

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ГЕПАРИНА ПРИ КЛЕЩЕВОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ

А. И. Чукавина, Л. Г. Саганова

*Кафедра инфекционных болезней (зав.— проф. А. И. Чукавина) Ижевского ордена Дружбы народов медицинского института*

Нарушения в системе гемостаза имеют большое значение в патогенезе многих инфекционных заболеваний [1]. Результаты патоморфологического исследования секционного материала указывают на вовлечение данной системы в патологический процесс и при клещевом энцефалите [2]. Однако в литературе нет сведений о состоянии гемостаза при этом заболевании.

Целью исследования было комплексное изучение состояния гемостаза при различных клинических формах клещевого энцефалита и в зависимости от тяжести его течения.

Под наблюдением находилось 68 больных в возрасте от 15 до 68 лет с преобладанием лиц молодого возраста (мужчин — 52, женщин — 16). У 25% из них была лихорадочная форма заболевания, у 59% — менингеальная и у 16% — очаговая. Контрольную группу составили 20 близких по возрасту здоровых лиц.

При лихорадочной форме (17 чел.) температурная реакция была умеренной и непродолжительной, но головная боль отличалась интенсивностью и упорным характером. У 47% больных наблюдались боли в мышцах и глазных яблоках, тошнота, рвота; выявлены кратковременные менингеальные симптомы.

Менингеальная форма (40 чел.) протекала тяжело у 40% больных. Острый период сопровождался лихорадкой (в тяжелых случаях до 40°) продолжительностью в среднем 10 дней, сильной головной болью (тяжелое течение — в среднем 15 дней, среднетяжелое — 10, преимущественно в лобно-височной области), повторной рвотой, болями в мышцах, головокружением, анорексией. Менингеальные симптомы при тяжелой форме заболевания были резкими и продолжительными (в среднем 12 дней), в остальных случаях — умеренными (в среднем 9 дней). Плеоцитоз обычно носил лимфоцитарный характер и колебался от 53 до  $352 \cdot 10^6/\text{л}$  с нормализацией на третьей неделе болезни. Содержание белка в спинномозговой жидкости не превышало нормы или было незначительно повышенным (у 20 больных). Уровень глюкозы и хлоридов в ликворе в единичных случаях несколько снижался.

Очаговая форма (11) протекала у всех больных с синдромом менингоэнцефалита, при этом у 5 пациентов весьма тяжело. Наряду с общетоксическими явлениями и менингеальными симптомами диагностировали поражения каудальной группы черепно-мозговых нервов, реже — гиперкинезы и парезы.

Диагноз клещевого энцефалита ставили на основании клинико-эпидемиологических данных и подтверждали серологически в РТГА с диагностическим нарастанием титра антител.

У 24 больных клещевым энцефалитом менингеальной формы со среднетяжелым течением проводили сравнительную оценку результатов лечения гепарином (7) и иммуноглобулином (17).

О состоянии системы гемостаза судили по данным тромбоэластограммы (ТЭГ), записанной на гемокоагулографе, результатам этанолового теста по Годал (ЭТ), содержанию продуктов деградации фибриногена и фибрина в сыворотке крови (ПДФ), аскорбиновой кислоты крови, резистентности сосудов кожи, числу тромбоцитов. Фибриноген определяли по Р. А. Рутберг, время рекальцификации плазмы — по Н. Д. Бергерхофу, время свертывания крови — по Ли — Уайту, фибринолитическую активность крови — по Е. Н. Ковальскому.

Исследования проводили в остром периоде (1—3-й дни болезни), повторно (через 7—10 дней), а у больных с менингеальной и очаговой формами — на 21—24-й дни болезни. Результаты исследований подвергали статистической обработке с применением критерия Стьюдента, непараметрического парного критерия Вилкоксона.

Как видно из табл. 1, начальный период болезни характеризовался отклонениями показателей ТЭГ, свидетельствующими о гиперкоагуляции, более выраженной при тяжелом течении очаговой и менингеальной форм заболевания. Сокращались время реакции R и константа тотального свертывания крови (T) при ме-

Таблица 1

## Показатели тромбоэластограммы у больных клещевым энцефалитом

Параметры	У здоровых	Клинические формы	У больных на		
			1—3-й день	7—10-й день	21—24-й день
R, мм	30,2±0,9	лихорадочная	20,4±1,0*	19,1±0,8*	
		менингеальная	17,8±0,6*	20,3±0,4*	24,0±0,3
		очаговая	18,6±1,6*	20,5±2,1*	21,4±2,2*
K, мм	10,8±0,4	лихорадочная	9,5±0,6	8,4±0,5*	
		менингеальная	9,7±0,3	10,3±0,3	11,9±0,2
		очаговая	9,3±1,2	8,2±0,6*	9,8±0,5
T, мм	107,6±2,8	лихорадочная	103,3±5,9	81,1±6,7*	
		менингеальная	91,3±2,6*	90,6±2,0*	97,9±2,9
		очаговая	113,5±6,9	80,5±6,1*	95,7±13,6
MA, мм	56,7±1,3	лихорадочная	60,1±1,5	54,6±1,6	
		менингеальная	64,5±1,3*	64,1±1,3*	61,6±1,2
		очаговая	68,9±3,6*	62,4±3,3*	63,1±2,9*
ИТП	12,6±1,2	лихорадочная	18,2±2,2*	17,8±1,5*	
		менингеальная	22,0±1,6*	21,0±1,8*	18,3±2,3*
		очаговая	33,6±4,9*	24,3±4,4*	19,8±3,4*
H <sub>д</sub> , мм	147,4±3,8	лихорадочная	137,0±2,1	100,6±1,9*	
		менингеальная	122,2±2,8*	115,3±3,0*	127,6±3,9*
		очаговая	134,4±8,6*	102,4±8,6*	161,7±7,4

нингеальной и лихорадочной формах. Время образования сгустка (K) уменьшалось незначительно. Возрастали максимальная амплитуда (MA) и индекс тромбодинамического потенциала (ИТП). На активацию фибринолитической системы крови указывало ускорение начала лизиса H<sub>д</sub>. Повторное обследование выявило лишь небольшую тенденцию к нормализации R при очаговой и менингеальной формах, MA и ИТП — при очаговой. Остальные показатели оставались на прежнем уровне и даже в периоде выздоровления существенно отличались от таковых у здоровых лиц.

Как видно из табл. 2, в остром периоде клещевого энцефалита у всех больных повышалось содержание фибриногена, уменьшалось время рекальцификации плазмы, время свертывания крови, количество тромбоцитов, а также усиливалась фибринолитическая активность крови, что соответствовало характеру изменений

Таблица 2

## Показатели гемостаза у больных клещевым энцефалитом

Тесты	У здоровых	Клинические формы	У больных на		
			1—3-й день	7—10-й день	21—24-й день
Время свертывания крови, мин	8,6±1,7	лихорадочная	6,1±0,2*	6,3±0,5*	
		менингеальная	6,1±0,3*	6,0±0,2*	7,0±0,3
		очаговая	4,6±0,5*	5,0±0,5*	6,1±0,2*
Фибриноген, г/л	3,0±0,2	лихорадочная	4,9±0,3*	3,7±0,4	
		менингеальная	5,3±0,15*	4,6±0,15*	3,8±0,1
		очаговая	5,3±0,2*	4,2±0,3*	3,3±0,1
Время рекальцификации плазмы, с	156,0±8,1	лихорадочная	124,5±8,5	115,0±7,0*	
		менингеальная	117,2±4,5*	129,4±4,9	143,7±3,8
		очаговая	119,6±7,9*	114,4±9,1*	136,0±12,0
Фибринолитическая активность крови, мин	246,0±5,2	лихорадочная	199,4±11,5*	194,1±11,5*	
		менингеальная	210,8±4,5*	209,8±6,4*	221,5±6,4
		очаговая	217,7±8,9	204,5±8,7*	182,5±8,7*
Тромбоциты, · 10 <sup>9</sup> /л	202,2±12	лихорадочная	152,9±7,6*	179,3±10,3	
		менингеальная	151,0±0,7*	194,3±1,4	206,2±3,5
		очаговая	158,5±8,0*	167,5±9,7*	191,5±10,8
Аскорбиновая кислота, мкмоль/л	53,4±1,2	лихорадочная	43,7±1,6*	48,4±1,8	
		менингеальная	36,4±1,1*	41,5±3,4*	48,8±2,2
		очаговая	31,2±1,2*	32,1±1,2*	44,0±1,3
Резистентность сосудов кожи, кгс/см <sup>2</sup>	0,26±0,05	лихорадочная	0,19±0,008*	0,24±0,06	
		менингеальная	0,18±0,005*	0,21±0,007	0,23±0,005
		очаговая	0,18±0,007*	0,23±0,007	0,25±0,006

показателей тромбоэластограммы. Установлено снижение содержания в крови аскорбиновой кислоты и резистентности сосудов кожи.

В разгаре заболевания установлено увеличение степени этанолового теста: I степень была у 16,7% больных, II — у 44,4%, III — у 38,9% (у здоровых — 0 ст.); выявлен положительный результат при исследовании крови на ПДФ (у 40% больных — 1 балл, у 24% — 2, у 24% — 3, у 12% — 4), что свидетельствовало как о гиперкоагуляции (ЭТ), так и об активации фибринолиза (ПДФ).

Нормализация этанолового теста происходила несколько раньше, чем параметры ТЭГ, и наступала на 2-й день болезни, однако уровень ПДФ оставался достаточно высоким и в периоде выздоровления.

Таким образом, наблюдающиеся в остром периоде клещевого энцефалита явления гиперкоагуляции преобладают над фибринолизом, что можно расценивать как первую стадию ДВС-синдрома. Это послужило основанием к назначению гепарина, который вводили подкожно с учетом массы тела больного, показателя этанолового теста, времени свертывания крови и концентрации фибриногена. При сопоставлении клинических и лабораторных данных у 24 больных с менингеальной формой и среднетяжелым течением выявлены явные преимущества лечения гепарином: продолжительность лихорадки — 6,8 дня, головной боли — 7,7, менингеальных симптомов — 6,3 (при лечении иммуноглобулином — соответственно 10, 10 и 9 дней), при этом на 2-е сутки лечения значительно уменьшались общетоксические явления.

Таблица 3

Данные тромбоэластограммы и коагулограммы при лечении гепарином (числитель) и иммуноглобулином (знаменатель)

Параметры, тесты	У здоровых	У больных на		
		1—3-й день	7—10-й день	21—24-й день
R, мм	$30,2 \pm 0,9$	$17,6 \pm 0,5^*$	$26,9 \pm 0,9$	$30,5 \pm 1,1$
		$17,0 \pm 0,8^*$	$20,6 \pm 0,9^*$	$19,6 \pm 1,2^*$
T, мм	$107,6 \pm 2,8$	$95,8 \pm 2,1^*$	$108,7 \pm 1,8$	$109,1 \pm 2,1$
		$94,1 \pm 2,2^*$	$91,2 \pm 2,4^*$	$85,9 \pm 2,7^*$
ИТП	$12,6 \pm 1,2$	$22,4 \pm 1,4^*$	$17,9 \pm 2,0$	$9,6 \pm 1,9$
		$23,3 \pm 1,9^*$	$22,7 \pm 2,1^*$	$18,4 \pm 2,3$
Фибриноген, г/л	$3,0 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,3^*$	$3,6 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,2$
		$5,3 \pm 0,1^*$	$5,6 \pm 0,1^*$	$3,8 \pm 0,2$
Время рекальцификации плазмы, с	$156,0 \pm 8,1$	$100,4 \pm 4,1^*$	$120,7 \pm 3,2^*$	$146,4 \pm 3,8^*$
		$116,2 \pm 6,0$	$131,5 \pm 4,0$	$112,7 \pm 3,1^*$
Этаноловый тест, степень	0	II—III	0—I	0—I
		II—III	I—II	I

\* $P < 0,05$ .

Как видно из табл. 3, при лечении гепарином показатели гемостаза приближались к нормальным и соответствовали в периоде выздоровления уровню в контроле.

#### ВЫВОДЫ

1. При различных клинических формах клещевого энцефалита изменения, выявленные в системе гемостаза, можно расценивать как I стадию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.
2. Нормализация показателей гемостаза значительно отстает от исчезновения клинических симптомов болезни.
3. Гепарин оказывает хороший клинический эффект и обуславливает быстрое восстановление показателей гемостаза при клещевом энцефалите.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Жернакова Т. В., Федорова З. Д. // Геморрагический синдром при инфекционных заболеваниях. — Л., Медицина, 1984. — 2. Шаповал А. Н. // Клещевой энцефалит. — М., Медицина, 1980.

Поступила 02.09.86.