

КАЗУИСТИКА

Кримска-конго хеморагијска грозница

Доц. др sc. med. Миломир Ђокић^{*}, пук. проф. др sc. med. Иванко Бојић^{*}, потпук. асист. др Драган Микић^{*}, асист. др Весна Беговић^{*}, др Бојана Божовић[†], кап. I кл. др Петар Ђурчић^{*}, др Радмила Димитријевић-Рајић^{*}, др Сања Дрманић^{*}

Војномедицинска академија, ^{*}Клиника за инфективне и тропске болести, Београд, Завод за имунологију и вирусологију, Торлак, [†]Лабораторија за хеморагичне грознице, Београд

Кримска-конго хеморагијска грозница прейозна је први пут у Југославији 1971. године. Чланак приказује клиничке и лабораторијске карактеристике код болесника са кримском-конго хеморагијском грозницом инфицираној током боравака на Косову 1999. године. Болест се манифестовала фебрилношћу, главобољом, повраћањем, боловима у мишићима, болом у шрбуку, ујалом ждрела, конјунктивном инјекцијом, проливом, хипотензијом, крварењем из десни, крварењима на кожи, хематуријом, увећањем јетре и слезине, жутицом, смањењем броја тромбоцитија, продуженим тромбинским и парцијалним тромболастичким временом, повећањем деградационих продуката фибриногена, леукоцитозом, блажом анемијом, повишењем серумских вредности билирубина и аминоктрансфераза. Дијагноза је постављена клинички, епидемиолошки, а подржана серолошким тестовима. У терапији је најважније било сузбијање хипотензије, мултиорганских оштећења, поремаћаја коагулације уз изолацију и примену профилаптичких мера.

Кључне речи: hemoragijska groznica, krimska; hemoragijska groznica, virus, krim-kongo; dijagnostika; krvna slika; krv, hemijske analize; dijagnoza, diferencijalna; voda-elektroliti, balans; antibiotici; diuretici; imunoglobulini.

Увод

Кримска-конго хеморагијска грозница (ККХГ) је акутна, вирусна, системска, фебрилна болест коју карактеришу хеморагије различитог интензитета. Болест је први пут описана 1945. године у области Крима, прво названа инфективна токсикоza, касније кримска хеморагијска грозница. Резултат даљег изучавања ове болести био је изолација вируса из крви оболелог, а исто тако и из крпеља рода *Nyalotoma*. Године 1956. изолован је у Белгијском Конгу (данашњи Заир) вирус конгоанске грознице, за кога су каснија изучавања показала да је идентичан вирусу кримске хеморагијске грознице, па је и болест изазвана овим вирусом названа кримска-конго хеморагијска грозница (1). Непто

касније и вирус *Nazara*, узročник сличног обољења у Пакистану, идентификован је као вирус узročник ККХГ (2).

Узročник ККХГ припада фамилији *Bunyaviridae*, роду *Nairo* вируса. Вирус припада групи РНК вируса и састоји се од троделне РНК која је, као спирална или у виду петље, саставни део три нуклеокапсида који, пак, везани липидним омотачем и вирусно специфичним угљеним хидратима представљају вирус у целини. Вирус је промера од 90 до 120 nm и размножава се у цитоплазми хелије, а сазрева и ослобађа се пуњењем хелијске мембране.

ККХГ је широко распрострањена у региону Крима, на обалама Црног и Каспијског мора, средњоазијским републикама бившег Совјетског Савеза и Бугар-

ској, Југославији, Македонији, централној Азији, Блиском и Далеком истоку, источној и западној Африци. Болест је ендемска и јавља се претежно спорадично, а у умерено континенталном региону има сезонски карактер јављања, претежно у летњим месецима (појавност условљена климатским условима као и максимумом инфестације вектора). Године 1971. описана је епидемија ККХГ у бившој Југославији са 13 оболелих од којих је код два болесника болест окончана смртним исходом. Резервоари вируса ККХГ су дивље животиње (глодари), птице, као и домаће животиње (овце, говеда, козе, зечеве). С обзиром на чињеницу да је у крпељима доказан и трансваријални пренос вируса, може се рећи да су и крпељи резервоари вируса ККХГ, а у исто време и вектори. Показано је да је преко 24 врсте крпеља заражено овим вирусом, али се болест обично преноси убодом крпеља рода *Nyalomma* и *Ixodes* (4). Могућ је и пренос са особе на особу, посебно у хоспиталним условима, директним контактом са зараженом крвљу, секретима, екскретима или ткивом. Већина вируса хеморагијских грозница, па и вирус ККХГ, су релативно стабилни у капљицама и аеросоли, па се не искључује могућност аерогеног пута преноса. Индекс болест/инфекција је око 20–50%, па се може рећи да је велики број благих клиничких облика и инапаратних случајева инфекције вирусом ККХГ (4).

Патогенетску основу болести представљају промене на ендотелу крвних судова, што изазива васкуларна оштећења многих органа. Постоје дилеме да ли је оштећење ткива последица директног цитопатогеног ефекта вируса или циркулишућих запаљењских медијатора (5). Највероватније да оба механизма имају свог учесника (6). Дисеминована интраваскуларна коагулација (ДИК) је честа манифестација болести са последициним микротромбозама, што изазива инфаркције ткива и органа са масивним некрозама, претежно јетре и слезине. За разлику од других хеморагијских грозница, код ККХГ су честа обимна крварења. Промене на крвним судовима и масивна крварења воде слому циркулације и другим последицама везаним за њену инсуфицијенцију.

Инкубациони период болести је од 2 до 7 дана (распон 4–12 дана), обично око 5 дана. Почетак болести је нагао са повишеном температуром, грозницом, главобољом, боловима у мишићима, губитком апетита, гушобољом, кашљем, општом слабошћу и малаксалошћу, болом у трбуху, претежно у епигастријуму, повраћањем, појавом пролива, променама расположења и афекта, ређе појавом болова и у грудима, слабијим мокрењем (јлућа и бубрег су ретко захваћени). Ова уводна фаза болести обично траје од 3 до 5 дана. Температура је ремитентног типа или бифазна са наглим повлачењем од 7. до 10. дана болести. Након тога наступа хеморагијска фаза и хеморагије представљају маркантни знак болести. Лице, врат, а понекад и труп су под лаким отоком, зацрвњени са израженом конјунк-

тивном инјекцијом. Постоји црвенило и едем ждрела и меког непца. Језик и слузокожа усне дупље су суви, а упадљиве су гингивалне хеморагије. Болесник је анксиозан, депресиван и сомнолентан. По кожи трупа и екстремитета виде се петехије и велика поља сливених хеморагија. Запажа се брадикардија, ретко симптоми плућног едема, епистаксе, екхимозе, енантем меког непца, хипотензија, убрзан филиформни пулс. Код великог броја болесника запажа се увећање јетре и слезине. Честе су мелене, хемоптизије, хематурије или метрорагије код жена. У случају захваћености ЦНС-а јавља се заоченост врата, симптоми екситације ЦНС-а или кома. Захваћеност ЦНС-а представља лош прогностички знак. У лабораторијским налазима запажа се углавном леукопенија, али код неких болесника и леукоцитоза што је ређе, са тромбоцитопенијом, анемијом, повећањем вредности ензима (AST, ALT, CK, LDH), као и поремећаји у коагулационом статусу, где је најмаркантније продужење парцијалног тромбодастинског времена. Ова хеморагијска фаза обично траје од три до десет дана. Уколико болесник преживи ову фазу болести наступа дуг опоравак. Болест не рецидивира, и ретко оставља секвеле. Смртност је од 15 до 50%, а најчешћи узрок смрти су обилна крварења, шок или секундарне инфекције.

С обзиром на интерхумани пренос болести налаже се обавезна изолација болесника, а због заразности крви и биолошких секрета и екскрета неопходна је њихова правилна диспозиција. Особље које ради са оболелим од ККХГ мора да носи заштитну маску и наочаре, заштитне рукавице и заштитни мангил, а у раду да строго поштује све профилактичке мере.

Дијагноза се поставља клинички на основу анамнезе, епидемиолошке анкете, физикалног прегледа, лабораторијских и морфолошко-функционалних испитивања, а подржава серолошким реакцијама фиксације комплемента, инхибиције хемаглутинације, тестом индиректне имунофлуоресценције или ензимским тестом, ретко изолацијом. Антитела IgM и IgG класе јављају се обично од седмог до деветог дана болести уз накондно брзо губљење IgM антитела и задржавање IgG антитела од 3 до 5 месеци. Неутралишућа антитела се јављају крајем прве недеље и могу се детектовати 4–5 месеци касније. Изолација се ретко користи и крв се узима у првој недељи у току присутне виремије. Појава специфичних антитела у ККХГ може бити одложена или одсутна, што за разлику од других хеморагијских грозница отежава етиолошку потврду (7).

Терапија ККХГ је симптоматска и превасходно подразумева одржавање хидроелектролитног баланса и волумена циркулишуће течности, употребу деривата крви (деплазматисана крв, трбомбоплазма, свежа смрзнута плазма, криопреципитат), употребу антибиотика у сврху превенције секундарних бактеријских инфекција или лечења постојећих инфекција, као и спрово-

ђење остале симптоматске терапије према индикацијама. Покушавано је лечење имуном плазмом оних који су преболели ККХГ, али се овакав поступак данас сматра неуспешним (7, 8). Постоје резултати примене антивирусних средстава, пре свега рибавирина, али се ни они не сматрају посебно успешним у лечењу ККХГ (9).

Приказ болесника

Болесник стар 27 година, из Рашке. Разболео се 12 дана пре пријема у Клинику нагло, појавом високе температуре, главобољом, гушобољом, кашљем, муком, гађењем и учесталим повраћањем, појавом изражене опште слабости и малаксалости, учесталих проливастих столица без патолошких примеса, израженим боловима у мишићима. Висока температура се одржава свакодневно уз изражену грозницу и дрхтавицу и појаву изражене поспаности. Након седам дана од почетка болести примљен је у болницу у унутрашњости где се прегледом налази хепатоспленомегалија, а од субјективних тегоба изражен бол у епигастријуму и десној половини трбуха уз надутост и престанак проливастих столица. Истовремено се запажа изражена хиперемична ждрела, тахикардија, хипотензија, те појава крварења на местима венепункције и мускуларних инјекција и спонтаних крварења на екстремитетима, што је био непосредни повод упућивања болесника Клиници за инфективне болести ВМА.

При пријему болесник је сомнолентан, анксиозан, успорен у вербалном контакту, на моменте конфузан, али оријентисан, афебрилан, субиктеричан, еупноичан, адинамичан, дехидрисан, теже покретан. Већим делом површине обе руке су са израженим сливеним пољима хеморагије, што се запажа и глутеусно десно. На левој половини горње усне крустозно-хеморагична промена након херпеса. Изражена хиперемична конјунктива и препуњеност крвних судова конјунктиве, едем и хиперемична ждрела и меког непца, језик је сув, местимично обложен мрким наслагама. Лице лако натечено, а лице у целини, врат и горња трећина трупа са израженим црвенилом коже. Нема патолошке лимфаденопатије. Стетоакустички налаз на плућима је без особености. Срчана акција је ритмична, јасних тонова, тахикардна, без чујних шумова. ТА 90/60 mmHg. Трбух напет, метеористичан, перкуторно и палпаторно дифузно болно осетљив израженије у својој десној половини и епигастрично. Јетра опипљива за 4 cm испод ребарног лука, слезина за 2 cm. Неуролошки налаз је уредан, менингеални знаци су негативни.

У учињеним лабораторијским анализама седиментација 8, еритроцити $4,84 \times 10^{12}/l$, хемоглобин 154 g/l, леукоцити $10,4 \times 10^{12}/l$, леукоцитна формула б.о. Тромбоцити $6 \times 10^9/l$, уреа 16,6 mmol/l, креатинин 320 μ mol/l, електролити б.о., билирубин 55 mmol/l, AST 530 u/l, ALT 2 080, СК 316 u/l, укупни протеини 54 g/l, албумини 35 g/l, CRP 5,4 mg/l, електрофореза б.о., имуногло-

булини б.о., INR 1,2, TT > 200 s, PTT 58s, AT III 0,94, FDP > 40, урин: беланчевине ++, хемоглобин +++, у седименту масивна еритроцитиурија и бактериурија, уринокултура негативна.

У склопу диференцијалне дијагностике Widal тест је био негативан, као и серолошке реакције на бруцелу, лептоспиру и HIV. У морфолошким претрагама: RTG плућа не показује знакове консолидације нити инфилтрације плућног паренхима, а ехосонаографија абдомена указује на хепатоспленомегалију са хомогеном грађом органа и интраперитонеално мању количину слободне течности. На нативном снимку абдомена не запажају се хидроаероколични нивои, нити гасни српови.

Код болесника је спроведена хидроелектролитно-корекциона терапија, диуретска, антибиотска, терапија свежом смрзнутом плазмом, тромбоплазмом, имуноглобулинима, као и остала симптоматска терапија према индикацијама. Трећег дана болести добијена је серолошка потврда кримске-конго хеморагијске грознице (ТИФ 1:128 и позитиван тест дифузије кроз агар-гел). Уз наставак већ започете корекционе, супортивне и симптоматске терапије болесник је афебрилан уз поступно побољшање општег стања, побољшање стања свести и менталног статуса уз стабилизацију кардициркулаторне функције, успостављање адекватне диурезе без знакова нових хеморагијских манифестација. У лабораторијским налазима долази до нормализације тромбоцита уз појаву транзиторне анемије и леукоцитозе са моноцитозом, те до нормализације тестова бубрежне функције и вредности серумских аминотрансфераза, СК. Физикалним прегледом се констатује нормализација налаза у ждрелу, поступно повлачење хематома по кожи руку и глутеусне регије и повлачење хепатоспленомегалије. Епидемиолошка анкета указује на боравак у ендемском региону за ККХГ (Косово). Болесник не зна за увод крпеља током боравка у ендемском подручју.

Дискусија

Вирусне хеморагијске грознице представљају групу обољења различитих епидемиолошких и клиничких карактеристика, изазваних различитим врстама вируса са заједничком карактеристиком придруженог хеморагијског синдрома. Значај овој групи обољења даје појавност у већем делу света, природно-жаришна епидемиолошка карактеристика, висока смртност, ограничене могућности антивирусног лечења, а посебно чињеница да је код неких хеморагијских грозница (Lassa, Ebola, Marburg, и ККХГ) могућ интерхумани пренос. Због ове чињенице могућ је и унос оних хеморагијских грозница које иначе не постоје као природно-жаришне болести у нашој земљи. У нашој земљи постоје природна жаришта кримске-конго хеморагијске грознице на Косову, што је први пут потврђено

епидемиолошким студијама и изолацијом вируса 1971. године (9, 10). Приказани болесник се разболео током боравка у југоисточним деловима Косова. Не постоји поуздани анамнестички податак о убуду крпеља, али се сагледавањем времена доласка у ендемско жариште и почетка болести може претпоставити дужина инкубације од око 10 дана. Почетак болести је нагао, готово бругалан, са високом температуром, грозницом, израженим боловима у мишићима, општом слабости и малаксалошћу. Карактеристика нашег болесника је доста рано присуство респираторних симптома (гушобоља, кашаљ, бол у грудима) иако је познато да су у случају ККХГ плућа и бубрези ређе захваћени (7, 8, 11). Ова уводна фаза болести до појаве првих хеморагијских манифестација карактерисана је код нашег болесника готово свим типичним симптомима и знацима болести описаним у литератури и трајала је око седам дана. Главно обележје болести, а то је хеморагијски синдром, обележен је интензивним манифестацијама на кожи, гингивалним крварењем и хематуријом. Иако је познато да болест има мултисистемски карактер са захваћеношћу готово свих органа, постојање изражених болова у трбуху, повраћање, метеоризам уз истовремено одсуство хематемезе и мелене може се вероватно објаснити мањим интензитетом промена на крвним судовима у регији гастроинтестиналног тракта. Наведену претпоставку подржава и чињеница о захваћености јетре и слезине (постојање хепатоспленомегалије, изражене лезије јетре), иако ехосонографски није виђена масивна некроза у јетри и слезини, што је иначе један од карактеристичних знакова код ове болести (7, 8, 11). Мултисистемски карактер болести исказан је и симптомима поремећаја ЦНС-а, односно израженом сомноленцијом, менталном конфузијом са неуобичајено дугим трајањем и у уводној и хеморагијској фази болести. Међутим, није било непосредних индикација за лумбалну пункцију, нити пак за испитивање функције и морфологије ЦНС-а, јер ни у једној фази болести није уочен било какав знак неуролошког дефицита или знакова који би указивали на крварења у мозгу. Наведене промене су вероватно последица исхемије услед промена на крвним судовима, које су биле мањег интензитета у односу на крвне судове других органа (кожа, јетра, бубрези). Промене на бубрезима су ретко обележје овог обољења, али су биле присутне код нашег болесника, најпре хоспитално верификоване као олигурија, а потом и растућим вредностима уреје и креатинина. Овакав вид бубрежне инсуфицијенције је код ККХГ реверзibilног карактера и пре свега је условљен падом перфузије бубрега услед промена на крвним судовима и постојеће хиповолемије у склопу овог обољења (7, 8, 11). Интензивност промена на крвним судовима на више система органа довела је до битне прерасподеле волумена интраваскуларне течности, што је резултовало хипотензијом, а што је у даљем току представљало додатни фактор мултиорганском

оштећењу. У случају нашег болесника хипотензија је битно обележје хеморагијске фазе болести као и тахикардија и у периоду након фебрилности. У настанку хеморагијског синдрома код приказаног болесника, осим лезије крвних судова, од битног значаја су и елементи ДИК-а који су се манифестовали екстремним продужењем активисаног парцијалног тромбoplastинског времена, протромбинског времена и порастом нивоа деградационих производа фибрина. У настанку хеморагијског синдрома код ККХГ поред ова два битна патогенетска механизма учешће има и више медијатора ослобођених у склопу запаљенске реакције и мултиорганског оштећења код ККХГ (6).

У фазу ране реконвалесценције наш болесник је ушао након три недеље од почетка болести. Одлучујући терапијски утицај је остварен применом корекционих и супортивних терапијских мера, пре свега хидроелектролитне корекције и надоканде волумена, као и супституционе терапије тромбоцитима и свежеом смрзнутом плазмом. Применом наведених терапијских мера врло брзо су поправљене кардиопулаторна, убрзо и бубрежна функција, а престале су и хеморагијске манифестације. За све време хоспитализације наш болесник није показивао знаке секундарне инфекције због благовремене и целисходно спроведене антибиотске профилаксе, јер секундарне инфекције представљају честу компликацију ККХГ, а понекад и узрок смрти код овог обољења (6-8). За примену антивирусне терапије нисмо се одлучили из разлога дискутабилног учинка према досадашњим светским искуствима, као и због чињенице о патогенетском моменту развоја болести у тренутку када је болесник хоспитализован у нашој клиници. Истакли бисмо чињеницу да је у терапији ККХГ од пресудног и битног значаја адекватна супортивна терапија која има пресудни утицај на ток и исход болести.

Закључак

Поводом приказаног случаја ККХГ истичемо још неколико чињеница: кримска-конго хеморагијска грозница је природно жаришна болест која постоји и у Југославији. Могућност интерхуманог преноса овог обољења намеће потребу за што ранијим препознавањем и дијагнозом и то превасходно клинички ради што ранијег и целисходнијег спровођења хигијенско-профилактичких мера. Серолошка дијагностика представља дефинитивну подршку. Супортивна терапија код ККХГ је од пресудног значаја за ток и исход болести. Поред чињенице да се у нашем поднебљу много ређе јавља у односу на друге врсте хеморагијских грозница, у случају појаве фебрилног обољења са хеморагијским синдромом треба увек мислити и на ККХГ. Као природно жаришна болест ККХГ, поред значаја у општој популацији, има посебан епидемиолошки значај за војни санитет.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Casals J.* Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969; 131: 233–6.
2. *Burney IM, Ghafoor A, Saleen M, Webb AP, Casals J.* Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean Hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan, January 1976. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29: 941–7.
3. *Stamatović Lj, Panev D, Gerovski V, Miladinović T, Grdanoski S, Radović S, et al.* Epidemija krimске hemoragične groznice. *Vojnosanit Pregl* 1971; 28: : 237–41.
4. *Goldfarb LG, Chumakov MP, Myskin AA, Kondratenko VF, Reznikova OY.* An epidemiological model of Crimean hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29: 260–4.
5. *Halstead SB.* Viral hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1981; 143: 127–9.
6. *McKee TK.* Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: *Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors.* *Infectious Diseases.* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 2260–5.
7. *Simpson DI.* Viral haemorrhagic fevers of man. *Bull World Health Organ* 1978; 56: 819–32.
8. *Viral hemorrhagic fever: initial management of suspected and confirmed cases.* *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1983; 32 Suppl 2: 27S–38S.
9. *Heneberg Đ, Heneberg N, Celina D, Filipović D, Marković Ž, Žubi Dž, et al.* Krimска hemoragična groznica u Jugoslaviji. *Vojnosanit Pregl* 1968; 25: 181–4.
10. *Gligić A, Stamatović Lj, Stojanović R, Obradović M, Bošković R.* Prva izolacija virusa krimске hemoragične groznice u Jugoslaviji. *Vojnosanit Pregl* 1977; 34: : 318–21.
11. *Hoogstraal H.* The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979; 15: 307–417.

Рад је примљен 19. VII 1999. год.

A b s t r a c t

Dokić M, Bojić I, Mikić D, Begović V, Božović B, Ćurčić P, et al. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57(4): 467–471.

CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER

Crimean-Congo hemorrhagic fever was for the first time recognized in Yugoslavia in 1971. In this paper were presented clinical and laboratory findings of a patient infected with Crimean-Congo hemorrhagic fever in Kosovo in 1999. The disease was manifested with fever, headache, vomiting, myalgia, abdominal pain, pharyngitis, conjunctival injection, diarrhoea, hypotension, gingival bleeding, skin hemorrhages, hematuria, hepatomegaly, splenomegaly, jaundice, thrombocytopenia, prolonged protrombin and partial thromboplastin time, high serum fibrinogen degradation product, leukocytosis, mild anemia, elevated levels of bilirubin and serum aminotransferases. Diagnosis was set clinically, epidemiologically and supported by serological tests. Supportive management of hypotension, multi-organ failure, coagulation disturbances the patient was of the utmost in the treatment together with the isolation and prophylactic measures.

Key words : hemorrhagic fever, crimean; hemorrhagic fever virus, crimean-congo; diagnosis; blood cell count; blood chemical analysis; diagnosis, differential; water-electrolyte balance; antibiotics; diuretics; immunoglobulins.