром или синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдром) является основным патогенетическим механизмом, приводящим к летальному исходу. В статье представлены результаты наблюдений за больными с тяжёлым течением тропической малярии. У всех пациентов при лабораторных исследованиях выявляли признаки нарушений системы свёртывания крови разной степени выраженности, вплоть до типичных проявлений ДВС-синдрома, в отдельных случаях быстро прогрессирующие на фоне других тяжёлых осложнений болезни. При анализе летальных исходов по данным аутопсии у двух пациентов причиной смерти послужили кровоизлияния в жизненно важные центры головного мозга как осложнение тромбогеморрагического синдрома.

Ключевые слова: тропическая малярия, тяжёлые формы, тромбогеморрагический синдром.

Complicating the course of many diseases, including one of the most severe forms of *P. falciparum* malaria, the thrombohemorrhagic syndrome or a disseminated intravascular syndrome (DIC-syndrome) is the main pathogenetic mechanism, leading to a lethal outcome. Results of observations of patients with the heavy course of tropical malaria are presented in article. All patients under laboratory tests showed signs of disturbances in the system of blood clotting of various degrees, up to typical manifestations of DIC syndrome, in some cases rapidly progressing against other serious complications of the disease. In the analysis of deaths from autopsy data, two patients were caused by hemorrhages to the vital centers of the brain as a complication of thrombohemorrhagic syndrome.

Key words: tropical malaria, severe forms, thrombohemorrhagic syndrome

Введение. Тромбогеморрагический синдром или синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдром) осложняет течение многих заболеваний и наблюдается при всех терминальных состояниях. При малярии, наиболее тяжёлые проявления ДВС-синдрома отмечаются при инфекции *Plasmodium falciparum* с развитием глубоких нарушений функций жизненно важных органов и систем с высокой летальностью. Патогенетические механизмы, лежащие в основе малярийной инфекции, обусловлены массовым разрушением инфицированных плазмодиями эритроцитов и каскадным развитием патологических реакций [2-3]. Кроме того, поражённые паразитами эритроциты претерпевают ряд изменений: их клеточная мембрана становится проницаемой для метаболитов с малой молекулярной массой, что обеспечивает паразитарный метаболизм; наблюдается уплотнение мембраны в результате «экспорта» белков *P. falciparum*. Изменённые таким образом эритроциты приобретают склонность адгезии к клеткам эндотелия капилляров и посткапиллярных венул жизненно важных органов: головного мозга, сердца, легких, почек, кишечника, плаценты и др. Цитоадгезия ведёт к секвестрации крови в центральном сосудистом русле, что создаёт выгодные для метаболизма паразита условия микроаэрации, но невыгодные для хозяина условия гипоксии и её последствий. Нарушение микроциркуляции усиливает депонирование иммунных комплексов на стенках сосудов мозга и других органов, способствуя микротромбозам [5].

В осуществлении реакций гемостаза и развитии тромбоза существенную роль играют микрочастицы плазмы крови, которые отделяются от эндотелиоцитов и клеток крови (тромбоцитов, моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, эритроцитов) под действием разнообразных активирующих стимулов [4]. Увеличение числа микрочастиц имеет корреляцию с тяжестью заболевания, в частности, с церебральной формой тропической малярии.

Развитие ДВС синдрома характеризуется рассеянным внутрисосудистым свёртыванием и агрегацией клеток крови, активацией и истощением компонентов свёртывающей и фибринолитической систем, нарушением микроциркуляции в органах с их дистрофией и дисфункцией, выраженной склонностью к тромбозам и кровоточивости [1].

Патогенез синдрома в большинстве случаев связан с массивным поступлением из тканей в кровь стимуляторов свёртывания крови (тканевого тромбопластина и др.) и активаторов агрегации тромбоцитов, повреждением на большой площади эндотелия сосудов иммунными комплексами, компонентами комплемента, продуктами клеточного и белкового распада. При тропической малярии поражение сосудов вызывается также действием медиаторов воспаления. Наиболее активны продукты перекисного окисления липидов и протеолитические ферменты, выделяемые гранулоцитами, в нарушениях участвуют и цитокины, в частности ФНО и ИЛ (ИЛ-2 и ИЛ-6) [6]. При злокачественном течении *P. falciparum* малярии процесс протекает остро, часто молниеносно.

Материал и методы.

Схематично патогенез ДВС-синдрома может быть представлен следующей последовательностью патологических нарушений: активация системы гемостаза со сменой фаз гипер- и гипокоагуляции - внутрисосудистое свертывание крови, агрегация тромбоцитов и эритроцитов - микротромбирование сосудов и нарушения микроциркуляции в органах с их дисфункцией и дистрофией, истощение компонентов свертывающей системы крови и фибринолиза, физиологических антикоагулянтов, снижение содержания тромбоцитов в крови (тромбоцитопения потребления).

За период с 2007 по 2017 год в отделении реанимации инфекционной клинической больницы №2 г. Москвы проведено лечение 164 больных с тяжёлым течением тропической малярии. Возраст больных был в пределах от 16 до 69 лет. Верификация диагноза была основана на клинических, эпидемиологических данных и результатах микроскопии крови. У всех без исключения пациентов при лабораторных исследованиях, наряду с анемией, выявлялась признаки нарушений системы свертывания крови разной степени выраженности, вплоть до типичных проявлений ДВС-синдрома, в отдельных случаях быстро прогрессирующие на фоне других тяжелых осложнений тропической малярии (церебральной формы, ИТШ, ОПН и др.).

При анализе летальных исходов за период с 2007 по 2017 годы, по данным аутопсии у двух пациентов причиной летального исхода послужили кровоизлияния в жизненно важные центры головного мозга как осложнение тромбогеморрагического синдрома. В качестве примера тяжёлого течения тропической малярии с развитием ДВС-синдрома приводим выписки из истории болезни двух больных.

1. Больной С. 56 лет, доставлен в ИКБ №2 в 20:45 24.08.2011 г. на 4-й день болезни с жалобами на слабость, одышку, повышение температуры тела. Эпидемиологический анамнез: с 27.07.2011 г. по 08.08.2011 находился в Камеруне. Личную химиопрофилактику противомалярийными препаратами не проводил. Раньше малярией не болел. Работает частным предпринимателем. Вредные привычки - отрицает.

Из анамнеза болезни: считает себя больным с 20.08.2011 г., когда отметил повышение температуры тела до 38,0С, появилась слабость, одышка. 21.07.2011 г. обратился в клинику г. Люберцы, где было проведено комплексное обследование. Лечение оказалось неэффективным и 24.08.2011г. в 19:30 больной доставлен ИКБ №1 г. Москвы, где в приёмном отделении получен положительный экспресс тест на *P. falciparum*, назначен лариам и в срочном порядке с диагнозом «тропическая малярия» больной был переведен в ИКБ №2 в отделение реанимации (ОРИТ).

При осмотре в 20:45 24.08.2011 г.: состояние больного тяжелое, температура тела 38,8С. Кожные покровы бледные, видимые слизистые оболочки и склеры субиктеричные, сыпи нет. Ч.Д. – 36 в одну минуту; в легких выслушиваются влажные хрипы по всем лёгочным полям. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 98 ударов в 1 минуту; артериальное давление – 70/40 мм.рт.ст. Язык сухой, обложен налётом белого цвета. Печень увеличена: выступает из-под края рёберной дуги на 2 см, безболезненная; селезёнка отчётливо не пальпируется. Сознание сохранено. Менингеальных знаков нет.

В толстой капле крови 24.08.2011 г. (21.00) обнаружены *P. falciparum* (1 087 000 в мкл). Анализ крови: Л. – 17,5·10⁹/л, Эр. – 5,18·10¹²/л, Нб. - 169 г/л, тромбоциты – 13·10⁹/л.

Клинический диагноз: тропическая малярия, осложнённая форма, синдром полиорганной недостаточности. Начата интенсивная комплексная терапия: внутривенное капельное введение хинина гидрохлорида в суточной дозе 2 г; произведена интубация трахеи, начато проведение

ИВЛ, подключена микроструйная инфузия кардиотоников, начато проведение дезинтоксикационной терапии, заместительной почечной терапии в режиме продленной вено-венозной гемодиализации, антибактериальная терапия: доксицилин 0,4 г в сутки, меронем – 6 г в сутки, проводилась коррекция факторов свертывания крови.

Состояние больного оставалось крайне тяжелым, прогрессировали явления полиорганной недостаточности, метаболические нарушения: мочевины крови – 11,7 ммоль/л, креатинин – 250 ммоль/л, РН – 7,15 рО₂ – 36,6 рСО₂ – 57,2,0 ВЕ (-9,2 ммоль/л), сахар крови – 5,6 ммоль/л. На рентгенограмме грудной клетки от 27.12.17: усиление легочного рисунка; данных за пневмонию не обнаружено.

К 25.08. уровень паразитемии снизился до 769 300 в мкл, однако состояние больного оставалось крайне тяжелым. Лабораторные показатели: Нб 164 г/л, число эритроцитов - 4,92·10¹² /л, тромбоциты - 23·10⁹/л, Л – 15,3·10⁶ /л, ю-2 п/я-46%, с/я-49 лимф. – 1%, м-2%, сохранялись метаболические нарушения: рСО₂ – 59,1 рО₂ 38,8, ВЕ –(6,2 ммоль/л), уровень мочевины и креатинина существенно не изменились, несмотря на проводимую заместительную почечную терапию. Показатели свертывающей системы крови на фоне трансфузии СЗП: АЧТВ – 53 сек, ПТИ – 69%, ТВ – более 60 сек, фибриноген – 3,2 мг.

25.08.11 в 12-00 зафиксирована остановка сердечной деятельности. Проведенные реанимационные мероприятия эффекта не имели, в 12.30 зафиксирована смерть больного.

Заключительный диагноз. Основной: тропическая малярия, тяжелое течение, церебральная форма. Осложнения: синдром полиорганной недостаточности (церебральная, почечная, печеночная, сердечно-сосудистая, ДВС-синдром). Сопутствующий: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, постоянная форма мерцательной аритмии.

Патолого-анатомический диагноз: тропическая малярия. Осложнения: Геморрагический синдром: кровоизлияния в мягкие мозговые оболочки, вещество головного мозга, почки, надпочечники, поджелудочную железу, слизистые оболочки респираторного, пищеварительного, мочевого трактов, плевральные листки, сердце. Межуточный миокардит с поражением проводящих клеток ножек пучка Гисса. Геморрагические инфаркты селезенки. Спленомегалия (масса селезенки 900 г); гепатомегалия (масса печени 1900 г), межуточный гепатит, скопления малярийного пигмента. Двухсторонний межуточный нефрит. Отек головного мозга с дислокацией стволовых структур. Отек лёгких.

Сопутствующие: атеросклероз аорты. Мелкоочаговый кардиосклероз с поражением левого желудочка сердца.

Заключение о причине смерти: смерть больного наступила от тропической малярии при явлениях нарастающего отека головного мозга.

2. Больная Л., 50 лет была доставлена в ИКБ №2 26.12.2015 года на 10-й день болезни с жалобами на боль в левом подреберье, тошноту, желтушность склер, головокружение, высокую до 40°C температуру тела.

Эпидемиологический анамнез: с 05.12.2015 г. по 15.12.2015 г. находилась в туристической поездке по Африке (Занзибар). Личную химиопрофилактику противомаларийными препаратами не проводила. Раньше малярией не болела.

Из анамнеза болезни: считает себя больной с 16.12.2015 г., когда появился жидкий стул, боли в эпигастрии. Принимала самостоятельно полисорб. К врачу не обращалась. 22.12.2017 с ознобом повысилась температура тела до 38,5–39,9°C и сохранялась на этом уровне до 24.12.17 г. Тогда же возобновился жидкий стул до 5-7 раз в сутки, нарастала общая слабость, отметила потемнение мочи. 25.12.2015 г. присоединилась тошнота, головокружение. 26.12.15 была госпитализирована в ИКБ №2 с направительным диагнозом: вирусный гепатит А, острый панкреатит.

При осмотре в отделении 13:55 26.12.2015 г.: состояние больной тяжёлое, температура тела 37,8°C. Кожные покровы с загаром, видимые слизистые оболочки и склеры желтушные, сыпи нет. Ч.Д. – 18 в одну минуту, в лёгких дыхание жёсткое, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 94 удара в 1 минуту; артериальное давление – 100/60 мм.рт.ст. Язык сухой, обложен налётом бело-желтого цвета. Живот мягкий, участвует в акте дыхания, болезненный при пальпации в левом подреберье, где чётко пальпируется увеличенная селезёнка. Печень увеличена, выступает из-под края рёберной дуги на 2 см., болезненная при пальпации. Сознание сохранено. Сонлива. Менингеальных знаков не выявлено.

При обследовании в крови 26.12.2015 г. (16.30) обнаружены *P. falciparum*. Уровень паразитемии - 511560 в 1-м мкл. Клинический анализ крови: Л. – 8,9·10⁹/ л, Эр. – 5,22·10¹²/ л, Нб.- 140 г/л, тромбоциты – 9·10⁹/ л.

Диагноз: тропическая малярия, тяжёлое течение; церебральная форма.

Начата интенсивная комплексная терапия: внутривенно капельно хинин дигидрохлорид 50% 1,0 г. в 5% растворе глюкозы, дезинтоксикационная терапия. Состояние больной к 20 ч.40 мин.

27.12.2006 г. ухудшилось: отмечается вялость, заторможенность, выраженный геморрагический синдром (кровоточивость из полости рта, мест инъекций), усилилась желтуха; артериальное давление снизилось до 80/40 мм.рт.ст.; снизился диурез. В лабораторных показателях крови также отрицательная динамика: выраженная анемия ($\text{Эр} - 3,8 \times 10^{12}/\text{л}$) и тромбоцитопения ($5 \times 10^9/\text{л}$), $\text{BE} (-13 \text{ ммоль/л})$, мочевины - $21,9 \text{ ммоль/л}$, креатинин - 269 ммоль/л , АЛТ-131 ЕД/л , $\text{АСТ} - 140 \text{ ЕД/л}$, билирубин - 133 ммоль/л , маркеры вирусных гепатитов – отрицательные. $\text{АЧТВ} - 35,9 \text{ сек.}$, фибриноген - $3,1 \text{ г/л}$, тромбиновое время - 25 сек. На фоне введения противомаларийного препарата – хинина, отмечено снижение уровня паразитемии до 45600 в мкл.

В связи с появлением признаков отека мозга и синдрома полиорганной недостаточности произведена интубация трахеи, начато проведение ИВЛ, продолжена интенсивная дезинтоксикационная, дегидратационная терапия, продолжено введение хинина внутривенно капельно в суточной дозе 2000 мг. Начато проведение заместительной почечной терапии в режиме продлённой вено-венозной гемодиализации, коррекция факторов свёртывания, иммуннозаместительная терапия.

Состояние больной крайне тяжелое, прогрессировали явления полиорганной недостаточности, метаболические нарушения: мочевины крови – $31,9 \text{ ммоль/л}$, креатинин – 399 ммоль/л , $\text{РН} - 7,29$ $\text{рO}_2 - 54,0$ $\text{рCO}_2 - 44,0 \text{ BE} (-16,0 \text{ ммоль/л})$, сахар крови – $2,6 \text{ ммоль/л}$.

На рентгенограмме грудной клетки от 27.12.17: усиление легочного рисунка.

29.12.15 уровень паразитемии снизился до 5494 в 1 мкл. но состояние больной оставалось крайне тяжелым; Hb снизился до 99 г/л , нарастали анемия ($\text{Э} - 3,57 \cdot 10^{12} /\text{л}$), тромбоцитопения ($3 \cdot 10^9/\text{л}$); $\text{Л} - 8,2 \cdot 10^6 /\text{л}$, $\text{п/я} - 27\%$, $\text{с/я} - 45$ лимф. – 26% , $\text{м} - 1\%$, $\text{эоз} - 1\%$. Продолжали нарастать метаболические нарушения: $\text{рCO}_2 - 42$, $\text{рO}_2 26$, $\text{BE} (-17,2 \text{ ммоль/л})$. Уровень мочевины и креатинина несколько снизились на фоне проводимой заместительной почечной терапии до $14,8 \text{ ммоль/л}$ и 180 ммоль/л , соответственно. Показатели свертывающей системы крови на фоне ежедневной трансфузии СЗП: $\text{АЧТВ} - 35,1 \text{ сек.}$, $\text{ПТИ} - 83\%$, $\text{ТВ} - 25 \text{ сек.}$, фибриноген – $3,1 \text{ мг.}$

29.12.15 в 08-00, несмотря на проводимую интенсивную терапию, зафиксирована остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия не помогли, в 08.30 зафиксирована смерть больной.

Заключительный диагноз:

Основной: Тропическая малярия, тяжелое течение, церебральная форма. Осложнения: Синдром полиорганной недостаточности (церебральная, почечная, печеночная, сердечно-сосудистая, ДВС-синдром). Патолого-анатомический диагноз: тропическая малярия. Осложнения: паразитарные стазы в капиллярах вещества головного мозга. Геморрагический синдром: распространенные мелкоточечные кровоизлияния в слизистые оболочки респираторного, пищеварительного, мочеполового трактов, лёгкие, печень, селезёнку, вещество головного мозга. Отёк головного мозга с дислокацией стволовых структур. Асептические некрозы печени, поджелудочной железы. Спленомегалия.

Патолого-анатомический диагноз: смерть наступила от тропической малярии при развитии отека головного мозга.

Заключение. В приведенных наблюдениях очевидна отягощающая роль тяжелых нарушений в системе гемостаза в фатальном исходе тяжелой тропической малярии. На основании нашего многолетнего клинического опыта можно утверждать, что опасность представляют не только обширные поражения, обусловленные ДВС-синдромом, но и сравнительно меньшие кровоизлияния в области центров регуляции: в область ствола мозга, содержащего ядра черепных нервов и жизненно важные центры (дыхательный, сосудодвигательный и ряд других), в надпочечники, что также приводит к фатальному исходу.

В ГКИБ №2 (г. Москва) в 2007 г. был разработан и в последующем успешно апробирован протокол интенсивной терапии больных с тяжелыми и осложненными формами тропической малярии, включающий превентивное проведение экстракорпоральных методов гемокоррекции с применением продленной вено-венозной гемодиализационной терапии и плазмафереза. Кроме того, при начальных признаках энцефалопатии выполняли интубацию трахеи и переводили больного на ИВЛ в условиях лечебного наркоза (искусственная кома). Внедрение этих мер в действующий протокол интенсивной терапии привело к снижению летальности при тяжелой форме тропической малярии с 84% до $6,8\%$. Тем не менее, летальных исходов избежать не удалось, основной причиной этого остается несвоевременная диагностика тропической малярии и запоздавшая этиотропная терапия эффективными противомаларийными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куликов А.В., Шифман Е.М., Буланов А.Ю., Заболотских И.Б., Синьков С.В. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Интенсивная терапия острых нарушений гемостаза в акушерстве (коагулопатия и ДВС- синдром) 2017. [Kulikov A.V., Shiffman E.M., Bulanov A.Yu., Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V. Clinical recommendations (protocols of treatment). Intensive therapy of intense violations of a hemostasis in obstetrics (koagulopatiya and DVS-syndrome) 2017.]
2. Попов А.Ф., Токмалаев А.К. Малярия. Владивосток: Медицина, 2014 [Popov AF, Tokmalaev AK. Malaria, 2014, Vladivostok, Meditsina, 278 pp.]
3. Сергеев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. – М.: Издательство БИНОМ, 2015, - 640 с. [Sergiey VP, Yutshuk ND, Vengerov YuYa, Zavoikin VD. Tropical diseases (Manual for medical doctors) 2015, Moscow, Binom, 640 pp.]
4. Tiberti N, Sharissa L, Latham SB, Cohen A, Opoka RO, Chandy CJ, Juillard A, Grau GE, Combes V. Cerebral malaria. Exploring experimental cerebral malaria pathogenesis through the characterization of host-derived plasma microparticle protein content. Scientific Reports, December 2016; doi :10.1038/37871.
5. Vásquez AM, Tobón A. Mecanismos de patogenia en la malaria por *Plasmodium falciparum* // Biomédica Mar. 2012 Bogotá V32;1:18-20.

Поступила 21.03.18
Published 20.12.2018

<http://medparasitology.com/>