

Д-р Андрей Петров<sup>1</sup>, г-р Иван Боев<sup>1</sup>,

г-р Олиана Бойкинова<sup>1</sup>, г-р Николай Ватев<sup>2</sup>,

доц. Димитър Вучев<sup>1</sup>, проф. Марияна Стойчева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, Медицински университет, Пловдив; УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

<sup>2</sup>Катедра по епидемиология и МБС, Медицински университет, Пловдив

# Химиотерапия с артезунат при болен с тежка тропическа малария, асоциирана с Кримска-Конго хеморагична треска, завършила летално (Случай в Пловдив, 2013 г.)

## Резюме

**Въведение:** Маларията е едно от най-разпространените заболявания в световен мащаб. ККХТ е широко разпространена вирусна трансмисивна инфекция, ендемична за Азия, Африка, Близкия Изток и Източна Европа. Асоциирането на двете заболявания е казуистика за страната ни.

**Целта** на проучването е да се представи случай на асоциирана с ККХТ тропическа малария у 39-годишен мъж, лекуван в Университетска инфекциозна клиника – Пловдив, с фатален изход, и да се проследи повлияването на нивото на паразитемията след прилагането на артезунат венозно.

**Материали и методи:** Проследени са анамнезата, развитието на болестта и лечението на пациента, който многократно е пребивавал в Замбия и заболял 5 дни след връщането си в България. Използвани са методите на клинично наблюдение, стандартни лабораторни изследвания, КАТ, ехография, вирусологична и серологична диагностика в НЦЗПБ.

**Резултати и обсъждане:** Пациентът постъпва с анамнестични данни за пребиваване в Замбия и лечение за малария. Заболява остро с токсико-инфекциозен и кранио-фарингеален синдром. Проявите на капилляротоксикоза са налице. Изразена хепато-спленомегалия и температура, съответстваща на маларийна. Има положителни морфологични данни (кръвна натрипка и дебела капка кръв) за тропическа малария. Серологично (ELISA) изследване за ККХТ и PCR за ККХТ – положителни. Лечение с ККХТ булин 18 ml; артезунат; водно-солева реанимация; корекция на електролитите; гастропротектори; съдоукрепващи; поливитамини; цефтриаксон – 2 g; карзил 3 x 90 mg. Състоянието на болния се влоши, съзнанието се помрачи до кома и се констатира екзитус леталис.

**Ключови думи:** ККХТ, трансмисивни инфекции, тропическа малария

## Artesunate Chemotherapy in Patient with Severe, Lethal Co-infection of Malaria and CrimeanCongo Hemorrhagic Fever

Case in Plovdiv, 2013

Andrey Petrov<sup>1</sup>, Ivan Boev<sup>1</sup>, Oliana Boiknova<sup>1</sup>, Nikolay Vatev<sup>2</sup>, Dimitar Vuchev<sup>1</sup>, Mariana Stoicheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Medicine, Medical University of Plovdiv; University Hospital „St. George“, Plovdiv

<sup>2</sup>Department of Epidemiology, Medical University of Plovdiv

## Abstract

**Introduction:** Malaria is among the most common parasitic infections. CrimeanCongo hemorrhagic fever (CCHF) is wide spread, vector born viral disease, endemic for some regions in Asia, Africa, Middle East and Eastern Europe. Co-infections of malaria and CCHF are extremely rare in our country.

**Objective:** This study presents a case of co-infection of tropical malaria and CCHF in a 39 year old man. He was admitted and received treatment at the University Clinics of Infectious Diseases, Plovdiv. The outcome was lethal in his case. The disease history and course are outlined as well as the effect of intravenous Artesunate administration on the parasitaemia level.

**Materials and methods:** The patient was a regular traveler to Zambia. Disease onset was 5 days post his return from there. The routine methods of clinical observation, laboratory testing CT and AE are used. Serological and viral tests (National Centre for Infectious and Parasitic Diseases) were applied as well.

**Results and discussion:** On admission, the patient had previous history of travel to Zambia and had received malaria treatment. Initial symptoms were acute with intoxication and cranio-pharyngeal syndrome. Capillary involvement was also present. The per-

sisting fever, enlarged liver and spleen were consistent with tropical malaria. Thin and thick blood films were positive for tropical malaria; serology (ELISA) and PCR for CCHF. Treatment included: CCHF immunoglobulin (18 ml), intravenous Artesunate, rehydration, acid base and electrolyte therapy alongside with gastro and vaso-protective agents, vitamins, Ceftriaxone 2 g and Carsil 3x 90 mg. Over the following 6 days, his condition gradually deteriorated with progressive mental obtundation to coma and lethal outcome.

**Key words:** CCHF, vector born infections, tropical malaria

## Въведение

По данни на СЗО годишно около 50 милиона души пътуват и пребивават в страни с тропически климат. При 20 до 70% от тях след завръщането им се диагностицират различни, включително и съчетани тропически заболявания<sup>1, 2</sup>. В повечето случаи се касае за сравнително леко протичаща, но е възможно и развитието на тежка инфекциозна и паразитна патология, която да доведе до летален изход<sup>3</sup>. Сред тези най-тежки и опасни заболявания маларията и хеморагичните трески заемат водещо място. Маларията е една от най-разпространените заразни болести в световен мащаб. Тя представлява сериозен здравен проблем в над 100 страни<sup>4</sup>, територията на които се населява от около 2.4 милиарда души (40% от населението на Земята). Всяка година се регистрират по 300–500 милиона клинични случаи на малария, като над 90% от тях са в Африка, в райони, разположени на юг от Сахара<sup>5</sup>. Ежегодно маларията е причина за смъртта на 112.7 милиона души, от които около 1 милион са деца на възраст до 5 години. През 70-те години на XX в. автотонната малария е ликвидирана във всички страни от европейския регион. От края на миналия век обаче започва нов подем в световен мащаб. Възстановена е местната трансмисия, както и избухването на епидемии в редица страни на Централна Азия, Кавказкия регион и съседна Турция. Увеличават се и внесените в Европа случаи от ендемични за малария региони. За периода 1998–2007 г. те са 12 330, от които 561 са завършили летално. През същия период в Европа са регистрирани 421 470 автотонни случая на малария.

У нас постоянно се диагностицират случаи на малария, внесени от ендемични страни<sup>6, 7</sup>. За периода 1966–2008 г. техният брой възлиза на 2934, от които 15 са завършили летално. По данни на НЦЗПБ през 2011 г. в България са регистрирани 7 случая на тропическа малария и един случай на овале малария.

**Цел:** Целта на настоящото проучване е да се представи случай на асоцирана с ККХТ тропическа малария у 39-годишен мъж, лекуван в Университетска инфекциозна клиника – Пловдив, с фатален изход. Да се проследи повлияването на нивото на паразитемията след прилагането на артезунат венозно.

**Материали и методи:** Проследени са анамнезата, развитието на болестта и лечението на пациента, който многократно е пребивавал в Замбия и заболял 5 дни след завръщането си в България. Използвани са методите на клинично наблюдение, стандартни лабораторни изследвания, КАТ, ехография, вирусологична и серологична диагностика в НЦЗПБ.

## Резултати и обсъждане

М. И. К. е хоспитализиран в Инфекциозна клиника – Пловдив на 29.03.2013 г. и е починал на 07.04.2013 г. (ИЗ № 586). Анамнезата е снета по данни на болния, близките му и медицинската документация. Заболява внезапно на 25.03.2013 г. с повишена температура, втрисане, главоболие и миалгии. Назначено му е амбулаторно лечение със Zinnat. На втория ден от лечението болният е афебрилен и в по-добро състояние. На следващия ден отново повишава температура и се появяват повръщания и кърваво-слизна диария. Състоянието му се влошава и в Спешното звено на болницата в Кърджали е регистрирана тежка тромбцитопения –  $\text{Plt} - 8 \cdot 10^9/\text{l}$ . Насочен за хоспитализация в Инфекциозна клиника – Пловдив.

### Епидемиологична анамнеза

М. И. К. е пребивавал многократно в Замбия, като през месец януари 2013 г. е боледувал от малария и е лекуван четири дни там в стационар. Последното му пребиваване в Замбия е през периода 10.03.2013–20.03.2013 г. Няма данни за провеждана химиопрофилактика за малария по време на престоя му, както и анамнестични данни за ухапване от кърлежи, други кръвосмучещи насекоми или контакт с болни хора и животни. Съпругата и дъщеря му са били болни в Крумовград – през последната седмица от „грип“.

### Статус при постъпването

Увредено общо състояние. В съзнание, контактен, адекватен. Субфебрилен. Език – суховат, белезникаво обложен. Добре изразен КФС с инекция на конюнктивите, без кръвоизливи, гърло – катарално зачервено без промени по лигавицата на венците и улулата. Кожа – без обриви, с единични, засъхнали пустули в областта под пъпа. Суфузии и екхимози на местата на венепункциите. Хехт (+). Периферни лимфни възли – не се опипват. Дихателна система – симетричен гръден кош, двете гръдни половини вземат еднакво участие в дишането. Везикуларно дишане, без хрипова находка. Глуховати сърдечни тонове с правилен ритъм и честота 110–115/min RR: 74/45 mmHg. Корем – мек, без перитонеално гразнене, чувствителен при палпация. Оживена чревна перисталтика. Черен гроб – на 2 cm под ребрената гъба по ДМКЛ. Слезка – на 2 cm. Succussio hepatis – двустранно слабо положително. Опорно-двигателен апарат – правилно развит. Неврологичен статус – ясно съзнание; без МРС; СНР – Л = Д, без патологични рефлексии, ЧМН – б.о.

Извършените при първоначалната хоспитализация и последващо пролежаване изследвания и консултации са показани на табл. 1.

### Серологични и микробиологични изследвания

1. Положителни морфологични: кръвна натривка и дебела кръвна капка за тропическа малария (пръстеновидни форми на *P. Falciparum*).

2. Положителна: **PCR за ККХТ** ( НЦЗПБ – София );

Изследване/дата	29.03	30.03	31.03	01.04	02.04	03.04	04.04	05.04	6.04				
Hb g/l	157	137	124	125	106	105	105	104	107	109			
Ht x10 <sup>12</sup> /l	5.08	4.57	3.74	3.97	2.9	3.2	3.29	3.44	3.56	3.15			
Leuc. x10 <sup>9</sup> /l	11.6	19.1	29.1	21.6	19.9	22.1	16.5	10.6	13.8	10			
Ht	0.46	0.41	0.32	0.38	0.30	0.31	0.30	0.30	0.29	0.28			
Plt x10 <sup>9</sup> /l	49	30	43	31	63	56	82	70	98	84			
ДКК: Y%					3								
St%	20	15	20		30								
Sg%	55	86	65		50				77				
Ео%									1				
Мо%	4		4						5				
Ly%	11		11		17				17				
Ретикулоцити %	5.4	5.4	1		5								
Свободен Hb			63.41		286.6								
Хаптоглобин			0.12		89.52								
СУЕ mm/h	8	35	25		15								
CRP U/L			219		186				41				
Общ белтък g/L	58		56	55	49	64	55	59	59	65			
Албумини g/L	33		31	29	26	31	28	29	25	32			
Урея mmol/L	12.8		21.9	28.8	40.3	46.8	54.7	42.3	31.1	24.1			
Креатинин – mmol/L	181		263	311	400	407	417	291	219	184			
Кръвна захар mmol/L	9.7		8.9	6.5	8.8	9.3	11.5	11.3	10.9	13.6			
Общ билирубин – mmol/L	91.1		139.7	96.9	186.8	259	283	161.8	101.7	74			
Дир. билирубин – mmol/L	59.7		80	61.7	123.6	155.6	173.7	98.2	65.2	44.2			
ASAT – U/L	47		42	54	94	133	126	90	57	67			
ALAT – U/L	52		41	35	35	34	34	34	52	41			
GGTP – U/L	129		103		42								
AF – U/L	178		321		240								
LDH – U/L			963	1456	2457		3967						
Амилаза – U/L	59		49		102								
Na – mmol/L	139		141	140	141	144	145	150	156	152			
K – mmol/L	4.4		4.1	4.7	4.4	4.4	4.5	4.5	4.6	4.5			
Cl – mmol/L	101		103	103	102	109	110	119	125	127			
Ca – mmol/L	1.87		1.65		1.88								
Луквор													
Белтък – g/L										1.17			
Захар – mmol/L										7.5			
Leuc. x10 <sup>6</sup> /l										42			
Коагулограма – PT-%	60.1	53	64.8	93.7	59.1	66.1	72	82	71.4	75.8	80.7	63.6	70
APTT	31.3	26.8	25.9	24.6	32	26.6	22.5	20.6	20.3	22.1	19.1	21.3	21.1
TT	15	14	14.1	14	13.7	13.9	16.1	17.2	15.2	18	19.7	21	17.9
D-димер	≥0.2												
Фибриноген g/L	3.07	3.67	3.95	3.31	4.1	1.81	2.7	2.7	2.28	1.86	1.56	1.2	1.71
INR						1.1							
Антиромбин III						53.1%							
Паразитемия x10 <sup>3</sup>				64	144	176	224	120	110	36	16	1,4	1

Табл. 1. Извършени при първоначалната хоспитализация и последващо пролежаване изследвания и консултации

3. Негативни: за ХТБС, Anti HAV IgM, Anti HCV и HbsAg; копрокултура, урокултура, хемокултура, ГС и НС, HIV, сифилис, лайшманиоза, трипанозомоза,

**Образни изследвания:** ехография на коремни органи – б.о. Поради тежкото и нетранспортабилно състояние на болния не се проведеха КТ на главен мозък, коремни органи, пулмография.

### Консултации

#### Паразитолог:

Нивото на паразитемията се отчиташе три пъти

дневно. Отчете се изключително тежка паразитемия 224 000/μl кръв с пръстеновидни форми и гаметоцити на *P. falciparum*. Хематолог – приема, че се касае за тромбоцитопения при инфекциозно или паразитно заболяване. УНГ – направена предна носна тампонада и по-късно – долна трахеостомия. Пулмолог – направена тоалетна бронхоскопия. Хирург – без данни за остро хирургично заболяване. Анестезиолог реаниматор – направена интубация. Болният е оставен на спонтанно дишане. Офталмолог – очни дъна: папили с ретуш на назалните граници.



**Терапия:**

Първи ген: ККХТ-булин: 18 ml; Роцефин: 2 x 2 g; Таваник: 2 x 500 mg; Артезунат: 4 x 60 mg. След това всеки ден по: Артезунат – 120 mg; кръвоспиращи – калциев глюконат, дицинон, витамин К, Аксиб, Дормикум, Трансметил, флуидотерапия, тромبوцитен концентрат, ежедневно прясно замразена плазма, петкратно хемотрансфузии.

**Хог на заболяването и обсъждане**

До 17 ч. на 30.03 болният беше афебрилен, в съзнание, с две дефекации с примеси на кръв и хематурия. Артериалната хипотония се преодоля. На 30.03. следобед температурата на болния се повиши до 37.5 градуса, стана объркан и психо-моторно възбуден. Появи се флукуираща частична моторна афазия. През следващите часове се разви менинго-радикуларен синдром. Съзнанието се помрачи до сопор.

На 31.03 проявите на хеморагичния синдром се засилиха. Появи се обилен епистаксис и мелена. Дишането стана стерторозно с обилна хрипова находка двустранно. След тоалетна бронхоскопия и евакуиране на голямо количество хеморагична течност се интубира, но остана на спонтанно дишане. Хемодинамиката остана стабилна с пулс 80–90 уг./мин. и АН:126/75; O<sub>2</sub>Sat≥95%.

Морфологично е диагностицирана малария тропика с наличие на пръстенови форми на *Pl. Falciparum*; ниво на паразитемия 64 000 μl. кръв в 10.30 часа. Предложи се прилагането на единствено наличния перорален противомалариен комбиниран препарат Artequin (Artesunat+Mefloquine – 600/750). Нивото на паразитемия в 13.30 часа бе 144 000 μl кръв. Поради невъзможността за перорално приложение на Artequin се наложи прилагането му per rectum. Приложението на инжекционния Artesunat i.v. започна при ниво на паразитемия 224 000 μl кръв. Продължи проследяването ѝ, като ефективно намаление се отчете на 03.04.2013 г. в 8 часа – 36 000 μl. кръв и продължи да спада до 1000 μl кръв на 06.04.2013 г.

При непрекъснат спад на нивото на паразитемия клиничното състояние на пациента остана непроменено. Двукратно се наложи тоалетна бронхоскопия, при която се аспирираха множество кръвни съсиреци от двата главни бронхи.

На 03.04.2013 г. болният беше афебрилен, а според направените натривки почти липсваше паразитемия. Тромбоцитите се повишиха до 80.10<sup>9</sup>/L. Хипербилирубинемията достигна 283 μmol/L, за сметка на директната фракция (173.7). Уреята и креатининът се затържаха високи (54.7 и 470). Болният продължи да бъде в дълбок сопор, с отклонени надясно и нагоре очни ябълки, генерализирана хипоарелефлексия за СНР и рефлекс на Гордон (+) двустранно. Късно през деня навлезе в полуурия. На 05.04.2013 г. се направи

голна трахеостомия. На 07.04.2013 г. в 6.30 ч. при болния се установи парадоксално дишане, последвано от асистолия, и въпреки проведената кардиопулмонална ресусцитация в 7 ч. 50 мин. се регистрира екзитус леталис.

**Диагноза**

Малария, предизвикана от *Pl. Falciparum* с церебрални усложнения. Кримска хеморагична треска. Хеморагична диатеза (епистаксис, ентерорагия, хеморрагия cerebri?). Полиорганна недостатъчност. Остра бъбречна недостатъчност. Чернодробна недостатъчност. Хипостатична пневмония. Остра дихателна недостатъчност. Остра сърдечно-съдова недостатъчност. Белодробна емболия/мозъчен оток.

При диагностицирането на тропическа малария пациентът отговаря на повечето от критериите на СЗО за тежка малария – над 5% инвазирани еритроцити (паразитемия над 100 000 μl кръв), анемия и церебрални прояви. ККХТ стартира с фебрилитет и кранио-фарингеален синдром, но фебрилитетът, ставномускулните болки и астенодинамията са характерни и за прогресивния период на маларията. Най-общо, началните прояви и при двете заболявания могат да се опишат като „грипоподобни“. В този случай не наблюдавахме характерната за маларията периодичност на температурните пристъпи, но такъв ход не е изключение при тропическа малария от една страна, а от друга, може да се обясни и с наличието на асоциирана инфекция.

**Заклучение**

С цел ограничаване на разпространението на маларията, една от най-често внасяните в нашата страна паразитози, в България се прилага Глобалната анти-маларийна програма на СЗО, съгласно която до 2015 г. трябва да се елиминира маларията във фактически ендемичните страни на европейския регион и да не се допусне възстановяването на местното ѝ предаване в потенциално ендемичните страни, в които е ликвидирана. През последните десетилетия все повече българи пребивават по различни причини (туризъм, бизнес, работа) в тропически страни, затова е важно провеждането на здравна просвета сред тези контингенти. Необходимо е и провеждането на химиопрофилактика при пребиваване в ендемичните райони<sup>8,9</sup>. При наличие на симптоми на заболяване не бива да се забравя внимателното снемане на епидемиологична анамнеза. Провеждането на специализирани изследвания е важен етап дори и при липса на данни за ухапване от кръвосмучещи насекоми. От съществена важност е своевременното започване на етиологично лечение при първоначалните клинични симптоми.

**Литература**

1. WHO (2010), p. 17.
2. Edward T. Ryan, et al. Illness after international travel. *British Medical Journal*. 2006;vol. 547:505-514.
3. Provost C (April 25, 2011). The Guardian. Retrieved 2012, 05.03.
4. Bartoloni A, Zammarchi L. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 2012;4(1):e2012026.
5. Nayyar GML, Breman JG, Newton PN, Herrington J. „Poor-quality antimalarial drugs in southeast Asia and sub-Saharan Africa“. *Lancet Infectious Diseases*, 2012;12(6):488-96.
6. РЗИ – Пловдив. Информационен бюлетин, 2013.
7. НЦЗПБ. Информационен бюлетин, 2012, № 2, 2-10.
8. Owusu-Ofori AK, Parry C, Bates I. „Transfusion-transmitted malaria in countries where malaria is endemic: A review of the literature from sub-Saharan Africa“. *Clinical Infectious Diseases*, 2010;51(10):1192-8.
9. Вучев Д и съпр. Съвременна терапия и химиопрофилактика на маларията. В: Сборник статии. СУБ, Пловдив, 2007, 28-33.