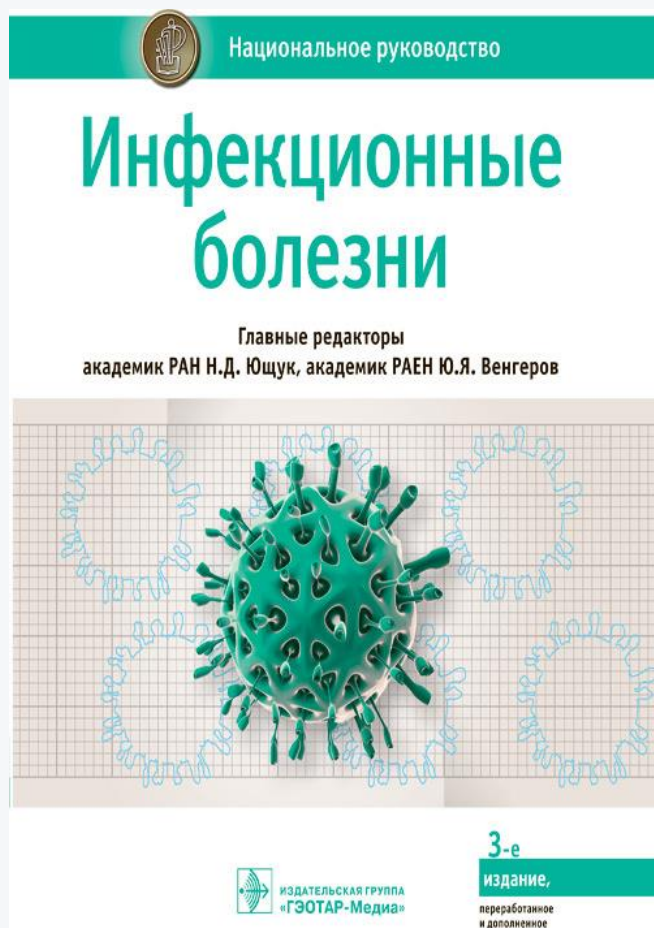


Инфекционные болезни: национальное руководство



Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгеров. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - (Серия "Национальные руководства"). - DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104. - ISBN 978-5-9704-6122-8.

Аннотация

Национальное руководство "Инфекционные болезни" содержит современную информацию об организации службы инфекционной помощи в России, методах диагностики и лечения инфекционных болезней. В книге впервые приведены рекомендации по основным клиническим синдромам, изложены свойства возбудителя, эпидемиология, профилактика, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение инфекционных и паразитарных болезней, включая новые нозоформы, ставшие актуальными в XXI в.

В третье издание внесены изменения в связи с пандемией коронавирусной инфекции, описанием новых форм боррелиоза и менингококковой инфекции, отличающихся значительными клинико-патогенетическими особенностями, а также внедрением в практику новых высокоэффективных противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С.

В подготовке настоящего издания в качестве авторов-составителей и рецензентов принимали участие ведущие специалисты. Все рекомендации прошли этап независимого рецензирования.

Предназначено инфекционистам, семейным врачам, врачам общей практики, студентам старших курсов медицинских вузов, интернам, ординаторам, аспирантам.

Содержание

Участники издания.....	3
Список сокращений.....	8
Организация службы инфекционной помощи в России.....	13
Инфекционные болезни. Заболеваемость и смертность.....	17
Вакцинопрофилактика инфекционных болезней. Календарь прививок.....	27
Последипломное образование по специальности «Инфекционные болезни».....	35
Клинические методы.....	39
Лабораторные методы.....	45
Глава 9 Фармакотерапия.....	75
Глава 10 Лихорадочно-интоксикационный синдром.....	183
Глава 11 Катарально-респираторный синдром.....	186
Глава 12 Экзантемы, энантемы, первичный аффе́кт.....	193
Глава 13 Лимфаденопатия.....	200
Глава 14 Синдром желтухи.....	209
Глава 15 Синдром поражения желудочно-кишечного тракта при инфекционных болезнях.....	216
Глава 17 Поражение почек при инфекционных болезнях.....	222
Глава 18 Поражение центральной нервной системы при инфекционных болезнях.....	224
Глава 20. Бактериальные инфекции.....	236
Глава 21. Вирусные инфекции.....	603
Глава 22. Протозоозы.....	935
Глава 23. Гельминтозы.....	986
Дополнительные иллюстрации.....	1059

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Ющук Николай Дмитриевич - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, президент ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Венгеров Юрий Яковлевич - д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, акад. РАЕН, заслуженный работник высшей школы РФ

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Венгеров Юрий Яковлевич - д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный работник высшей школы РФ

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Авдеева Марина Геннадьевна - проф., д-р мед. наук, зав. кафедрой инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Аликеева Гайний Каппасовна - канд. мед. наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Антонова Мария Владимировна - ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Архипов Георгий Сергеевич - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Института медицинского образования ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» Минобрнауки России, заслуженный работник высшей школы РФ

Ахмедов Джалалутдин Расулович - д-р мед. наук, проф., акад. РАЕН, зав. кафедрой инфекционных болезней им. акад. Г.П. Руднева ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач Республики Дагестан и РФ, заслуженный деятель науки Республики Дагестан

Балмасова Ирина Петровна - д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний НИМСИ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Белова Елена Геннадьевна - канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Бессараб Тимур Петрович - канд. мед. наук, зав. отделением профилактики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом ДЗ г. Москвы

Брико Николай Иванович - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский

государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный внештатный специалист эпидемиолог Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ

Валишин Дамир Асхатович - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Венгеров Юрий Яковлевич - д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, акад. РАЕН, заслуженный работник высшей школы РФ

Гаджикулиева Мадина Маратовна - д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Галимзянов Халил Мингалиевич - д-р мед. наук, проф., акад. РАЕН, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, ректор ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач РФ, заслуженный врач Республики Ингушетия

Дарбеева Ольга Сергеевна - канд. мед. наук, главный эксперт ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

Добронравова Ольга Валерьевна - старший лаборант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Дроздова Татьяна Георгиевна - канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач РФ

Дудина Кристина Рубеновна - д-р мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Дуйко Виктор Васильевич - д-р мед. наук, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, заслуженный врач РФ

Еремушкина Янетта Маратовна - канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Ермак Татьяна Никифоровна - д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Еровиченков Александр Анатольевич - д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова» РАН

Зайцева Ирина Александровна - д-р мед. наук, проф., профессор кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, чл.-кор. РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ

Знойко Ольга Олеговна - д-р мед. наук, доцент, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Караулов Александр Викторович - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. кафедрой клинической аллергологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ

Кареткина Галина Николаевна - канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный врач РФ

Кашуба Эдуард Алексеевич - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом детских инфекций, советник ректора ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ

Климова Елена Анатольевна - д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Кулагина Маргарита Георгиевна - канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Кускова Татьяна Константиновна - канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Левин Дмитрий Юрьевич - канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Любимцева Оксана Анатольевна - канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ляпина Елена Павловна - д-р мед. наук, доцент, проф. кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Мазус Алексей Израилевич - д-р мед. наук, руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом ДЗ г. Москвы, проф. кафедры инфектологии и вирусологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Максимов Семен Леонидович - д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Малов Игорь Владимирович - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, ректор ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Малышев Николай Александрович - д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Мигманов Тимур Эмильевич - канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Михайлова Елена Владимировна - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Нагибина Маргарита Васильевна - д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Никифоров Владимир Владимирович - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Огиенко Ольга Леонидовна - канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Огошкова Наталья Владимировна - канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Рамазанова Кристина Христофоровна - канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава Саратовской области

Розенблюм Александр Юрьевич - канд. мед. наук, старший лаборант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Сологуб Тамара Васильевна - д-р мед. наук, проф., зав. отделом экспериментально-клинических исследований ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России, заслуженный врач России

Сундуков Александр Вадимович - д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Тимченко Ольга Леонидовна - д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Токин Иван Иванович - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела экспериментально-клинических исследований ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Токмалаев Анатолий Карпович - д-р мед. наук, проф., профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, заслуженный врач РФ

Филиппов Павел Геннадьевич - д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Ханипова Людмила Вячеславовна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Цветков Валерий Владимирович - канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела экспериментально-клинических исследований ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России

Цемба Вячеслав Петрович - канд. мед. наук, заместитель директора по медицинской части ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России

Чехова Юлия Сергеевна - ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Шахгильдян Василий Иосифович - канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Шахмарданов Мурад Зияудинович - д-р мед. наук, проф., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Шерышева Юлия Владимировна - канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Шестакова Ирина Викторовна - д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России

Шульдяков Андрей Анатольевич - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Ющук Николай Дмитриевич - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, почетный президент ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

* - торговое название лекарственного средства

Р - лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

8 - лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, или срок его регистрации истек

АБП - антибактериальные препараты

АГ - аминогликозиды

АД - артериальное давление

АКДС - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АРВП - антиретровирусные препараты

АРВТ - антиретровирусная терапия

АРЛ - астраханская риккетсиозная лихорадка

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БВВЗ - болезнь, вызванная вирусом Зика

БВВЭ - болезнь, вызванная вирусом Эбола

БВРС - ближневосточный респираторный синдром

БВРС-КоВ - коронавирус ближневосточного респираторного синдрома

БГМ - бактериальные гнойные менингиты

БИН - бактериоскопический индекс

БКЯ - болезнь Крейтцфельда-Якоба

БОПВ - бивалентная оральная полиовакцина

БЦЖ (от англ. bacillus Calmette-Guerin) - вакцина Кальметта-Герена

ВААРТ - высокоактивная антиретровирусная терапия

ВДП - верхние дыхательные пути

ВГ - вирусный гепатит

ВГА - вирусный гепатит А

ВГВ - вирусный гепатит В

ВГС - вирусный гепатит С

ВГБ - вирусный гепатит D

ВГЕ - вирусный гепатит Е

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВПГ - вирус простого герпеса

ГА - гепатит А

ГВ - гепатит В

ГС - гепатит С

ГГТ - γ-глутамилтранспептидаза

ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа

ГИ - герпетическая инфекция

ГЛ - геморрагическая лихорадка

ГЛБ - гематоликворный барьер

ГЛД - геморрагическая лихорадка денге

ГЛПС - геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ГНТ - гиперчувствительность немедленного типа

ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома

ГЭБ - гематозэнцефалический барьер

ГЭК - губчатая энцефалопатия коров

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ддАТФ - дидезоксиаденозин-5'-трифосфат

ДН - дыхательная недостаточность

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖВП	- желчевыводящие пути
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИБ	- иммунный блоттинг
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ИИ	- ингибиторы интегразы
ИЛ	- интерлейкин
ИМ	- инфекционный мононуклеоз
ИП	- ингибиторы протеазы
иРНК	- информационная рибонуклеиновая кислота
ИТШ	- инфекционно-токсический шок
ИФА	- иммуноферментный анализ
ИФН	- интерферон
КГЛ	- крымская геморрагическая лихорадка
КИЗ	- кабинет инфекционных заболеваний
КРС	- катарально-респиративный синдром
КТ	- компьютерная томография
КФК	- креатининфосфокиназа
ЛАП	- лимфаденопатия
ЛД	- люмбальное давление
ЛДГ	- лактатдегидрогеназы
ЛЗН	- лихорадка Западного Нила
ЛИС	- лихорадочно-интоксикационный синдром
ЛОР (от larynx, otos, rhinos) - имеющий отношение к зеву/гортани, уху и носу	
ЛОС	- липоолигосахарид
ЛПС	- липополисахарид
ЛПУ	- лечебно-профилактическое учреждение
ЛС	- лекарственное средство
ЛУ	- лимфатические узлы
ЛФК	- лечебная физкультура

МВП	- мочевыводящие пути
МИ	- менингококковая инфекция
МКБ-10	- Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МНН	- международное непатентованное наименование
МРТ	- магнитно-резонансная томография
НАГ-вибрионы - неагглютинирующиеся вибрионы	
нвБКЯ	- новый вариант болезни Крейтцфельда-Якоба
НВИ	- норовирусная инфекция
НДП	- нижние дыхательные пути
НИОТ	- нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	- ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
огв	- острый гепатит В
ОГС	- острый гепатит С
ОГЕ	- острый гепатит Е
ОГЛ	- омская геморрагическая лихорадка
ОДН	- острая дыхательная недостаточность
ОКИ	- острые кишечные инфекции
ОНГМ	- отек-набухание головного мозга
ОПН	- острая почечная недостаточность
ОПЭ	- острая печеночная энцефалопатия
ОРВИ	- острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ	- острое респираторное заболевание
ОРИТ	- отделение реанимации и интенсивной терапии
ОТ-ПЦР	- метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией
ПБС	- противоботулиническая сыворотка
ПВП	- противовирусные препараты
ПГН	- постгерпетическая невралгия
ПДС	- противодифтерийная сыворотка
ПИ	- пневмококковые инфекции
ПЛСГ	- пятнистая лихорадка Скалистых гор
ПМЛ	- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
ПНС	- периферическая нервная система
ПРЛ	- пятнистые риккетсиозные лихорадки
ПСБ	- пенициллинсвязывающие белки
ПСПЭ	- подострый склерозирующий панэнцефалит
ПСС	- противостолбнячная сыворотка
ПСЧИ	- противостолбнячный человеческий иммуноглобулин
ПТИ	- пищевая токсикоинфекция
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
ПЭГ	- пэгилированный
РА	- реакция агглютинации
РВО	- ранний вирусологический ответ
РДС	- респираторный дистресс-синдром
РИФ	- реакция иммунофлюоресценции
РЛА	- реакция латекс-агглютинации
РМА	- реакция микроагглютинации
РНГА	- реакция непрямой гемагглютинации
РНИФ	- реакция непрямой иммунофлюоресценции
РНК	- рибонуклеиновая кислота
РПГА	- реакция пассивной гемагглютинации
рРНК	- рибосомальная рибонуклеиновая кислота
РСК	- реакция связывания комплемента
РТГА	- реакция торможения гемагглютинации
СВК	- синдром врожденной краснухи
СГА	- стрептококк группы А
СКГ	- смешанная криоглобулинемия
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СМЖ	- спинномозговая жидкость

СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
СПИД	- синдром приобретенного иммунодефицита
СТШ	- синдром токсического шока
ТГС	- тромбогеморрагический синдром
ТИН	- тубулоинтерстициальный нефрит
тОПВ	- трехвалентная оральная полиоувакцина
ТОРС	- тяжелый острый респираторный синдром
тРНК	- транспортная рибонуклеиновая кислота
УВО	- устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФНО	- фактор некроза опухоли
ХВГ	- хронический вирусный гепатит
ХГВ	- хронический гепатит В
ХГС	- хронический гепатит С
цАМФ	- циклический аденозинмонофосфат
ЦИК	- циркулирующий иммунный комплекс
ЦМВ	- цитомегаловирус

ЦМВИ - цитомегаловирусная инфекция

ЦНС - центральная нервная система

ЦС - цефалоспорин

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЭАКП - энтероадгезивная кишечная палочка

ЭБВ ИМ - инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр

ЭБВ - вирус Эпштейна-Барр

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭГКП - энтерогеморрагическая кишечная палочка

ЭИКП - энтероинвазивная кишечная палочка

ЭКГ - электрокардиография

ЭНМГ - электронейромиография

ЭПКП - энтеропатогенная кишечная палочка

ЭТКП - энтеротоксигенная кишечная палочка

ЭЭГ - электроэнцефалография

ADE (от англ. Antibody-dependend enhancement) - феномен антителозависимого усиления инфекции

ECHO (от англ. enteric cytopathogenic human orphan) - кишечные цитопатогенные вирусы-сиротки человека

FDA (от англ. Food and Drug Administration) - Американская администрация по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами

HAV (от англ. Hepatitis A Virus) - вирус гепатита А

HBV (от англ. Hepatitis B Virus) - вирус гепатита В

HCV (от англ. Hepatitis C Virus) - вирус гепатита С

HDAg - дельта-антиген

HDV (от англ. Hepatitis Delta Virus) - вирус гепатита D

HEV (от англ. Hepatitis E Virus) - вирус гепатита E

HGV (от англ. Hepatitis G Virus) - вирус гепатита G

HHV (от англ. Human Herpes Virus) - вирус герпеса человека

Ig - иммуноглобулин

MKW - менингококк W

MRSA - метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* NK (от англ. Natural Killer) - естественный киллер

TSST (от англ. Toxic Shock Syndrome Toxin) - токсин синдрома токсического шока TTV (от англ. Transfusion Transmitted Virus) - вирус, передающийся при переливании

Организация службы инфекционной помощи в России

Инфекционная служба в России представлена кабинетами инфекционных заболеваний (КИЗ), инфекционными отделениями многопрофильных больниц, городскими, областными и республиканскими инфекционными больницами, на базе некоторых из которых располагаются кафедры инфекционных болезней, институтские клиники, клинические отделы научно-исследовательских институтов.

Кроме того, в административных образованиях и на федеральном уровне имеются главные инфекционисты, как правило, из профессорско-преподавательского состава медицинских вузов. При органах управления здравоохранением территорий функционируют организационно-методические отделы (ОМО) инфекционной службы, работающие в тесном контакте с соответствующими главными специалистами.

Основополагающие распорядительные документы по инфекционной службе:

Ф Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;

Ф приказ Минздрава России от 17.09.1993 № 220 «О мерах по развитию и совершенствованию инфекционной службы в Российской Федерации»;

Ф приказ Минздрава СССР от 04.08.1983 № 916 «Об утверждении Инструкции по санитарно-противоэпидемическому режиму и охране труда персонала инфекционных больниц (отделений)» и др.

Ф приказ Минздравсоцразвития России от 31.01.2012 № 69Н «Об утверждении порядка медицинской помощи при инфекционных заболеваниях» и др.

Оказание медицинской помощи инфекционным больным и профилактика заболеваний складываются из нескольких этапов: догоспитального, госпитального и постгоспитального.

В первую очередь с инфекционными заболеваниями имеют дело участковые терапевты, семейные врачи, работники скорой и неотложной медицинской помощи. Именно от них зависит своевременная диагностика инфекционного заболевания у пациента, его обследование и лечение. В случае необходимости они проводят госпитализацию таких больных или направляют на консультацию к врачам-инфекционистам, проводят первичные противоэпидемические мероприятия. Следующий элемент догоспитального этапа - это КИЗ.

Положение о нем введено приказом Минздрава России от 17.09.1993 № 220. В КИЗ проводят:

Ф организационно-методическую работу;

Ф лечебно-диагностическую и консультативную работу;

Ф диспансерное наблюдение за лицами, переболевшими инфекционными и паразитарными болезнями, за больными хроническими формами инфекционных заболеваний и бактерионосителями;

Ф анализ работы поликлиники по обслуживанию инфекционных больных и составление отчетов кабинета.

Работа врача КИЗа осуществляется в тесной связи с участковыми врачами, другими врачами-специалистами, врачами инфекционных стационаров, специалистами Роспотребнадзора. Врач-инфекционист в поликлинике должен быть хорошим организатором. Профилактика инфекционных болезней, своевременное их обнаружение, лечение и долечивание с использованием всех возможностей - это звенья единой цепи.

Врач кабинета готовит годовой отчет с объяснительной запиской, в которой анализирует динамику инфекционной заболеваемости и летальности, качество и эффективность диагностических и лечебных мероприятий, диспансеризации и предлагает план по профилактике и лечению инфекционных болезней. Отчеты анализируют главные инфекционисты территорий и административных образований, их заслушивают и обсуждают на конференциях в поликлинике. Отчеты о различных разделах организационно-методической работы представляют по утвержденным формам (уч. ф. № 085, № 086, № 087-леч.), а по некоторым разделам - в произвольной форме. Анализ работы КИЗ представляет ценные материалы для органов здравоохранения при составлении планов комплексных мероприятий по борьбе с инфекционными болезнями.

Один из очень важных разделов работы КИЗ - организация диспансерного наблюдения, т.е. постгоспитальный этап - предупреждение рецидивов болезни и ее перехода в хроническую форму, своевременная диагностика рецидивов и хронического течения, обнаружение, лечение, изоляция бактерионосителей. Главная цель - скорейшее восстановление трудоспособности, профилактика инвалидности и распространения соответствующей инфекции. Непременное условие при диспансерном наблюдении - индивидуальный подход к каждому переболевшему с учетом клинических особенностей перенесенной им болезни, сопутствующих заболеваний, бытовых и социально-гигиенических условий.

Основными документами для лица, находящегося на диспансерном наблюдении, являются амбулаторная карта больного (уч. ф. № 025) и контрольная карта диспансерного учета (уч. ф. № 030-а), в которых врач регистрирует посещения больного и назначения. Снятие переболевшего с диспансерного учета проводит комиссия в составе врача КИЗ, эпидемиолога, участкового врача и заместителя главного врача поликлиники по лечебной работе. К выздоровевшим относят лица с удовлетворительными субъективными и объективными данными при нормальных лабораторных показателях.

Диспансерному наблюдению подлежат больные и переболевшие кишечными инфекциями, вирусными гепатитами, паразитарными и другими инфекционными болезнями.

В отличие от других медицинских специальностей госпитализацию в инфекционные стационары осуществляют не только по клиническим, но и эпидемиологическим показаниям согласно подпункту 1.3 статьи 33 Федерального закона от 30.03.1999 № 52 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». Важны следующие его положения.

• «Больные инфекционными заболеваниями, лица с подозрением на такие заболевания и контактировавшие с больными инфекционными заболеваниями лица, а также лица, являющиеся носителями возбудителей инфекционных болезней, подлежат лабораторному обследованию и медицинскому наблюдению или лечению и, в случае если они представляют опасность для окружающих, обязательной госпитализации или изоляции в порядке, установленном законодательством Российской Федерации». • «Все случаи инфекционных заболеваний и массовых неинфекционных заболеваний (отравлений) подлежат регистрации организациями здравоохранения по месту выявления таких заболеваний (отравлений), государственному учету и ведению отчетности по ним органами, осуществляющими государственный санитарно-эпидемиологический надзор». Согласно существующим нормативам, предусмотрено 1,4 койки для инфекционных больных на 1000 населения. Однако необходимо отметить, что число функционирующих коек формируется в силу объективных обстоятельств, а не в результате расчетов или административного решения. К этому следует добавить, что «средняя занятость койки» инфекционных больниц далеко не равномерная взвешенная «средняя», так

как, помимо периодических колебаний, существуют резко выраженные сезонные подъемы заболеваемости определенными инфекционными болезнями, что делает необходимым ежегодное и нередко неоднократное перепрофилирование некоторых отделений в инфекционных больницах, а также вынуждает перепрофилировать под инфекционные отдельные соматические стационары. При сокращении числа коек в инфекционных больницах необходимость перепрофилирования соматических стационаров возникает значительно чаще, а их обслуживание врачами, не имеющими сертификата инфекциониста, приводит к снижению качества медицинской помощи и нарушениям санитарно-эпидемического режима. Хорошо известно, что любое перепрофилирование организационно сложно, трудоемко, обходится дорого и отрицательно сказывается на качестве медицинской помощи больным.

Общеизвестно, что инфекционная заболеваемость до сих пор остается не только актуальной, но и при многих инфекциях непрогнозируемой («неконтролируемой»), поскольку, помимо волнообразности, связанной с периодами ухудшения эпидемической обстановки, возможен завоз «экзотических» и особо опасных инфекций. Кроме того, мы не избавлены от риска возникновения последствий техногенных катастроф, террористических актов с применением патогенных биологических агентов, которые могут повлечь колоссальный взрыв инфекционной заболеваемости с высоким процентом летальности и инвалидизации.

Инфекционные стационары и инфекционные отделения соматических больниц служат клиническими базами кафедр, клинических отделов научно-исследовательских институтов, что положительно влияет на все стороны их совместной работы и имеет множество преимуществ: участие высококвалифицированных кадров, возможность использовать дополнительное диагностическое и лабораторное оборудование, расходные материалы, разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения.

Кафедры и клинические отделы научно-исследовательских институтов медицинского профиля служат базами дополнительной постдипломной подготовки врачей-инфекционистов.

Практически во всех административных образованиях, территориях и на федеральном уровне существуют институты главных специалистов по инфекционным болезням, которые, наряду с ОМО, совместно проводят работу по координации деятельности инфекционной службы.

ОМО осуществляют свою деятельность, направленную на совершенствование профилактических мер, улучшение лечебно-диагностического процесса и контроль его качества. Главные специалисты совместно с ОМО:

Ф анализируют и обобщают итоги деятельности всех звеньев службы, вносят предложения по совершенствованию организации и повышению ее эффективности; Ф обеспечивают выполнение заданий органов управлений по подготовке материалов для организационно-распорядительных документов, составлению методических рекомендаций, пособий для врачей, аналитического материала (справок, таблиц, графиков и др.);

Ф анализируют годовые статистические отчеты поликлиник, аналитические справки инфекционистов;

Ф составляют конъюнктурные обзоры о состоянии стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи;

Ф разрабатывают предложения по устранению недостатков, повышению качества оказания медицинской помощи и улучшению культуры содержания больниц и КИЗ поликлиник;

Ф принимают участие в организации и проведении совещаний, семинаров и научно-практических конференций;

Ф оценивают состояние готовности инфекционных стационаров и КИЗ поликлиник к проведению мероприятий на случай работы в чрезвычайных ситуациях.

В целях координации согласованных действий исполнительной власти на уровнях от федерального до местного самоуправления, а также на уровне предприятий, учреждений и организаций, независимо от их ведомственной принадлежности и организационно-правовой формы, для оперативной разработки мер и проведения работ по предупреждению, локализации и ликвидации массовых заболеваний и отравлений населения и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия созданы и функционируют санитарно-противоэпидемические комиссии Правительства РФ, а также субъектов Федерации, районные и городские санитарно-противоэпидемические комиссии, которые возглавляют руководители соответствующего органа исполнительной власти.

Для осуществления своих функций санитарно-противоэпидемические комиссии активно привлекают инфекционные службы соответствующего уровня, особенно для проведения комплексных мероприятий, обеспечивающих локализацию и ликвидацию очагов массовых заболеваний, очагов особо опасных инфекционных болезней человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бронштейн А.М. Тропические болезни и медицина болезней путешественников. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 528 с.
2. Избранные лекции по общественному здоровью и здравоохранению: учебное пособие. - М.: ОАО «Медицина», 2010. - 464 с.
3. Леонтьев О.В., Назарова В.В. Комментарии и справочные материалы к Федеральному закону «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации». - СПб.: СпецЛит, 2015. - 207 с.
4. Общественное здоровье и здравоохранение: национальное руководство / под. ред. В.И. Стародубова, О.П. Щепина и др. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 624 с. (серия «Национальное руководство»).
5. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. - 3-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 1008 с.
6. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России. Что делать? - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 704 с.
7. Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». - М.: Омега-Л, 2015. - 32 с. (Законы Российской Федерации).
8. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» М.: Рипол классик; Омега-Л, 2015. - 80 с. (Законы Российской Федерации).
9. Финогеев Ю.П., Винакмен Ю.А., Захарченко С.М., Павлович В.А. Инфекционные болезни. Справочник врача поликлиники. СПб.: Дия Паблишинг, 2011. - 256 с.

Инфекционные болезни. Заболеваемость и смертность

К началу XXI в. человечество столкнулось с ежегодным появлением одной-двух «новых» инфекционных болезней, увеличением ареала распространения ряда инфекций, увеличением доли неконтролируемых инфекций, особенно вирусной этиологии, против которых отсутствуют эффективные ЛС, распространением резистентных к ЛС микроорганизмов, прямой этиологической или триггерной ролью микроорганизмов в развитии соматической патологии человека. Поэтому на современном этапе приоритетными направлениями государственной политики являются биологическая безопасность и борьба с инфекционными болезнями, что отражено в «Основах государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности РФ на период до 2025 г. и дальнейшую перспективу» (утв. Президентом РФ 01.11.2013 № Пр-2573).

В рамках Указа Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. «О мерах по реализации демографической политики Российской Федерации» в конце 2015 г. достигнуты запланированные показатели по охвату профилактическими прививками, снижению заболеваемости некоторыми вакциноуправляемыми инфекциями, отсутствию случаев заболеваний полиомиелитом, вызванным диким полиовирусом, единичным случаям заболевания дифтерией.

За последние 10 лет в РФ принимались меры по совершенствованию эпидемиологического надзора и повышению качества лабораторной диагностики инфекционных болезней, существенно расширился перечень регистрируемых в рамках федерального государственного статистического наблюдения нозозформ. В 2015 г. в РФ зарегистрировано около 33 млн случаев инфекционных и паразитарных заболеваний, что на 4,1% выше показателя 2014 г., а ориентировочный экономический ущерб для страны, нанесенный только 35 наиболее актуальными инфекционными болезнями, превысил 549 млрд руб.

По рейтингу экономического ущерба в течение последних 10 лет первое место сохранили острые респираторные инфекции. На прежнем уровне сохранилась заболеваемость острым и хроническим гепатитом С (ХГС), иерсиниозом, псевдотуберкулезом, лептоспирозом. В период 2005-2015 гг. наблюдался рост экономической значимости острых кишечных инфекций (ОКИ) как установленной, так и неустановленной этиологии, сальмонеллезом, инфекционного мононуклеоза (ИМ), скарлатины, вирусных геморрагических лихорадок, клещевого боррелиоза, кори, коклюша.

В январе-декабре 2015 г. по сравнению с аналогичным периодом прошлого года отмечено снижение заболеваемости 44 инфекционными и 15 паразитарными болезнями. Наиболее существенное снижение заболеваемости отмечено по инфекциям, управляемым иммунопрофилактикой: краснухой - в 2,5 раза, эпидемическим паротитом - на 27,8%, корью - в 5,6 раза, а также энтеровирусными инфекциями - на 14,6%, гепатитом А - на 38,8%, острым гепатитом В (ОГВ) - на 15,2%, ветряной оспой - на 12,7%, бактериальной дизентерией - на 9,9%, сальмонеллезными инфекциями - на 13,2%, лептоспирозом - в 2 раза, псевдотуберкулезом - на 17,4%, туляремией - на 28,6%, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) - на 19,3%.

Наряду с этим отмечался рост заболеваемости кампилобактериозом - на 30,3%, ротавирусной - на 14% и норовирусной - на 26,4% инфекциями, коклюшем - на 36,8%, лихорадкой Западного Нила (ЛЗН) - на 50,0%, крымской геморрагической лихорадкой (КГЛ) - на 66,7%, лихорадкой денге - на 28,6%, инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), - на 9,8%, гриппом - в 3,8 раза, острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) - на 5,1%.

На протяжении многих лет в структуре инфекционной заболеваемости доминируют ОРВИ, которыми ежегодно переболевают около 20% населения страны, причем заболеваемость детей в 4-5,7 раза выше показателя общей заболеваемости. Значительное увеличение охвата населения профилактическими прививками против гриппа положительно отразилось на уровне заболеваемости гриппом населения РФ: увеличение охвата иммунизацией с 4,9 млн в 1996 г. до 44,92 млн в преддверии эпидсезона гриппа 2015-2016 гг., заболеваемость гриппом снизилась в 152 раза (с 5173,8 на 100 тыс. в 1997 г., до 34,01 в 2015 г.). По-прежнему максимальная заболеваемость регистрируется в возрастной группе детей 3-6 лет.

Случаи смерти от гриппа регистрируются ежегодно. Согласно оперативным данным, поступившим в Роспотребнадзор на 11.04.2016 г. из 67 субъектов Российской Федерации, в эпидсезон гриппа 2015-2016 гг. умерли от гриппа 658 больных (97% из них старше 20 лет). Факторами риска смертельных исходов гриппа остаются наличие хронической патологии, нарушения обмена веществ, беременность, детский возраст. К летальным исходам приводит несвоевременное обращение за медицинской помощью.

Сохраняется риск завоза и распространения на территории Российской Федерации вирусов животного происхождения, в частности высокопатогенного вируса гриппа птиц - A(H5N1), A(H5N6), A(H5N8), A(H6N1), A(H7N9), A(H9N2), A(H10N8). В 2015 г. вирус A(H5N1) продолжал выделяться от дикой птицы в Астраханской, Новосибирской областях и в Республике Тыва.

В сентябре 2015 г. в ходе 70-й сессии Генеральной ассамблеи ООН приняты новые Цели устойчивого развития до 2030 г., в числе которых определена цель «Обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте». Одним из показателей достижения этой цели является остановка к 2030 г. эпидемии ВИЧ-инфекции. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации продолжает ухудшаться. С 2011 г. регистрируется рост новых выявленных случаев инфицирования. По состоянию на 31 декабря 2015 г. общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции (по данным персонифицированного учета) достигло 1 008 675, умерли по разным причинам 212 579 больных ВИЧ-инфекцией. В 2015 г. зарегистрировано 95 475 новых случаев ВИЧ-инфекции (исключая выявленных анонимно и иностранных граждан), что почти на 10% больше, чем в 2014 г. Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в 2015 г. вырос до 543,3 на 100 тыс. населения, показатель заболеваемости - до 65,2 на 100 тыс. населения. В 26 субъектах Российской Федерации, где проживает 41,5% населения страны, пораженность составила более 0,5%. Основными особенностями эпидемии ВИЧ-инфекции в РФ являются: активное распространение заболевания на ранее благополучные по ВИЧ-инфекции территории, среди трудоспособного населения в возрасте 30-40 лет и лиц, отбывающих наказание в учреждениях пенитенциарной системы, рост доли ВИЧ-инфицированных старшего возраста в общей структуре заболеваемости и низкий охват антиретровирус-ной терапией (АРВТ). Ежегодно регистрируются новые случаи ВИЧ-инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (в медицинских организациях при использовании нестерильного медицинского инструментария, переливании крови и др.).

По прогнозу главного государственного санитарного врача (2016), при сохранении нынешних темпов распространения ВИЧ-инфекции в РФ и отсутствии адекватных системных мероприятий по предупреждению ее распространения ситуация с ВИЧ-инфекцией будет неблагоприятной: ежегодный прирост новых случаев составит не менее 10%, число зарегистрированных ВИЧ-инфицированных лиц к 2018 г. может достичь 1,3-1,4 млн человек.

На долю ветряной оспы в течение последнего десятилетия приходится 20-25% всех зарегистрированных случаев инфекционных болезней (без гриппа и ОРВИ). Заболеваемость сохраняется на высоком уровне, что позволяет сохранять ветряной оспе на протяжении многих лет 4-5-е место по величине экономического ущерба от инфекционной патологии. Ветряная оспа традиционно поражает детское население (не менее 90% среди заболевших в целом), чаще в возрасте 3-6 лет. С 2014 г. в календарь прививок по эпидемическим показаниям РФ включена вакцинация против ветряной оспы детей и взрослых из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу, ранее не привитых и не болевших ветряной оспой, что в перспективе позволит изменить тенденцию динамики заболеваемости. Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной заболеваемости и экономической значимости инфекционных болезней. За последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению числа регистрируемых случаев ОКИ, однако, несмотря на повышение качества диагностики, более 60% диагностированных случаев приходится на долю ОКИ неустановленной этиологии. Среди случаев ОКИ установленной этиологии 60% приходится на вирусные ОКИ, из них более 80% - на ротавирусную инфекцию. С 2010 г. показатель заболеваемости ротавирусной инфекцией стабилизировался на высоком уровне (в среднем на 100 тыс. населения). Наиболее высокая заболеваемость наблюдается в возрасте до года и в возрасте 1-2 лет. Введенная в 2014 г. в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям вакцинация против ротавирусной инфекции не оказывает существенного влияния на интенсивность эпидемического процесса ротавирусной инфекции из-за низкого охвата иммунизацией.

В последние годы имеет тенденцию к широкому распространению норовирус-ная инфекция (НВИ). В РФ НВИ преимущественно поражает детей до 14 лет (76% от общего числа заболевших). Опасение вызывает появление на территории РФ в зимний сезон 2014-2015 гг. нового субтипа вируса ([GII.17-GII.p17](#)), вызвавшего вспышки на юго-востоке Китая. Его распространение в странах Азии с вытеснением доминирующего субтипа GII.4 генотип Sydney_2012, по-видимому, связано с высоким эпидемическим потенциалом, что, возможно, позволит ему приобрести статус нового пандемического субтипа.

Заболеваемость дизентерией в РФ с 2006 г. снизилась в 3,8 раза. Сохраняется неравномерное распределение заболеваемости по субъектам РФ, что в значительной степени зависит от социально-экономических условий жизни населения, обращаемости граждан и качества диагностики. Превалирует дизентерия Флекснера (54%). Чаще в эпидемический процесс вовлекаются дети до 17 лет. Заболеваемость сальмонеллезом сохраняется на уровне 25-36 на 100 тыс. населения. В этиологической структуре доля сальмонеллы группы D (*S. enteritidis*) в последние десятилетия составляет около 80%. В последние годы появились данные о возрастающей роли сальмонелл группы C (*S. infantis*), что свидетельствует о формировании новых резервуаров сальмонеллы в природе и требует дальнейших исследований для определения возможных источников инфекции, не столь значимых в предыдущие годы.

На протяжении последних 30 лет в мире число заболевших холерой ежегодно составляет 200-300 тыс., за исключением периодов подъемов заболеваемости в 1991-1994 гг. и в 2011 г., когда число заболевших приблизилось к 600 тыс. человек. Летальность снизилась с 3,95% в 2003 г. до 0,8% в 2015 г. Несмотря на достаточно низкие показатели заболеваемости в 2012-2015 гг., в конце 2015 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) констатировала, что прогноз по холере в мире «остаётся неблагоприятным на основании сложной эпидемиологической обстановки в странах Карибского бассейна в Америке, в ряде стран Азиатского и Африканского

континентов, обусловленной наличием социальных и природных факторов риска, приведших к формированию эндемичных очагов, эпидемиям и вспышкам с высокими показателями летальности, распространению холеры, вызванной *V. cholerae* O1 El Tor, в том числе с измененным геномом вариантами штаммов». Наиболее неблагополучными по холере в настоящее время являются Республика Гаити, Бангладеш, Камерун, Ирак, Малави, Непал, Южный Судан, Танзания, Кения.

С 2005 по 2015 гг. в 32 субъектах Российской Федерации из объектов окружающей среды выделены 728 штаммов нетоксигенных *V. cholerae* O1, что указывает на реальные риски контаминации *V. cholerae* серогрупп O1/O139 водных объектов. В Крыму сохраняется опасность возникновения холеры. За период 1991-2013 гг. в Крыму из материала от людей было выделено 783 штамма возбудителя холеры. В 2013 г. в 6,3% проб морской воды были обнаружены холе-роподобные вибрионы. С 2006 г. показатель заболеваемости энтеровирусной инфекцией сохраняется на уровне 3-7 на 100 тыс. населения, за исключением резкого подъема заболеваемости в 2013 г. (11,26 на 100 тыс. населения). Проведенные молекулярно-генетические исследования свидетельствуют, что энтеровирусы, определяющие сезонные подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией, являются как эпидемическими вариантами неполиоэнтеровирусов, заносимых на конкретную территорию в результате миграции населения внутри страны, так и завезенными в результате интенсивной трансграничной миграции населения преимущественно из стран Азиатско-Тихоокеанского региона. Не исключается возможность формирования и периодической активизации «местных» штаммов. Так, по результатам GenBank, выделенные в г. Хабаровске штаммы серотипа Коксаки А6 наиболее близки (идентичность составила 99%) к выявленным в Китае (2013) и в Великобритании (2014); серотип ЕСНО30 на 99% идентичен штаммам, выделенным в Нижнем Новгороде и Тамбове в 2013 г.; серотип Коксаки А24 на 84% аналогичен штаммам, выделенным в Китае в 2000 г.

В 2014 г. завершился очередной этап реализации программы «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной инфекции» (2012-2014), выявивший ряд проблем в осуществлении эпиднадзора за энтеровирусной инфекцией. Учитывая эпидемиологическую и экономическую значимость энтеровирусной инфекции, в 2015 г. разработана и утверждена новая программа «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции на 2015-2017 гг.», направленная на совершенствование эпидемиологического надзора и комплекса профилактических мероприятий в отношении энтеровирусной инфекции.

На протяжении многих лет европейский регион, и в его составе РФ, продолжает сохранять статус территории, свободной от полиомиелита. При этом проблема полиомиелита в РФ остается актуальной и связана с имеющимися рисками завоза и распространения дикого полиовируса из эндемичных стран (Пакистан, Афганистан); появления вакцино-родственных вирусов полиомиелита, особенно на этапе перехода с трехвалентной оральной полиовакцины (тОПВ) на бивалентную оральную полиовакцину (бОПВ, против 1-го и 3-го типов полиовируса), завоза вакцино-родственных вирусов полиомиелита 1-го типа с территории Украины и возникновения случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита.

Основным мероприятием по профилактике полиомиелита по-прежнему остается вакцинация, однако в некоторых регионах РФ показатель своевременности вакцинации (не менее 95%) не достигнут, что связано чаще всего с необоснованным отказом от вакцинации. Так, в 2015 г. в РФ было организовано проведение двухтуровой дополнительной иммунизации против полиомиелита детей в возрасте до 5 лет и 6-7 лет, посещающих детские дошкольные учреждения. В целом было выявлено 178 273 ребенка старше 6 мес, не привитых против полиомиелита до начала кампании иммунизации, у 56,4% из них медицинские отводы (отказы) от

прививок против полиомиелита были сняты в связи с отсутствием противопоказаний. Однако 31,1% так и не получили прививку в связи с отказом, не связанным с медицинскими противопоказаниями.

Учитывая сохраняющиеся эпидемиологические риски, в 2015 г. утвержден обновленный «Национальный план действий по поддержанию свободного от полиомиелита статуса Российской Федерации на 2016-2018 гг.», где определены основные цели и задачи, а также комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на их достижение. В рамках Глобальной инициативы по искоренению полиомиелита одними из главных задач 2016 г. являются переход с ТОПВ на БОПВ (против 1-го и 3-го типов полиовируса) и реализация стратегии ВОЗ по обеспечению безопасного хранения (контейн-мента) диких и вакцинных вирусов полиомиелита. В связи с этим разработаны и утверждены Национальный план мероприятий по переходу с ТОПВ на БОПВ (утвержден 25.10.2015/10.11.2015 Роспотребнадзором/Минздравом России) и Национальный план по обеспечению безопасного хранения (контейнмента) диких и вакцинных вирусов полиомиелита, в том числе 2-го типа (утвержден 02.11.2015 г. Роспотребнадзором).

Социальная и экономическая значимость проблемы вирусных гепатитов (ВГ) в РФ определяется высокой заболеваемостью, преимущественно хроническими формами. Благодаря широкому комплексу профилактических и противоэпидемических мероприятий в РФ достигнуто значительное снижение заболеваемости острыми гепатитами В (ОГВ), С и А: к 2015 г. показатель заболеваемости ОГО снизился в 39 раз по сравнению с 1999 г.; острым гепатитом С (ОГС) - в 15,1 раза по сравнению с уровнем 2000 г., гепатитом А (ГА) - в 18 раз по сравнению с 2001 г.

Проведение ежегодной плановой иммунизации населения и дополнительной иммунизации в рамках Национального приоритетного проекта в сфере здравоохранения является основной причиной снижения заболеваемости ОГО.

Своевременно трехкратную вакцинацию по достижении 12 мес получили 97% детей. Подавляющее большинство среди заболевших ОГВ составляют пациенты в возрасте старше 17 лет, что свидетельствует о недостаточном охвате вакцинацией, особенно лиц в возрасте 36-59 лет (не превышает 75%).

На долю ОГС в структуре острых ВГ в 2015 г. пришлось около 20%, дети до 17 лет от общего числа заболевших составили 3,5%.

К началу 2016 г. заболеваемость ГА вплотную приблизилась к минимальной за все годы регистрации в 2011 г. (4,3 на 100 тыс. населения). В целом по стране сохраняет значимость вспышечная заболеваемость ГА, а заболеваемость детей до 17 лет превышает в 2 раза показатель заболеваемости населения в целом.

Распространению ГА по-прежнему способствуют недостатки в обеспечении населения доброкачественной питьевой водой и нарушения санитарно-противоэпидемического режима в детских образовательных и оздоровительных учреждениях. Улучшению эпидемиологической ситуации может способствовать иммунизация против вирусного гепатита А (ВГА), которая осуществляется в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Однако низкий охват иммунизацией (около 0,5 млн в год) не позволяет повлиять на эпидемический процесс.

По оценкам ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется не менее 20 млн случаев инфицирования вирусом гепатита Е (HEV), более 3 млн случаев заболевания острым гепатитом Е (ОГЕ) и 56 600 случаев летальных исходов. Согласно оценкам ВОЗ, HEV инфицировано около 1/3 населения Земли. Чрезвычайно актуален ОГЕ в странах Восточной и Южной Азии. В часто посещаемом российскими туристами Египте половина населения в возрасте старше пяти лет имеют в крови антитела к HEV.

Спорадические случаи регистрируются во всем мире. В РФ, несмотря на имеющийся лабораторный потенциал, на национальном уровне надзор за Оге не проводится. Случаи заболевания Оге регистрируются в 23 субъектах Российской Федерации с неравномерным распределением по федеральным округам и субъектам, при этом 77% всех случаев выявляются в Центральном федеральном округе. Проблема гепатита Е в РФ требует внимания и дальнейшего исследования.

По данным официальной статистики, в мире в 2014 г. насчитывалось 390410 млн человек с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), из которых 150-170 млн больны ХГС. Ежегодно регистрируется около 1,4 млн случаев смерти от последствий ХВГ, из них более половины - от ХГС. В европейском регионе ВОЗ зарегистрировано 28,3 млн больных ХВГ, из них 15 млн - ХГС. Ежегодно регистрируется не менее 36 тыс. и 86 тыс. случаев смерти от хронического гепатита В (ХГВ) и ХГС соответственно. В мае 2016 г. на сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения 194 страны приняли первую в истории Глобальную стратегию общественного здравоохранения по вирусным гепатитам на 2016-2021 гг., в которой поставлена цель ликвидации гепатита как угрозы здоровью населения к 2030 г.: 6-10 млн инфицированных ВГ сократить до менее 1 млн и 1,4 млн смертей - до менее чем 500 тыс. Эксперты считают, что достичь этих целей удастся путем увеличения охвата лечением 80% пациентов к 2030 г. ВОЗ разработаны рекомендации (Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021) для государств - членов ВОЗ по реализации национальных стратегий профилактики, диагностики и лечения ВГ.

В РФ при выраженном снижении заболеваемости ОГВ и ОГС сохраняется высокий уровень заболеваемости впервые выявленными ХВГ (ежегодно не менее 72 тыс. случаев). В их этиологической структуре доля ХГС достигает трех четвертей. Показатель заболеваемости ХГС превышает заболеваемость ХГВ в 3,5 раза. В целом по РФ заболеваемость ХГС выросла по сравнению с 2005 г. почти на 20%, заболеваемость ХВГ остается стабильной. На сегодняшний день в РФ нет национальной стратегии профилактики, диагностики и лечения ВГ.

Корь сохраняет свой эпидемический потенциал и остается одной из основных причин смерти детей в возрасте до 5 лет в мире, несмотря на наличие безопасной и эффективной вакцины. По оценкам, в 1980 г., до широкого распространения вакцинации, произошло 2,6 млн случаев смерти от кори. Ускоренные мероприятия по иммунизации оказали значительное воздействие на снижение смертности от кори. В 2000-2014 гг. вакцинация от кори предотвратила, по оценкам, 17,1 млн случаев смерти, а глобальная смертность от кори снизилась на 79% - с 546 800 случаев смерти в 2000 г. до 114 900 случаев в 2014 г. В РФ среди заболевших корью в последние 10 лет более 70% составляют непривитые или лица с неизвестным вакцинальным анамнезом. В последние годы увеличилась доля завозных случаев кори (около 9%), чаще из стран ближнего зарубежья (Украины, Казахстана, Киргизии, Монголии, Узбекистана, Грузии, Армении и др.) без вторичного распространения, что свидетельствует о высоком популяционном иммунитете россиян. В 2015 г.

большинство циркулирующих штаммов вируса кори в РФ относились к генетической линии D8 (MVs/Chui.KGZ/53.14), ранее не циркулировавшей и впервые выделенный в 2014-2015 гг. во время вспышки кори в Республике Кыргызстан. Регистрируются завезенные штаммы восьми генетических линий вируса генотипов D8, H1 и B3. Ранее циркулировавшая на территории РФ эндемичная линия вируса генотипа D8 MVs/Republic of Komi.RUS/35.13 («D8 Республика Коми») в 2015 г. была прервана. В 2010 г. Всемирная ассамблея здравоохранения установила промежуточные цели в направлении будущей ликвидации кори, которых необходимо было достичь в 2015 г. Однако в ноябре 2015 г. стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации констатировала, что «...глобальные промежуточные цели и цель элиминации кори, поставленные на 2015 г., не будут своевременно достигнуты».

В 2015 г. завершена реализация трехлетней Программы «Профилактика кори и краснухи в период верификации элиминации инфекций в Российской Федерации» (2013-2015 гг.). В конце декабря 2015 г. Минздравом России и Роспотребнадзором утверждена «Программа элиминация кори и краснухи в РФ (2016-2020 гг.)» и план по ее реализации. Благодаря проводимым в течение последних 10 лет в стране системным мероприятиям по иммунизации населения против краснухи, включая дополнительные и «подчищающие» прививочные кампании, кампании по иммунизации групп риска, заболеваемость краснухой в 2015 г. достигла наименьшего уровня за всю историю наблюдений. Однако до сих пор регистрируются единичные случаи синдрома врожденной краснухи (СВК). С 2010 г. в РФ не выделяются штаммы ранее эндемичного генотипа вируса краснухи 1Н, а заболевание вызывается импортированием преимущественно штаммов вируса генотипа 2В африканского и азиатского происхождения. Отсутствие местной циркуляции вируса краснухи, динамика заболеваемости и выделяемые генотипы вируса позволяют предположить прерывание циркуляции эндемичного штамма вируса краснухи на территории РФ.

На протяжении нескольких десятилетий иммунизация младенцев во всем мире предотвращала у них тяжелые формы коклюша. По оценкам ВОЗ, в 2008 г. благодаря глобальной иммунизации против коклюша предотвращено около 687 тыс. смертей. В РФ с 2006 г. наблюдалось несколько циклических подъемов заболеваемости коклюшем: в 2006-2007 гг., 2012 г. и 2015 г., с вовлечением в эпидемический процесс преимущественно детей до 1 года. Случаи с летальным исходом единичные. По прогнозам Роспотребнадзора (2016), при стабильно высоком уровне охвата своевременными прививками против коклюша детей первых лет жизни с учетом многолетней цикличности эпидемического процесса заболеваемость коклюшем в ближайшие годы сохранится на уровне 3-5 на 100 тыс. населения.

В последнее десятилетие в Российской Федерации показатель заболеваемости менингококковой инфекцией снизился в 3 раза: с 2,1 до 0,67 на 100 тыс. населения, что указывает на продолжение межэпидемического периода, начавшегося более 25 лет назад. В структуре менингококковой инфекции ежегодно на генерализованные формы приходится более 80%. Среди всех детей, заболевших генерализованными формами инфекции, более 60% приходится на детей первых двух лет жизни. Сохраняются высокие показатели летальности. В последние 3 года все большее распространение получают случаи менингококковой инфекции, вызванные менингококком W-135, которые характеризуются более тяжелым течением и большей летальностью. Более 60% всех летальных случаев приходится на молниеносную форму болезни. Вакцинация против менингококковой инфекции в РФ проводится в основном в экстренном порядке контактными лицам в очагах менингококковой инфекции.

На территории РФ остается напряженной ситуация по природно-очаговым, зоонозным и зооантропонозным инфекциям - туляремии, ГЛПС, лептоспирозу, иксодовым клещевым боррелиозам, клещевому вирусному энцефалиту, моноцитарному эрлихиозу человека, гранулоцитарному анаплазмозу человека и др.

В структуре заболеваемости более половины занимают инфекции, передающиеся клещами: клещевой энцефалит, иксодовые клещевые боррелиозы, моноцитарный эрлихиоз человека, гранулоцитарный анаплазмоз человека, астраханская пятнистая лихорадка, лихорадка Ку.

Из-за высокого уровня инвалидизации, летальных исходов и развития микс-форм особое внимание специалистов привлекает клещевой энцефалит. По данным Роспотребнадзора (2016), в настоящее время более половины субъектов Российской Федерации являются эндемичными по клещевому энцефалиту. Наблюдавшаяся с 2011 г. тенденция к снижению показателя заболеваемости (с 2,47 до 1,36 на 100 тыс.

населения в 2014 г.) сменилась подъемом (1,56) в связи с крайне низким охватом вакцинацией населения, в эндемических регионах - 1% от подлежащих вакцинации. В связи с постоянным расширением нозоареала клещевого энцефалита и формированием антропоургических очагов в пригородах и на территории городов необходимы системная работа по информированию населения и проведение специфической иммунопрофилактики в широких масштабах. Вторыми по частоте регистрации случаев заболевания (41% от всей заболеваемости) являются вирусные лихорадки, передающиеся членистоногими, - ГЛПС, ЛЗН, КГЛ.

Заболеваемость с ГЛПС на протяжении последних 10 лет практически не меняется, колеблется от 3,02 до 7,81 на 100 тыс. населения, случаи регистрируются в 52 субъектах Российской Федерации.

Среди других зоонозов ежегодно диагностируются псевдотуберкулез, бруцеллез, лептоспироз, туляремия, листериоз, орнитоз, бешенство, сибирская язва. Как подтверждение прогноза Роспотребнадзора (2016), что «сокращение сроков и объемов зоолого-эпизоотологических обследований территорий, уменьшение количества лабораторных исследований зоолого-энтомологического материала на инфицированность возбудителями природно-очаговых инфекций негативно отразится на качестве эпизоотологического мониторинга и может привести к ошибкам при принятии управленческих решений и осложнению эпизоотолого-эпидемиологической ситуации», в июле-сентябре 2016 г. в Ямале наблюдалась крупная вспышка сибирской язвы, в которой зарегистрированы 36 больных кожной и генерализованной формой болезни с летальным исходом.

По инициативе Центра борьбы с болезнями и профилактики болезней (CDC, г. Атланта, США) и благотворительной организации «Альянс» по борьбе с бешенством (ARC) 28 сентября ежегодно проводится Всемирный день борьбы с бешенством. Постэкспозиционную вакцинацию от бешенства, регистрируемого в более чем 150 странах и территориях, ежегодно получают более 15 млн человек, что свидетельствует о важности проблемы. До 40% укушенных предположительно бешеным животным приходится на детей. На большинстве территорий РФ существующие природные очаги бешенства периодически активизируются, растет число случаев заболевания среди диких плотоядных животных, в эпизоотическом процессе участвуют домашние (собаки, кошки) и сельскохозяйственные животные. По отчетам за I квартал 2016 г. (без данных из Дальневосточного федерального округа) в РФ заболели бешенством 718 животных.

По данным ВОЗ, с 1989 по 2004 гг. зарегистрировано около 40 тыс. случаев заболевания человека чумой в 24 странах; летальность составила около 7%. В ряде стран Азии (Казахстан, Китай, Монголия и Вьетнам), Африки (Конго, Танзания и Мадагаскар), Западном полушарии (США, Перу) случаи заражения людей регистрируются практически ежегодно. С 1990-х гг. большая часть случаев заболевания человека чумой имела место в Африке. В районе Итури Демократической Республики Конго ежегодно регистрировалось около 1000 случаев чумы среди людей; летальность в среднем составила 20% (при легочной форме - 43%). Летом 2009 г. в Китае, в Хайнань-Тибетском АО, г. Цзыкэтань, зарегистрирована вспышка легочной чумы. В 2013-2015 гг. в мире зарегистрировано 782 случая чумы, летальность 16,7%.

На территории 11 природных очагов (253 тыс. кв. км) РФ ежегодно риску заражения подвержены свыше 20 тыс. человек. Наиболее активные природные очаги имеются на территориях Астраханской области, Кабардино-Балкарской и Карачаево-Черкесской республик, республик Алтай, Дагестан, Калмыкия, Тыва. Согласно долгосрочному прогнозу, на территории РФ значительный подъем эпизоотической активности природных очагов чумы в регионе Северного и СевероЗападного Прикаспия прогнозируется на 2017-2019 гг. По мнению главного государственного

санитарного врача РФ (2015), в период до 2020 г. ожидается сохранение высокой активности горных и высокогорных природных очагов чумы (Алтайский, Тувинский, Восточно-Кавказский высокогорный). В 2014-2015 гг. зарегистрировано 2 случая заболевания человека бубонной чумой в Республике Алтай, где заболевание не регистрировалось с 1961 г.

В 2012-2015 гг. зарегистрировано более 800 случаев завозных инфекций. Большая часть из них приходится на малярию и лихорадку денге.

В 2015 году риску малярии подвергались около 3,2 млрд человек (Африка, Азия, Латинская Америка, в меньшей степени Ближний Восток). В 2015 г. передача малярии продолжалась в 97 странах и территориях. В 2000-2015 гг. смертность от малярии среди детей в возрасте до пяти лет во всем мире снизилась на 65% (5,9 млн спасенных жизней). Особую тревогу вызывает появление плазмодиев, устойчивых к артемизинин-комбинированной терапии в 5 странах субрегиона Большого Меконга (Камбодже, Лаосе, Мьянме, Таиланде, Вьетнаме). Сертифицированы Генеральным директором ВОЗ как страны, ликвидировавшие малярию: ОАЭ (2007 г.), Марокко (2010 г.), Туркменистан (2010 г.) и Армения (2011 г.). В 2014 г. 16 стран сообщили о полном отсутствии случаев малярии в пределах их границ, 17 стран - о менее чем 1000 случаях малярии в год. «Глобальная техническая стратегия по борьбе с малярией на 2016-2030 гг.», одобренная Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2015 г., призывает к ликвидации местной передачи малярии как минимум в десяти странах к 2020 г. По оценкам ВОЗ, 21 страна может достичь этой цели, включая 6 стран в регионе Африки, где отмечается самое тяжелое бремя этой болезни (88% случаев заболевания и 90% случаев смерти). К 2030 г. ВОЗ планирует реализовать программу «90-90-35» (снизить заболеваемость и смертность на 90% и ликвидировать малярию в 35 странах) и предупредить повторное появление болезни во всех свободных от малярии странах.

В течение последних 10 лет в Российской Федерации заболеваемость малярией снизилась с 201 до 99 случаев, завезенных прежде всего из Индии, стран Африки, Доминиканской Республики и Пакистана.

За последнее десятилетие возросла заболеваемость лихорадкой денге, риску заболевания подвергаются ежегодно в среднем 390 млн человек в 128 странах мира, преимущественно в странах Южной Азии и региона западной части Тихого океана. Ежегодно около полумиллиону человек с тяжелой (шоковой) денге требуется госпитализация, значительную долю из этого числа составляют дети. Примерно 2,5% больных умирают. За последние три года лихорадка денге диагностирована у 372 россиян, в том числе единичные случаи геморрагической денге, чаще после посещения Таиланда, Вьетнама, Индонезии, Индии, Бангладеш, Гонконга, Мальдивских островов.

Сохраняется опасность завоза на территорию РФ болезни, вызванной вирусом Зика (БВВЗ), эпидемия которой началась в 2014 г. В настоящее время зарегистрировано более полумиллиона случаев болезни в мире. Однако, учитывая интенсивность международного туризма и торговли, высокий эпидемический потенциал вируса Зика и расширение ареала его распространения на территории Южно-Американского и Азиатско-Тихоокеанского региона и за их пределами, в мае 2016 г. ВОЗ выступила с прогнозом, что в дальнейшем масштаб эпидемии БВВЗ вырастет до 4 млн человек. В настоящее время выявлено около 6500 случаев завоза на территорию 60 стран и отдельных территорий, в том числе в 22 страны Европы. В 22 странах из числа пораженных увеличилось число случаев патологии центральной нервной системы (ЦНС) новорожденных, в 19 странах увеличилось количество неврологических расстройств, в том числе синдрома Гийена-Барре, связанное со случаями заболевания БВВЗ. Случаи передачи половым путем зарегистрированы в Аргентине, Чили, Новой Зеландии, США, Франции, Италии, Испании, Канаде, Перу,

Португалия, Германии. В РФ БВВЗ диагностирована у трех российских туристов. Сохраняется риск местных случаев заболевания БВВЗ на территории РФ.

На протяжении длительного времени лихорадка чикунгунья считалась заболеванием Африканского континента с низким уровнем заболеваемости. Крупные вспышки в Демократической Республике Конго в 1999-2000 гг. и в Габоне в 2007 г. изменили ситуацию. В настоящее время лихорадка чикунгунья регистрируется на Индийском субконтиненте, в Африке и Азии. С августа 2015 г. активно распространяется в Америке: около 700 тыс. заболеваний в 2015 г. и в 2016 г. 350 тыс. случаев.

Серьезные опасения вызывает распространение комаров *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus*, являющихся переносчиками *Chikungunya virus*, *Zika Virus*, *Dengue Virus* и др., в Европе и Северной Америке. Случаи завоза лихорадки чикунгунья без летальных исходов регистрируются в РФ ежегодно.

Согласно последнему отчету ВОЗ (27.03.2016) о ситуации с вспышкой болезни, вызванной вирусом Эбола (БВВЭ), начавшейся в марте 2014 г. в Западной Африке (преимущественно в Сьерра-Леоне, Либерии и Гвинее), зарегистрировано 28 646 случаев болезни, 39,5% больных умерли. Случаи завоза инфекции зарегистрированы в США, Великобритании, Испании, Италии и в другие страны.

Ликвидация последней вспышки БВВЭ в Африке и предупреждение ее распространения по всему миру потребовали чрезвычайных и скоординированных усилий систем здравоохранения всех стран под руководством ВОЗ. В Российской Федерации в целях недопущения завоза и распространения БВВЭ разработаны

дополнительные меры по материально-технической и методической поддержке внедрения и реализации положений международных медико-санитарных правил (2005), усилен санитарно-карантинный надзор, в аэропортах осмотрены более 5 млн пассажиров, разработана вакцина, новые тест-системы для диагностики и др.

Таким образом, в начале XXI в., вопреки ожиданиям, инфекционные болезни не сдали своих позиций, а становятся еще более актуальными в патологии человека. Ежегодно в мире до 2 млрд человек заболевают инфекционными болезнями, 17 млн больных умирают, около половины из них не достигнув 40-летнего возраста. Поэтому профилактика и борьба с инфекционными и паразитарными болезнями являются одними из основных направлений государственной политики в области здравоохранения.

Вакцинопрофилактика инфекционных болезней.

Календарь прививок

Вакцина - медицинский препарат, полученный из микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности (токсинов), который вызывает формирование в организме активного специфического иммунитета.

Вакцинопрофилактика (вакцинация) населения - наиболее эффективный метод профилактики инфекционных болезней, который позволяет резко снизить заболеваемость антропонозными инфекционными болезнями с высокого эпидемического уровня до низкого спорадического, а в отдельных случаях (натуральная оспа) ликвидировать отдельные болезни. Вакцинация против зоонозных инфекций также позволяет резко снизить заболеваемость в природных очагах (например, клещевым энцефалитом).

В случае заболевания вакцинированного соответствующая инфекция, как правило, протекает в легкой форме без осложнений.

Наиболее эффективны живые вакцины, приготовленные из штаммов возбудителя, ослабленных различными методами, которые формируют иммунитет, близкий по продолжительности и напряженности к постинфекционному [БЦЖ (вакцина Кальметта-Герена), чумная, туляремиальная, сибиреязвенная, бруцеллезная, против сыпного тифа и Ку-лихорадки, полиомиелита, коревая, краснушная, паротитная, ротавирусная, папилломавирусная]. Регистрируются единичные случаи развития инфекционного процесса, вызванного вакцинным штаммом, у лиц, страдающих иммунодефицитами различной этиологии (ВИЧ-инфекция, онкогематологические заболевания, прием цитостатиков, кортикостероидов и др.), поэтому наличие иммунодефицита является противопоказанием для их применения. В ряде стран (США) отказались от применения вакцины БЦЖ.

Убитые вакцины (лептоспирозная, брюшнотифозная, холерная, против клещевого энцефалита, бешенства, ГА и др.) содержат полный набор антигенов возбудителя, но менее эффективны, чем живые. Наименее реактогенны химические вакцины (например, менингококковая), которые содержат в концентрированном виде основные антигены возбудителя, ответственные за формирование иммунитета. К ним также относят анатоксины, т.е. токсины, обработанные формалином и лишенные токсичности, но сохранившие антигенные свойства (столбнячный, дифтерийный). В последние годы все более широкое применение находят рекомбинантные вакцины, полученные методами генной инженерии. Например, вакцина Регевак В против гепатита В (ГВ), полученная путем переноса гена, ответственного за синтез HBsAg, в дрожжевую клетку с его последующим клонированием, выделением антигена, его очисткой и концентрацией. На практике часто используют комбинированные вакцины, например АКДС, содержащую коклюшную вакцину, дифтерийный и столбнячный анатоксины.

Для получения максимального иммунизирующего эффекта и минимизации частоты поствакцинальных осложнений необходимо:

- 1) использование качественных вакцин, приготовленных с точным соблюдением технологии, транспортировавшихся и хранившихся с соблюдением температурного и светового режима;
- 2) строгое соблюдение сроков хранения;
- 3) соблюдение сроков вакцинации и ревакцинации, предусмотренных инструкциями и «Национальным календарем прививок»;
- 4) учет всех противопоказаний;

- 5) соблюдение техники введения вакцины;
- 6) полный охват контингентов, подлежащих вакцинации;
- 7) соблюдение показаний для отвода от вакцинации.

После введения ряда вакцин наблюдаются реакции - закономерно возникающие, прогнозируемые, не представляющие непосредственной угрозы и отдельных неблагоприятных последствий проявления вакцинального процесса: кратковременная умеренная лихорадка, недомогание, гиперемия и болезненность в месте введения вакцины и др. Поствакцинальные осложнения - иногда более тяжелые, иногда стойкие нарушения здоровья.

Важно подчеркнуть, что их частота в сотни, а то и тысячи раз меньше, чем при перенесении соответствующей инфекционной болезни.

Согласно рекомендациям ВОЗ, учитывается следующее.

1. Местные реакции.

Абсцесс в месте введения:

- бактериальный;

- стерильный.

Лимфаденит, включая гнойный. ^ Тяжелая местная реакция - припухлость за пределами сустава, боль и гиперемия кожи, длящиеся более 3 сут, или необходимость госпитализации.

2. Побочные реакции, затрагивающие ЦНС.

Острый вялый паралич, включая вакциноассоциированный с полиомиелитом, синдром Гийена-Барре.

^ Энцефалопатия - судороги с нарушением сознания в течение 6 и более часов и/или с выраженными изменениями поведения в течение 1 сут и более.

^ Энцефалит, возникающий в течение 1-4 нед после вакцинации, - те же симптомы, что при энцефалопатии, а также плеоцитоз спинномозговой жидкости (СМЖ) и/или обнаружение вируса (ПЦР, вирусологически). Менингит.

Судороги без очаговых симптомов:

- фебрильные;

- афебрильные.

3. Другие побочные реакции.

Аллергические реакции:

- анафилактический шок;

- анафилактическая реакция (ларингоспазм, ангионевротические отеки, крапивница);

- высыпания на коже.

^ Артралгии:

- персистирующие;

- транзиторные.

Генерализованная БЦЖ-инфекция. ^ Лихорадка.

- легкая (до 38,5 °C);
- тяжелая (до 40,0 °C);
- гиперпиретическая (свыше 40 °C). Коллапс в течение суток.

Остеит/остеомиелит через 6-16 мес после вакцинации БЦЖ. Длительный (более 3 ч) плач. Сепсис с выделением гемокультуры. ^ синдром токсического шока (СТШ) через несколько часов. Инвагинация кишечника (после применения ротавирусной вакцины). В РФ сформулирован перечень патологии, при которой обязательна информация органов Госсанэпиднадзора, регистрация и расследование (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Перечень заболеваний, связанных с вакцинацией, при которых необходима регистрация, информирование органов Госсанэпиднадзора и расследования

Диагноз	Срок после вакцинации	
	инактивированные вакцины и МИБП*	живые вакцины
Абсцесс в месте введения	До 7 сут	
Анафилактический шок, анафилактическая реакция, коллапс	Первые 12ч	
Генерализованная сыпь, полиморфная экссудативная эритема, отек Квинке, синдром Лайелла, другие тяжелые аллергические реакции	До 3 сут	
Синдром сывороточной болезни	До 15 сут	
Энцефалит, энцефаломиелит, миелит, энцефалопатия, неврит, полирадикулоневрит, синдром Гийена-Барре	До 10 сут	5-30 сут
Серозный менингит	10-30 сут	
Афебрильные судороги	До 7 сут	До 15 сут
Острый миокардит, острый нефрит, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, системные заболевания соединительной ткани, артрит	До 30 сут	
Вакциноассоциированный полиомиелит: •у привитых;		
•у контактных с привитыми		
Осложнения после вакцинации БЦЖ: лимфаденит, келлоидный рубец, остеит и другие генерализованные формы заболевания		

* МИБП - медицинские иммунобиологические препараты.

При массовом охвате вакцинацией формируется не только индивидуальный, но и коллективный (популяционный) иммунитет, так как прерываются пути передачи возбудителя и эпидемический процесс. При этом резко снижается вероятность заболевания невакцинированных в связи с наличием противопоказаний или рефрактерных лиц, у которых после вакцинации не формируется защитный уровень иммунитета.

Снижение приверженности к вакцинации приводит к тяжким последствиям. Так, снижение уровня вакцинации против дифтерии привело к росту заболеваемости с 2,6 на 100 тыс. населения в 1992 г. до 26,8 в 1994 г. После того, как уровень вакцинации с 1999 г. превысил 95%, заболеваемость стала с 2009 г. ниже - 0,01 на 100 тыс. населения.

С 2001 г. начата массовая вакцинация против краснухи, заболеваемость, которая была на уровне 300-400 на 100 тыс. населения, снизилась в последующие годы - менее 1 на 100 тыс. населения. Заболеваемость ГВ в 2000 г. в РФ составила 42,5 на 100 тыс. населения, в последние годы - менее 2 на 100 тыс. населения.

Снижение приверженности к профилактическим прививкам в значительной степени связано с широкой антивакцинальной агитацией. В связи с этим важно подчеркнуть, что частота поствакцинальных осложнений несопоставима с риском заболевания и тяжелых осложнений при соответствующих инфекционных болезнях.

Современные вакцины содержат ртуть, алюминий, [формальдегид](#), [фенол](#) в концентрациях, не представляющих угрозы здоровью, что подтверждено огромным количеством контролируемых исследований.

Важное значение для повышения эффективности вакцинации, приверженности к вакцинации имеет объективная информированность населения, особенно родителей, знание врачами всех аспектов вакцинопрофилактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вакцины и вакцинация: национальное руководство / Под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 880 с.

2. Ильина С.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Вакцинация для всех: простые ответы на непростые вопросы: руководство для врачей. - М.: Педиатръ, 2016. - 204 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Далее приводится календарь профилактических прививок (табл. 3.2), в котором в удобной для понимания форме представлена вся необходимая информация. Календарь прививок в таблице сопровождается пояснениями по порядку проведения вакцинации.

Таблица 3.2. Национальный календарь профилактических прививок

Категории и возраст граждан, подлежащих профилактическим прививкам	Наименование прививки	Порядок проведения профилактических прививок
Новорожденные в первые 24 ч жизни	Первая вакцинация против ВГВ	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин новорожденным, в том числе из групп риска: родившиеся от матерей - носителей HBsAg; больных ВГВ или перенесших ВГВ в III триместре беременности; не имеющих результатов обследования на маркеры ГВ; наркозависимых, в семьях, в которых есть носитель HBsAg или больной острым ВГВ и ХВГ (далее - группы риска)
Новорожденные на 3-7-й день жизни	Вакцинация против туберкулеза	Проводится новорожденным вакцинами для профилактики туберкулеза (для щадящей первичной иммунизации) в соответствии с инструкциями по их применению. В субъектах Российской Федерации с показателями заболеваемости, превышающими 80 на 100 тыс. населения, а также при наличии в окружении новорожденного больных туберкулезом - вакциной для профилактики туберкулеза
Дети в 1 мес	Вторая вакцинация против ВГВ	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, в том числе из групп риска
Категории и возраст граждан, подлежащих профилактическим прививкам	Наименование прививки	Порядок проведения профилактических прививок
Дети в 2 мес	Третья вакцинация против ВГВ	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям из групп риска
Дети в 3 мес	Первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы
Дети от 3 до 6 мес	Первая вакцинация против гемофиль-ной инфекции	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям, относящимся к группам риска: с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания Hib-инфекцией; с онкогематологическими заболеваниями и/или длительно получающим иммуносупрессивную терапию; ВИЧ-инфицированным или рожденным от ВИЧ-инфицированных матерей; находящимся в закрытых детских дошкольных учреждениях (дома ребенка, детские дома, специализированные интернаты для детей с психоневрологическими заболеваниями и др., противотуберкулезные санитарно-оздоровительные учреждения). <i>Примечание.</i> Курс вакцинации против гемофильной инфекции для детей в возрасте от 3 до 6 мес состоит из 3 инъекций по 0,5 мл с интервалом 1-1,5 мес. Для детей, не получивших первую вакцинацию в 3 мес, иммунизация проводится по следующей схеме: для детей в возрасте от 6 до 12 мес из 2 инъекций по 0,5 мл с интервалом в 1-1,5 мес для детей от 1 года до 5 лет однократная инъекция 0,5 мл
Дети в 4,5 мес	Первая вакцинация против полиомиелита	Проводится вакцинами для профилактики полиомиелита (инактивированными) в соответствии с инструкциями по их применению
	Вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, получившим первую вакцинацию в 3 мес
	Вторая вакцинация против гемофиль-ной инфекции	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, получившим первую вакцинацию в 3 мес
	Вторая вакцинация против полиомиелита	Проводится вакцинами для профилактики полиомиелита (инактивированными) в соответствии с инструкциями по их применению
Дети в 6 мес	Третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, получившим первую и вторую вакцинацию в 3 и 4,5 мес соответственно

	Третья вакцинация против ВГВ	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, не относящимся к группам риска, получившим первую и вторую вакцинацию в 0 и 1 мес соответственно
	Третья вакцинация против гемифиль-ной инфекции	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям, получившим первую и вторую вакцинацию в 3 и 4,5 мес соответственно
Категории и возраст граждан, подлежащих профилактическим прививкам	Наименование прививки	Порядок проведения профилактических прививок
	Третья вакцинация против полиомиелита	Проводится детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики полиомиелита (живыми) в соответствии с инструкциями по их применению. Дети, находящиеся в закрытых детских дошкольных учреждениях (дома ребенка, детские дома, специализированные интернаты для детей с психоневрологическими заболеваниями и др., противотуберкулезные санитарно-оздоровительные учреждения), по показаниям вакцинируются трехкратно вакцинами для профилактики полиомиелита (инактивированными)
Дети в 12 мес	Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы
	Четвертая вакцинация против ВГВ	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям из групп риска
Дети в 18 мес	Первая ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы
	Первая ревакцинация против полиомиелита	Проводится детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики полиомиелита (живыми) в соответствии с инструкциями по их применению
	Ревакцинация против ревматической инфекции	Ревакцинации проводят однократно детям, привитым на первом году жизни в соответствии с инструкциями по применению вакцин
Дети в 20 мес	Вторая ревакцинация против полиомиелита	Проводится детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики полиомиелита (живыми) в соответствии с инструкциями по их применению
Дети в 6 лет	Ревакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, получившим вакцинацию против кори, краснухи, эпидемического паротита
Дети в 6-7 лет	Вторая ревакцинация против дифтерии, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению анатоксинов с уменьшенным содержанием антигенов детям данной возрастной группы
Дети в 7 лет	Ревакцинация против туберкулеза	Проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулиноотрицательным детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики туберкулеза в соответствии с инструкциями по их применению
Дети в 14 лет	Третья ревакцинация против дифтерии, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению анатоксинов с уменьшенным содержанием антигенов детям данной возрастной группы
	Третья ревакцинация против полиомиелита	Проводится детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики полиомиелита (живыми) в соответствии с инструкциями по их применению
Категории и возраст граждан, подлежащих профилактическим прививкам	Наименование прививки	Порядок проведения профилактических прививок
Взрослые от 18 лет	Ревакцинация против туберкулеза	Проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулиноотрицательным детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики туберкулеза в соответствии с инструкциями по их применению. В субъектах Российской Федерации с показателями заболеваемости туберкулезом, не превышающими 40 на 100 тыс. населения, ревакцинация против туберкулеза в 14 лет проводится туберкулиноотрицательным детям, не получившим прививку в 7 лет
	Ревакцинация против дифтерии, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению анатоксинов с уменьшенным содержанием антигенов взрослым от 18 лет каждые 10 лет с момента последней ревакцинации
Дети от 1 года до 18 лет, взрослые от 18 до 55 лет, не привитые ранее	Вакцинация против ВГВ	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям и взрослым данных возрастных групп по схеме 0-1-6 (1-я доза - в момент начала вакцинации, 2-я доза - через месяц после 1-й прививки, 3-я доза - через 6 мес от начала иммунизации)
Дети от 1 года до 18 лет, девушки от 18 до 25 лет	Иммунизация против краснухи	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям от 1 года до 18 лет, не болевшим, не привитым, привитым однократно против краснухи, и девушкам от 18 до 25 лет, не болевшим, не привитым ранее
Дети с 6 мес, учащиеся 1-11 классов; студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных	Вакцинация против гриппа	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин ежегодно данным категориям граждан

учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.); взрослые старше 60 лет, беременные, лица, подлежащие призыву на военную службу, лица с хроническими заболеваниями		
Дети в возрасте 15-17 лет включительно и взрослые в возрасте до 35 лет	Иммунизация против кори	Иммунизация против кори детям в возрасте 15-17 лет включительно и взрослым в возрасте до 35 лет, не привитым ранее, не имеющим сведений о прививках против кори и не болевшим корью ранее, проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин двукратно с интервалом не менее 3 мес между прививками. Лица, привитые ранее однократно, подлежат проведению однократной иммунизации с интервалом не менее 3 мес между прививками

Вакцинация против пневмококковой инфекции

Кроме вышеуказанных прививок, с 1 января 2015 г. в российский календарь детских профилактических прививок добавлена прививка от пневмококковой инфекции. Вакцинации подлежат все дети с 2 мес до 5 лет. В Российской Федерации для этой цели используется вакцина Превенар.

Схемы вакцинации вакциной Превенар.

- Первый раз прививка проводится ребенку в 2 мес, затем через 2 мес. Ревакцинация выполняется в 12-15 мес, то есть через 4-5 мес после конца двукратной вакцинации.
- При первой вакцинации после года ребенка вакцину вводят двукратно с интервалом в 2 мес. Ревакцинация в таком случае не проводится.
- Если прививку не делали до 2-летнего возраста, то ее проводят однократно, и ревакцинация не требуется.

Препарат вводится внутримышечно в бедро, он совместим со всеми другими прививками, то есть можно делать в один день с другими вакцинами.

Иммунизация в рамках национального календаря профилактических прививок проводится медицинскими иммунобиологическими препаратами, зарегистрированными в соответствии с законодательством Российской Федерации, согласно инструкциям по применению.

При нарушении сроков иммунизации ее проводят по предусмотренным национальным календарем профилактических прививок схемам и в соответствии с инструкциями по применению препаратов. Допускается введение вакцин (кроме вакцин для профилактики туберкулеза), применяемых в рамках национального календаря профилактических прививок, в один день разными шприцами в разные участки тела.

Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям с таблицей

Календарь прививок по эпидемическим показаниям начинает свое действие в условиях угрозы развития эпидемии того или иного заболевания. В приведенной ниже табл. 3.3 национальный календарь прививок сопровождается специальными указаниями на этот счет. Национальный календарь прививок в таблице учитывает основную массу контактных инфекций, передающихся в том числе и от кровососущих насекомых.

Таблица 3.3. Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям

Наименование прививки	Категории граждан, подлежащих профилактическим прививкам по эпидемическим показаниям, и порядок их проведения	Сроки проведения профилактических прививок по эпидемическим показаниям
Против туляремии	Население, проживающее на энзоотич-ных по туляремии территориях, а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы: сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, другие работы по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные; по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя туляремии	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против чумы	Население, проживающее на энзоотичных по чуме территориях. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя чумы	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Наименование прививки	Категории граждан, подлежащих профилактическим прививкам по эпидемическим показаниям, и порядок их проведения	Сроки проведения профилактических прививок по эпидемическим показаниям
Против бруцеллеза	В очагах козье-овечьего типа лица, выполняющие следующие работы: по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания скота бруцеллезом; по убою скота, больного бруцеллезом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов. Животноводы, ветеринарные работники, зоотехники в хозяйствах, энзоотичных по бруцеллезу. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя бруцеллеза	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против сибирской язвы	Лица, выполняющие следующие работы: зооветработники и другие лица, профессионально занятые предубойным содержанием скота, а также убоем, снятием шкур и разделкой туш; сбор, хранение, транспортировка и первичная переработка сырья животного происхождения; сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные на энзоотичных по сибирской язве территориях. Работники лабораторий, работающие с материалом, подозрительным на инфицирование возбудителем сибирской язвы	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против бешенства	С профилактической целью иммунизируют лиц, имеющих высокий риск заражения бешенством: работники лабораторий, работающие с уличным вирусом бешенства; ветеринарные работники; егеря, охотники, лесники; лица, выполняющие работы по отлову и содержанию животных	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против лептоспироза	Лица, выполняющие следующие работы: по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, расположенных на энзоотичных по лептоспирозу территориях; по убою скота, больного лептоспирозом, заготовке и переработке мяса и мясопродуктов, полученных от больных лептоспирозом животных; по отлову и содержанию безнадзорных животных. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя лептоспироза	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против клещевого вирусного энцефалита	Население, проживающее на энзоотичных по клещевому вирусному энцефалиту территориях, а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы: сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Наименование прививки	Категории граждан, подлежащих профилактическим прививкам по эпидемическим показаниям, и порядок их проведения	Сроки проведения профилактических прививок по эпидемическим показаниям
	грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные; по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя клещевого энцефалита. Лица, посещающие энзоотич-ные по клещевому энцефалиту территории с целью отдыха, туризма, работы на дачных и садовых участках	
Против лихорадки Ку	Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания лихорадкой Ку скота. Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции на энзоотичных территориях по лихорадке Ку. Лица, работающие с живыми культурами возбудителей лихорадки Ку	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против желтой лихорадки	Лица, выезжающие за рубеж в энзоотичные по желтой лихорадке районы. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя желтой лихорадки	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против холеры	Лица, выезжающие в неблагополучные по холере страны. Граждане Российской Федерации в случае осложнения санитарно-эпидемиологической обстановки по холере в сопредельных странах, а также на территории Российской Федерации	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против брюшного тифа	Лица, занятые в сфере коммунального благоустройства (работники, обслуживающие канализационные сети, сооружения и оборудование, а также предприятий по санитарной очистке населенных мест - сбору, транспортировке и утилизации бытовых отходов). Лица, работающие с живыми культурами возбудителей брюшного тифа. Население, проживающее на территориях с хроническими водными эпидемиями брюшного тифа. Лица, выезжающие в гиперэндемичные по брюшному тифу регионы и страны. Контактные лица в очагах брюшного тифа по эпидпоказателям. По эпидемическим показаниям прививки проводят при угрозе возникновения эпидемии или вспышки (стихийные бедствия, крупные аварии на водопроводной и канализационной сети), а также в период эпидемии, при этом в угрожаемом районе проводят массовую иммунизацию населения	В соответствии с инструкциями по применению вакцин

Наименование прививки	Категории граждан, подлежащих профилактическим прививкам по эпидемическим показаниям, и порядок их проведения	Сроки проведения профилактических прививок по эпидемическим показаниям
Против ВГА	Лица, подверженные профессиональному риску заражения (врачи, персонал по уходу за больными, работники сферы обслуживания населения, занятые на предприятиях пищевой промышленности, в организациях общественного питания, а также обслуживающие водопроводные и канализационные сооружения, оборудование и сети). Лица, выезжающие в неблагополучные регионы и страны, где регистрируется вспышечная заболеваемость. Контактные в очагах гепатита А	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против шигеллез	Работники инфекционных стационаров и бактериологических лабораторий. Лица, занятые в сфере общественного питания и коммунального благоустройства. Дети, посещающие детские учреждения и отъезжающие в оздоровительные лагеря (по показаниям). По эпидемическим показаниям прививки проводят при угрозе возникновения эпидемии или вспышки (стихийные бедствия, крупные аварии на водопроводной и канализационной сети), а также в период эпидемии, при этом в угрожаемом районе проводят массовую иммунизацию населения. Профилактические прививки предпочтительно проводить перед сезонным подъемом заболеваемости шигеллезами	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против менингококковой инфекции	Дети, подростки, взрослые в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогрупп А или С. Вакцинация проводится в эндемичных регионах, а также в случае эпидемии, вызванной менингококками серогрупп А или С	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против кори	Контактные лица из очагов заболевания, не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против кори, однократно привитые без ограничения возраста	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против ГВ	Контактные лица из очагов заболевания, не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против ГВ	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против дифтерии	Контактные лица из очагов заболевания, не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против дифтерии	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против эпидемического паротита	Контактные лица из очагов заболевания, не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против эпидемического паротита	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Наименование прививки	Категории граждан, подлежащих профилактическим прививкам по эпидемическим показаниям, и порядок их проведения	Сроки проведения профилактических прививок по эпидемическим показаниям
Против полиомиелита	Прививкам подлежат контактные лица в очагах полиомиелита, в том числе вызванном диким полиовирусом (или при подозрении на заболевание):	
	дети с 3 мес до 18 лет	Однократно
	медработники	Однократно
	Дети, прибывшие из эндемичных (неблагополучных) по полиомиелиту стран (территорий) с 3 мес до 15 лет	Однократно (при наличии достоверных данных о предшествующих прививках) или трехкратно (при их отсутствии)
	Лица без определенного места жительства (при их выявлении) с 3 мес до 15 лет	Однократно (при наличии достоверных данных о предшествующих прививках) или трехкратно (при их отсутствии)
	Лица, контактировавшие с прибывшими из эндемичных (неблагополучных) по полиомиелиту стран (территорий), с 3 мес жизни без ограничения возраста	Однократно
	Лица, работающие с живым полиовирусом, с материалами, инфицированными (потенциально инфицированными) диким вирусом полиомиелита без ограничения возраста. Иммунизация против полиомиелита по эпидемическим показаниям проводится оральной полиомиелитной вакциной. Показаниями для проведения иммунизации детей оральной полиомиелитной вакциной по эпидемическим показаниям являются регистрация случая полиомиелита, вызванного диким полиовирусом, выделение дикого полиовируса в биопробных материалах от людей или из объектов окружающей среды. В этих случаях иммунизация проводится в соответствии с постановлением главного государственного санитарного врача субъекта Российской Федерации, которым определяется возраст детей, подлежащих иммунизации, сроки, порядок и кратность ее проведения	Однократно при приеме на работу

Допускается введение инактивированных вакцин, применяемых в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и национального календаря профилактических прививок, в один день разными шприцами в разные участки тела.

Последипломное образование по специальности «Инфекционные болезни»

В 2003 г. Россия подписала Болонскую декларацию, и теперь система высшего и послевузовского профессионального образования изменяется с учетом требований этого международного договора. В повседневную практику пришли технологии, требующие знаний не только медицинского профиля. Врачи столкнулись с необходимостью решать вопросы экономики, информатики, юриспруденции, страхового дела, использовать язык и принципы доказательной медицины. Потребность специалистов в дополнительных знаниях вынуждает их обращаться к системе последипломного образования. Сейчас повышение квалификации врачей превратилось в важную государственную проблему, затрагивающую системы здравоохранения и образования. Новая модель медицинского образования должна позволить врачам стать более компетентными и выработать у них стремление к самообразованию.

В основу новой концепции, в частности по проблемам инфектологии, заложена цель - адаптировать существующие учебные планы и программы к изменившимся потребностям общества.

В соответствии с требованиями Государственного образовательного стандарта последипломное профессиональное образование по специальности «Инфекционные болезни» осуществляется в несколько этапов.

Тематическое усовершенствование по избранным разделам или актуальным вопросам инфектологии проводят не реже одного раза в три года, учитывая эпидемическую ситуацию в регионе, стране, мире. В квалификационной характеристике больше места отведено междисциплинарным знаниям: медицине катастроф, гражданской обороне, вопросам биологического терроризма, агротерроризма, принципам доказательной медицины. Особое внимание уделяется таким инфекционным болезням, как ВИЧ-инфекция, острые респираторные заболевания (ОРЗ), вирусные гепатиты.

Подготовка и переподготовка врачей осуществляются на основе гибких учебных планов и программ, которые постоянно изменяются в соответствии с поставленной целью.

В качестве типовых разработаны и утверждены программы:

- «Избранные вопросы инфекционных болезней» (144, 72 ч);
- «Амбулаторно-поликлиническая помощь инфекционным больным» (144, 72 ч);
- ф «ВИЧ-инфекция» (144, 72 ч);
- «Вирусные гепатиты» (144, 72 ч);
- «Диарейные инфекции» (72 ч).

Программы построены по модульному принципу, отражают образовательные потребности учащихся и затрагивают психологические, социальные, экономические, экологические, деонтологические аспекты работы врача. Все программы включают модуль доказательной медицины. Готовятся дополнительные учебные планы, максимально приближенные к современным реалиям.

Традиционные формы обучения (лекции, практические занятия и семинары) дополнены инновационными, построенными на методах интерактивного обучения и обучения через опыт. Практикуются полипозиционные дискуссии, круглые столы и другие технологии групповой работы. Переход от предметного обучения к

интегральному формирует навык целостного клинического мышления. Приоритетной формой обучения является научно-методическая и консультационно-экспертная поддержка учащихся.

В качестве иллюстрации представляем учебно-тематический план цикла «Вирусные гепатиты», рассчитанного на 72 ч (табл. 4.1).

Таблица 4.1. Учебно-тематический план цикла «Вирусные гепатиты»

№	Разделы	Всего часов	Лекции, кол-во	Практические занятия, работа в лечебных отделениях	Семинары, круглые столы, дискуссии
1	Этиология и эпидемиология ВГ	4	4	-	-
1.1	Этиологическая структура ВГ. Место ВГ в структуре хронических заболеваний печени	2	2	-	-
1.2	Эпидемиология ВГ: ❖ с парентеральным механизмом передачи; ❖ с фекально-оральным механизмом передачи	2	2		
2	Основы патогенеза ВГ	4	4	-	-
2.1	Патогенез острых ВГ	2	2	-	-
2.2	Патогенез хронических ВГ и цирроза печени	2	2	-	-
3	Клиническая гепатология	54	17	24	13
3.1	Клиническая классификация острых вирусных гепатитов: ❖ варианты течения; ❖ критерии тяжести; ❖ осложнения; ❖ исходы и последствия	2	2		
3.2	ВГА и вирусный гепатит Е (ВГЕ): особенности клинической картины, диагностика, лечение, исходы, диспансеризация	4	2	-	2
№	Разделы	Всего часов	Лекции, кол-во	Практические занятия, работа в лечебных отделениях	Семинары, круглые столы, дискуссии
3.3	ОГВ без дельта-агента и с дельта-агентом. Особенности клинической картины, фуль-минантная форма. Диагностика. Принципы лечения. Исходы. Диспансеризация	8	2	4	2
3.4	Острая дельта (супер)-инфекция вирусо-носителя вирусного гепатита В (ВГВ): особенности патогенеза, клиника, диагностика, лечение, исходы, диспансеризация	2	1	1	
3.5	ОГС: особенности патогенеза, клиника, диагностика, лечение, исходы, диспансеризация	4	2	2	-
3.6	Особенности течения ВГ у пациентов, употребляющих психоактивные и стимулирующие вещества	2	-	1	1
3.7	Желтухи у беременных. Особенности акушерской терапевтической тактики при ВГ у беременных	4	2	2	-
3.8	Хронические ВГ: ❖ клиническая картина; ❖ лабораторная, инструментальная, морфологическая диагностика, включая неин-вазивный мониторинг фиброза печени; ❖ дифференциальная диагностика; ❖ лечение; ❖ особенности лечения хронических ВГ с аутоиммунными нарушениями; ❖ диспансерное наблюдение	14	4	6	4
3.9	Циррозы печени вирусной этиологии: ❖ клиническая картина; ❖ лабораторная диагностика; ❖ оценка степени тяжести по шкале Чайльд-Пью; ❖ лечение	6		4	2

3.10	Дифференциальная диагностика желтух. Дифференциальная диагностика острых и хронических ВГ с заболеваниями печени другой этиологии	8	2	4	2
4	Профилактика ВГ. Календарь прививок	4	2	-	2
5	Правовые и этические вопросы оказания медицинской помощи больным ВГ	4	2	-	2
	Экзамен	2			
	Итого	72	29	24	17

Мультимедийные и интерактивные средства обучения позволяют повысить качество подготовки врачей. Кафедры последипломной подготовки должны располагать комплектами компакт-дисков с учебными фильмами по актуальным вопросам инфектологии, методическими руководствами для учащихся и тестовыми заданиями.

Последипломное образование по клиническим дисциплинам, в частности по инфекционным болезням, осуществляется на базе современно оснащенных клиник. Так, курсанты, обучающиеся на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ, могут курировать пациентов с разнообразными инфекционными заболеваниями. В инфекционной клинической больнице № 1, где работают сотрудники кафедры, расположены консультативно-диагностический центр по гепатологии, клинические отделы Научно-исследовательского института вирусологии им. Д.И. Ивановского РАН, Научно-исследовательского института вирусных энцефалитов и полиомиелита им. М.П. Чумакова, Научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского. В инфекционной клинической больнице № 2 - МГЦ СПИД, клинический отдел Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, являющийся клинической базой кафедры. Это способствует интеграции образовательной, клинической и научно-исследовательской деятельности и служит своеобразным мостом для междисциплинарных связей.

Преподаватель клинической дисциплины (инфекционных болезней и эпидемиологии) должен сочетать знания и умения в области педагогики (формирование учебного процесса), научно-практической медицины, психологии, что дает возможность эффективно работать и сотрудничать с учащимися, пациентами и коллегами.

Болонская декларация и новый государственный образовательный стандарт по специальности «Инфекционные болезни» содержат положения о формировании системы зачетных единиц - кредитов.

Практическая и научная деятельность врача в межаттестационный период оценивается в баллах (кредитах). Оценка учитывается при сертификации и присвоении врачебных категорий.

По государственному образовательному стандарту, на этапе последипломного образования один кредит соответствует одному академическому часу. Кредиты - международный эквивалент оценки образования для всех видов образовательной деятельности. Кредиты отражают не только время, затраченное на обучение, но и результат, т.е. уровень освоения программы.

Начисление кредитов при самостоятельной практической работе распространяется на следующие виды деятельности.

Ф Доклад клинического случая на научно-практической конференции.

Ф Публикацию статей в рецензируемом журнале.

Ф Публикацию тезисов в сборнике.

Ф Участие в семинарах и докладах по проблемам инфектологии и смежных дисциплин.

Ф Участие в работе заседаний общества инфекционистов. Ф Разработку информационных материалов для пациентов. Ф Организацию школы пациентов.

Ф Участие в работе симпозиумов, научных конференций по проблемам инфек-тологии и смежных дисциплин.

Ф Участие в научно-исследовательской работе.

Ф Проведение занятий со стажерами (интернами, ординаторами).

Новая модель постдипломного образования врача-инфекциониста построена на сочетании организованного обучения и самообразования. Она призвана помочь специалисту получить необходимые знания и усовершенствовать навыки, которые позволят увеличить эффективность его работы.

Клинические методы

Клиническое обследование больного остается первым диагностическим приемом, который использует врач. Его значение не уменьшается, несмотря на развитие за последние десятилетия высокотехнологичных методов лабораторной и инструментальной диагностики. Грамотное клиническое обследование позволяет:

- установить предварительный диагноз;
- оценить тяжесть состояния больного;
- определить необходимость госпитализации;
- определить необходимый объем лабораторных и инструментальных исследований;
- составить предварительный план лечения;
- определить необходимость проведения противоэпидемических мероприятий при подозрении на инфекционное заболевание.

При некоторых инфекционных болезнях (рожа, столбняк и др.) диагноз устанавливают на основании клинической картины без лабораторного подтверждения. Клиническое обследование, которое проводят не только при первичном осмотре, но и в динамике болезни, позволяет подтвердить или опровергнуть первичный диагноз, оценить эффективность выбранного лечения и провести его коррекцию, выявить осложнения, внести необходимые дополнения в план лабораторного и инструментального обследования.

При первичном осмотре больного врач должен уметь заподозрить наличие инфекционной патологии. Клиническое обследование инфекционного больного основывается на тех же пропедевтических принципах, что и в клинике внутренних болезней, но содержит некоторые особенности.

ЖАЛОБЫ

При выяснении жалоб больного следует помнить, что сами больные нередко перечисляют не все имеющиеся жалобы, забывая часть из них или считая, что они не имеют отношения к данному заболеванию, поэтому следует активно выявлять жалобы, наиболее характерные для подозреваемого заболевания, а также имеющие дифференциально-диагностическое значение, постаравшись не забыть ни одну систему органов. Подобная методика опроса во многих случаях позволяет значительно увеличить число выявленных жалоб. Каждая жалоба должна быть не просто констатирована, а подробно проанализирована (по времени возникновения, динамике, реакции на прием лекарственных препаратов и др.) и описана. Важно выявить последовательность появления жалоб.

Все жалобы должны быть подробно зафиксированы в истории болезни, учитывая острое течение большинства инфекционных болезней и возможную быструю динамику состояния больного. Полноценно выясненные жалобы позволяют более целенаправленно собрать анамнез заболевания.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Диагноз при инфекционных болезнях во многом основывается именно на подробно собранном анамнезе болезни. Инфекционные болезни чаще всего имеют острое течение, развиваются достаточно быстро, значительную диагностическую ценность имеет не только набор признаков, но и последовательность, сроки их возникновения, динамика развития и исчезновения.

В числе прочего необходимо оценить ряд признаков.

- Остроту начала болезни (день, час появления первых симптомов).

- Последовательность и сроки появления симптомов. Например, для рожи характерно бурное начало болезни с появления признаков интоксикации, и только потом - местного очага, а при флегмоне симптомы интоксикации нарастают по мере прогрессирования местных изменений. Как при брюшном, так и при сыпном тифе наблюдается экзантема, но ее характер и сроки возникновения различны.
- Важно выявить цикличность течения болезни, характерную для многих инфекционных болезней.
- Прием препаратов, особенно антибиотиков (их дозы, длительность, дату начала и окончания приема). Прием лекарственных препаратов может изменить естественное течение болезни, обусловить появление новых клинических симптомов (побочные реакции).
- Даты первичного и последующих обращений к врачу, установленные диагнозы, назначенные ЛС, результаты проведенных лабораторного и инструментального исследований.

После выяснения жалоб и сбора анамнеза болезни полезно не просто оценить отдельные жалобы и динамику их появления, но и обобщить имеющиеся данные и попытаться выделить клинические синдромы и/или отделить признаки поражения различных органов и систем.

При сборе анамнеза необходимо выяснить, каково было состояние здоровья больного в предшествующее появлению жалоб, которые он предъявляет, время. Необходимо также узнать, не было ли в прошлом подобных симптомов.

Инфекционные болезни могут быть не только острыми, но и длительно протекающими, с давним анамнезом (например, хронические ВГ, ВИЧ-инфекция и другие заболевания). При сборе анамнеза в подобных случаях необходимо получить сведения о времени начала или выявления болезни, предшествующих периодах ухудшения состояния, госпитализациях, обследовании, а также проведенном и/или продолжающемся в настоящее время лечении.

АНАМНЕЗ ЖИЗНИ

Сбор анамнеза жизни при подозрении на инфекционное заболевание не имеет значительных особенностей. В то же время ряд сведений, полученных при сборе анамнеза жизни, может помочь в диагностике инфекционных болезней.

Возраст больного может помочь оценить вероятность наличия ряда инфекционных болезней.

Желательно выяснить место рождения больного и все последующие места жительства, так как во многих случаях это могут быть не только разные города, но и разные государства, природные климатические зоны и т.п. Во многом это важно в отношении инфекций, которые могут иметь длительный анамнез (например, бруцеллез, малярия, амебиаз, брюшнотифозное носительство и другие заболевания), гельминтозов.

Аллергологический анамнез представляет сведения, необходимые как для дифференциальной диагностики (например, заболеваний, протекающих с экзантемами), так и для выбора медикаментозного лечения с учетом непереносимости лекарственных препаратов в прошлом.

Данные о перенесенных и имеющихся хронических заболеваниях необходимы для проведения дифференциальной диагностики и коррекции назначенного лечения. При возникновении инфекционной болезни имеющиеся сопутствующие заболевания могут отягощать течение болезни, влиять на клиническую симптоматику и результаты лабораторных исследований, требовать коррекции медикаментозной терапии.

Следует учитывать возможность наследственных болезней, расовую принадлежность пациента. При сборе анамнеза жизни максимально точно выясняют сведения о проведенных профилактических прививках. Для получения максимально полных сведений о больном следует сбор анамнеза и осмотр проводить в отсутствие родственников и посторонних лиц.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ

Возникновение инфекционных болезней связано с реализацией цепочки «источник возбудителя инфекции - механизм передачи - восприимчивый организм». При этом контакт с теми или иными источниками возбудителя инфекции и возможность реализации различных механизмов передачи обусловлены социальными составляющими жизни больного. Эпидемиологический анамнез позволяет примерно оценить спектр возбудителей инфекционных болезней, с которыми мог повстречаться больной, а также оценить круг контактных лиц, что имеет большое значение в проведении профилактических и противоэпидемических мероприятий. Правильно собранный эпидемиологический анамнез во многих случаях позволяет определить основные направления диагностического поиска.

В результате сбора данных эпидемиологического анамнеза врач должен составить для себя «социальный портрет» больного. Для этого необходимо выяснить нижеследующее.

- В каком населенном пункте больной проживает в данный момент, как давно, откуда приехал, каким видом транспорта.
- Характеристику места проживания больного (квартира или частный дом, общежитие, казарма), наличие централизованного водоснабжения и канализации.
- Кто проживает с больным, не было ли в доме гостей, в том числе из других регионов.
- Характер питания больного: где питается (дома, на работе, в местах общественного питания), не было ли в последнее время праздничного застолья, не употреблял ли больной пищевые продукты, привезенные частным порядком из других регионов, и т.п.
- Было ли приобретение пищевых продуктов вне мест организованной торговли, употребление термически не обработанных молочных продуктов, мяса, рыбы, плохо промытых или не мытых овощей, фруктов и т.п.
- Имело ли место питье воды из открытых и непроверенных водоисточников.
- Пребывание в организованном коллективе.
- Профессию больного, род деятельности, возможные профессиональные контакты с большим количеством людей, детьми, коллегами из других регионов и государств.
- Возможные контакты с больными инфекционными заболеваниями; случаи заболевания родственников, знакомых, коллег; известные больному сведения о случаях инфекционных болезней на работе, по месту жительства, в других местах возможного пребывания. Отсутствие сведений о контактах с больными инфекционными заболеваниями ни в коем случае не исключает наличия у больного инфекционной патологии.
- Выезды в другие страны, регионы, за пределы населенного пункта. Для городских жителей - наличие загородного дома, характер водоснабжения и канализации.
- Контакт с животными и птицами.
- Увлечения больного (охота, рыбалка, туризм и др.).

- Сексуальные контакты больного - количество половых партнеров, имела ли место смена партнера, применение барьерных методов контрацепции, случаи инфекционных заболеваний у половых партнеров.
- Обращение за медицинской помощью: любые парентеральные манипуляции, производимые в течение последних 6 мес; оперативные вмешательства, гемотрансфузии, произведенные в течение жизни.
- Парентеральные немедицинские манипуляции: внутривенное употребление наркотических и психостимулирующих веществ, татуировки, пирсинг, косметологические процедуры.
- Особенности социального статуса больного (беженцы, лица без определенного места жительства).
- Пребывание в районах стихийных бедствий.

Сбор эпидемиологического анамнеза следует проводить с учетом краевой инфекционной патологии.

Спектр вопросов, которые необходимо задать больному, достаточно широк. Приведенные выше вопросы достаточно примерны и должны быть расширены в зависимости от конкретной ситуации. При подозрении на определенное инфекционное заболевание сбор анамнеза проводится более целенаправленно, но это не должно сужать круг вопросов, касающихся других эпидемиологических аспектов жизни больного, так как первичные представления о диагнозе могут оказаться ошибочными, и недостаточный сбор данных эпидемиологического анамнеза может привести к последующим затруднениям в диагностике. Необходимо учитывать, что иногда больные в силу разных причин умышленно скрывают от врача какие-либо данные эпидемиологического анамнеза. При первичном опросе пациент может также забыть некоторые сведения, поэтому при возможности в последующем необходимые данные следует уточнять.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Физикальное обследование больного с подозрением на инфекционное заболевание проводится по общепринятым принципам и в то же время требует определенных знаний о частной инфекционной патологии. Знание патогномичных и факультативных симптомов инфекционных болезней облегчает диагностический поиск. Например, пятна Филатова-Коплика говорят о наличии кори, слизисто-кровянистый стул («ректальный плевкок») заставляет заподозрить шигеллез, скудная розеолезная сыпь на животе характерна для брюшного тифа, симптомы «капюшона», «перчаток», «носков» позволяют предположить наличие иерсиниоза. В то же время именно на этом этапе допускается большое число диагностических ошибок, которые в подавляющем большинстве случаев связаны не со сложностями в трактовке выявленных изменений, а с недостаточно внимательным осмотром. Часто совершаемая ошибка - неполный осмотр больного, лимитированный наиболее яркими жалобами. Например, больному с жалобами на боли в горле в ряде случаев осматривают только ротоглотку и шейную группу лимфатических узлов (ЛУ), что позволяет обычно установить диагноз «ангина» или «ОРВИ». При этом большое число различных инфекционных и неинфекционных болезней может сопровождаться изменениями в ротоглотке, и осмотр других органов позволяет сделать диагностический поиск значительно более полным (например, сочетание ангины с полилимфаденопатией и гепатолиенальным синдромом возможно при инфекционном мононуклеозе, аденовирусной инфекции, стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции и др.). Осмотр больного необходим во всех случаях, независимо от жалоб, с ног до головы, не оставив без внимания ни одну систему органов и не забывая тщательно обследовать кожный покров, раздев больного.

После выяснения жалоб, сбора анамнеза болезни и осмотра необходимо обобщить полученные данные и выделить имеющиеся симптомы (синдромы):

- изменения кожного покрова (экзантема, первичный аффект, очаг при роже, элементы саркомы Капоши, вторичные изменения элементов сыпи и др.); - желтуха;
 - конъюнктивит, инъекция сосудов склер и др.;
 - изменения слизистых оболочек (энантема, эрозивные, язвенные изменения, афты, признаки кандидозного поражения, элементы саркомы Капоши); - изменения ротоглотки (фарингит, тонзиллит: катаральный, фолликулярный, лакунарный, ложноплеччатый, язвенно-некротический); - изменения подкожной жировой клетчатки (например, отек подкожной клетчатки шеи при дифтерии);
 - изменения мышц (например, боли в мышцах при движениях и пальпации при трихинеллезе, лептоспирозе);
 - лимфаденопатия (ЛАП) (полилимфаденопатия, увеличение регионарных по отношению к месту поражения ЛУ, бубон); - суставной синдром (артралгии, артрит, поражение околосуставных тканей); - катарально-респираторный синдром (ринит, ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит), пневмония, дыхательная недостаточность (ДН), респираторный дистресс-синдром (РДС);
 - миокардит, сердечная недостаточность (недостаточность кровообращения); - изменения языка («малиновый», «земляничный», «фулигинозный», «волосатая» лейкоплакия и др.);
 - синдром поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): гастрит, энтерит, колит, аппендицит, подозрение на кровотечение из различных отделов ЖКТ; синдром обезвоживания;
 - гепатит, гепатолиенальный синдром, отечно-асцитический синдром, «сосудистые звездочки», «печеночные ладони»; - острая печеночная энцефалопатия (ОПЭ); - синдром холестаза; уретрит, цистит, пиелонефрит, нефрозонефрит, острая почечная недостаточность (ОПН) и др.;
- общемозговая симптоматика, менингеальный синдром, очаговое поражение нервной системы и др.;
- синдром интоксикации;
 - астеновегетативный синдром;
 - полиорганная недостаточность;
 - шок.

Приведенный список симптомов (синдромов) примерен и может быть значительно расширен. После выделения симптомов (синдромов) необходимо определить круг болезней, которые могут сопровождаться подобным набором признаков, оценить сочетание признаков, время появления, быстроту развития, на основании анализа клинической картины установить предварительный диагноз, составить план лабораторных и инструментальных исследований. В ряде случаев при неясном диагнозе ведущие клинические синдромы определяют лечебную тактику на ближайший период времени.

ТЕРМОМЕТРИЯ

Лихорадка - одно из наиболее частых проявлений инфекционных болезней. Измерение температуры тела - необходимое условие обследования больного. При инфекционных болезнях термометрия производится обычно по общепри-

нятым критериям (дважды в сутки), но во многих случаях этот порядок следует изменить. Так, возникновение озноба должно служить поводом к измерению температуры независимо от времени суток. При лихорадке неясной этиологии, обычно представляющей значительные диагностические сложности, для более полного представления о колебаниях температуры тела больного в течение суток следует проводить термометрию каждые 3 ч и/или при изменении самочувствия (появлении озноба, жара).

При выяснении анамнеза болезни необходимо уточнить: степень повышения температуры тела; колебания температуры тела в течение суток;

характер начала болезни (постепенное или быстрое повышение температуры); изменения уровня температуры, связанные с приемом лекарственных препаратов (жаропонижающих, антибактериальных и других); продолжительность лихорадки до поступления в стационар. Температурная кривая при многих инфекционных болезнях имеет определенный характер и может служить дополнительным фактором, помогающим составить предположения о диагнозе; высокий и гиперпиретический уровень температуры тела может служить одним из признаков тяжести состояния больного. Однако следует помнить некоторые особенности.

- Характерная для той или иной болезни температурная кривая встречается не всегда. Например, брюшной тиф, в прошлом классически характеризовавшийся постепенным повышением уровня температуры тела, в настоящее время нередко начинается остро с высокой лихорадки. Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, во многих случаях сопровождается ежедневными малярийными пароксизмами (через 24 ч), а не классическим трехдневным характером температурной кривой с возникновением приступов через 48 ч.

- Лихорадка часто является спутником и проявлением синдрома интоксикации, нередко отражает ее выраженность, но эта закономерность не всеобъемлюща. Возможна как лихорадка без интоксикации (например, при центральном ее генезе, при «асептической» лихорадке), так и интоксикация, не сопровождающаяся лихорадкой (например, при ВГВ температура тела может быть нормальной или субфебрильной при выраженной интоксикации). У больных с инфекционно-токсическим шоком (ИТШ) нередко отмечают нормальный или субнормальный уровень температуры тела.

- Лихорадка далеко не всегда сопутствует именно инфекционным болезням в классическом понимании. Повышением температуры тела сопровождаются локальные воспалительные процессы различной локализации (например, пиелонефрит, апостематозный нефрит, пневмония, синусит, абсцесс, флегмона и др.), системные и аутоиммунные болезни, онкологические и онкогемато-логические заболевания, некоторые другие состояния. Необходимо помнить о часто встречающемся в настоящее время туберкулезе.

- Лихорадка может быть связана с приемом ЛС.

- Пациент может различными способами симулировать лихорадку.

- При характеристике лихорадки принято оценивать соответствие частоты сердечных сокращений уровню температуры. При повышении температуры тела на 1 °С частота сердечных сокращений увеличивается на 10 в минуту. Менее выраженную степень учащения сердцебиения при повышении температуры называют относительной брадикардией. Относительная брадикардия считается характерной для брюшного тифа, ку-лихорадки и некоторых других инфекционных болезней.

- Типы температурных кривых и степень повышения температуры тела см. в главе 10 «Лихорадочно-интоксикационный синдром».

Лабораторные методы

Несмотря на то что клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, анализы желчи и кала - неспецифические методы исследования в инфектологии, их результаты имеют большое значение в диагностике, дифференциальной диагностике и прогнозировании инфекционных болезней. В настоящем разделе представлены наиболее распространенные показатели, используемые в практике инфекциониста.

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ* КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЧИ*
БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ*

АНАЛИЗ ЖЕЛЧИ* КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАЛА*

ИССЛЕДОВАНИЕ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ*

СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Методы лабораторной диагностики, используемые в клинике инфекционных болезней, разделяют на две большие группы - общеклинические и специальные. В данном разделе речь пойдет о *специальных методах*, направленных на установление этиологии заболевания, идентификацию его возбудителя и определение специфических биомаркеров инфекционного процесса.

* Материалы доступны в электронном виде по ссылке, указанной на 1-м форзаце.

К специальным методам лабораторной диагностики инфекционных болезней относят микроскопический, микробиологический, вирусологический, биологический, иммунологический, молекулярно-биологический и комбинированные методы.

Микроскопический метод

Основной задачей микроскопического метода исследования является индикация возбудителя в биологическом материале от больного и в ряде случаев - определение его видовой принадлежности.

В процессе микроскопического исследования выявляются две категории свойств возбудителя - его морфология и отношение к окраске, которые не относятся к видовым признакам микроорганизма, а характеризуют лишь его родовую принадлежность. В связи с этим микроскопия не позволяет в большинстве случаев определить вид возбудителя и поставить на этом основании диагноз заболевания. Только при сочетании микроскопического метода с методами иммунодиагностики возможна идентификация возбудителя.

Современная микроскопия в зависимости от способа визуализации микроорганизмов базируется на трех принципах - световом, электронном, лазерном.

Световая микроскопия позволяет исследовать как нативные препараты из биологического материала, так окрашенные препараты (рис. 6.3).

В нативных препаратах определяют не только морфологию возбудителя, но и его подвижность (спирохеты, амебы, холерные вибрионы и др.). В фиксированных и окрашенных красителями мазках выявляют тинкториальные свойства возбудителя, то есть наличие у него определенных химических структур, приобретающих под воздействием специального красителя определенную окраску. Наиболее распространенный способ окраски бактерий - окраска по Граму, которая позволяет выявлять в составе их клеточной стенки высокое содержание пептидогликана, усваивающего один из красителей. В результате бактерии с высоким содержанием пептидогликана окрашиваются в фиолетовый цвет - грамположительные бактерии, а

с низким в красный цвет - грамотрицательные бактерии. Такое разделение бактерий имеет очень важное значение в их систематике, оценке патогенных свойств и чувствительности к химиотерапевтическим средствам. Например, патогенные грамположительные бактерии в большинстве случаев образуют экзотоксины, грамотрицательным бактериям присуще содержание липополисахарида (эндотоксина) в составе клеточной стенки. Кроме того, существует взаимосвязь между окраской по Граму и возможностью проникновения конкретного антибиотика или другого химиопрепарата в бактериальную клетку с реализацией его внутриклеточного эффекта.

В оптической микроскопической технике нашло применение и явление люминесценции микроскопических объектов как естественное, так и вызванное специальными красителями-флюорохромами (люминесцентная микроскопия). Что касается используемой в оптической микроскопии техники, то она представлена широким набором микроскопов - от традиционных до сложных видеосистем, позволяющих применять любой из существующих видов микроскопии и выводить изображение на экран монитора (рис. 6.4).

Световая микроскопия до настоящего времени используется в диагностике гельминтозов, инфекций, вызванных простейшими и грибами. Этот метод сохраняет свое значение при обнаружении в биологическом материале

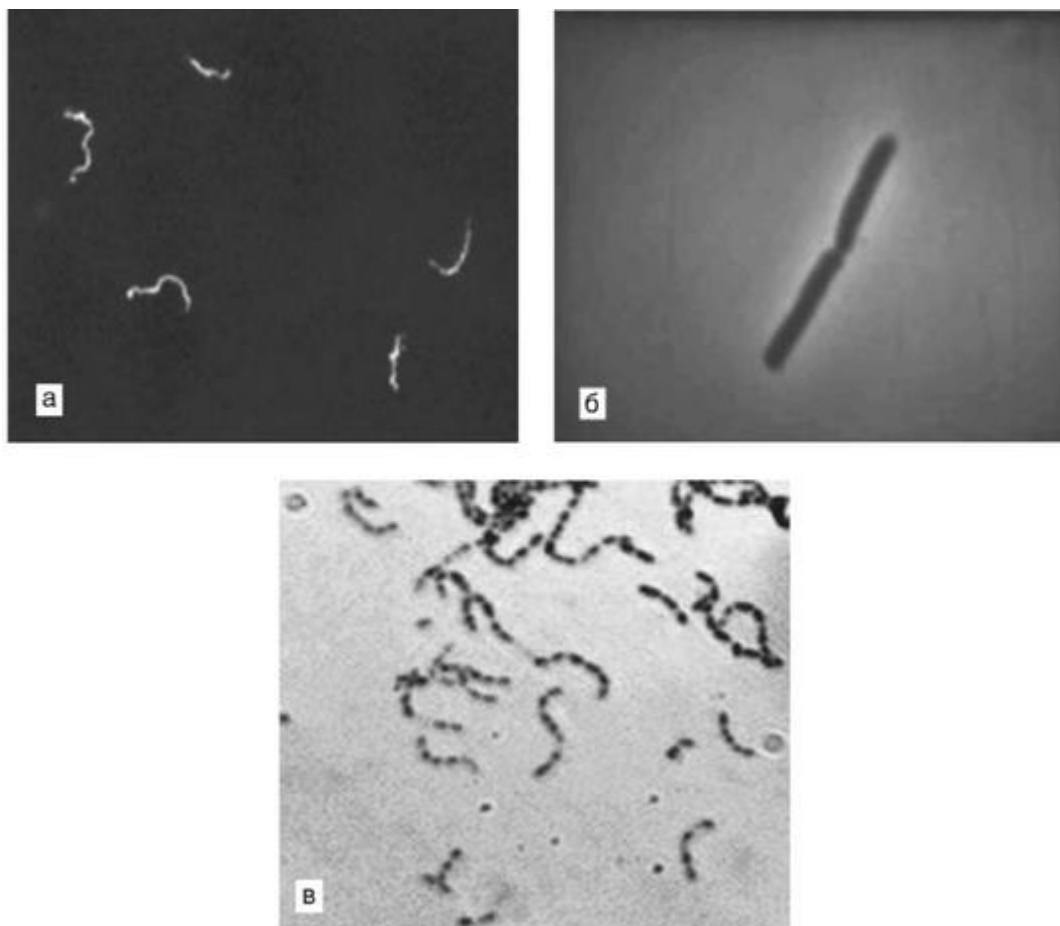


Рис. 6.3. Препараты для микроскопии: а, б - нативные препараты для изучения подвижности микроорганизмов методами темнопольной (а) и фазовоконтрастной (б) микроскопии; в - фиксированный и окрашенный мазок для иммерсионной микроскопии



Рис. 6.4. Современные оптические микроскопы и видеосистемы

бактерий и бактериеподобных микроорганизмов - микобактерий, вибрионов, бактерий кокковой группы, спирохет, актиномицетов, т.е. таких микробов, размеры которых, уникальные тинкториальные свойства или характерная подвижность позволяют оптически зарегистрировать их присутствие в материале от больного.

Комбинация световой микроскопии с иммунологическим методом в виде обработки микроскопических препаратов антителами, меченными флюорохро-мами, к наиболее характерным видовым микробным антигенам последующей люминесцентной микроскопией значительно повышает ее диагностическую значимость. Эти методы еще будут охарактеризованы в последующем как разновидность иммуноанализа - *иммунофлюоресцентный или иммуногистохимиче-ский методы.*

Значительно реже в инфекционной практике используется электронная или конфокальная микроскопия - микроскопический метод, в котором вместо светового потока для визуализации микроскопических объектов используется поток электронов или лазерные лучи, позволяющие тысячекратно увеличить разрешающую способность метода и обнаруживать в биологическом материале не только клеточные микроорганизмы, но и вирусы (рис. 6.5). Однако высокая стоимость таких микроскопов, сложность их обслуживания резко ограничивают их применение в диагностике инфекционных заболеваний. Гораздо шире электронная и конфокальная микроскопия используются с научно-исследовательскими целями.

Преимущества микроскопического метода заключаются в его широкой доступности и возможности использования для ранней предварительной диагностики бактериальных инфекций. Однако при протозоозах и грибковых инфекциях диагностическое значение микроскопии резко возрастает, а при гельминтозах, например, последняя становится практически единственным методом диагностики. Микроскопический метод может использоваться и в диагностике вирусных инфекций, но в этом случае обнаруживают не отдельного возбудителя, имеющего чрезвычайно малые размеры, а внутриклеточные включения - скопления возбудителя в клетках макроорганизма или продуктов измененного метаболизма клетки. В табл. 6.6-6.8 представлены основные принципы микроскопической диагностики при инфекционных заболеваниях, где этот метод играет значительную роль.

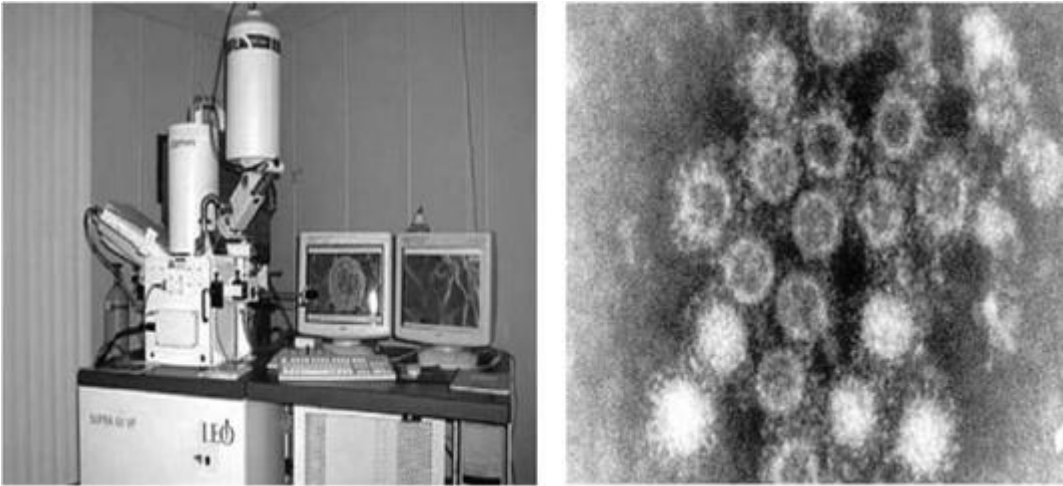


Рис. 6.5. Электронный микроскоп (слева) и вирус гепатита А в биоматериале при электронной микроскопии (справа)

Таблица 6.6. Микроскопический метод в диагностике заболеваний, вызываемых гельминтами

Гельминтоз	Возбудитель	Исследуемый материал	Препараты для микроскопии	Объекты микроскопического обнаружения
Нематодозы				
Аскаридоз	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Кал	Нативный препарат	Оплодотворенные и неоплодотворенные яйца
Трихоцефалез	<i>Trichocephalus trichiurus</i>	Кал	Нативный препарат	Яйца
Энтеробиоз	<i>Enterobius vermicularis</i>	Соскоб с периа- нальной складки	Нативный препарат	Яйца, возбудитель
Стронгилоидоз	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Кал, дуоденальное содержимое	Нативный препарат	Личинки
Трихинеллез	<i>Trichinella spiralis</i>	Мясные продукты, биоптаты мышечной ткани, секционный материал	Нативный препарат	Личинки
Токсокароз	<i>Toxocara canis</i>	Биопсийный и секционный материал	Нативный препарат	Личинки
Цестодозы				
Дифиллоботриоз	<i>Diphyllobothrium latum</i>	Кал	Нативный препарат	Яйца, членики
Тениаринхоз	<i>Taeniarhynchus saginatus</i>	Кал, соскобс пери- анальной складки	Нативный препарат	Яйца, членики
Тениоз	<i>Taenia solium</i>	Кал	Нативный препарат	Яйца, членики
Цистицеркоз	<i>Cysticercus cellulosae</i>	Биопсийный материал	Нативный препарат	Личинки (цистицерки)
Эхинококкоз	<i>Echinococcus granulosus</i>	Содержимое паразитарной кисты, мокрота, лаважная жидкость, желчь, био-псийный материал	Нативный препарат	Протосколексы, ацефалокисты
Трематодозы				
Описторхоз	<i>Opisthorchis felineus</i>	Кал, желчь	Нативный препарат	Яйца
Фасциолез	<i>Fasciola hepati-ca</i> , <i>Fasciola gigantica</i>	Кал, желчь	Нативный препарат	Яйца
Шистосомоз мочеполовой и кишечный	<i>Schistosoma haematobium</i> , <i>Schistosoma mansoni</i>	Моча, кал	Нативный препарат	Яйца

Таблица 6.7. Микроскопический метод в диагностике заболеваний, вызываемых простейшими				
Протозооз	Возбудитель	Исследуемый материал	Способ микроскопического обнаружения	Объекты микроскопического обнаружения
Амебиаз	<i>Entamoeba histolytica</i>	Свежий кал	Нативные препараты (с добавлением раствора Люголя и метиленового синего) и окрашенные мазки	Трофозоиты, у реконвалесцентов и носителей - просветная форма, цисты
Протозооз	Возбудитель	Исследуемый материал	Способ микроскопического обнаружения	Объекты микроскопического обнаружения
Лямблиоз	<i>Giardia intestinalis</i>	Желчь, кал	Нативный препарат	Трофозоиты, цисты
Малярия	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>Plasmodium malariae</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Plasmodium ovale</i>	Кровь	Мазок «толстая капля» без фиксации, окраска по Романовскому-Гимзе	Трофозоиты, шизон-ты, эритроцитарные мерозоиты, микро-гаметоциты, макро-гаметоциты
Токсоплазмоз	<i>Toxoplasma gondii</i>	Спинномозговая плевральная, околоплодная жидкость, кровь, биоптаты лимфатических узлов	Фиксированные мазки с окраской по Романовскому-Гимзе	Трофозоиты, псевдоцисты, в тканях - цисты
Лейшманиоз	<i>Leishmania tropica</i> , <i>Leishmania donovani</i> и др. (около 20 видов)	Отделяемое с краев язвы, кровь, пунктаты внутренних органов, лимфатических узлов	Фиксированные мазки, окрашенные по Романовскому-Гимзе	Безжгутиковые формы возбудителя
Трихомониаз мочеполовой, кишечный	<i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Trichomonas hominis</i>	Свежее отделяемое влагалища и уретры, кал	Нативный препарат	Возбудитель
Бабезиоз	<i>Babesia divergens</i> , <i>Babesia rodhaini</i> , <i>Babesia microti</i>	Кровь	Мазок «толстая капля» без фиксации, окраска по Романовскому-Гимзе	Возбудитель
Трипаносомоз	<i>Trypanosoma brucei</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i>	Пунктат первичных аффектов, кровь	Фиксированный мазок-отпечаток и мазок «толстая капля» крови без фиксации с окраской по Романовскому-Гимзе	Возбудитель
Балантидиаз	<i>Balantidium coli</i>	Кал	Нативный препарат	Трофозоиты, цисты
Таблица 6.8. Микроскопический метод в диагностике заболеваний, вызываемых грибами				
Микоз	Возбудитель	Исследуемый материал	Способ микроскопического обнаружения	Объекты микроскопического обнаружения
Кератомикозы				
Отрубевидный лишай	<i>Pityrosporum obiculare</i>	Чешуйки кожи	Обработанный щелочью нативный препарат	Мицелий и характерное скопление гифов гриба
Дерматофитии				
Трихофития, фавус	<i>Trichophyton</i>	Чешуйки кожи, волосы, соскобы с ногтей	Обработанный щелочью нативный препарат	Характерные споры грибов (в волосах), мицелий и споры гриба
Микоз	Возбудитель	Исследуемый материал	Способ микроскопического обнаружения	Объекты микроскопического обнаружения
Микроспория	<i>Microsporum</i>	Чешуйки кожи, волосы, соскобы с ногтей	Обработанный щелочью нативный препарат	Характерные споры грибов (в волосах), мицелий и споры гриба
Эпидермофития	<i>Epidermophyton floccosum</i>	Чешуйки кожи, соскобы с ногтей	Обработанный щелочью нативный препарат	Характерные мицелий и споры гриба
Кандидозы				
Кандидоз кожи, слизистых оболочек, инвазивный кандидоз	<i>Candida albicans</i> , <i>Gandida tropicalis</i> , <i>Gandida cate-nulara</i> , <i>Candida cijferrii</i> , <i>Candida guilliermondii</i> и др.	Соскобы кожи, налет слизистых оболочек, моча, мокрота, кал, кровь, пунктаты внутренних органов	Нативные препараты, фиксированные препараты с окраской по Граму и др. окраски	Дрожжевые почкующиеся клетки, псевдомицелий
Опportunистические микозы				
Криптококкоз	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Мокрота, гной, соскобы язв, СМЖ, моча, биоптаты тканей	Нативные препараты, фиксированные-мазки, окрашенные тушью	Округлые или яйцевидные клетки, окруженные слизистой желтоватой капсулой
Плесневые микозы	<i>Aspergillu spp.</i> , <i>Mucor spp.</i> , <i>Penicillium spp.</i> , <i>Fusarium spp.</i>	Соскобы с кожи, ногтей, отделяемое пазух носа, наружного слухового прохода, мокрота, гной, кал, биоптаты тканей	Фиксированные препараты с окраской по Граму	Характерное расположение мицеллия и конидиоспор

Пневмоцистоз	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Мокрота, лаважная жидкость, биоптаты легочной ткани	Фиксированные мазки с окраской по Романовскому-Гимзе	Возбудитель
Глубокие микозы				
Кокцидиоз	<i>Coccidioides immitis</i>	Гной, мокрота, кровь, ликвор, биопсийный материал	Нативные препараты, фиксированные препараты с окраской по Граму	Сферула как тканевая форма
Гистоплазмоз	<i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Histoplasma duboisii</i>	Гной, мокрота, кровь, моча, ликвор, пунктат внутренних органов	Фиксированные мазки с окраской по Романовскому-Гимзе	Овальные дрожжеподобные клетки внеклеточно или внутри моноцитов/макрофагов
Бластомикоз	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Гной из свищей и абсцессов, ликвор, мокрота, моча, пунктат лимфатических узлов	Обработанный щелочью нативный препарат	Круглые или овальные крупные дрожжевые клетки с двухконтурной клеточной стенкой

Микробиологический метод

Микробиологический метод до настоящего времени остается одним из ведущих методов лабораторной диагностики целого ряда инфекционных заболеваний.

Суть метода заключается в выделении чистой культуры микробного возбудителя из материала от больного с его последующей идентификацией.

Наиболее часто микробиологический метод используется в диагностике бактериальных инфекций (бактериологический метод), микозов (микологический метод), в этом случае чистую культуру получают путем посева на искусственные питательные среды.

Выделить чистую культуру вирусов путем посева на искусственные питательные среды не удастся, так как вирусы размножаются только в живых клетках. Для этой цели используют культуры тканей, куриные эмбрионы, что входит в понятие - вирусологического - метода диагностики.

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Бактериологический метод служит одним из самых широко используемых методов в диагностике бактериальных инфекций. Алгоритм его осуществления представлен на рис. 6.6, а его отдельные этапы - на рис. 6.7.

Эффективность бактериологического метода диагностики зависит от ряда обстоятельств.

Во-первых, необходимо учитывать сроки отдельных стадий патогенеза инфекционного процесса, которые влияют на присутствие возбудителя в исследуемом биологическом материале. Например, при брюшном тифе чаще всего удастся выделить гемокультуру возбудителя в первые дни лихорадки, поскольку в последующие дни интенсивность бактериемии значительно снижается, как и возможность выделения чистой культуры возбудителя из крови, в то же время на 2-3 нед болезни резко повышается возможность получения копрокультуры



Рис. 6.6. Алгоритм бактериологического метода

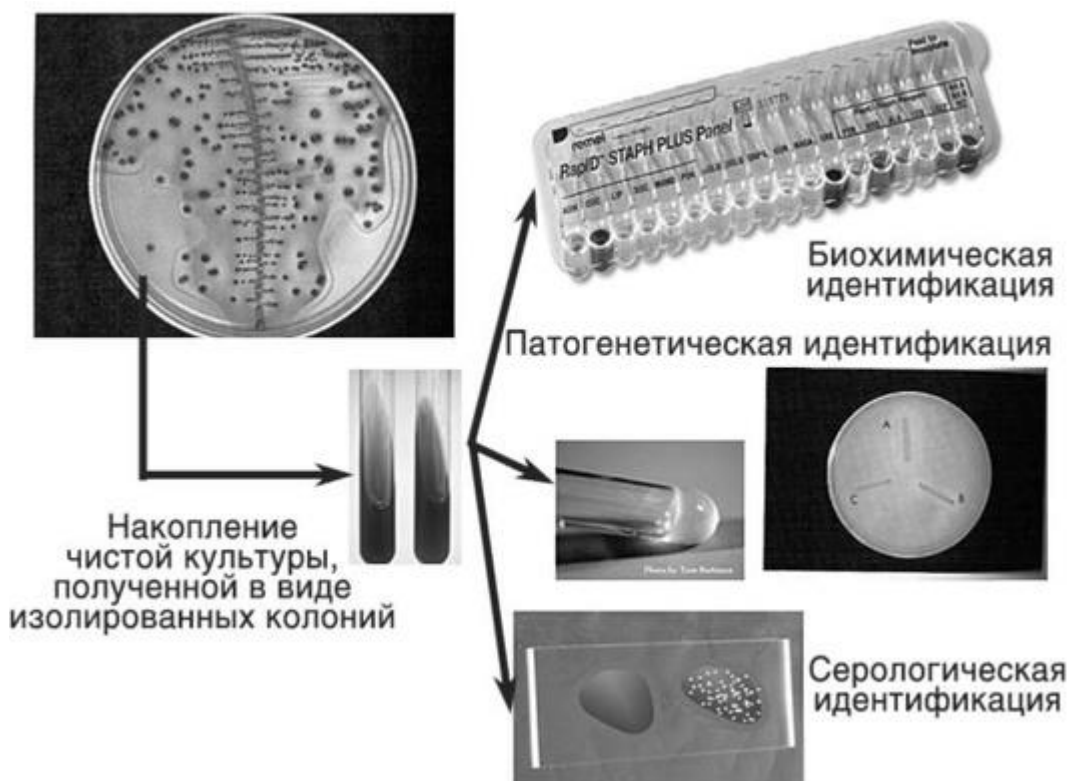


Рис. 6.7. Этапы накопления чистой культуры и ее идентификации

возбудителя. При менингококковой инфекции бактериемия наиболее интенсивна в первые часы болезни, а в течение вторых и третьих суток резко падает даже в отсутствие антибактериальной терапии.

Во-вторых, существенное значение для эффективности бактериологической диагностики имеет соблюдение правил забора материала для исследования. Так, забор крови, мочи, слизи, кала должен осуществляться в стерильную посуду, которая перед этим обеззараживалась путем термической обработки, но не с использованием дезинфицирующих средств. При этом очень важно производить забор биологического материала из места наиболее вероятного нахождения возбудителя - краев налетов на миндалинах, кожных поражений, язв кишечника, спинномозговой жидкости, пунктата гнойных очагов. Наружные покровы в месте забора материала (из вены, артерии, местного очага) должны быть тщательно обработаны (настойкой йода, 96% этиловым спиртом) во избежание попадания в просвет иглы аутофлоры. Очень важное значение имеет отсутствие в исследуемом материале ингибиторов роста бактерий, прежде всего, антибиотиков, которые резко снижают (не менее чем в 2-3 раза) вероятность высева возбудителя. По этой причине бактериологическое исследование нужно производить немедленно при поступлении больного независимо от времени суток до назначения антибиотиков.

В бактериологической диагностике играет существенную роль рациональный подбор питательных сред для исследования в соответствии с предполагаемым возбудителем и их качество: среда должна быть сертифицирована, приготовлена с соблюдением технологии, храниться при соответствующей температуре в пределах срока годности.

Материал для бактериологического исследования должен доставляться в лабораторию с соблюдением правил транспортировки. Наилучшими способами предупредить гибель предполагаемого возбудителя является посев на основную питательную среду или на транспортную среду у постели больного. В остальных случаях следует максимально сократить сроки доставки материала в лабораторию, предохранить его от загрязнения, охлаждения и высыхания. Для этого взятый для

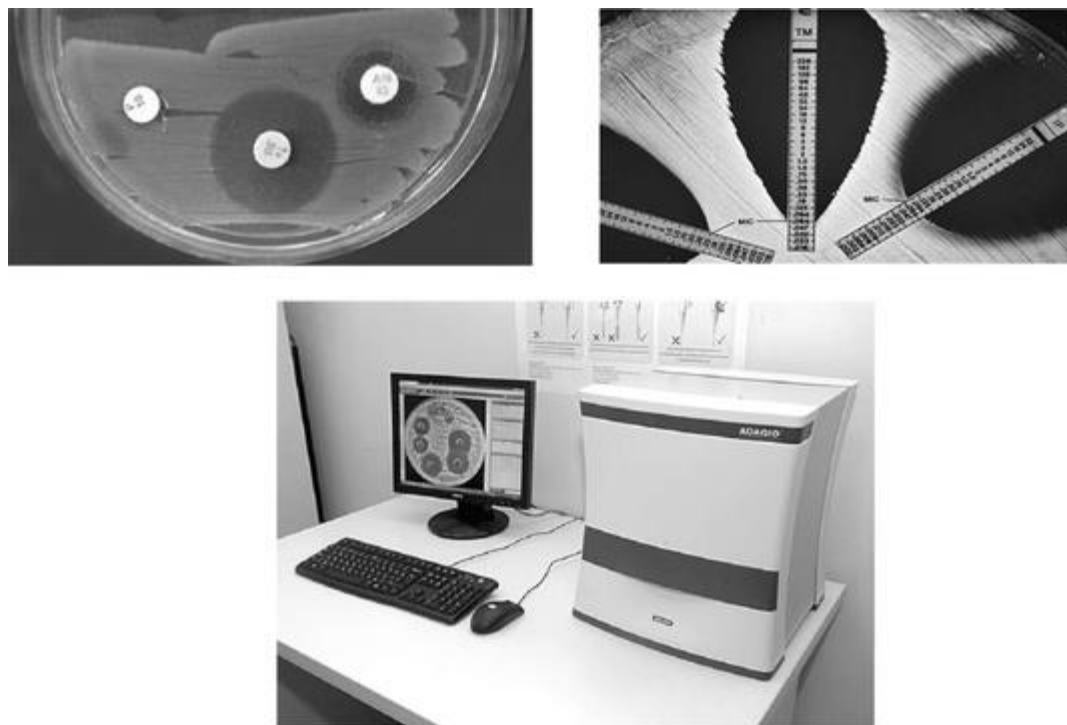


Рис. 6.8. Определение чувствительности бактерий к антибиотикам

исследования материал хранится в стерильной посуде с герметичной крышкой в термостате при 37 °С, перевозится при той же температуре в термосе или другом транспортном обогревателе.

Очень важной составляющей частью бактериологической диагностики является *определение чувствительности возбудителя к антибиотикам*, способы которого довольно разнообразны (рис. 6.8).

Несмотря на многообразие существующих методов и их оценки для выявления наиболее эффективных антибиотических препаратов для лечения инфекционных заболеваний, существуют определенные проблемы в реализации этой части бактериологического исследования. Главная из них заключается в том, что выделение чистой культуры, предшествующее определению чувствительности к антибиотикам, занимает относительно большой период времени - в среднем около 2-3 дней. В связи с этим такие важные для лечебного процесса сведения поступают к врачу с большим опозданием. По этой причине особый интерес вызывают автоматизированные способы определения чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Приборы, используемые для определения чувствительности к антибиотикам, позволяют работать не только с чистой культурой, но и с исходным биологическим материалом. В этом случае определение лекарственной устойчивости возбудителя происходит автоматически без выяснения видовой принадлежности возбудителя и исследование занимает от 2 до 6 ч.

МИКОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Микологический метод, применяемый в диагностике грибковых инфекций и также основанный на использовании искусственных питательных сред (Сабура, Чапека и др.), имеет множество особенностей, отчасти отраженных в алгоритме получения чистых культур при микозах (рис. 6.9). Этот метод обязательно сочетают с микроскопическим исследованием, при этом особое значение придают диморфизму грибов - их способности по-разному проявлять свои свойства в паразитической и сапрофитической фазе.



Рис. 6.9. Алгоритм микологического метода

Недостатком микологического метода следует считать довольно значительную продолжительность исследования, поскольку грибы растут на питательных средах значительно медленней бактерий. В связи с этим микологическое исследование растягивается до 6-10 дней.

ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Вирусологический метод отличается тем, что биологический материал, предположительно содержащий вирусы, используется для заражения куриного эмбриона, культуры клеток или культуры органов лабораторных животных, что принципиально изменяет алгоритм проводимого исследования (рис. 6.10).

Если исследуемый материал содержит постороннюю микрофлору, его предварительно обрабатывают антибиотиками. Культивирование куриных эмбрионов после их заражения осуществляется в течение 5-8 дней, культур тканей - в течение 5-6 дней, а общая продолжительность вирусологического исследования составляет до 3 нед, что в большинстве случаев позволяет поставить лишь ретроспективный диагноз.

Такие феномены как цитопатогенное действие вируса на ткани, используемые для культивирования, бляшкообразование (образование очагов разрушения тканей), цветная проба (отсутствие закономерного изменения цвета среды при наличии живого возбудителя), полученные при различных разведениях биологического материала для заражения, позволяют не только обнаружить вирус, но и определить его примерное количество, т.е. провести титрование вируса.

Завершается вирусологический метод идентификацией вируса с помощью таких серологических реакций как реакция нейтрализации (РН) действия вируса на живую ткань, реакция торможения гемагглютинации (РТГА) куриных эритроцитов, реакция связывания комплемента (РСК), реакция иммунофлюоресценции (РИФ), ИФА.

Оценивая диагностическое значение вирусологического метода у постели следует подчеркнуть, что оно невелико из-за длительности диагностического исследования, необходимости содержать специализированную вирусологическую лабораторию строгого режима. В связи с этим вирусологический метод чаще используют для мониторинга циркулирующих штаммов различных вирусов, в частности вирусов гриппа, гепатитов.



Рис. 6.10. Алгоритм вирусологического метода

Биологический метод

Биологический метод (биопроба) заключается в выделении возбудителя из биологического материала или идентификации его токсинов путем заражения лабораторных животных, высоко восприимчивых к данному возбудителю и чувствительных к действию его токсинов. В современных условиях метод биопроб в силу своей дороговизны и опасности применяется преимущественно как первый этап обнаружения и идентификации возбудителей особо опасных инфекций.

Несмотря на то, что среди диагностических возможностей этого метода ранее отмечали выделение и идентификацию чистой культуры, в настоящее время биологический метод с этой целью не используют, а применяют для *накопления или обогащения биологического материала* соответствующим микроорганизмом.

Биологический метод имеет ведущее значение при *идентификации бактериальных экзотоксинов* (ботулинического, столбнячного).

На основе биопробы можно воспроизводить такие серологические реакции как РН токсина или РН вируса, которые позволяют не только идентифицировать возбудителя, но и способствуют обнаружению антител к экзотоксинам или вирусам.

Иммунологические методы лабораторной диагностики инфекционных заболеваний занимают значительное место в клинической практике и могут иметь как самостоятельное, так и вспомогательное значение.

МЕТОДЫ ИММУНОДИАГНОСТИКИ

Задачи, решаемые иммунодиагностическими методами, довольно разнообразны по целям постановки и включают сероиндикацию и сероидентификацию возбудителей, а также серодиагностику и аллергодиагностику инфекционных болезней (рис. 6.11).

Сероиндикация - обнаружение возбудителя в биологическом материале от больного на основе применения специфических антител к его видовым антигенам. Как диагностическое направление, сероиндикация широко используется при экспресс-диагностике различных инфекционных заболеваний, а ее значение в верификации диагноза определяется качеством препарата из специфических антител и способом регистрации результата исследования.

Сероидентификация не является самостоятельным методом диагностики инфекционных заболеваний, а является этапом бактериологического или вирусологического методов, связанным с определением вида организма по его видовым антигенам. Этому исследованию предшествует выделение чистой культуры возбудителя, а сам процесс идентификации включает использование препаратов специфических видов антител.

Серодиагностика - постановка диагноза путем обнаружения антител к возбудителю в сыворотке крови и других биологических жидкостях как специфических биомаркеров инфекционного процесса. Методическая основа такого диагностического исследования не очень однозначна в интерпретации. Она требует учета возможности попадания возбудителя и, соответственно, выработки антител к нему в анамнезе, а также факта высокой вероятности присутствия в организме больного «нормальных» антител, способных давать перекрестные реакции с антигенами искомого патогенного микроорганизма. Несмотря на это современная серодиаг-



Рис. 6.11. Назначение методов иммунодиагностики

гностика составляет значительную часть исследований по верификации диагноза в клинике инфекционных болезней.

Аллергодиагностика основана на ориентировочном диагностировании инфекционного процесса путем регистрации местной аллергической реакции, развивающейся на коже в месте введения микробного аллергена. Тем не менее при некоторых видах

инфекционной патологии этот метод до настоящего времени не потерял своего диагностического значения как скринингового теста.

Итак, направления диагностических исследований с использованием иммунологических методов довольно разнообразны, как и сами способы воспроизведения иммунологических тестов. Условно среди приемов иммунодиагностики можно выделить следующие методы:

методы с использованием феномена перекрестного взаимодействия иммунных комплексов [реакции агглютинации (РА), пассивной (непрямой) гемагглютинации, латекс-агглютинации, торможения гемагглютинации, преципитации];

методы с использованием феномена комплементарного лизиса (РСК, РА и лизиса);

методы, основанные на нейтрализующем действии антител (РН токсина, РН вируса);

аллергические методы (внутрикожные пробы с микробными аллергенами);

методы иммуноанализов (иммунофлюоресцентный анализ, радиоиммунный анализ, ИФА).

Среди методов с использованием *феномена перекрестного взаимодействия иммунных комплексов* наиболее доступными являются методы, основанные на феномене агглютинации.

Сущность *РА* заключается в том, что в присутствии электролита иммунные комплексы, содержащие корпускулярные частицы антигена и антитела, сшиваются между собой и выпадают в виде зернистого или хлопьевидного осадка, что регистрируется визуально.

Наиболее часто РА используется в диагностике бактериальных инфекций. Если в состав иммунных комплексов при данной реакции входят бактериальные клетки, то это собственно агглютинация. В РА могут участвовать различные поверхностные антигены бактерий: компоненты их клеточной стенки (О-антигены), жгутики бактерий (Н-антигены), элементы капсулы (К-антигены).

При диагностике некоторых инфекций это имеет принципиальное значение. Например, сальмонеллы, классификация которых включает более 2 тыс. видов, в том числе более 700 видов, патогенных для человека, содержат как О-антигены, так и Н-антигены. Их идентификация по антигенной структуре проводится в соответствии с классификацией, разработанной Кауфманом и Уайтом. По этой схеме все сальмонеллы по О-антигенам разделены на группы: А, В, С, D, Е и т.д. Каждая группа включает различное число видов сальмонелл, определить которые можно, исходя из того, что Н-антигены сальмонелл обладают видовой специфичностью. Пользуясь схемой Кауфмана-Уайта, вначале в РА используют О-сыворотки и устанавливают группу, к которой принадлежит культура сальмонелл, выделенная из организма больного, а на следующем этапе с помощью Н-сывороток в РА определяют вид возбудителя, что значительно упрощает процесс идентификации.

Если микробные антигены искусственно адсорбированы на поверхности эритроцитов, то такая реакция носит название *пассивной (или непрямой) гемагглютинации* (РПГА или РНГА). Если микробные антигены адсорбированы на поверхности латекса - это *латекс-агглютинация*.

РА широко используется не только для сероидентификации бактерий, но и для серодиагностики бактериальных инфекций. При этом РПГА и латекс-агглютинации применяются исключительно для серодиагностики. Для предотвращения ложноположительных результатов реакции из-за наличия в сыворотке больного «нормальных» антител было введено понятие *диагностического титра*.

Необходимость такого диагностического приема связана с тем, что уровень нормальных антител обычно невелик, а уровень специфических антител к возбудителю при наличии инфекционного заболевания значительно выше, в связи с этим существует пограничное разведение сыворотки больного, начиная с которого реакцию, основанную на феномене агглютинации, можно считать положительной. Это пограничное разведение сыворотки больного и получило название диагностического титра. Величина диагностического титра зависит от возбудителя, а также вида серологической реакции. Так, например, для брюшного тифа диагностический титр РА составляет 1:200, а для сыпного тифа 1:100, а для РПГА при брюшном тифе 1:40 и т.д. (табл. 6.9). Основанием для того, чтобы считать ту или иную реакцию положительной, является превышение диагностического титра при постановке реакции не менее чем в 2-4 раза.

В то же время, если человек уже болел тем инфекционным заболеванием, диагностика которого проводится в настоящий момент, для исключения ложноположительного результата - *исследование проводят с парными сыворотками*, полученными с интервалом от 7 до 14 дней. Диагностически значимым считается нарастание титра антител при исследовании парных сывороток не менее чем в 4 раза, или снижение титра при постановке реакции в поздние сроки болезни.

В некоторых случаях, например при бруцеллезе, антитела сыворотки больного не дают феномена агглютинации - так называемые неполные антитела. Для их выявления реакцию ставят в два этапа. На первом этапе к сыворотке больного добавляют, как обычно, бактериальный диагностикум (взвесь бруцелл), а на втором этапе в тест-систему вносят сыворотку, полученную иммунизацией животных иммуноглобулинами человека. После соответствующей очистки эта сыворотка содержит в своем составе антитела к иммуноглобулинам человека, способные давать в случае формирования иммунного комплекса феномен агглютинации. В результате, если в сыворотке больного содержатся неполные антитела, то они присоединяются к бруцеллам в составе диагностикума, а к ним, в свою очередь, антитела к иммуноглобулинам человека. В конечном итоге эти «тройные» комплексы в растворе электролита (обычно физрастворе) объединяются между собой и выпадают в осадок. Такая реакция по выявлению неполных антител получила название *реакции Кумбса*.

РА в различных вариантах ее постановки может использоваться не только при бактериальных инфекциях, а также при некоторых микозах и заболеваниях, вызванных простейшими (табл. 6.9-6.11).

При заболеваниях вирусной природы постановка РА невозможна из-за мелких размеров вируса. В то же время при вирусных инфекциях используют один из вариантов реакции, связанных с явлением гемагглютинации куриных эритроцитов вирусами. В основе такой серологической реакции лежит способность противовирусных антител блокировать у вируса гемагглютинирующие свойства, а сам диагностический прием носит название *РТГА*. Эту реакцию воспроизводят как для идентификации вируса, полученного при вирусологическом исследовании, так и для серодиагностики вирусных инфекций путем обнаружения антител в сыворотке больного (табл. 6.11).

В число методов с использованием феномена перекрестного взаимодействия иммунных комплексов входит и *реакция преципитации* с тем отличием от описанных выше методов, что антиген в ней имеет молекулярную форму и образует прозрачный раствор. В присутствии антител и электролита иммунные комплексы сшиваются в конгломераты и вызывают помутнение среды. Чтобы зарегистрировать это помутнение существует несколько способов - реакция кольцепреципитации, реакция преципитации в геле, с помощью прибора нефелометра, позволяющего зарегистрировать даже слабую степень помутнения среды.

Реакция кольцепреципитации используется в инфекционно-эпидемиологической практике при необходимости обнаружения микробных антигенов или гаптенов на объектах внешней среды (реакция Асколи для обнаружения спор бациллы сибирской язвы) или в составе биологического материала от больного (реакция кольцепреципитации с гаптенем для обнаружения дизентерийной палочки в кале). Реакция обладает очень большой чувствительностью, позволяет зарегистрировать присутствие даже единичных микроорганизмов в исследуемом материале.

Другой разновидностью преципитации служит *реакция преципитации в геле*. В инфекционной практике она используется при определении токсигенности (способности выделять экзотоксины) штаммов бактерий, выделенных из организма больного. Такая необходимость возникает, например, при бактериологической диагностике дифтерии, поскольку нетоксичные штаммы не вызывают заболевание и их присутствие в организме больного свидетельствует только о носительстве.

Среди методов с использованием феномена комплементарного лизиса наибольшей известностью пользуется РСК, учет которой производится по феномену гемолиза и которая широко используется для диагностики инфекций как бактериальной, так и небактериальной этиологии.

Реакция основана на том, что антитела в составе иммунных комплексов приобретают новое свойство - активировать систему комплемента, которая в процессе активации формирует мембрано-атакующий комплекс и вызывает лизис антигена, находящегося в комплексе с антителами.

РСК относится к рутинным методам, хотя и довольно сложна в постановке. Тем не менее ее продолжают широко использовать в клинике инфекционных болезней.

Система комплемента используется при диагностике лептоспироза на основе *РА и лизиса лептоспир*. При постановке этой реакции учет результатов проводят под микроскопом, наблюдая при положительном тесте не только процесс агглютинации живой культуры лептоспир, но и их комплементарный лизис.

В арсенале иммунодиагностики есть также *методы, основанные на нейтрализующем действии антител*, например, РН воспроизводится на живых объектах, восприимчивых к действию бактериальных экзотоксинов или вирусов. В соответствии с этим различают РН токсина и РН вирусов. Суть реакции заключается в том, что антитела, взаимодействуя с токсином или вирусом, препятствуют проявлению их патогенного воздействия на живой объект. РН можно использовать для индикации бактериальных токсинов в биологическом материале, идентификации вирусов, для серодиагностики вирусных инфекций.

Очень близкими к реакциям нейтрализации по механизму воспроизведения служат *реакции иммобилизации*, которые используют для идентификации возбудителей, обладающих подвижностью. Этот лабораторный прием применяют в диагностике сифилиса (реакция иммобилизации трепонем), а также холеры (иммобилизация холерного вибриона).

Еще один вариант - нейтрализация антителами сыворотки крови больного гемолитической активности стрептококкового стрептолизина-О (АСЛО). Этот тест используется для диагностики инфекций, ассоциированных с гемолитическим стрептококком группы А.

Аллергическая проба. Для ее постановки человеку чаще всего внутрикожно вводится раствор микробных антигенов. Антигены взаимодействуют с эпителиальными клетками в месте введения, что способствует выделению хемокинов и привлечению к месту введения аллергена различных клеток иммунного ответа и прежде всего Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты, которые под воздействием микробных антигенов выделяют провоспалительные цитокины. Все это в совокупности в течение 48 ч дает

основные проявления положительной аллергической реакции - лимфоидно-макрофагального инфильтрата в месте введения аллергена.

Аллергические пробы, хотя и носят лишь ориентировочный характер, очень удобны при массовых обследованиях на наличие таких инфекционных заболеваний как туберкулез, бруцеллез, токсоплазмоз. В этих случаях положительная аллергическая проба указывает на инфицированность организма и необходимость более точной диагностики инфекционного процесса.

К числу современных методов диагностики инфекционных заболеваний относятся *методы иммуноанализа*. Это особая группа методов, основанная на использовании меченых моноклональных антител. *Моноклональные антитела* получают с использованием так называемых гибридных технологий, они высоко специфичны, поскольку способны к взаимодействию только с одной наиболее характерной антигенной детерминантой среди всего набора видовых микробных антигенов. Моноклональные антитела обычно метятся с помощью красителей-флюорохромов. Такие антитела, присоединяясь к специфичному для них объекту - искомому микроорганизму в составе биологического материала, вызывают его свечение в ультрафиолетовом свете, что может быть зарегистрировано, например, с помощью люминесцентного микроскопа. Этот способ обнаружения микробных возбудителей получил названия *прямого иммунофлуоресцентного анализа (РИФ)*.

Этот способ используется не только для обнаружения возбудителей в составе материала от больного, но и для выявления антител к возбудителю в сыворотке крови (серодиагностика). В последнем случае убитую культуру возбудителя обрабатывают сывороткой больного с последующим добавлением в систему меченных флюорохро-мом антител к IgG человека. Наблюдаемое в последующем свечение микроорганизма говорит о возникновении сложного иммунного комплекса - микроб + антитела из сыворотки больного класса IgG + люминесцирующие анти-IgG МКАТ. Такую реакцию называют *реакцией непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ)*.

Другой способ иммуноанализа - *радиоиммунный анализ*. Он основан на использовании моноклональных антител, меченных радиоизотопом. Присоединение таких антител к специфичному им объекту, придает последнему радиоактивность, что может быть определено с помощью специальных приборов.

Наконец, еще один высоко перспективный способ мечения моноклональных антител - с помощью фермента. В качестве последнего чаще всего используют растительный фермент - пероксидазу хрена. Обработка изучаемого объекта такими антителами требует последующего нанесения «хромогена» - субстрата для фермента, меняющего цвет при образовании перекиси. В результате объект для специфического присоединения меченых антител приобретает окрашивание, которое может быть зарегистрировано спектрофотометром, а метод получил название *ИФА*.

ИФА, как и описанный выше иммунофлуоресцентный анализ, можно воспроизводить в виде прямого (выявление антигенов возбудителя в биологическом материале) и непрямого (выявление антител в сыворотке больного) методов. В конечном итоге с помощью ИФА можно обнаруживать микроорганизмы в материале от больного, противомикробные антитела и антитела к другим веществам антигенной природы. С введением в клиническую практику методов иммуноанализа и, в первую очередь, аппаратного ИФА, диагностические возможности врача-инфекциониста значительно возросли. Особенно это касается серодиагностики, поскольку появилась возможность устанавливать не только наличие антител к тому или иному возбудителю в сыворотке крови больного, но и определять принадлежность антител к тому или иному классу иммуноглобулинов, что повышает качество диагностики инфекционного заболевания. Дело в том, что антитела, принадлежащие разным классам иммуноглобулинов, выполняют различные функции (рис. 6.12).

Так, например, известно, что первый контакт человека с тем или иным возбудителем приводит к выработке *IgM-антител*, которая продолжается в течение примерно одного месяца. Эти антитела имеют большую молекулярную массу и не

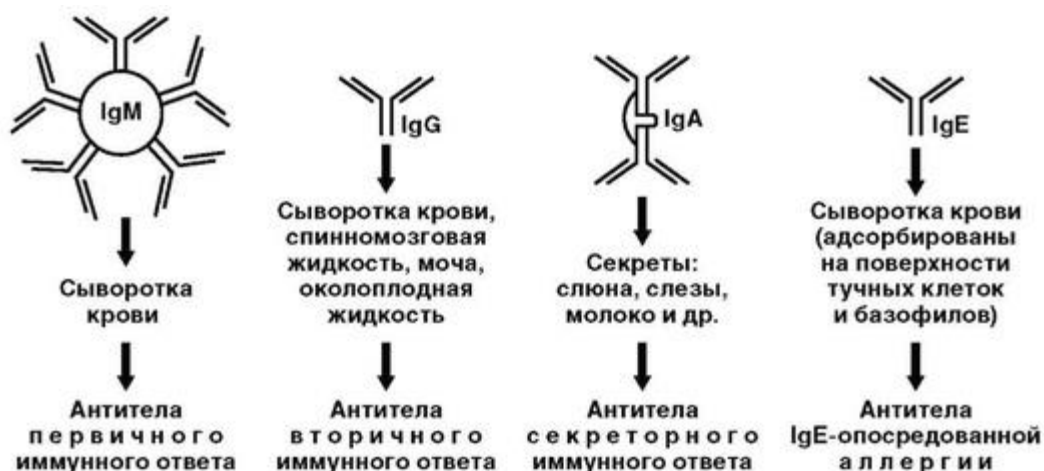


Рис. 6.12. Диагностически значимые классы антител и их функции

проникают через гистогематитарные барьеры, поэтому обнаруживают их преимущественно в сыворотке крови. Обнаружение *IgM-антител* свидетельствует о развитии *первичного иммунного ответа*.

Уже со второй недели от начала контакта с патогеном в крови начинают накапливаться *IgG-антитела*. Вначале они сопутствуют *IgM-антителам*, а примерно через один месяц *IgM-антитела* начинают исчезать из кровотока и на смену им приходят *IgG-антитела*. При повторном поступлении антигена в организм вырабатываются уже только *IgG-антитела*, в связи с чем их называют *антителами вторичного иммунного ответа*.

Вначале способность к прочному взаимодействию с антигеном у *IgG-антител* не очень велика (*IgG-антитела низкой avidности*), но по мере развития инфекционного процесса (точнее, на третьем месяце от его начала) сила связывания этих антител с антигеном значительно возрастает вследствие селекции высоко специфичных клонов продуцирующих их В-лимфоцитов, т.е. появляются высоко *авидные IgG-антитела* (рис. 6.13).

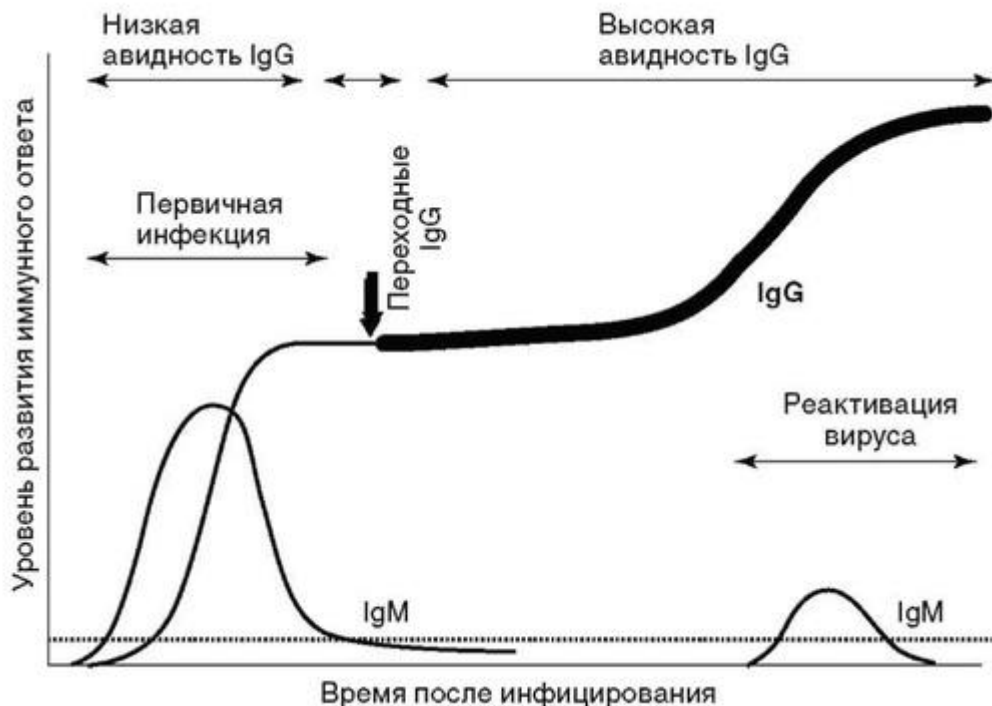


Рис. 6.13. Динамика выработки IgM- и IgG-антител

В соответствии с описанными закономерностями в тех случаях, когда очень важно установить давность инфицирования определяют не только содержание в крови IgM- и IgG-антител, но и avidность IgG-антител.

Такое исследование проводится, например, у беременных при выявлении у них инфицирования токсоплазмами. Токсоплазмоз беременных даже при его латентном течении создает угрозу инфицирования плода и развития врожденного токсоплазмоза, но только в том случае, если инфицирование женщины произошло в ходе беременности. Поэтому при обследовании беременной женщины на токсоплазмоз у нее обязательно устанавливаются не только уровни IgM- и IgG-антител, но и avidность IgG-антител. В этом случае наличие IgM-антител или низко avid-ных IgG-антител к токсоплазмам, особенно во II и III триместрах, свидетельствует в пользу заражения женщины уже в ходе беременности и требует проведения лечебных мероприятий.

Определение уровня *IgA-антител* имеет значение при исследовании секретов слизистых оболочек, в тех случаях, когда последние служат входными воротами инфекции. IgA-антитела начинают вырабатываться одновременно с IgG и около 80% из них поступают в секреты слизистых оболочек. После исчезновения инфекционного агента из организма IgA-антитела еще в течение 2-4 мес продолжают секретироваться, а затем исчезают. Если же микроб продолжает персистировать в организме, IgA-антитела продолжают регистрироваться в секретах. В связи с этой особенностью обнаружение IgA-антител в отсутствие клинических проявлений заболевания или через полгода после их исчезновения считают признаком хронического инфицирования.

Рост в сыворотке крови *IgE-антител* к тому или иному антигену, как правило, является свидетельством развития IgE-опосредованной аллергии к нему. В инфекционной практике подобное состояние особенно часто сопутствует инфекционно-аллергическим осложнениям (кардит, полиартрит), а также грибковым инфекциям и гельминтозам и сопровождается развитием клинических признаков аллергического процесса.

Таблица 6.9. Иммунологический метод в диагностике бактериальных инфекций

Бактериозы и возбудители	Серологическая реакция, назначение	Особенности постановки	Положительный результат и способ его оценки
Брюшной тиф <i>Salmonella typhi</i>	Сероидентификация РА Серодиагностика РА Видаля Реакция пассивной Vi-геммагглютинации (РПГА)	Определение вида возбудителя В конце первой недели болезни с О- и Н-видами диагностикумами У реконвалесцентов и лиц с подозрением на носительство	Положительная реакция, соответствующая титру видовой сыворотки Диагностический титр 1:200 с О-антигеном при возможности дифференцировать текущую инфекцию с «прививочной» или анамнестической реакцией: О-антитела обнаруживаются в разгар болезни, а затем исчезают, Н-антитела появляются позднее и остаются на длительный срок Диагностический титр 1:40. Vi-антитела обнаруживаются у реконвалесцентов и носителей брюшного тифа
Паратиф А <i>Salmonella paratyphi A</i>	Сероидентификация РА Серодиагностика РА Видаля РПГА	Определение вида возбудителя	Положительная реакция, соответствующая титру видовой сыворотки Диагностический титр 1:200 при невысокой чувствительности и специфичности
Паратиф В <i>Salmonella schottmuelleri</i>		В конце первой недели болезни с ОН-видами диагностикумами На 5-6-й день болезни с видовыми эритроцитарными диагностикумами	Диагностический титр 1:32 при относительно высоких чувствительности и специфичности
Паратиф С <i>Salmonella hirschfeldii</i>			
Бактериозы и возбудители	Серологическая реакция, назначение	Особенности постановки	Положительный результат и способ его оценки
Сальмонеллез <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>S. panama</i> , <i>S. infantis</i> , <i>S. newpart</i> , <i>S. agona</i> , <i>S. derby</i> , <i>S. london</i> и др.	Сероидентификация РА с О-групповыми и Н-видами сыворотками Серодиагностика РПГА	Определение групповой и видовой принадлежности сальмонелл, выделенных в чистой культуре С использованием комплексного и групповых диагностикумов	На первом этапе с помощью сывороток к О-антигенам определяется групповая принадлежность сальмо-нел, а затем внутри группы с помощью Н-сывороток - вид Диагностический титр 1:32. При получении положительной реакции с комплексным эритроцитарным диагностикумом ставят реакции с отдельными групповыми О-диагностикумами
Шигеллез <i>Shigella dysenteriae</i> , <i>Sh. flexneri</i> , <i>Sh. boydii</i> , <i>Sh. sonnei</i>	Сероиндикация РИФ Сероидентификация РА Серодиагностика РПГА РСК	Обнаружение видов шигелл Определение вида шигелл Обнаружение видоспецифических антител	Экспресс-диагностика шигеллеза Положительная реакция, соответствующая титру видовой сыворотки Диагностический титр 1:160, вспомогательный метод диагностики
Эшерихиоз <i>Escherichia coli</i> ❖ энтеротокси-генные (О6, 8, 15, 20, 25, 27, 63, 78, 80, 85, 115, 128, 139, 148, 153, 159, 168), ❖ энтеропато-генные (О18, 44, 55, 111, 112, 114, 119, 125-128, 142), ❖ энтероин-вазивные (О28, 29, 124, 136, 143, 144, 152, 164, 167), ❖ энтерогемор-рагические (О157, 126, 111)	Сероидентификация Реакция агглютинации Серодиагностика РА, РПГА, ИФА	Реакция на стекле с комплексной эшерихиозной ОК-сывороткой, развернутая реакция живой культуры с групповой ОК-сывороткой, развернутая реакция гретой культуры (без К-антигена) с типовыми О-сыворотками В парных сыворотках Определение IgM и IgG антител к эшерихиям	Определение видовой принадлежности возбудителя Определение групповой принадлежности кишечной палочки Определение в рамках групповой принадлежности патогенного серовара кишечной палочки по О-антигену Наращение титра антител через 7-10 сут не менее чем в 4 раза Наличие IgM антител свидетельствует об острой инфекции, наличие IgG антител - о бактерионосительстве
Листериоз <i>Listeria monocytogenes</i>	Серодиагностика РА, РПГА, РСК	Антитела вырабатываются на невысоком уровне	Вспомогательный метод. Диагностический титр РА 1:250
Иерсиниоз <i>Yersinia enterocolitica</i>	Серодиагностика РПГА ИФА	В парных сыворотках (первый забор 1-3 сут)	Наращение титра антител через 7-10 сут не менее чем в 4 раза
Псевдотуберкулез <i>Yersinia pseu-dotuberculosis</i>	Серодиагностика РПГА	В парных сыворотках (первый забор 1-3 сут)	Наращение титра антител через 7-10 сут не менее чем в 4 раза

Чума <i>Yersinia pestis</i>	ИФА		
	Сероиндикация Реакция латекс-агглютинации Серодиагностика РПГА	Обнаружение возбудителя в материале от больного Обнаружение антител к капсульному антигену	Экспресс-диагностика чумы Ретроспективный диагноз чумы
Бактериозы и возбудители	Серологическая реакция, назначение	Особенности постановки	Положительный результат и способ его оценки
Холера <i>Vibrio cholerae</i>	Сероиндикация РИФ, реакция имму-	Обнаружение холерных вибрионов в материале от	Экспресс-диагностика холеры Определение принадлежности
серогрупп 01 и O139	билизации холерных вибрионов видовыми	больного	вибрионов к группе возбудителей холеры.
Биовары	сыворотками	с холерными сыворотками	Определение
серогруппы 01 <i>Vibrio cholerae</i>	Сероидентификация Реакция	0-1, 0-139 и RO;	серовара <i>V. cholerae</i> 01 Определение вида и биоваров
<i>cholerae</i> , <i>Vibrio cholerae</i>	агглютинации	реакция на стекле	возбудителей при положительной
<i>El-tor</i>	Серодиагностика	с сыворотками Огава	реакции не менее чем в 1/2 титра
Серовары	РПГА,	и Инаба;	сыворотки
серогруппы01:	РНИФ	развернутая реакция с холерными сыворотками	Вспомогательный метод. Нарастание титра антител через
Огава		0-1, 0-139 и RO	6-8 сут не менее чем в 4 раза
Инаба,		В парных сыворотках	
Гикошима		(забор первой сыворотки - на 3-й день болезни)	
Бруцеллез	Сероидентификация	Определение принадлеж-	Положительная реакция, соответ-
<i>Brucella melitensis</i> ,	РА	ности к роду бруцелл	ствующая титру диагностической сыворотки
<i>B. abortus</i> и др.	Серодиагностика РА Райта	Через неделю от начала заболевания	Диагностический титр 1:200 в течение нескольких лет
	РА Хеддльсона,	Через неделю от начала	
	РПГА, РСК, РИФ	заболевания	Положительная реакция в течение
	Реакция Кумбса	По окончании острого	заболевания
	Аллергодиагностика	периода	Индикация неполных антител
	Проба Бюрне	По окончании острого периода	у реконвалесцентов и при ретроспективном диагнозе Положительная проба у реконвалесцентов, вакцинированных и при ретроспективном диагнозе
Тулaremия <i>Francisella tularensis</i>	Серодиагностика РА, РПГА	На второй неделе заболевания	Диагностический титр РА 1:100 Экспресс-диагностика туляремии
	Кровяно-капельная проба	Начиная с 3-5 дня заболевания	Диагноз текущей инфекции и ретроспективный диагноз
	Аллергодиагностика	с 3-5 дня заболевания	
	Проба с тулярином		
Сибирская язва <i>Bacillus anthracis</i>	Сероиндикация Реакция преципитации по Асколи,	Обнаружение возбудителя на объектах внешней среды,	Кольцо преципитата при наличии спор возбудителя
	РИФ	в материале от больного	Экспресс-диагностика сибирской язвы
	Серодиагностика	На второй неделе заболевания	Ретроспективный диагноз сибирской язвы
	РПГА, ИФА	леваня	язвы
	Аллергодиагностика	Начиная с 3-5 дня заболевания	Диагноз текущей инфекции и ретроспективный диагноз
	Внутрикожная проба		
	с антраксином		
Стафилококковая инфекция <i>Staphylococcus aureus</i>	Серодиагностика РПГА ИФА	В парных сыворотках с использованием аутоантигенов	Нарастание титра антител через 7-10 сут не менее чем в 4 раза
Бактериозы и возбудители	Серологическая реакция, назначение	Особенности постановки	Положительный результат и способ его оценки
Стрептококковая инфекция <i>Streptococcus spp. A, B, C, D, F, G</i>	Сероиндикация Реакция преципитации Серодиагностика РСК РН антителами сыворотки крови больного гемолитической активности	Обнаружение антигенов стрептококка в моче больного с помощью групповых стрептококковых сывороток	Образование преципитата свидетельствует о наличии стрептококка в биологическом материале и его принадлежности к соответствующей группе стрептококков (А, В, С, D, F, G) Нарастание титра антител через 10-14 сут. не менее чем в 4 раза Выше 250 АЕБЮ - острая стрептококковая инфекция Отсутствие снижения в течение 6

	стрептококкового стрептолизина-О (АСЛО)	Исследование парных сывороток Однократно (7-14 дни болезни) В парных сыворотках	мес от начала заболевания - возможность рецидива или осложнений
Пневмококковая инфекция <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Серодиагностика РПГА ИФА	В парных сыворотках (первый забор крови - при поступлении в стационар)	Нарастание титра антител через 7-10 сут не менее чем в 4 раза
Гемофильная инфекция <i>Haemophilus influenzae</i>			
Легионеллез <i>Legionella pneumophila</i>			
Дифтерия <i>Corynebacte- rium diphtheriae</i>	Серодиагностика РПГА ИФА	В парных сыворотках (первый забор 1-3 сутки)	Нарастание титра антител через 7-10 сут не менее чем в 4 раза
Менингокок-ковая инфекция <i>Neisseria meningitidis</i>	Серодиагностика РПГА ИФА	В парных сыворотках (первый забор 1-3 сутки)	Нарастание титра антител через 7-10 сут не менее чем в 4 раза
Лепра <i>Mycobacterium leprae</i>	Аллергодиагностика Лепроминовая проба	Учет результатов через 2-4 нед	Диагноз текущей инфекции
Столбняк <i>Clostridium tetani</i>	Сероиндикация РН токсина Сероидентификация Реакция нейтрализации токсина	Обнаружение токсина в материале от больного Определение вида возбудителя, выделенного в чистой культуре по его токсину	Экспресс-диагностика столбняка Положительная реакция в случае соответствия токсина видовой антитоксической сыворотке
Ботулизм <i>Clostridium botulinum</i> A, B, E, F	Сероиндикация РН токсина, РПГА, ИФА Сероидентификация РН токсина, РПГА, ИФА	Обнаружение токсина в материале от больного Определение серовара возбудителя, выделенного в чистой культуре по его токсину	Экспресс-диагностика ботулизма Положительная реакция в случае соответствия токсина типовой антитоксической сыворотке
Возвратный тиф: эпидемический <i>Borrelia recurrentis</i> эндемический <i>B. duttoni,</i> <i>B. persica</i>	Серодиагностика РСК, реакция нагрузки спирохеттромбоцитами	Определение антител в сыворотке крови больного	Вспомогательный метод Диагностика текущего заболевания
Бактериозы и возбудители	Серологическая реакция, назначение	Особенности постановки	Положительный результат и способ его оценки
Иксодовые клещевые бор-релиозы <i>Borrelia burgdorferi, B. afzelii, B. garinii</i>	Серодиагностика РНИФ, ИФА	Определение антител в сыворотке крови и синовиальной жидкости больного	Диагностика текущего заболевания
Лептоспирозы <i>Leptospira interrogate</i>	Серодиагностика РПГА, реакция агглютинации и лизиса	В парных сыворотках (в разгар заболевания и в период реконвалесцен- ции)	Нарастание титра антител не менее чем в 4 раза
Эрлихиозы <i>Erlichia chaffeensis, E. cans</i>	Серодиагностика РНИФ	В парных сыворотках с определением IgM и IgG антител	Диагностика заболевания на 2-й неделе с подтверждением на 4-6-й неделе
Эпидемический сыпной тиф <i>Rickettsia prowazekii</i>	Серодиагностика РА, РСК, РТГА,	Определение видовых антител в сыворотке крови больного	Диагностика заболевания с идентификацией возбудителя
Эндемический крысиныйсыпной тиф <i>R. typhi</i>	РНИФ, ИФА		
Марсельская лихорадка <i>R. oonorii</i>			
Астраханская риккетсиозная- лихорадка <i>R. conori</i>			
Ку-лихорадка <i>R. burneti</i>			

Орнитоз <i>Chlamydia psittaci</i>	Сериоиндикация РИФ ИФА	Обнаружение хламидий в материале от больного Неоднократное опреде-	Экспресс-диагностика хламидиоза IgM-антитела свидетельствует о начальном этапе и активности
Урогенитальный хламидиоз, трахома, венерический лимфогранулематоз и др. <i>Chlamydia trachomatis</i>	Серодиагностика ИФА РНИФ	ление IgM, IgG и IgA антител Использование антигенов хламидий различных серотипов	хламидиоза. Через 2-3 нед появляются IgG-антитела в высоком титре (1:4000). 1дА антител свидетельствует о тяжелом течении заболевания и выраженном аутоиммунном процессе (синдром Рейтера). Отсутствие антител не означает отсутствия хламидиоза (50%) Обнаружение антител к хламидиям различныхсеротипов
Пневмония, бронхиты и др. <i>Chlamydia pneumoniae</i>			
Микоплазмоз <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma hominis</i>	Сериоиндикация РИФ Серодиагностика ИФА, РСК РПГА	Обнаружение микоплазм в лаважной жидкости, соскобах со слизистых оболочек В парных сыворотках	Экспресс-диагностика микоплазм-менной инфекции Нарастание титра антител через 10-14 сут не менее чем в 4 раза
Уреаплазмоз <i>Ureaplasma urealitica</i>		(первый забор 1-6 сут)	

Таблица 6.10. Иммунологический метод в диагностике протозоозных и паразитарных инфекций

Протозооз и возбудитель	Серологическая реакция и ее назначение	Особенности постановки	Положительный результат и способ его оценки
Амебиаз <i>Entamoeba histolytica</i>	Серодиагностика РПГА, ИФА	В парных сыворотках	Нарастание титра антител через 10-14 сут не менее чем в 4 раза при внекишечном амебиазе и наличии тканевых форм
Токсоплазмоз <i>Toxoplasma gondii</i>	Серодиагностика РНИФ ИФА	В парных сыворотках с определением IgM и IgG антител, а также avidности IgG антител	Нарастание титра антител через 10-14 сут не менее чем в 4 раза говорит о наличии токсоплазмоза, но не носительства. Определение IgM антител применяется для диагностики острого токсоплазмоза. Антитела IgG появляются в период реконвалесценции и сохраняются до 10 лет. Низкая avidность IgG антител говорит, что от момента заражения прошло не более 16 нед, высокая avidность - больший срок
Криптоспоридиоз <i>Cryptosporidium parvum</i>	Сериоиндикация РИФ ИФА	Обнаружение ооцист возбудителя в кале	Экспресс-диагностика криптоспо-ридиоза
Малярия <i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. falciparum</i>	Сериоиндикация РИФ Серодиагностика РНИФ РПГА ИФА	Обнаружение малярийных плазмодиев Через неделю от начала заболевания	Экспресс-диагностика малярия Диагностический титр 1:80, в случае <i>P. falciparum</i> свидетельствует о свежей инвазии
Лямблиоз <i>Lambliа intestinalis</i> (<i>Giardia lamblia</i>)	Серодиагностика ИФА	Обнаружение IgM антител	Наличие IgM антител свидетельствует о лямблиозе, но не о носительстве
Токсокароз <i>Toxocara canis</i> Шистосомоз <i>Schistosoma haematobium</i> , <i>S. mansoni</i> Трихинеллез <i>Trichinella spiralis</i>	Серодиагностика РПГА, ИФА	Обнаружение антител к возбудителю	Основной метод диагностики при невозможности обнаружить возбудителя

Таблица 6.11. Иммунологические методы в диагностике вирусных инфекций

Вирусная инфекция	Серологические маркеры	Характерика маркеров	Диагностическое значение
ВГВ	HBsAg	Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBV)	Инфицированность HBV
	HBeAg	Антиген инфекционно-сти HBV	Репликация HBV в гепатоцитах, высокая инфекционность крови
	HBcAg	Сердцевинный антиген HBV	Репликация HBV в гепатоцитах, в крови в свободном виде не выявляется
	анти-HBc (total) (HBcAb)	Суммарные антитела к HBcAg	Ретроспективная диагностика ГВ, особенно, в отсутствие HBsAG и при неверифици-рованных гепатитах
	D анти-HBc (HBcAb IgM)	Антитела класса М к сердцевинному антигену	Ранний сывороточный маркер ГВ, указывает на острую инфекцию, при ХГВ маркирует репликацию HBV и активность процесса в печени

Продолжение табл. 6.11

Вирусная инфекция	Серологические маркеры	Характерика маркеров	Диагностическое значение
	Анти-НВе (НВеАb)	Антитела к антигену инфекционности	Начало стадии реконвалесценции (исключение - мутантная форма HBV)
	Анти-HBs (HBsAb)	Протективные антитела к поверхностному антигену HBV	Перенесенная инфекция или наличие поствакцинальных антител; обнаружение антител в первые недели ГВ прогнозирует развитие фульминантного гепатита
Вирусный гепатит D (ВГй)	IgM анти-HDV	Антитела класса М к HDV	Репликация вируса гепатита D (HDV) в организме
	IgG анти-HDV	Антитела класса G к HDV	Возможная инфицированность HDV или перенесенная инфекция
	HDAg	Антиген HDV	Маркер наличия HDV в организме
Вирусный гепатит С (ВГС)	Анти-HCV IgG	Антитела класса G к вирусу гепатита С (HCV)	Возможная инфицированность HCV или перенесенная инфекция
	Анти-HCV core IgM	Антитела класса М к сердцевинным белкам HCV	Текущая инфекция (острая или хроническая в фазе реактивации)
	Анти-HCV core IgG	Антитела класса G к сердцевинным белкам HCV	Инфицированность HCV или перенесенная инфекция
	Анти-HCV NS	Антитела к неструктурным белкам HCV	Хроническая стадия гепатита С (ГС)
ВГА	IgM анти-HAV	Антитела класса М к HAV	Острая инфекция
	IgG анти-HAV	Антитела класса G к HAV	Перенесенная инфекция, сохраняются пожизненно
ВГЕ	IgM анти-HEV	Антитела класса М к HEV	Острая инфекция
	IgG анти-HEV	Антитела класса G к HEV	Перенесенная инфекция
ВИЧ-инфекция	p24	Серцевинный белок ВИЧ	2-8 нед после заражения, маркер развития СПИД
	IgM anti-p24	Антитела класса М к белку p24 ВИЧ	Первые месяцы после заражения ВИЧ
	IgG anti-p24	Антитела класса G к белку p24 ВИЧ	Текущая ВИЧ-инфекция
	IgG anti-gp41 IgG anti-gp120 IgG anti-gp160	Антитела класса G к поверхностным антигенам ВИЧ	Текущая ВИЧ-инфекция через 3-6 мес после заражения
Грипп	Выявление антител в РСК, РТГА с использованием парных сывороток		Ретроспективный диагноз, нарастание титра антител не менее чем в 4 раза
	Выявление антител в реакции радиального гемолиза		Экспресс-диагностика гриппа
Краснуха	IgM-, IgG-	Отсутствие антител (ИФА)	Отсутствие заболевания в настоящее время и в анамнезе
	IgM-, IgG+	Наличие антител вторичного ответа	Перенесенное заболевание в анамнезе
	IgM+, IgG-	Наличие антител первичного ответа	Заболевание в ранней стадии, период обострения
	IgM+, IgG+	Наличие антител первичного и вторичного ответа	Период обострения
Вирусная инфекция	Серологические маркеры	Характерика маркеров	Диагностическое значение
Корь	Определение IgM и IgG антител методом ИФА		Наличие IgM антител при отсутствии IgG характерно для острого периода (периода высыпаний)
	Определение антител в парных сыворотках методами РТГА, РСК		Ретроспективный диагноз, нарастание титра антител не менее чем в 4 раза
Эпидемический паротит	Определение IgM и IgG антител методом ИФА		Наличие IgM антител при отсутствии IgG характерно для острого периода
Полиомиелит	Выявление антител в сыворотке крови в реакции преципитации, РСК		Выявление антител со 2-3-й недели заболевания
Энтеровирус-ная инфекция	ЭВ-специфи-ческие IgM	Наличие антител первичного ответа	Выявляются в сроки от первой недели заболевания до 6 мес от начала инфекции
Вирусные диареи (рото-вирусная и норовирусная инфекция)	Определение антигенов вирусов в кале с помощью ИФА		Экспресс-диагностика вирусных диарей (основной метод)
	Определение видовых антител к вирусам в сыворотке крови с помощью ИФА, РСК		Вспомогательный метод
ОРВИ	Выявление видовых антител в РСК, ИФА с использованием парных сывороток		Нарастание титра антител не менее чем в 4 раза
Герпетическая инфекция	Выявление антител к вирусу герпеса простого типа 1 и 2 в парных сыворотках крови методом ИФА		Обострение инфекции при нарастании титра антител не менее чем в 4 раза
Ветряная оспа	Определение уровня IgM антител к <i>Herpes zoster</i> методом ИФА		Острый пекриод инфекции при наличии IgM
Цитомегало-вирусная инфекция (ЦМВИ)	Определение уровня IgM антител к цитомега-ловирусу (ЦМВ)		Нарастание титра IgM антител при обострении инфекции не ранее 4-й недели заболевания

	методом ИФА с использованием парных сывороток	
Инфекционный мононуклеоз (вирус Эпштейна-Барр)	Реакция Гоффа-Бауерра - неспецифическая серологическая реакция гетероагглютинации эритроцитов лошади со 2-й недели заболевания	Ориентировочная диагностика инфекционного мононуклеоза при диагностическом титре 1:32
	Определение уровня IgM и IgG антител к вирусу Эпштейна-Барр методом ИФА	Острый пекриод инфекции при наличии IgM
Натуральная оспа	Выявление антител в РТГА, РСК, РН на куриных эмбрионах и в культурах клеток	Ретроспективный диагноз
Геморрагическая лихорадка	Выявление видовых антител в РСК, РН, РИА (радиоиммунный анализ) с парными сыворотками	Нарастание титра антител не менее чем в 4 раза
Клещевой энцефалит	Определение специфических антител классов IgM и IgG в сыворотке крови методами ИФА или РНИФ, а также avidности IgG	Наличие антител класса IgM и низкоа-видных IgG является показателем острой инфекции. При отсутствии симптоматики со стороны ЦНС основанием для постановки диагноза является одновременное обнаружение IgM- и IgG-антител либо 4-кратное увеличение концентрации IgG-антител в образце, взятом через 2-3 нед

Молекулярно-биологические методы

К молекулярно-биологическим методам диагностики инфекционных заболеваний относятся генетический анализ, протеомный анализ, липидный анализ, комбинированные методы.

К *методам генетического анализа* относятся ПЦР, рестрикционный анализ, молекулярная гибридизация, риботипирование, опосредованная транскрипцией амплификация рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (РНК), высокопроизводительное секвенирование.

Наиболее широко в инфекционной практике применяется ПЦР. Основной принцип этого метода представлен на рис. 6.14.

Суть ПЦР заключается в обнаружении в биологическом материале участков дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), специфичных для представителей того или иного вида микроорганизмов. ПЦР обладает очень высокой чувствительностью и позволяет обнаружить даже минимальные количества генетического материала, поскольку в содержание метода входит его селективная репликация до такого объема, когда он может быть зарегистрирован специальными приемами. Эта реакция не только чувствительна, но и высоко специфична. Первоначально использовался качественный вариант. В последующем был разработан количественный метод ПЦР (ПЦР в режиме реального времени), которая позволяет в условных единицах (число копий искомого гена в 1 мл исследуемого материала или МЕ) определять количество микроорганизма (микробную нагрузку). Этот количественный тест оказался очень полезным во врачебной практике при мониторинге больных хроническими вирусными инфекциями - хроническими вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией и др. ПЦР в настоящее время является основным методом индикации возбудителей в организме инфекционного больного независимо от природы этих возбудителей - простейших, грибов, бактерий и бактериеподобных микроорганизмов, вирусов. Для исследования используются в зависимости от преимущественной локализации возбудителя кровь, СМЖ, моча, кал, экссудаты и т.д. Количественный вариант ПЦР позволяет в течение 1-2 сут оценить эффективность этиотропной терапии. При позитивном эффекте микробная нагрузка снижается в 100 раз и более, при негативном - остается на прежнем уровне или возрастает. Уровень микробной нагрузки помогает в ряде случаев оценить тяжесть течения болезни.



Рис. 6.14. Принцип и этапы полимеразной цепной реакции

Как правило используются наборы праймеров, соответствующие характеру инфекционного процесса. Например, для диагностики, вируса используют прай-меры грамм+кокков и грамм-палочек.

Определять наличие какого-либо микроорганизма в биологическом материале можно путем *рестрикционного анализа*. Данный метод основан на применении ферментов, носящих название рестриктаз и позволяющих распознавать микроорганизмы определенного вида.

Принцип метода заключается в том, что в геноме микробов одного вида находится строго определенное (генетически детерминированное) число участков узнавания для определенной рестриктазы. В настоящее время из различных бактерий выделено и очищено более 175 различных рестриктаз, для которых известны сайты узнавания. Если выделенную из конкретного микроба ДНК обработать определенной рестриктазой, то это приведет к образованию строго определенного количества фрагментов ДНК фиксированного размера.

Размер каждого типа фрагментов можно узнать с помощью электрофореза в агарозном геле: мелкие фрагменты перемещаются в геле быстрее, чем более крупные фрагменты, и длина их пробега больше. Гель окрашивают бромистым этидием и фотографируют в ультрафиолетовом излучении. Сопоставляя полученную карту рестрикции ДНК с образцами видовых рестрикционных карт, можно выявить принадлежность анализируемого возбудителя к определенному виду или роду - даже такому, который находится за рамками предположений клинициста.

Еще один способ генетического анализа - *молекулярная гибридизация*, методически основанная на способности двухцепочечной ДНК при повышенной температуре (90 °С) в щелочной среде денатурировать, т.е. расплетаться на две нити, а при понижении температуры на 10 °С вновь восстанавливать исходную двухцепочечную структуру. Для проведения молекулярной гибридизации исследуемую ДНК расплетают указанным выше способом, одну нить фиксируют на специальном фильтре, который затем помещают в раствор, содержащий радиоактивный зонд.

Зондом называется одноцепочечная молекула нуклеиновой кислоты определенного вида микроорганизма, меченная радиоактивными нуклидами, с которой сравнивают исследуемую ДНК. Когда создаются условия для восстановления двух-цепочечной структуры ДНК, зонд в случае наличия комплементарности между ним и исследуемой ДНК способствует образованию двойной спирали. Это позволяет выявить степень соответствия ДНК определяемого микроорганизма структуре зонда, что позволяет точно идентифицировать возбудителя инфекционного заболевания.

Принцип *риботипирования* основан на том, что последовательность нуклеотидных оснований в оперонах, кодирующих рибосомальную РНК (рРНК), отличается консервативностью, присущей каждому виду бактерий. Эти опероны представлены в бактериальной хромосоме в нескольких копиях. Количество и локализация копий оперонов рРНК варьируют в ДНК различных видов бактерий. Это свойство позволяет производить исследование выделенных штаммов на число копий оперонов и определять их вид. В настоящее время риботипирование проводится в автоматическом режиме в специальных приборах.

Опосредованная транскрипцией амплификация рРНК используется для диагностики смешанных инфекций. На первом этапе проводится амплификация (накопление) рРНК на матрице, выделенной из исследуемого материала ДНК при помощи ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Далее проводится гибридизация накопленного пула рРНК с видоспецифическим олигонуклеотидами, мечеными флюорохромом или ферментами. Исследование проводится в нескольких пробах соответственно тем видам микробов, наличие которых предполагается в составе биологического материала от больного. На заключительном этапе определяются продукты гибридизации методами иммуноф-люоресценции или ИФА. Реакция осуществляется в автоматическом режиме в установках, которые позволяют проводить одномоментное определение рРНК различных видов бактерий.

Высокопроизводительное секвенирование ампликонов используется для исследования видового состава прокариот в материале от больного путем исследования высококонсервативных участков генома, в частности гена 16S рРНК. В составе этого гена есть консервативные и вариабельные участки. В процессе исследования с помощью консервативных участков распознают ДНК бактерий, а вариабельные участки накапливают и идентифицируют в них последовательности, характерные для определенного вида бактерий. Метод позволяет устанавливать всю совокупность бактерий, присутствующих в исследуемом материале.

Все описанные способы генетического анализа обладают очень важным преимуществом перед остальными методами - они позволяют выявлять даже те виды микроорганизмов, которые невозможно культивировать ни одним из описанных выше способов.

ПРОТЕОМНЫЙ АНАЛИЗ

Методы молекулярного, в том числе протеомного, анализа начали активно развиваться еще в начале 90-х гг. прошлого столетия.

Исследование совокупного белкового состава (протеома) биологических жидкостей осуществляют, в частности, используя соотношение массы отдельных белков к их заряду. В настоящее время все чаще для этих целей применяют времяпролетную матрично-активированную лазерную десорбцию/ионизацию - *МАЛДИ-масс-спектрометрию*. При туберкулезе, менингитах различной этиологии, микозах, ЦМВИ, инвазивной стрептококковой инфекции протеомные исследования рекомендуются для идентификации организмов по совокупности присущих им белков.

Принцип масс-спектрометрии и его использование в инфекционной практике значительно отличаются от любых других диагностических приемов (рис. 6.15).

Дело в том, что диагноз в данном случае ставится не только по обнаружению каких-то определенных белков микроорганизма или в организме больного человека, а по совокупности и соотношению белковых профилей биологического материала в целом. В результате прибором выдается протеомный профиль, например, СМЖ. Зная таковой у здорового человека (рис. 6.15, А), можно путем его сравнения с помощью специальных компьютерных программ с протеомным профилем больного (рис. 6.15, В) поставить диагноз менингита. Помимо общей протеинограммы методом масс-спектрометрии можно определять и конкретные белки в составе протеинограммы.

ЛИПИДНЫЙ АНАЛИЗ

Липидный анализ имеет более ограниченное применение в инфекционной практике. Так, например, при диагностике инфекционных заболеваний, вызванных анаэробными бактериями, значительную помощь в определении видовой принадлежности возбудителей может оказать метод газо-жидкостной хроматографии (рис. 6.16).

Суть этого метода, используемого с указанной целью, заключается в том, что каждому виду анаэробных бактерий присущ свой уникальный набор образуемых ими жирных кислот. При этом каждая жирная кислота обладает специфичной для нее точкой перехода из жидкой в газообразную фазу. Прибор для газо-жидкостной хроматографии как раз и фиксирует эту точку перехода, благодаря чему становится возможным определить состав жирных кислот, присутствующих в материале от больного, и, соответственно, определить вид анаэробного возбудителя.

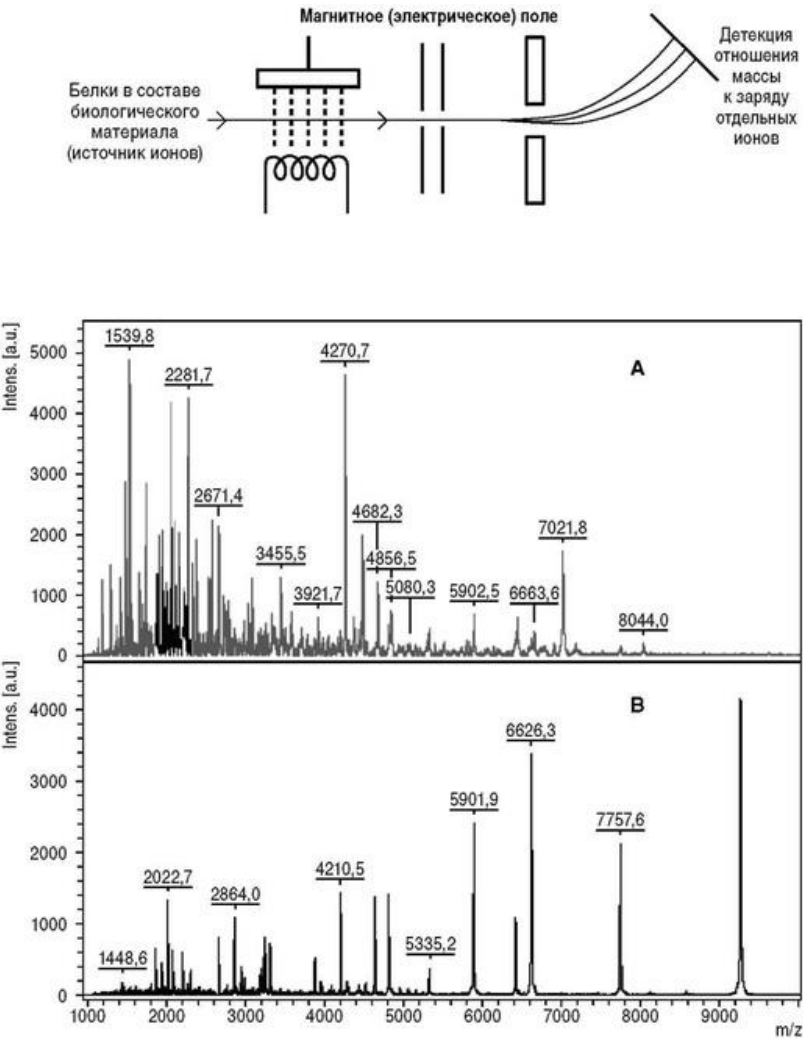


Рис. 6.15. Принцип масс-спектрометрии и протеограмма спинномозговой жидкости

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ

К комбинированным методам молекулярной биологии относится, в частности, *иммуноблоттинг*. Этот метод сочетает в себе принципы молекулярной биологии и способа иммунодиагностики, как это показано на рис. 6.17.

Метод иммуноблоттинга востребован в тех случаях, когда врачу требуется информация не просто о наличии того или иного микроорганизма в материале от

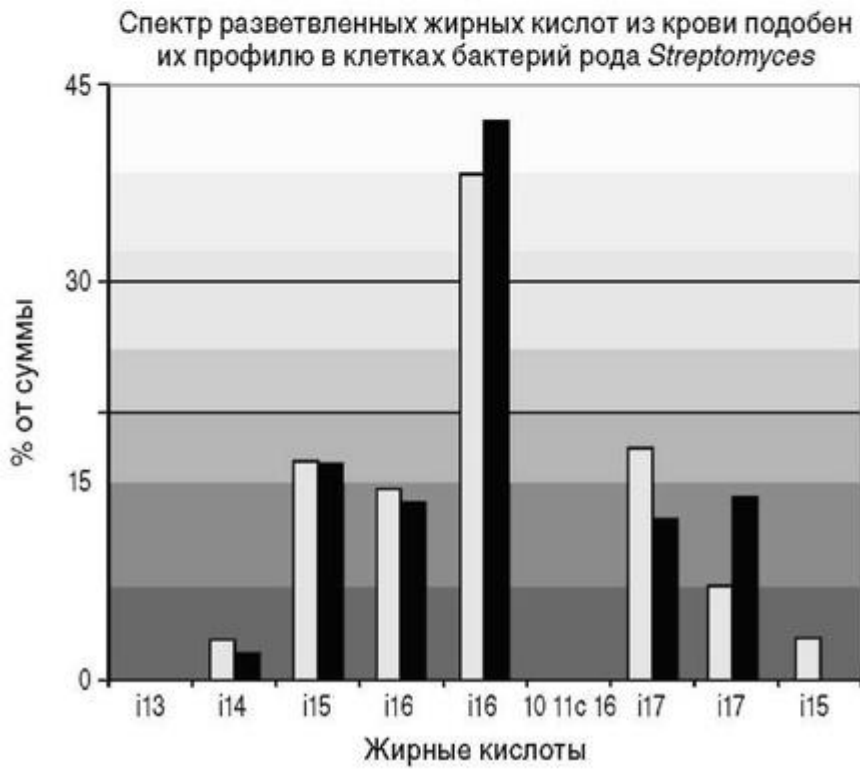
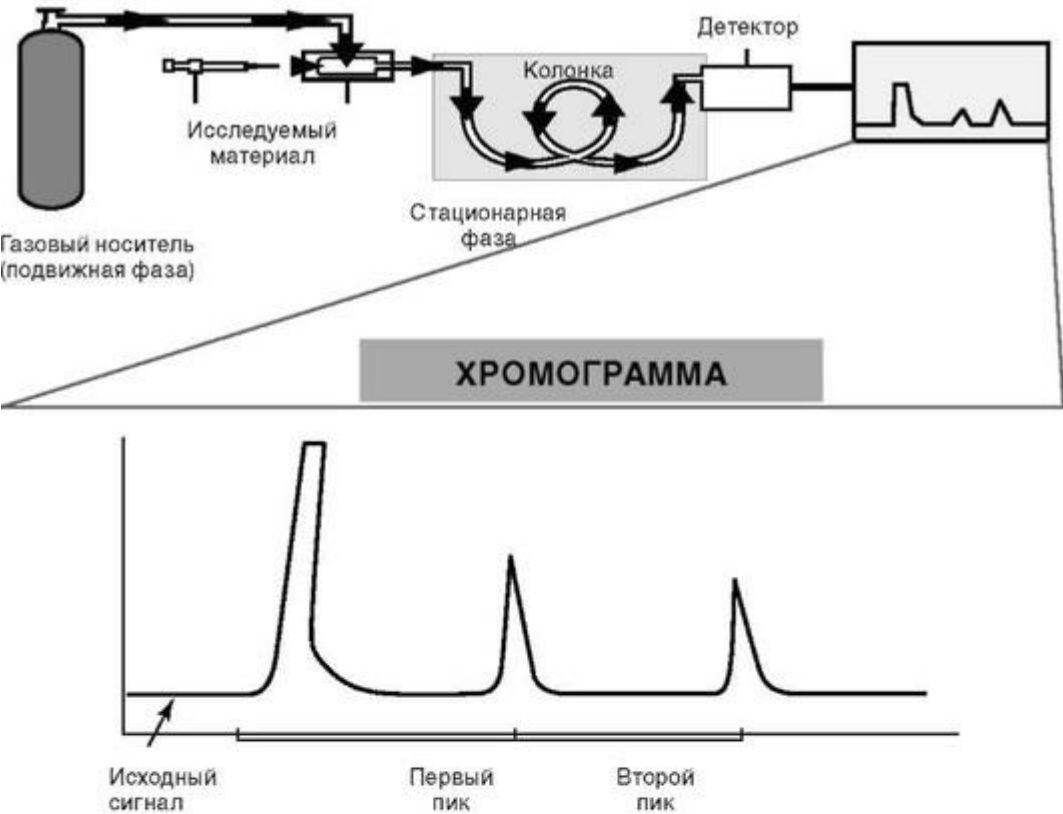


Рис. 6.16. Принцип метода газо-жидкостной хроматографии и пример диагностического использования этого метода

больного, а о наличии и количестве каждого антигена организма или антител к нему в биологическом материале. Такие сведения бывают необходимы при мониторинге больных некоторыми хроническими инфекционными заболеваниями, например ВИЧ-инфекцией. В этом случае врач, получая информацию о динамике того или иного антигена ВИЧ, может прогнозировать наступление следующей стадии инфекционного процесса. Что касается самой методики осуществления иммуноблоттинга, то она основана на том принципе, что каждый белковый субстрат обладает уникальной для него электрофоретической подвижностью. В связи с этим на первом этапе исследования биологический материал от больного подвергают электрофорезу в геле, в результате каждый вирусный белок «продвигается» в геле на разное расстояние. Затем с геля делается «нитроцеллюлозный слепок», который обрабатывается иммуно-ферментным методом с помощью меченных ферментом моноклональных антител к каждому вирусному белку. В результате получают нитроцеллюлозную полоску, на которой, как показано на рисунке, образуются цветные фрагменты, при этом каждому вирусному белку соответствует свое расстояние от начала полоски.

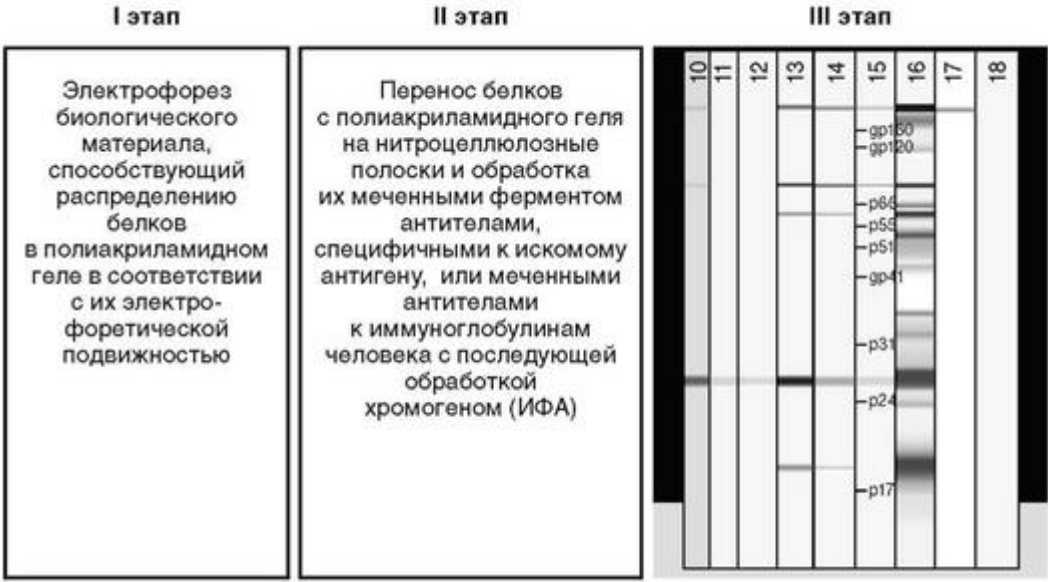


Рис. 6.17. Этапы выполнения и результат иммуноблоттинга

Ориентируясь на наличие и ширину каждого цветного фрагмента, получают представление не только о наличии в организме, например, ВИЧ, но и том, сколько каждого вирусного белка или антител к нему циркулирует в организме. Так, например, высокое содержание белка капсида ВИЧ (p24) свидетельствует об активном прогрессировании вирусного процесса в стадию первичных проявлений, а динамика антител к p24 и другому поверхностному белку ВИЧ gp120 позволяет прогнозировать развитие СПИД или переход в терминальную стадию инфекционного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лабораторная диагностика опасных инфекционных заболеваний / Под ред. Г.Г. Онищенко, В.В. Кутырева // М.: Медицина, Шико, 2009. - 472 с.

2. Лобзин Ю.В. Практика лабораторных исследований при инфекционных заболеваниях / Ю.В. Лобзин, Ю.П. Финогеев, В.Ф. Крумгольц // СПб.: Элби-СПб., 2005. - 274 с.

3. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / Под ред. А.И. Карпищенко // СПб.: Интермедика, 2001. - 304 с.
4. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: том 2: учебник / Под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко // 2010. - 474 с.
5. Ребриков Д.В. ПЦР в реальном времени / Д.В. Ребриков, Г.А. Саматов, Д.Ю. Трофимов и др. // М.: Бином. Лаборатория знаний, 2014. - 223 с.
6. Baron E.J. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) / E.J. Baron, J.M. Miller, M.P. Weinstein et al. // Clinical Infectious Diseases Advance, 2013. <http://cid.oxfordjournals.org>

Глава 9 Фармакотерапия

9.1. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Этиотропная терапия - лечение инфекционных заболеваний, вызванных микроорганизмами, при помощи ЛС, специфически действующих на эти микроорганизмы. Несмотря на то что первые антимикробные средства были созданы в середине XX в., проблема этиотропной терапии существует и остается одной из самых важных в медицинской практике. Это связано не только с открытием новых возбудителей инфекционных заболеваний (ВИЧ, вирусы гепатита С, D, E, вирус Эбола и др.) и установлением этиологической роли микробных агентов при заболеваниях, ранее считавшихся неинфекционными (язвенная болезнь желудка, лимфома Беркитта и др.), но и с глобальным ростом резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам, что влечет за собой *резкое снижение эффективности этиотропной терапии. Угрожающие масштабы это явление приобрело в последнее десятилетие, когда стали выявляться полирезистентные микроорганизмы, повсеместно распространяющиеся по всему миру, которые способны не только наносить вред тем лицам, от которых они были выделены, но и вызывать трудно поддающиеся антибактериальному лечению патологические процессы у других людей. В 2001 г. ВОЗ разработала «Глобальную стратегию ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам», в которой рекомендовано рассматривать указанную проблему в качестве одного из приоритетов национальных систем здравоохранения. Однако спустя 15 лет ситуация далека от своего разрешения. ВОЗ предупреждает, что в ближайшие десятилетия человечество может терять по 10 млн населения ежегодно из-за устойчивости инфекций к антибиотикам. По оценкам ВОЗ, к 2050 г. число жертв тех заболеваний, которые станут неизлечимы, превысит число умерших от рака. Проблема лекарственной устойчивости микроорганизмов вызывает опасения всего мира, в некоторых странах заболевания, которые ранее были излечимы, теперь не поддаются никаким лекарственным препаратам. Многие бактерии, грибы, вирусы и паразиты стали способны выдерживать атаку противомикробных препаратов, в том числе антибиотиков, противотуберкулезных и противомаларийных средств. В результате стандартные методы лечения утрачивают эффективность, а риск быстрого распространения инфекций повышается. Наиболее опасными резистентными микроорганизмами в настоящее время являются экстремально- и панрезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, штаммы представителей семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы, метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицинорезистентные энтерококки, а также *Clostridium difficile*. При этом для лечения серьезных жизнеугрожающих инфекций, вызываемых резистентными микроорганизмами, практически нет новых антимикробных средств. Среди мероприятий по сдерживанию распространения лекарственной устойчивости микроорганизмов и оптимизации использования антимикробных препаратов важнейшими являются осуществление программ надзора за их рациональным применением, образовательные мероприятия для повышения уровня знаний врачей о стратегии использования антимикробных препаратов (назначение препаратов с противомикробным действием строго по показаниям, внедрение протоколов их использования, оптимизация доз и сокращение длительности проведения этиотроп-ной терапии, применение комбинаций антибактериальных препаратов и др.), а также мониторинг распространения резистентных штаммов, патогенных микроорганизмов на основании данных локальных микробиологических лабораторий. Очень важным является введение строгого контроля за рецептурным отпуском антибиотиков и снижение уровня их потребления,*

разработка глобального международного кодекса правил использования антибиотиков, постепенное сокращение применения антибактериальных препаратов в сельском хозяйстве (животноводстве, птицеводстве).

В качестве этиотропных средств используются лекарственные препараты, обладающие антимикробным действием, относящиеся к различным фармакологическим группам. В настоящее время наиболее широко используются антибиотики. Антибиотики - вещества, которые продуцируются микробами и способны избирательно подавлять жизнедеятельность других микроорганизмов. Избирательное действие предполагает, во-первых, активность только в отношении микроорганизмов при сохранении жизнеспособности клеток хозяина, во-вторых, действие антибиотиков только на определенные виды и роды микробов. Помимо антибиотиков существует значительное число препаратов других фармакологических групп, полученных синтетическим путем, которые обладают антимикробным действием. К этим препаратам относятся сульфаниламиды, препараты на основе триметоприма, производные нитрофурана, 8-оксихинолина, хиноксалина, фторхинолоны, нитроимидазолы и др. Учитывая повсеместное нарастание лекарственной устойчивости микроорганизмов, особое значение приобретает рациональная тактика использования антимикробных средств, поскольку тактические ошибки, допущенные при проведении этиотропной терапии, способствуют более быстрому формированию устойчивых штаммов. Этиотропная терапия рассматривает такую систему лечения, эффективность которой определяется взаимодействием трех компонентов: микроорганизм - лекарственный препарат - макроорганизм. Рациональная этиотропная терапия проводится с равноценным учетом этих трех компонентов. Выбор антибиотика зависит в первую очередь от особенностей выделенного или предполагаемого возбудителя заболевания, его чувствительности к антибактериальному средству, локализации в организме. Необходимо также учитывать клинико-лабораторные данные, характеризующие особенности состояния больного, тяжесть течения инфекционного процесса, состояние иммунитета, возраст, функцию почек и печени и др. Кроме того, успех антибиотикотерапии определяется в большой степени свойствами выбранного препарата, его фармакокинетическими параметрами, способностью к созданию в очаге локализации возбудителя в организме терапевтической концентрации антибактериального средства. Для того чтобы правильно выбрать ЛС из огромного количества лекарственных препаратов с антибактериальным действием, которое зарегистрировано в России, необходимо отчетливо представлять принадлежность препарата к той или иной фармакологической группе, механизм и спектр его антимикробного действия, характер и частоту побочных явлений и др. Правильному выбору антимикробного препарата способствует точное представление о точке приложения, о мишени воздействия того или иного средства на микробную клетку. Бактерии являются прокариотными клетками, которые имеют значительно меньшие размеры, чем эукариоты. Любая бактерия состоит из поверхностных структур (капсулы, жгутики, микроворсинки), клеточной оболочки и цитоплазмы. Внутреннее строение бактерий практически не различается: цитоплазма всех бактерий содержит ДНК, которая несет генетическую информацию, рибосомы и гранулы с питательными веществами. ДНК сконцентрирована в цитоплазме в виде клубка, не имеет ядерной мембраны, т.е. истинное ядро у бактерий отсутствует. В состав ДНК входят гены, определяющие уникальность данного вида микроорганизма; объем генетической информации, кодируемой в ДНК, различается между видами. Пространственная организация хромосомной ДНК осуществляется с участием ферментов топоизомеразы (ДНК-гиразы и топоизомеразы IV). Топоизомеразы являются мишенями действия хинолоновых антибактериальных препаратов. Подавляя активность топоизомераз, хинолоны нарушают пространственную организацию бактериальной ДНК и тормозят рост и размножение бактерий. У бактерий могут присутствовать дополнительные молекулы ДНК - плазмиды, которые способны передаваться от одной бактериальной

клетки к другой, в результате чего осуществляется обмен генетической информацией между бактериями. В состав плазмид могут входить гены, определяющие устойчивость микроорганизмов к факторам внешней среды, в том числе и к антибиотикам, вирулентность и др. Рибосомы являются клеточной структурой, в которой происходит синтез белка, в зависимости от интенсивности роста бактериальная клетка может содержать от 5000 до 50 000 рибосом. Рибосомы состоят из рРНК и белков и представлены двумя субъединицами - большой (70S) и малой (30S). В результате транскрипции синтезируется молекула информационной РНК (иРНК), которая является копией ДНК, кодирующей определенный ген. Синтез белка происходит в процессе трансляции - считывания информации с молекулы иРНК на бактериальных рибосомах. Рибосомы присоединяются к молекуле иРНК и двигаются вдоль нее. Аминокислоты, необходимые для построения белка, доставляются к рибосомам транспортной РНК (тРНК) и включаются в растущую полипептидную цепь. Рибосомы являются мишенью действия некоторых антибиотиков, которые блокируют метаболические процессы, протекающие в рибосомах бактерий, в результате чего угнетается биосинтез белка. С большой субъединицей рибосом связываются макролидные и линкосамидные антибиотики, а также хлорамфеникол, с малой субъединицей - аминогликозидные и тетрациклиновые антибиотики. При этом антибиотики не затрагивают функции эукариотических 80S рибосом. Содержащиеся в цитоплазме запасные гранулы содержат временный избыток метаболитов (полисахаридов, жиров, полифосфатов, серы и др.), количество которых меняется в зависимости от вида бактерий и их метаболической активности.

Между внутренним содержимым бактериальной стенки и внешней средой имеется физический, осмотический и метаболический барьер - цитоплазматическая мембрана, представленная фосфолипидным бислоем и содержащая большое количество белков, которые выполняют прежде всего транспортную функцию. Непосредственно с внешней средой контактирует клеточная стенка, структура и состав которой у различных бактерий разные, что определяет способность по-разному воспринимать красители. Так, в основу одного их принципов дифференциации бактерий положена способность воспринимать и удерживать внутри клетки красящий комплекс генцианового фиолетового с йодом либо терять его после обработки спиртом (окраска по Граму). Это позволяет разделить микроорганизмы на грамположительные (сине-фиолетовый цвет) и грамотрицательные (красный цвет). Оказалось, что различия в строении клеточной стенки микробной клетки обуславливают разную способность антибиотиков проникать через нее для того, чтобы воздействовать на те или иные клеточные структуры и производить антимикробный эффект. Основным компонентом клеточной стенки бактерий - пептидогликан (муреин), содержание которого у грамположительных бактерий значительно больше, чем у грамотрицательных. Так, у грамположительных бактерий толщина муреиновой сети составляет примерно 40 слоев (30-70% сухой массы клеточной стенки), у грамотрицательных - всего 1-2 слоя муреина (около 10% сухой массы клеточной стенки). У грамотрицательных бактерий существует дополнительная мембрана снаружи от пептидогликанового слоя, в состав которой, помимо фосфолипидов, входят молекулы липополисахарида (ЛПС). ЛПС практически не проницаем для экзогенных гидрофильных соединений, к которым относится большинство питательных веществ и антибиотики. Транспорт этих соединений внутрь клетки осуществляется через пориновые каналы - воронкообразные белковые структуры, встроенные в слой ЛПС. Гидрофобные соединения (из антибиотиков к ним относятся хинолоны, макролиды и тетрациклины) способны диффундировать через слой ЛПС. Входящие в состав внешней мембраны грамотрицательных микроорганизмов молекулы ЛПС, напротив, препятствуют проникновению сравнительно высокомолекулярных гидрофильных соединений (природных

пенициллинов и гликопептидов). Этим и объясняется природная устойчивость грамотрицательных микроорганизмов к указанным антибиотикам.

Существующие *классификации* антибактериальных препаратов, построенные на основании механизма их действия, химического строения, противомикробного спектра, типа действия на микробную клетку, не являются универсальными, в них не учитываются данные о приобретенной резистентности микроорганизмов и др., однако могут быть использованы в клинической практике.

1. По механизму действия:

ингибиторы синтеза клеточной стенки микроорганизмов [пенициллины, цефалоспорины (ЦС), монобактамы, карбапенемы, гликопептиды, бацитра-цин, циклосерин];

антибиотики, нарушающие молекулярную организацию и функции клеточных мембран (фосфомицин, полимиксин, нистатин, леворин, амфотерицин В); антибиотики, подавляющие синтез белка и нуклеиновых кислот: а) ингибиторы синтеза белка на уровне рибосом [хлорамфеникол, тетрациклины, макролиды, линкомицин, клиндамицин, аминогликозиды, фузидовая кислота (Фузидиевая кислота*)]; б) ингибиторы РНК-полимеразы (рифампи-цин).

2. По химическому строению:

β-лактамы (пенициллины, ЦС, карбапенемы, монобактамы, ингибиторы β-лактамаз), аминогликозиды, макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол, линкозамины, гликопептиды, оксазолидиноны, рифамицины, полимикси-ны, фузидины и др.

3. По спектру противомикробного действия:

препараты, действующие преимущественно на грамположительные и грамотрицательные кокки (стафилококки, стрептококки, менингококки, гонококки) и некоторые грамположительные палочки (коринобактерии, клостридии, листерии и др.). К ним относят бензилпенициллин, фенокси-метилпенициллин, бициллины, пенициллиназоустойчивые пенициллины оксациллин, диклоксациллин^Р), ЦС 1-го поколения, макролиды, ванкоми-цин, линкомицин);

антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: хлорамфеникол, тетрациклины, аминогликозиды, полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (ампициллин, карбенициллин, азлоциллин), ЦС 2-го поколения (цефуроксим, цефтриаксон и др.);

антибиотики с преимущественной активностью в отношении грамотрица-тельных бактерий (полимиксины, ЦС 3-го поколения, монобактамы); противотуберкулезные антибиотики (стрептомицин, рифампицин, флори-мицин^Р);

противогрибковые средства (нистатин, леворин, гризеофульвин, амфоте-рицин В, итраконазол, кетоназол, клотримазол, миконазол, флуконазол, флуцитозин). 4. По типу действия на микробную клетку:

бактерицидные (пенициллины, ЦС, карбапенемы, монобактамы, комбинированные с ингибиторами β-лактамаз препараты, аминогликозиды, глико-пептиды, рифампицин, полимиксины и др.);

бактериостатические (макролиды, тетрациклины, линкомицин, хлорамфе-никол и др.).

При назначении этиотропной терапии необходимо учитывать особенности каждого ЛС, поскольку все антибактериальные препараты имеют присущие только им спектр антимикробного действия, фармакокинетические и фармакодинамические параметры, а также механизм антимикробного действия.

β-Лактамные антибиотики

Эти антибиотики объединяет наличие в их структуре β-лактамного кольца, с которым связана антибактериальная активность препаратов. К β-лактамам относятся: *пенициллины, ЦС, карбапенемы, монобактамы и комбинированные с ингибиторами β-лактамаз препараты*. Мишенью действия β-лактамных антибиотиков являются ферменты, участвующие в синтезе пептидогликана - основного компонента наружной мембраны грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Эти ферменты благодаря способности связываться с пенициллинами и другими β-лактамами называются пенициллинсвязывающими белками (ПСБ), они жестко сцеплены с цитоплазматической мембраной микробной клетки и осуществляют образование поперечных сшивок. Связывание β-лактамных антибиотиков с ПСБ приводит к инаktivации ПСБ, прекращению роста и гибели микробной клетки. Для того чтобы произошло взаимодействие антибиотиков с ПСБ, необходимо их проникновение через наружные структуры микробной клетки. Диффузия β-лактамов в грамположительные микробы осуществляется довольно легко, капсула и пептидогликан этих микробов не являются существенной преградой для этих антибиотиков. Доступ β-лактамов к мишени ограничивают секретируемые микробной клеткой ферменты β-лактамазы, которые вызывают гидролиз антибиотиков. В результате межвидового генного переноса β-лактамазы широко распространены у различных микроорганизмов, в том числе патогенных. Поскольку пептидогликан (мишень действия для β-лактамов) является обязательным компонентом микробной клетки (за исключением микоплазм), все микроорганизмы в той или иной степени чувствительны к антибиотикам этого класса. Однако на практике реальная активность β-лактамов зависит от их концентрации в крови или очаге инфекции. Если ПСБ не угнетаются при практически достижимых концентрациях антибиотиков, то говорят о природной устойчивости микроорганизмов. Истинной природной резистентностью обладают только микоплазмы, так как у них отсутствует пептидогликан. Приобретенная устойчивость может быть обусловлена снижением аффинности (сродства) ПСБ к антибиотикам, снижением проницаемости внешних структур микроорганизма, появлением новых β-лактамаз.

ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Классификация пенициллинов

• *Природные:*

бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соль; бензилпенициллин прокаина (новокаиновая соль пенициллина); бензатина бензилпенициллин; феноксиметилпенициллин.

• *Полусинтетические:*

изоксазолилпенициллины:

- оксациллин;

- клоксациллин;

- диклоксациллин^Р; *аминопенициллины:*

- ампициллин;

- амоксициллин; *карбоксипенициллины:*

- карбенициллин;

- тикарциллин; *уреидопенициллины:* - азлоциллин;

- пиперациллин;

ингибиторзащищенные пенициллины:

- амоксциллин + клавулановая кислота;
- ампициллин + сульбактам;
- тикарциллин + клавулановая кислота;
- пиперациллин + тазобактам.

Основой химической структуры пенициллинов является 6-аминопеницилла-новая кислота. Несмотря на появление новых антибиотиков и других ЛС с антимикробным действием, пенициллины продолжают широко использоваться в клинической практике, поскольку имеют ряд преимуществ: препараты этой группы действуют бактерицидно, обладают низким уровнем токсичности, позволяющим использовать широкий диапазон дозировок, и сравнительно дешевы. Однако эти препараты высокоаллергогенны и имеют перекрестную аллергию между собой. Природные пенициллины образуются в процессе роста грибов (бензилпенициллин, его соли и эфиры, феноксиметилпенициллин), полусинтетические получены путем модификации молекулы природных пенициллинов (пенициллиназоре-зистентные - оксациллин; широкого спектра действия - аминопенициллины, карбоксипенициллины, уреидопенициллины). Кроме того, существуют также комбинированные препараты, состоящие из полусинтетических пенициллинов и ингибиторов β -лактамаз (ампициллин + сульбактам, амоксциллин + клавулановая кислота, пиперациллин + тазобактам, тикарциллин + клавулановая кислота).

Природные пенициллины

Спектр антимикробного действия одинаков у бензилпенициллина и феноксиметилпенициллина. Эти препараты активны в отношении грамположительных кокков - стрептококков, пневмококков, стафилококков, однако необходимо учитывать, что большинство штаммов стафилококков в настоящее время приобрели устойчивость к бензилпенициллину, так как вырабатывают фермент пенициллиназу (β -лактамазу), под влиянием которого происходит разрыв β -лактамного кольца молекулы пенициллина, что ведет к потере его антимикробной активности. Чувствительны к пенициллину также грамотрицательные кокки: менингококки, гонококки, грамположительные палочки: возбудители дифтерии, сибирской язвы, листерии, анаэробы: спорообразующие - клостридии - возбудители столбняка и газовой гангрены; неспорообразующие - пептострептококки, фузобактерии, лептоспиры, *Treponema pallidum*, актиномицеты.

Феноксиметилпенициллин, в отличие от бензилпенициллина, более стабилен при приеме внутрь, не разрушается соляной кислотой, поэтому может назначаться *per os*. Природные пенициллины назначаются при заболеваниях, вызванных чувствительной флорой: ангине, скарлатине, «домашней» пневмонии, роже, септическом эндокардите, менингококковом и пневмококковом менингите, гнойных инфекциях кожи и мягких тканей, сифилисе, гонорее, анаэробных инфекциях - клостридиальных (газовой гангрене, столбняке), неклостридиальных, вызванных неспорообразующими анаэробами, актиномикозе. Противопоказанием является аллергия на пенициллины или препараты, входящие в состав лекарственной формы.

Полусинтетические пенициллины

Синтезированы на основании выделенного «ядра» пенициллинов - 6-аминопенициллановой кислоты. Эти препараты, сохраняя основные преимущества бензилпенициллина (бактерицидность, низкий уровень токсичности), имеют новые ценные для медицинской практики свойства - устойчивость к пенициллиназе, кислотоустойчивость, расширенный спектр антимикробного действия.

Спектр антимикробного действия изоксазолилпенициллинов близок к бензилпенициллину и отличается от него лишь активностью в отношении пенициллина-зообразующих стафилококков. В связи с этим основным показанием для назначения оксациллина и других препаратов этой группы является стафилококковая инфекция (заболевания дыхательного тракта - пневмонии, бронхиты, абсцессы легких, заболевания мочеполовой системы - уретриты, простатиты, пиелонефриты, инфекции кожи и мягких тканей, сепсис, септический эндокардит, остеомиелит и др.). Однако в 5-15% случаев выделяются стафилококки, устойчивые к оксациллину, и в этом случае клинического эффекта можно добиться, увеличивая суточную дозу антибиотиков или комбинируя их с аминогликозидами. Пенициллины, резистентные к пенициллиназе, кислотоустойчивы и могут назначаться внутрь. Для перорального применения целесообразнее использовать клоксациллин или диклоксациллин*⁸, так как эти препараты, являясь более кислотоустойчивыми, лучше всасываются и создают более высокие концентрации в организме, чем оксациллин, и, кроме того, обладают большей стабильностью по отношению к разрушающему действию β-лактамаз.

Для аминопенициллинов характерен широкий спектр антимикробного действия. Активны в отношении тех микробов, на которые действуют природные пенициллины, при этом несколько активнее в отношении энтерококков [*Enterococcus faecalis*, *Streptococcus faecalis*, стрептококк группы Д, которые часто являются возбудителями хронических инфекций мочевыводящих путей (МВП), септического эндокардита], слабее действуют на другие стрептококки, пенициллиночувствительные стафилококки, спирохеты, анаэробы, но сильнее, чем оксациллин. В отличие от пенициллина действуют на ряд грамотрицательных бактерий: кишечную палочку (наиболее частый возбудитель инфекций МВП, в том числе и пиелонефрита), индолотрицательные штаммы протей (*P. mirabilis*), сальмонеллы, шигеллы, *H. influenzae* (2-3-й по частоте возбудитель пневмонии, отита, синусита, менингита), однако не активны в отношении штаммов, продуцирующих β-лактамазы (15-30% штаммов кишечной палочки и протей, 25-40% штаммов гемофильной палочки, 80-90% штаммов клебсиеллы). Ампициллин, так же как и пенициллин, неактивен против синегнойной палочки, клебсиеллы, индолположительных штаммов протей, серрации, стафилококков, образующих пенициллиназу. Устойчив в кислой среде, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), выводится с мочой и желчью. Возможны аллергические реакции, диспепсические расстройства, явления дисбактериоза, в 5-10% случаев возникает ампициллиновая сыпь, не связанная с аллергией на пенициллины, особенно часто возникающая при лечении этим препаратом ИМ (в 75-100% случаев).

Амоксициллин является производным ампициллина, близким к нему по спектру активности. Имеет лучшие фармакокинетические показатели: при приеме внутрь лучше всасывается, биодоступность (95%) не зависит от приема пищи, дает более высокие и стабильные концентрации в крови, лучше проникает в некоторые ткани (в частности в бронхолегочную), диарея возникает значительно реже, чем при лечении ампициллином, имеет более высокий период полувыведения, поэтому применяется с интервалом в 8 ч. В нижних отделах ЖКТ концентрации препарата низкие, в связи с чем он не применяется для лечения кишечных инфекций. В настоящее время амоксициллин считается оптимальным средством в амбулаторной практике при лечении инфекций ЛОР-органов¹, верхних и нижних дыхательных путей (ВДП и НДП), инфекций МВП.

Карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин) и уреидопенициллины (азлоциллин, мезлоциллин⁹, пиперациллин) имеют широкий спектр антимикробного действия, напоминают ампициллин, но в отличие от него значительно менее активны против грамположительных кокков. Основное достоинство этих препаратов состоит в

том, что они активны против синегнойной палочки, а также против некоторых ампициллиноустойчивых грамотрицательных бактерий (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, индолположительные штаммы протей, морганелла и др.). Разрушаются пенициллиназой стафилококков. Основным показанием для назначения препаратов этих групп является синегнойная инфекция, чаще в сочетании с амногликозидами, а также тяжелая инфекция МВП, брюшной полости и малого таза, желчных путей, вызванная чувствительными микроорганизмами, в том числе и неспорообразующими анаэробами (бактероиды). Разрушаются в кислой среде желудка, поэтому назначаются только парентерально. Азлоциллин превосходит карбенициллин по антисинегнойной активности, действует на некоторые штаммы *P. aeruginosa*, устойчивые к карбенициллину. Пиперациллин по спектру активности аналогичен азлоциллину, но более активен против синегнойной палочки, кишечной палочки, клебсиеллы, энтеробактера, серрации. Наиболее частые побочные эффекты - гипернатриемия, гипокалиемия, кровоточивость, особенно при лечении карбоксипенициллинами.

Комбинации пенициллинов и ингибиторов β -лактамаз (ингибиторзащищенные пенициллины)

Ампициллин + сульбактам, амоксициллин + клавулановая кислота, тикарциллин + клавулановая кислота, пиперациллин + тазобактам.

Основным механизмом защиты бактерий от β -лактамных антибиотиков является продуцирование β -лактамаз - ферментов, разрушающих β -лактамное кольцо антибиотиков. Такой механизм защиты характерен для стафилококков, энтерококков, кишечной палочки, протей, гемофильной палочки, клебсиеллы и др. *Клавулановая кислота* (клавуланат), сульбактам, тазобактам - соединения, которые, так же как и пенициллин, содержат в своей структуре β -лактамное кольцо. Они обладают очень слабым антибактериальным эффектом, однако способны инактивировать β -лактамазы многих бактерий. Действие комбинированных препаратов, содержащих пенициллины широкого спектра действия и ингибиторы

¹ ЛОР (от *larynx*, *otos*, *rhinos*) - имеющий отношение к зеву/гортани, уху и носу.

β -лактамаз, основано на том, что ингибиторы β -лактамаз связывают ферменты, продуцируемые бактериями, и защищают содержащиеся в составе этих препаратов пенициллины широкого спектра от действия β -лактамаз. В результате резистентные к ампициллину (амоксициллину) или тикарциллину (пиперациллину) штаммы микроорганизмов становятся чувствительными к комбинации этих препаратов с ингибиторами β -лактамаз.

Показанием для назначения этих препаратов являются инфекции различных локализаций - ВДП, НДП, МВП, желчевыводящие пути (ЖВП), интраабдоминальные и тазовые инфекции, сепсис, инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов, особенно при высоком риске наличия возбудителей, продуцирующих β -лактамазы: хронические инфекции, внутрибольничная инфекция и т.д. Наиболее широким спектром антимикробной активности обладает пиперациллин + тазобактам. Выявлена его высокая эффективность при лечении тяжелых госпитальных инфекций, а в сочетании с аминогликозидами - при лечении тяжелых инфекций в реанимационных отделениях и при лечении лихорадящих больных с агранулоцитозом.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

ЦС - препараты, имеющие широкий спектр антимикробного действия, бактерицидный механизм действия, низкий уровень токсичности и хорошую переносимость, в том числе при использовании максимальных доз. В зависимости от спектра антимикробной активности различают ЦС I, II, III и IV поколений. Каждое последующее поколение ЦС отличается от предыдущего более широким спектром

антимикробного действия и большей устойчивостью к β -лактамазам. Кроме того, ЦС принято разделять на пероральные и парентеральные, а также препараты по преимущественной активности, например, ЦС с антисинегнойной активностью. К нежелательным реакциям относятся аллергические реакции, в том числе перекрестные с пенициллином, гипопротромбинемия, геморрагический синдром, диспепсические явления, флебиты при парентеральном применении.

I поколение: цефазолин, цефалотин, цефалоридин[®] - для парентерального применения; цефрадин, цефалексин, цефадроксил - для приема внутрь.

ЦС I-го поколения относятся к препаратам с широким спектром антимикробного действия, однако наиболее активны эти препараты в отношении грамположительных кокков (стафилококков, пневмококков) и некоторых грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, клебсиелл). Слабо действуют на гемофильную палочку и моракселлу. Препараты нестабильны к действию β -лактамаз грамотрицательных бактерий, но устойчивы к пенициллиназе, вырабатываемой стафилококками. Эти препараты выводятся преимущественно с мочой, хорошо проникают в ткани, но плохо - через ГЭБ, поэтому не используются для лечения менингитов. Препараты этой группы являются альтернативой пенициллинам в лечении различных инфекций, вызванных грамположительными возбудителями. Назначаются при инфекциях НДП, МВП, ЖВП, инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов, а также для профилактики послеоперационных осложнений.

II поколение: цефамандол, цефокситин, цефотетан, цефметазол, цефуроксим - для парентерального применения; цефуроксим (Цефуроксима аксетил*), цефа-клор - для приема внутрь.

ЦС II поколения обладают более высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий и более широким спектром действия (по сравнению с препаратами I поколения) в отношении различных штаммов протей, гемофильной палочки, моракселлы, клебсиеллы кишечной палочки, сальмонеллы, шигеллы. По действию на грамположительную флору и анаэробы они сходны с ЦС I поколения. Так же как ЦС I, не действуют на синегнойную палочку, кампилобактер, индолположительные штаммы протей. Препараты этой группы используют в клинической практике для лечения инфекций различной локализации: ВДП, НДП, МВП, кожи и мягких тканей (в том числе и внутрибольничных), сепсиса, интраабдоминальных и тазовых инфекций и с профилактической целью в хирургической практике.

III поколение: цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон, цефтизоксим, цефиксим, цефтазидим - для парентерального применения; цефтибутен, цефподоксим проксетил[®], цефдиторен пивоксил[®] - для приема внутрь.

ЦС III поколения обладают особенно высокой активностью против грамотрицательных бактерий из семейства *Enterobacteriaceae*, включая госпитальные множественно устойчивые штаммы. В отношении грамположительных кокков, особенно стафилококков, их активность несколько ниже, чем у ЦС I-II. Среди ЦС III поколения различают препараты, действующие на синегнойную палочку, и препараты, обладающие слабой антипсевдомонадной активностью. Преимуществом ЦС III является активность в отношении некоторых типичных госпитальных патогенов и большая устойчивость к действию β -лактамаз, недостатком - незначительная антистафилококковая активность. Их основное применение - в качестве резервных (при отсутствии эффекта от других антибиотиков) при внутрибольничной грамотрицательной инфекции любой локализации: госпитальные инфекции, вызванные множественно устойчивой грамотрицательной флорой, и тяжелые формы инфекций НДП, МВП, менингит, интраабдоминальные и тазовые инфекции, сепсис, инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов. В тяжелых случаях, при смешанных инфекциях сочетают с АГ II-III, метронидазолом. Выраженной антианаэробной активностью обладают цефокситин, цефотетан, цефметазол.

Цефдиторен пивоксил*⁸ - пероральный ЦС III поколения для терапии острого риносинусита, стрептококкового фарингита/тонзиллита, обострения хронической обструктивной болезни легких, внебольничной пневмонии, а также инфекций кожи и мягких тканей у взрослых и детей старше 12 лет. Цефдиторен обладает высокой активностью в отношении широкого спектра аэробных внебольничных возбудителей, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и многих представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Среди всех пероральных ЦС активность цефдиторена против возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей и инфекций кожи и мягких тканей является наиболее сбалансированной.

IV поколение: цефпиром, цефепим.

ЦС IV поколения характеризуются более широким спектром антибактериальной активности, чем ЦС III поколения. Высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий, в том числе продуцирующих β -лактамазы. В отношении синегнойной палочки цефпиром уступает цефтазидиму, но превосходит остальные ЦС. ЦС IV поколения более активны в отношении грамположительных кокков, чем ЦС III поколения; активность цефпинома в отношении стафилококков примерно равна активности цефамандола. Цефпиром, в отличие от остальных ЦС, умеренно активен в отношении энтерококков. ЦС IV поколения стабильны по отношению к действию различных β -лактамаз. Практически для всех ЦС характерно отсутствие активности в отношении энтерококков.

V поколение: цефтобипрола медокарл.

Обладает уникальной для β -лактамов активностью в отношении метициллино-резистентных штаммов *S. aureus*. Имеет бактерицидную активность в отношении широкого спектра патогенов - грамположительных возбудителей: *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, включая штаммы, резистентные к традиционно применяемым антибиотикам; грамотрицательных патогенов: *H. influenzae*, энтеробактерий (кроме штаммов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра действия), некоторых изолятов *P. aeruginosa*. Расширение спектра активности в сравнении с цефалоспоринами I-IV поколений достигается за счет значительного повышения аффинности молекулы цефтоби-прола к ПСБ, включая ПСБ-2а, характерный для метициллинрезистентных стафилококков. Препарат зарегистрирован в РФ для применения при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей, включая пациентов с инфицированной диабетической стопой без сопутствующего остеомиелита.

Цефтаролина фосамил является новым представителем антибактериальных препаратов группы ЦС с активностью в отношении патогенов, наиболее часто являющихся возбудителями внебольничной пневмонии, включая *Streptococcus pneumoniae*, и грамотрицательных возбудителей. Главной отличительной особенностью препарата по сравнению с другими β -лактамами является активность в отношении метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA). Наличие, наряду с этим, сопоставимой с ЦС III-IV поколения активности в отношении гемофильной палочки (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы), энтеробактерий, стрептококков и пневмококков (включая множественно резистентные штаммы) позволяет успешно применять данный препарат при внебольничной пневмонии, а также при инфекциях кожи и мягких тканей. Помимо высокой антистафилококковой и антистрептококковой активности, хорошо переносится, имеет высокую безопасность, включая низкий риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи. Отсутствие активности в отношении *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* может снизить риск селекции резистентных к ним штаммов.

Работы по химической модификации ЦС позволили внедрить в медицинскую практику оральные ЦС. Существенным преимуществом оральных ЦС перед природными и полусинтетическими пенициллинами является устойчивость к гидролизу

стафилококковыми β-лактамазами, поскольку 80% стафилококков продуцируют этот фермент. Основными показаниями для применения этой группы антибиотиков являются прежде всего амбулаторные инфекции легкой и средней тяжести. Применяются при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей (отит, синусит, фарингит, пневмония и др.), хотя оральные ЦС не покрывают весь спектр потенциальных возбудителей инфекций этой локализации. Рекомендуются все оральные ЦС, кроме цефалексина, который неактивен в отношении гемофильной палочки и слабоактивен в отношении пневмококков. Хламидии, микоплазмы, легионеллы и коксиеллы, на которые не действуют оральные ЦС, встречаются достаточно редко, их удельный вес, как правило, не превышает 10%. Оральные ЦС эффективны также при инфекциях МВП, поскольку три ведущих этиологических агента (кишечная палочка, протей и клебсиелла) чувствительны к этой группе препаратов, при этом лучше использовать ЦС III поколения, поскольку они обладают максимальной активностью в отношении грамотрицательной микрофлоры. Исключение составляют случаи, когда заболевания вызваны энтерококками, на которые ЦС не действуют. В большинстве случаев негоспитальных инфекций кожи и мягких тканей (фурункулы, абсцессы, пиодермии и др.) причиной заболевания являются стафилококки и стрептококки, в связи с этим целесообразно использование оральных ЦС I и II поколения. Оральные ЦС рекомендуют также назначать через 3-4 дня после лечения парентеральными антибиотиками при появлении клинического эффекта.

Комбинации ЦС и ингибиторов β-лактамаз: цефоперазон + сульбактам.

Препарат, представляющий собой фиксированную комбинацию ЦС III поколения с ингибитором β-лактамаз. Сульбактам инактивирует β-лактамазы бактерий и защищает цефоперазон от их действия. В результате резистентные к цефоперазону штаммы микроорганизмов становятся чувствительными к комбинации этого препарата с ингибитором β-лактамаз.

КАРБАПЕНЕМЫ

Имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем. Карбапенемы относятся к группе β-лактамных антибиотиков. Обладают самым широким спектром антимикробного действия среди всех применяющихся в настоящее время β-лактамных антибиотиков, охватывающим грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы, включая штаммы, устойчивые к ЦС III. Являются оптимальными ЛС для эмпирической терапии тяжелых госпитальных инфекций, в том числе вызванных микроорганизмами, устойчивыми к ЦС и фторхинолонам. В отличие от ЦС, активны в отношении *L. monocytogenes*. Оксациллинрезистентные штаммы стафилококков устойчивы к карбапенемам, как и к другим β-лактамам.

Имипенем высокоактивен в отношении некоторых грамположительных кокков (стрептококки, пневмококки), большинства грамотрицательных палочек (семейства кишечной группы, гемофильной палочки, синегнойной палочки, клебсиеллы, моракселлы, гонококков, менингококков, легионелл и др.), анаэробов, включая *B. fragilis*, актиномицетов. Умеренно активен в отношении стафилококков и энтерококков, листерий; не активен в отношении резистентных стафилококков, хламидий, микоплазм. Действует бактерицидно. Характеризуется более высокой устойчивостью к действию микробных β-лактамаз. Недостатком имипенема является его выраженная инактивация в организме вследствие гидролиза β-лактамного кольца энзимом почек - дегидропептидазой-1. В результате инактивации имипенема почечной дегидропептидазой с мочой выделяется лишь 5-40% от введенной дозы. Для предупреждения метаболизма имипенема в почках его применяют вместе со специфическим ингибитором почечной дегидропептидазы - циластатином в соотношении 1:1. Циластатин не обладает антибактериальной активностью и применяется вместе с имипенемом только с целью предупреждения инактивации

имипенема в почках, в результате чего экскреция с мочой неизмененного имипенема увеличивается до 70%.

Имипенем является антибиотиком резерва, который назначается при тяжелых внутрибольничных инфекциях, особенно вызванных множественно устойчивыми штаммами микроорганизмов, а также при смешанных инфекциях: инфекции НДП, МВП, интраабдоминальных и тазовых инфекциях, сепсисе, эндокардите, инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов. Использование имипенема может сопровождаться развитием судорог и поэтому не рекомендуется для лечения менингитов.

Меропенем имеет сходный с имипенемом спектр действия, но превосходит его по активности в отношении грамотрицательных бактерий, несколько уступая ему в отношении стафилококков. Меропенем стабилен к почечной дегидропептидазе, поэтому применяется без циластатина. Кроме того, меропенем проникает через ГЭБ, в связи с чем может применяться для лечения инфекций

ЦНС. Меропенем высокоактивен в отношении синегнойной палочки. Эртапенем не обладает активностью против синегнойной палочки. В отношении стафилококков и стрептококков эртапенем и имипенем более активны, чем меропенем.

Эртапенем - новый β -лактамный антибиотик, активный в отношении большинства возбудителей интраабдоминальных инфекций. По своим фармакокинетическим параметрам и спектру действия эртапенем может потенциально использоваться для лечения инфекций, вызванных смешанной аэробной и анаэробной флорой. Эртапенем показан для терапии осложненных интраабдоминальных инфекций, осложненных инфекций кожи и мягких тканей, внебольничной пневмонии, осложненных инфекций МВП, инфекций органов малого таза. Препарат также может применяться для профилактики инфекций в области хирургического вмешательства после колоректальных операций.

Дорипенем обладает широким спектром антимикробной активности в отношении грамположительных, грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, в том числе в отношении грамотрицательных полирезистентных микроорганизмов. В сравнении с другими антисинегнойными карбапенемами (имипенемом и меропенемом) дорипенем обладает несколько более высокой *in vitro* активностью в отношении ряда грамотрицательных бактерий (включая *P. aeruginosa*), благоприятными фармакокинетическими параметрами и профилем безопасности. В клинических исследованиях была продемонстрирована хорошая переносимость и высокая эффективность дорипенема при осложненных интраабдоминальных инфекциях, осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, мочевых путей, нозо-комиальной (в том числе вентилятор-ассоциированной) пневмонии.

Как и большинство антибиотиков, эртапенем может оказывать влияние на нормальную микрофлору кишечника, что приводит к чрезмерному росту *C. difficile* и последующему высвобождению токсинов А и В, способствующих развитию антибиотик-ассоциированной диареи.

МОНОБАКТАМЫ

Азтреонам. Обладает активностью только в отношении аэробных грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, энтеробактера, клебсиелл, протей, синегнойной палочки, серрации, гемофильной палочки, цитробактера, провиденции и др.), высокой устойчивостью к действию β -лактамаз и мощным бактерицидным эффектом. Азтреонам способен действовать на госпитальные штаммы грамотрицательной инфекции, устойчивые к аминогликозидам (АГ), пенициллинам с антисинегнойной активностью и ЦС III поколения. Применяются при сепсисе, инфекциях НДП, МВП, интраабдоминальных и тазовых инфекциях (в

сочетании с антианаэробными препаратами), инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов.

Аминогликозиды

Препараты этой группы имеют широкий спектр антимикробного действия, мощное и более быстрое, чем у β -лактамных антибиотиков, бактерицидное действие, редкие аллергические реакции, однако уровень токсичности этих препаратов значительно более высокий, чем β -лактамов. Спектр активности включает грамположительные и грамотрицательные бактерии, в большей степени к АГ чувствительны грамотрицательные бактерии. АГ II-III поколения действуют на синегнойную палочку. Стрептококки, в том числе и энтерококки, а также гонококки, менингококки - умеренно чувствительны. Стрептомицин и канамицин воздействуют на микобактерию туберкулеза. Анаэробы нечувствительны к аминогликозидам. В зависимости от спектра антимикробной активности различают АГ I, II, III и IV поколений. Каждое последующее поколение АГ отличается от предыдущего более широким спектром антимикробного действия и большей устойчивостью к β -лактамазам. АГ относятся к ингибиторам синтеза белка на стадии связывания с 30S-субъединицей бактериальной рибосомы. В процессе связывания нарушается порядок чередования аминокислот при считывании генетического кода на уровне «иРНК-белок». Результатом этого является образование неполноценных белковых молекул, которые не способны выполнять функции бактериальных протеинов. Процесс связывания АГ с клеткой энергозависим и включает в себя формирование комплексов с мембранными структурами и респираторными хинонами, проникающими в клетку и обеспечивающими доставку мембраносвязанных АГ к рибосоме. Отсутствие в микробной клетке респираторных хинонов (например, у анаэробов, клостридий, бактероидов) сочетается с устойчивостью к АГ. Вероятно, связывание с рецепторами мембраны и проникновение препарата в клетку осуществляется за счет энергии клеточного метаболизма. АГ не всасываются в ЖКТ, внутрь их назначают для деконтаминации кишечника. Хорошо всасываются при введении в/м. По сравнению с β -лактамами хуже проходят через различные тканевые барьеры: ГЭБ, гематоофтальмический барьер (ГОБ), в бронхиальный секрет, желчь. В печени не метаболизируются, выводятся с мочой в неизмененном виде. Показанием для применения являются тяжелые, главным образом, внутрибольничные инфекции, вызванные грамотрицательными аэробными бактериями (сепсис, эндокардит, пиелонефрит, перитонит), при синегнойной инфекции используют часто в комбинации с карбоксилированными уреидопенициллинами, при стафилококковой инфекции - в сочетании с β -лактамами, при инфекции, вызванной энтерококками, - в сочетании с пенициллином или ампициллином. Применяют при туберкулезе, чуме, туляремии, бруцеллезе. К нежелательным реакциям относится ототоксичность, проявляющаяся снижением слуха вплоть до глухоты и вестибулярными расстройствами, нефротоксичность, нервно-мышечная блокада. Имеют узкий коридор безопасности, т.е. небольшой разрыв между терапевтическим и неблагоприятным действием, в связи с чем при использовании препаратов этой группы должны предприниматься меры безопасности (фармакокинетический контроль с целью обеспечения на эффективном и безопасном уровнях концентраций АГ в крови, контроль функции почек, слуха и вестибулярного аппарата). АГ имеют выраженный постантибиотический эффект, длительность которого при однократном введении суточной дозы составляет 5-7 ч (при введении 3 г/сут продолжительность постантибиотического эффекта составляет 1-2 ч). Исследования, проведенные в последние годы, показывают, что при однократном введении больным суточной дозы АГ риск развития нефротоксического действия препарата существенно снижается без уменьшения выраженности клинического эффекта, что объясняется меньшей кумуляцией АГ в корковом слое почек при этом способе введения препарата. I поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин^Р. Использование препаратов I поколения в настоящее время резко

ограничено из-за их высокой токсичности и широкой распространенности устойчивых к их действию штаммов. В клинической практике используются стрептомицин (во фтизиатрии, при лечении чумы и др.), неомицин и мономицин^р (для деконтаминации кишечника в предоперационном периоде, при печеночной коме), парентеральное использование этих препаратов запрещено. Канамицин - наименее токсичный АГ I поколения. В отличие от АГ II и III поколений действует на микобактерию туберкулеза, но уступает им по активности в отношении к пневмококку, энтерококку и госпитальным штаммам грамотрицательной флоры. Не действует на синегнойную палочку. Применяется парентерально при системных инфекциях различной локализации, включая туберкулез.

II поколение: гентамицин, тобрамицин, сизомицин.

В отличие от АГ I поколения, действуют на синегнойную палочку, причем тобрамицин и сизомицин в отношении нее более активны, чем гентамицин, однако нередко отмечается перекрестная устойчивость микрофлоры ко всем трем препаратам.

III поколение: нетилмицин, амикацин.

Эти препараты являются наиболее мощными АГ, действуют на штаммы, устойчивые к АГ I и II поколений, и некоторые штаммы, резистентные к нетилмицину. Используются для лечения наиболее тяжелых форм грамотрицательных инфекций, вызванных множественно устойчивой микрофлорой.

Тетрациклины

Диметилхлортетрациклин*, тетрациклин, окситетрациклин, доксидиклин. Препараты широкого спектра антимикробного действия, обладающие бактериостатической активностью в отношении грамположительных возбудителей (стафилококки, в том числе пенициллиназообразующие, стрептококки, пневмококки, клостридии, листерии, палочка сибирской язвы), а также грамотрицательных микроорганизмов (кишечная палочка, шигелла, сальмонелла, клебсиелла, гонококки, менингококки и др.), анаэробов (клостридий, фузобактерий), мико-плазм, хламидий, риккетсий, холерного вибриона, спирохет, актиномицетов, в высоких концентрациях - в отношении некоторых простейших. Механизм действия - подавление синтеза белка в бактериальной клетке на уровне 30S рибосом. Тетрациклины не действуют на синегнойную палочку, протей, серрации. Недостатками этих антибиотиков являются бактериостатический механизм антимикробного действия и высокий риск побочных реакций (желудочно-кишечные нарушения, фотосенсибилизация, окрашивание зубов у детей в коричневый цвет, псевдомембранозный колит и др.), а также распространение устойчивых штаммов различных бактерий (около 50% стафилококков, 70% *B. fragilis*), которое сформировалось в результате широкого применения этих антибиотиков в клинической практике. Появление более эффективных и безопасных антибиотиков привело к сужению показаний к назначению тетрациклинов, и в настоящее время они остаются средством выбора при лечении инфекций, вызванных хламидиями, риккетсиями, микоплазмами (атипичные пневмонии, неспецифические уретриты и др. генитальные инфекции), а также используются при лечении орнитоза, легионеллеза, Лайм-боррелиоза, иерсиниоза, бруцеллеза, туляремии, холеры, трахомы и др. Доксициклин в настоящее время считается лучшим антибиотиком тетрациклиновой группы: хорошо всасывается в ЖКТ, дольше циркулирует в организме, в связи с чем может применяться 1 р/сут, переносится лучше, чем все другие тетрациклины.

Макролиды

Спектр действия макролидов сходен с природными пенициллинами. Макролиды активны в отношении грамположительных кокков (стрептококков, стафилококков, пневмококков), микоплазм, легионелл, уреаплазм, хламидий, спирохет, гоно- и менингококков, а также возбудителя коклюша, дифтерии, кампило-бактера. Характеризуются бактериостатическим механизмом антибактериального действия (хотя при определенных условиях, зависящих от вида микроорганизма и концентрации антибиотика, может наблюдаться и бактерицидный эффект). Для макролидов характерен низкий уровень токсичности, они являются наиболее безопасными антибиотиками с минимальным числом противопоказаний к назначению. В связи с отсутствием перекрестной аллергии с β -лактамами могут назначаться при их непереносимости. Макролиды входят в группу MLS-антибиотиков (макролиды, линкозамы и стрептограммы), имеющих одинаковый механизм действия. Наблюдается обратимое связывание с различными доменами каталитического пептидил-трансферазного центра 50S субъединицы рибосом. В результате этого нарушаются процессы транслокации/транспептидации и преждевременно отщепляется растущая тРНК полипептидная цепочка, что приводит к прекращению сборки белковой молекулы.

Природные макролиды: [эритромицин](#), [джозамицин](#), [мидекамицин](#), [спирамицин](#).

[Эритромицин](#) можно использовать при аллергии к пенициллинам и как препарат выбора при инфекции ВДП (фарингит, тонзиллит; синусит, отит), инфекции НДП (бронхит, пневмония), при кампилобактериозе, дифтерии, коклюше, скарлатине, роже, стафилококковой инфекции. [Эритромицин](#) хорошо проникает в ткани и клетки организма, поэтому высокоактивен в отношении внутриклеточно расположенных микроорганизмов, показан при хламидийной и микоплазменной инфекциях, при легионеллезе. Хорошо переносится и считается одним из самых безопасных антибиотиков. Наиболее частыми нежелательными эффектами являются симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, понос).

Полусинтетические макролиды: [азитромицин](#), [кларитромицин](#), [рокситромицин](#), [мидекамицина ацетат](#)^Р.

Новые макролиды по спектру активности близки к эритромицину, но значительно более активны в отношении грамотрицательных возбудителей, особенно гемофильной палочки и *M. catarrhalis*. Кроме того, [азитромицин](#) (Сумамед*) обладает лучшими фармакокинетическими характеристиками, хорошо всасывается в ЖКТ, имеет более длительный период полувыведения, чем [эритромицин](#), в связи с чем может назначаться 1 р/сут и сохранять лечебный эффект в течение 5 сут после отмены. Концентрации препарата в тканях в десятки раз превышают концентрации в крови. Проникает внутрь клеток, способен накапливаться в лейкоцитах, которые транспортируют его в очаги воспаления. Выделяется из организма преимущественно с желчью, в меньшей степени с мочой. Реже, чем при лечении эритромицином, отмечаются побочные реакции со стороны ЖКТ. Однако стоимость новых макролидов существенно превышает стоимость эритромицина.

Новые макролиды назначаются амбулаторным и стационарным больными по тем же показаниям, что и [эритромицин](#).

[Телитромицин](#) - полусинтетический антибиотик из группы макролидов, представитель подкласса кетолидов. Препарат обладает широким спектром антибактериальной активности. К препарату чувствительны такие возбудители, как стрептококки, в том числе пневмококки, стафилококки, нейссерии, листерии, легионеллы, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (в том числе штаммы, продуцирующие β -лактамазы), *Bordetella pertussis*, *Enterococcus*, *Borrelia*, микоплазмы, риккетсии, хламидии, часть анаэробов. Телитромицин может вызывать миастению, нарушение зрения, удлинение интервала

Q-Т. Может быть использован для терапии острого синусита, внебольничной пневмонии и обострения хронического бронхита у взрослых пациентов.

Линкозамиды

Линкомицин, клиндамицин. Препараты с узким спектром антимикробного действия, активны главным образом в отношении грамположительных кокков (стафилококков и стрептококков, кроме энтерококков) и неспорообразующих анаэробов. Действуют на микоплазмы, гемофильную палочку, возбудителя сибирской язвы. В отличие от макролидов, неэффективны в отношении гоно- и менингококков. Действуют бактериостатически. Механизм действия - обратимое связывание с пептидил-трансферазным центром 50S (23S) субъединицы рибосом. В результате этого нарушается сборка белковой молекулы. ЛС, угнетающие синтез белков микробной клетки, обладают выраженным постантибиотическим эффектом в отношении чувствительных микроорганизмов, что, вероятнее всего, связано с их фиксацией в течение определенного времени в местах связывания на рибосомах. Хорошо накапливаются в костной ткани. Отсутствует перекрестная аллергия к пенициллинам. Нежелательные эффекты - тошнота, рвота, диарея, наиболее опасен псевдомембранозный колит, развивающийся в результате подавления неспорообразующих анаэробов кишечника и размножения *Cl. difficile*, продуцирующий энтеротоксин. Препараты резерва при стафилококковых и стрептококковых инфекциях, а также инфекции, вызванной неспорообразующими анаэробами: инфекции НДП (пневмония, абсцесс, эмпиема), инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальные и тазовые инфекции, сепсис. При тяжелых интраабдоминальных и тазовых инфекциях необходимо сочетать эти препараты с АГ или другими антибиотиками, действующими на грамотрицательные бактерии.

Гликопептиды

Ванкомицин, тейкопланин. Препараты с узким спектром антимикробного действия, активны главным образом в отношении грамположительных кокков и бактерий (стафилококков, стрептококков, пневмококков и энтерококков), а также возбудителей дифтерии и сибирской язвы, клостридий (включая *Cl. difficile*). В настоящее время гликопептиды являются базовыми ЛС для лечения госпитальных инфекций, вызванных мультирезистентными стафилококками и энтерококками. Действуют бактериостатически на энтерококки, коагулазонегативные стафилококки, некоторые стрептококки группы *viridans*, на другие микроорганизмы - бактерицидно. Механизм действия состоит в нарушении синтеза клеточной стенки, блокируя образование пептидогликана (гликопептиды и β -лактамы воздействуют на разные этапы синтеза пептидогликана). Кроме того, гликопептиды нарушают структуру и функцию цитоплазматической мембраны и синтез РНК на уровне рибосом. Не всасываются при местном применении. Ванкомицин при внутримышечном введении оказывает местное раздражающее действие, основной путь введения - внутривенно капельно, струйное введение приводит к развитию коллапса и синдрома «красного человека». Преимущество тейкопланина состоит в том, что он может вводиться внутримышечно, 1 р/сут, реже дает тяжелые побочные эффекты. Через ГЭБ проникает при воспалении оболочек мозга. Выводятся почками. Особенно важна возможность использования при аллергии к пенициллину. Препараты гемо-, нефро- и ототоксичны, особенно при длительном применении. Ванкомицин и тейкопланин применяются для лечения тяжелых инфекций, часто угрожающих жизни больного, вызванных резистентными стафилококками или энтерококками (пневмония, сепсис, абсцесс мозга и легких, перитонит, менингит, остеомиелит, эндокардит). Препараты показаны лицам с нарушенным иммунитетом и при нейтропении. Внутрь назначают при псевдомембранозном энтероколите. Полусинтетические липогликопептиды

Телаванцин. Препарат одобрен для терапии нозокомиальной пневмонии и осложненных инфекций кожи и мягких тканей. **Телаванцин** предоставляет новые возможности для лечения инфекций, вызванных клинически значимыми грамположительными микроорганизмами, включая метициллинрезистентные стафилококки, стафилококки со сниженной чувствительностью к ванкомицину, устойчивые к даптомицину и линезолиду стафилококки и энтерококки (кроме ванкомицинрезистентных энтерококков), пенициллинрезистентные пневмококки.

Циклические липопептиды

Даптомицин характеризуется быстро проявляющимся бактерицидным действием в отношении широкого спектра грамположительных возбудителей, включая MRSA, *S. aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину, ванкомицинрезистентный *S. aureus* и ванкомицинрезистентные энтерококки. Он обладает высокой активностью в отношении бактерий как в стадии роста, так и в стационарной фазе. Механизм действия даптомицина отличается от такового у всех известных на сегодняшний день антибиотиков. Молекула представляет собой циклический липопептид, состоящий из 13 аминокислотных остатков, имеющий гидрофильное ядро и гидрофобный хвост. Гидрофобный хвост посредством кальций-зависимого механизма необратимо связывается с клеточной мембраной грамположительных бактерий. Формируется канал, приводящий к быстрой деполяризации клеточной мембраны из-за выхода калия и, возможно, других ионов, содержащихся в цитоплазме. В результате грубого нарушения процессов синтеза макромолекул наступает гибель бактериальной клетки. В отличие от β -лактамов антибиотиков, бактерицидное действие даптомицина не связано с разрушением клетки. Показан при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, инфекции кровотока, вызванных *S. aureus*, включая бактериемию и правосторонний эндокардит. Вероятность формирования резистентности бактерий низка из-за уникальности механизма действия препарата.

Оксазолидиноны

Линезолид (*Зивокс**). Первый антибиотик из класса оксазолидинонов - нового класса синтетических антибиотиков за последние 30 лет. Активен в отношении грамположительных возбудителей (стафилококков, энтерококков, в том числе устойчивых к ванкомицину, пневмококков, различных стрептококков А, В, С, а также *viridans*), анаэробных кокков, клостридий. Грамотрицательные аэробные микробы природно устойчивы к линезолиду, за исключением *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *B. pertussis*, *N. gonorrhoeae*, *Legionella spp.*, в отношении которых у линезолида отмечается умеренная чувствительность. Механизм действия связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки, но, в отличие от других антибиотиков, ингибирующих синтез белка, линезолиды действуют на ранних этапах трансляции (необратимое связывание 30S и 50S рибосом), в результате чего нарушаются процесс образования 70S-комплекса и формирование пептидной цепи. В результате особенностей воздействия на микробную клетку не формируется перекрестной устойчивости к линезолиду и другим антибиотикам, действующим на рибосомы (макролиды, линкозамиды, стрептограмины, аминогликозиды, **тетрациклин** и **хлорамфеникол**). Применяется внутрь и парентерально при стафилококковой инфекции любой локализации, в том числе при стафилококковом менингите, эндокардите, при энтерококковых инфекциях.

Глицилциклины

Тигециклин - первый и единственный глицилциклин, активный в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая штаммы, обладающие резистентностью к другим классам антибиотиков. Препарат разрешен

для применения при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальной инфекции и внебольничной пневмонии.

Полимиксины

Полимиксин В, полимиксин М.

Препараты с узким спектром антимикробного действия, высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий: кишечной палочки, сальмонеллы, шигеллы, гемофильной и синегнойной палочки, бруцеллы, иерсинии, клебсиеллы, энтеробактера. К полимиксинам устойчивы микробы группы протей, грамположительные микроорганизмы и анаэробы. Действуют бактерицидно.

Нарушают осмотическую целостность клеточных мембран путем взаимодействия с ЛПС и фосфолипидами наружной мембраны. Они конкурентно вытесняют двухвалентные катионы (кальций и магний) из фосфатных групп мембранных липидов. Нарушение клеточных барьеров приводит к выведению внутриклеточных барьеров и ее гибели. Не всасываются в ЖКТ и при местном применении. При парентеральном введении плохо проникают через тканевые барьеры, не проходят через ГЭБ. Выводятся почками. Нефро- и нейротоксичны, могут вызывать нервно-мышечную блокаду, гематологические сдвиги, диарею. В связи с высокой токсичностью применение полимиксина В в настоящее время ограничено случаями синегнойной инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, устойчивой ко всем остальным антибактериальным средствам (уреидопенициллинам, ЦС, аминогликозидам,

фторхинолонам) или тяжелой грамотрицательной инфекцией (кроме протейной), вызванной множественно устойчивыми госпитальными штаммами. Полимиксин М не всасывается в ЖКТ, может применяться при кишечных инфекциях.

Фениколы

Хлорамфеникол, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат. Хлорамфеникол - природный антибиотик, тиамфеникол - его синтетический аналог. Имеют широкий спектр антимикробного действия, обладают бактериостатической активностью в отношении грамположительных возбудителей (преимущественно стрептококков и пневмококков), а также грамотрицательных микроорганизмов (гемофильной и кишечной палочки, шигеллы, сальмонеллы, гоно- и менингококков, *M. catarrhalis*), риккетсий, анаэробов. Большинство штаммов энтерококков и около 30% стафилококков устойчивы к хлорамфениколу. Механизм действия - угнетение синтеза белка бактерий на уровне рибосомы 70S, связываясь с белком субъединицы 50S. Не действует на синегнойную палочку. Хорошо всасывается при приеме внутрь, проникает через ГЭБ, ГОБ. Побочными эффектами являются гематологические сдвиги (анемия, тромбоцитопения), диспепсические явления, гепато- и нейротоксичность, дисбактериоз. Учитывая высокий уровень токсичности, показания к назначению хлорамфеникола ограничены несколькими нозологиями: брюшной тиф и паратифы, генерализованный сальмонеллез, заболевания, вызванные гемофильной палочкой, гнойные менингиты, анаэробная неспорообразующая инфекция (абсцессы мозга, интраабдоминальные и тазовые инфекции), иерсиниоз.

Рифамицины

Рифампицин. Препарат широкого спектра антимикробного действия, активен в отношении грамположительных микроорганизмов, преимущественно стрептококков (кроме энтерококков) и стафилококков, а также клостридий, сибиреязвенной палочки. В целом антимикробный эффект рифампицина значительно выше в отношении грамположительных возбудителей, а среди грамотрицательных практический интерес может представлять активность рифампицина в отношении бактероидов, бруцелл, иерсиний. Рифампицин действует на возбудителя болезни легионеров, хламидии, микоплазмы. Высокоактивен в отношении микобактерий туберкулеза, является противолепрозным агентом. Характеризуется бактерицидным механизмом действия.

Подавляет ДНК-зависимый синтез РНК-полимеразы с формированием стабильного комплекса антибиотик-фермент. Хорошо всасывается при приеме внутрь, проникает через ГЭБ, эффективен в отношении внутриклеточно расположенных возбудителей. Побочными эффектами являются гематологические изменения (анемия, тромбоцитопения), диспепсические явления, гепатотоксичность, гриппоподобный синдром. Применяется преимущественно во фтизиатрии, при стафилококковой инфекции, часто в сочетании с АГ, линкозамидами, при бруцеллезе, сибирской язве, хламидиозе, легионеллезе, иерсиниозе.

Рифаксимин не абсорбируется в кишечнике. Обладает широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий, вызывающих желудочно-кишечные инфекции. Показания к применению: лечение желудочно-кишечных инфекций, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксими́ну, диареи путешественников, синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печеночной энцефалопатии, неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки и хронического воспаления кишечника.

Фузидины

Фузидовая кислота (Фузидиевая кислота*). Препарат с узким спектром антимикробного действия, высокоактивен в отношении стафилококков (в том числе устойчивых к действию других антибиотиков), стрептококков и *Cl. difficile*. Действует на микробную клетку бактериостатически, ингибирует в микробной клетке синтез белка на уровне рибосом. Хорошо всасывается при приеме внутрь, накапливается в костях, суставах. Плохо проникает через ГЭБ. Малотоксична, но может вызывать диспепсические расстройства. Показанием к применению является стафилококковая инфекция (сепсис, эндокардит, остеомиелит, пневмония, инфекции кожи и мягких тканей), особенно при аллергии к β -лактамам и при выделении устойчивого к ним возбудителя. Фузидовая кислота (Фузидиевая кислота*) показана также при развитии псевдомембранозного колита на фоне лечения антибиотиками.

Сульфаниламиды

Препараты короткого

действия - сульфадимидин (Сульфадимезин*), сульфаниламид (Стрептоцид*), среднего действия - сульфадиазин, сульфаметоксазол, длительного действия - сульфадиметоксин, сульфамонетоксин, сульфаметоксипиридазин, сверхдлительного действия - сульфален, сульфадоксин. Не всасываются из просвета ЖКТ фталилсульфатиазол (Фталазол*) и сульфагуанидин (Сульгин*). Изначально были активны в отношении многих грамположительных (стафилококков, пневмококков и др.) и грамотрицательных (гонококков, менингококков, гемофильных и кишечных палочек, протей, сальмонелл, шигелл и др.) возбудителей, действуя на них бактериостатически, однако многолетнее массовое применение сульфаниламидов привело к появлению большого числа устойчивых штаммов микроорганизмов. Кроме того, сульфаниламиды плохо переносятся и имеют серьезные побочные эффекты. В связи с этим использование препаратов этой группы с 1980-х гг. резко сократилось или было прекращено, так как преимущество отдается более эффективным и нетоксичным антибиотикам. В настоящее время сульфаниламиды используются лишь при лечении токсоплазмоза, нокардиоза, малярии, а также при лечении пневмонии хламидийной этиологии при неэффективности других препаратов. Сульфацилнатрий (Сульфацил-натрий*, альбуцид®) применяется в виде 10-30% раствора в качестве глазных капель, для местного применения используют сульфадиазин серебра (Дермазин®). Соединения сульфаниламидов с 5-аминосалициловой кислотой сульфасалазин, салазопиридазин®, салазодиметоксин®) применяют при язвенных колитах.

Комбинированные препараты, содержащие сульфаниламид в сочетании с триметопримом

Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (Бактрим*), активен в отношении многих грамположительных (стафилококка, пневмококка, некоторых штаммов стрептококка и др.) и грамотрицательных (менингококка, моракселлы, кишечной и гемофильной палочек, клебсиеллы, цитробактера, энтеробактера, сальмонеллы, шигеллы и др.) аэробных возбудителей, нокардий и пневмоцист, действует на них

бактерицидно. *Сульфамониметоксин + триметоприм* (Сульфатен^Р) - отечественный препарат этой группы. Используются при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, мочевыделительной и желчевыделительной систем, кишечных и стафилококковых инфекциях, при нокардиозе и токсоплазмозе, бруцеллезе, пневмоцистной пневмонии и заболеваниях, передающихся половым путем.

Хинолоны и фторхинолоны

Хинолоны. Первым представителем группы нефторированных хинолонов, относящихся к I поколению, является налидиксовая кислота. Этот препарат оказывает противомикробную активность только в отношении грамотрицательных возбудителей (кроме синегнойной палочки) и используется при заболеваниях МВП, однако в настоящее время, так же как и другие препараты этой группы (*оксолино-вая кислота^Р, пипемидиевая кислота^Р*) имеет ограниченное клиническое применение в связи с узким спектром антимикробного действия и появлением большого количества резистентных штаммов. В 1980-е гг. для клинической практики были предложены фторхинолоны - препараты II поколения, полученные путем включения одного или нескольких атомов фтора в структуру налидиксовой кислоты, благодаря чему удалось значительно расширить спектр антимикробного действия полученных соединений.

Фторхинолоны рассматриваются сегодня как вторая по значимости группа антибактериальных средств после β-лактамов - ЦС и карбапенемов. Норфлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин, гемифлоксацин, гатифлоксацин, разрешенные для применения в России, обладают бактерицидным типом антимикробного действия, являясь ингибиторами ДНК-гиразы с высокой биодоступностью, хорошо проникают в различные ткани и клетки, хорошо переносятся. Все это определяет высокую эффективность фторхинолонов при лечении тяжелых форм инфекций самой разной локализации - отитов и синуситов, в том числе вызванных полирезистентными штаммами, нозокомиальной пневмонии, легионеллеза, кишечных инфекций (брюшного тифа, иерсиниоза, холеры, инфекций МВП, менингитов, вызванных грамотрицательной флорой, сепсиса, при инфекциях у больных с нейтропенией, при туберкулезе в качестве препаратов 2-го ряда. Гатифлоксацин и гемифлоксацин - фторхинолоны, показаниями для назначения которых являются обострение хронического бронхита и внебольничная пневмония, вызванная чувствительными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Гатифлоксацин также применяется при лечении острых синуситов, инфекций кожи и мягких тканей, инфекций МВП, пиелонефрита и гонореи. При применении фторхинолонов есть риск удлинения интервала Q-T на электрокардиограмме, возникновения периферической нейропатии и патологических реакций со стороны костно-мышечной системы.

Нитрофураны

Нитрофураны [*нитрофурантоин, фуразидин (Фурагин*)*] относятся к группе уросептиков, применяются для лечения инфекций МВП - при цистите, хроническом пиелонефрите. Имеют широкий спектр антимикробного действия, на микробную

клетку действуют бактериостатически. К ним нечувствительны синегнойная палочка, анаэробы. Фуразолидон, в отличие от других препаратов этой группы, плохо всасывается в ЖКТ и назначается поэтому при кишечных инфекциях (дизентерия, лямблиоз).

Производные 8-оксихинолина

Нитроксалин обладает широким спектром бактериостатического действия. Применяется при инфекциях МВП. *Энтеро-септив?* - комбинированный препарат, в состав которого входит производное 8-оксихинолина - используется при кишечных инфекциях. Другие препараты этой группы (*энтеросептол?*, *интестопан?*, *мексаформ?*) в настоящее время не применяются в связи с нежелательными реакциями (полиневриты, атрофия зрительного нерва).

Нитроимидазолы

Метронидазол, тинидазол, орнидазол, секнидазол. Оказывают бактерицидный эффект в отношении простейших (трихомонад, лямблий, лейшманий, амёб, балантидий) и неспорообразующих анаэробов (бактероидов, включая *B. fragilis*, пептококков, пептострептококков, фузобактерий), а также против кампилобактеров, включая *Helicobacter pylori*, и клостридий. В настоящее время метронидазол считается препаратом выбора при лечении анаэробных или смешанных аэробно-анаэробных инфекций любой локализации - заболевания полости рта, аспирационная пневмония, абсцесс легкого, инфекции, локализованные в брюшной полости, в том числе в малом тазу. Показанием для назначения являются также протозойные инфекции, псевдомембранозный колит, неспецифический вагинит, острый язвенный гингивит. Метронидазол входит в состав комбинированной терапии, применяемой для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с целью эрадикации *Helicobacter pylori*.

Производные хиноксалина

Гидроксиметилхиноксалиндиоксид (Диоксидин*). Синтетический антимикробный препарат широкого спектра действия, применяется только по жизненным показаниям (в связи с высокой токсичностью) для лечения тяжелых форм аэробной или аэробно-анаэробной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами в случае неэффективности других антибиотиков (гнойный плеврит, эмпиема или абсцесс легкого, интраабдоминальные инфекции, инфекции кожи, мягких тканей и суставов). Действует бактерицидно. Биологическая активность гидроксиметилхиноксалиндиоксида (Диоксидина*) связана с наличием в молекуле двух NO-групп, которые способны активировать в анаэробных условиях свободнорадикальные процессы, вызывая нарушение синтеза ДНК микробной клетки и процесса ее деления. Активация свободнорадикальных процессов происходит, вероятно, и в макроорганизме, результатом чего является развитие токсических эффектов.

Приведенная краткая характеристика основных групп антибиотиков должна помочь в решении одной из основных задач - в выборе наиболее эффективного и безопасного антибактериального средства, что является залогом успешной этиотропной терапии.

Антимикробная терапия направлена на эрадикацию возбудителя и купирование клинических симптомов заболевания. Кроме того, исключительно важным является выбор такой стратегии и тактики этиотропной терапии, которая будет строиться с учетом основных принципов, лежащих в основе рациональной антибактериальной терапии, и способствовать предотвращению развития лекарственной устойчивости.

Принципы рациональной этиотропной терапии.

1. Определение показаний к проведению антибактериальной терапии.

2. Обоснованный выбор антибактериальных средств.
3. Определение оптимального режима антибиотикотерапии (определение дозы, ритма и метода введения антибактериального препарата).
4. Определение оптимальной продолжительности курса антибактериальной терапии.

Специфическое противомикробное лечение, безусловно, показано в случаях тяжелого течения бактериальной инфекции - документированной или предполагаемой. Наиболее часто допускаемой ошибкой при назначении антимикробных препаратов является постановка знака равенства между лихорадкой и наличием инфекционного процесса бактериальной этиологии. В значительной части случаев причиной лихорадочного состояния может являться вирусная инфекция, системный неинфекционный процесс, онкологическое заболевание и др. Таким образом, лихорадочное состояние неуточненной этиологии не должно быть поводом для назначения антимикробных препаратов. Исключение могут составлять те случаи, когда состояние больного является тяжелым, и при проведении дифференциальной диагностики не исключается вероятность бактериальной инфекции. Нецелесообразно назначение антимикробных средств при ОРВИ и других вирусных инфекциях (кроме тех случаев, когда заболевание протекает на фоне тяжелого сопутствующего заболевания - хронической пневмонии, хронического лимфолейкоза, сахарного диабета, особенно у пожилых людей, и др.). Иногда антимикробные препараты назначаются при отсутствии инфекционных заболеваний, но в тех случаях, когда имеется высокий риск их возникновения - с целью профилактики: при оперативных вмешательствах, при агранулоцитозе и др. Необходимо помнить, что забор биологических субстратов для проведения бактериологического исследования (кровь, моча, СМЖ, кал и др.) необходимо проводить до начала специфического противомикробного лечения, поскольку на фоне проводимой антибактериальной терапии частота высева возбудителя из исследуемых материалов резко снижается. В тех случаях, когда из исследуемого субстрата удастся выделить возбудителя, целесообразно *in vitro* определить его чувствительность к различным антибактериальным препаратам и при назначении специфических антимикробных препаратов учитывать полученные лабораторные данные, хотя известно, что не всегда данные об антибиотикорезистентности, полученные *in vitro*, совпадают с данными *in vivo*. В некоторых случаях уже при проведении микроскопии исследуемого образца (в течение 1-2 ч после забора материала) врачу-лаборанту удастся высказать предположение об идентификации возбудителя. Эти данные оказывают существенную помощь при выборе оптимального антимикробного средства, поскольку бактериологическое исследование, позволяющее выделить возбудителя из определенного биологического субстрата, требует значительно большего времени (от 2 сут и более); кроме того, определенный запас времени необходим и для определения чувствительности выделенного микроба к антибактериальным средствам. Однако назначение антибактериальных препаратов чаще всего носит неотложный характер, поэтому выбирать антибактериальное средство врачу приходится, как правило, не дожидаясь результатов бактериологического исследования. В этом случае врачу при выборе антимикробного препарата необходимо ориентироваться на наиболее вероятную этиологию предполагаемого заболевания. Так, возбудителем «домашней» пневмонии чаще всего является пневмококк, поэтому в качестве эмпирической антибактериальной терапии могут быть использованы препараты, эффективные в отношении *Str. pneumoniae*, - пенициллины, макролиды и др.; при менингококковой инфекции препаратом выбора является цефтриаксон; при острых инфекциях почек и МВП целесообразнее всего выбрать ЦС II-III поколения, ингибиторзащищенные пенициллины или фторхинолоны, поскольку наиболее часто выделяемым возбудителем при данной патологии является *E. coli* (применявшийся прежде ампициллин утратил свою эффективность в связи с появлением большого числа штаммов *E. coli*, резистентных к ампициллину).

При тяжелом течении заболевания, в том случае, если его этиология не ясна, а оно может быть вызвано различными возбудителями (пневмония, сепсис и др.), необходимо назначить неотложную антибактериальную терапию с использованием нескольких антимикробных средств. Стартовая эмпирическая терапия направлена на широкий круг возможных возбудителей. Комбинированная этиотропная терапия используется также при ассоциации двух или более возбудителей, при наличии слабочувствительных штаммов микроорганизмов, когда антибиотики сочетают в расчете на синергидное действие и усиление бактерицидного эффекта. В дальнейшем, после определения чувствительности выделенного возбудителя, возможен переход на препарат с более узким спектром действия («деэскалационная» терапия). В процессе лечения возможно использование ступенчатой терапии (перевод пациента с парентерального пути введения препарата на пероральный). Смена антибактериального препарата в связи с его неэффективностью возможна не ранее 3 полных суток лечения, поскольку об эффективности проводимой антимикробной терапии нельзя судить раньше этих сроков.

При выборе антимикробного средства необходимо также учитывать локализацию патологического процесса. В том случае, если воспалительный очаг расположен за биологическим барьером [ГЭБ, ГОБ и др.], необходимо, чтобы препарат хорошо проникал через биологический барьер, создавая необходимую концентрацию в очаге поражения. Например, применение хлорамфеникола или Ко-тримоксазола* даже в обычной суточной дозе позволяет создать терапевтическую концентрацию антимикробного средства в СМЖ; для того, чтобы достичь нужной концентрации пенициллина, фторхинолонов, ЦС I-II поколений или меропенема необходимо использование максимальных дозировок этих препаратов; макролиды, аминогликозиды, ЦС I поколения и линкозамиды плохо проникают через ГЭБ даже при наличии воспаления в мозговых оболочках, поэтому, несмотря на чувствительность некоторых возбудителей гнойных менингитов к этим антибиотикам, применение их для лечения гнойных менингитов нецелесообразно. При бронхите лучше назначать препараты, хорошо проникающие в мокроту (например, амоксциллин создает в мокроте гораздо более высокие и стабильные концентрации, чем ампициллин, а аминогликозиды проникают в мокроту недостаточно хорошо).

При внутриклеточной локализации возбудителя (при бруцеллезе, хламидиозе и др.) из всего арсенала противомикробных средств лучше выбрать тот препарат, который обладает способностью накапливаться внутри клетки (рифампицин, ази-тромицин и др.).

При назначении антимикробных средств беременным необходимо особенно тщательно определять показания к проведению этиотропной терапии и выбирать лекарственный препарат, поскольку дополнительно необходимо учитывать возможность тератогенного и эмбриотоксического действия антимикробного препарата, особенно до 5 мес беременности. Безопасно применение пенициллинов, ЦС, макролидов (кроме эритромицина эстолата). С осторожностью - если возможная польза выше потенциального риска - можно использовать такие препараты, как азтреонам, ванкомицин, имипенем, линкозамиды. Противопоказаны при беременности аминогликозиды, сульфаниламиды, тетрациклины, фторхинолоны, метронидазол, фуразолидон, хлорамфеникол, эритромицина эстолат, ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (Ко-тримоксазол*), нитрофураны.

В том случае если этиотропная терапия проводится кормящей матери, необходимо учитывать возможность проникновения антимикробных средств в грудное молоко и дальнейшего их попадания в организм вскармливаемого ребенка. Кормление грудью следует прекратить, если женщина получает лечение сульфаниламидами, тетрациклинами, метронидазолом, хинолонами, хлорамфениколом и др.

Следует учитывать, что возраст пациента также имеет значение при выборе того или иного антимикробного средства, поскольку у лиц пожилого возраста имеет место снижение функции почек, иногда - даже при отсутствии видимой патологии со стороны органов мочевого выделения. В результате этого в сыворотке крови больного может существенно увеличиваться концентрация антибиотиков, которые выводятся из организма преимущественно с мочой. У новорожденных нередко отмечается незрелость выделительной функции почек и ферментативных систем печени, участвующих в метаболизме ЛС. Кроме того, почечная и печеночная недостаточность могут являться сопутствующими заболеваниями, на фоне которых проводится этиотропная терапия, или проявлениями или осложнениями основного заболевания, результат чего - замедление выведения или метаболизма антибактериальных средств и их избыточное накопление в организме. В этих условиях значительно возрастает риск токсического воздействия антибактериальных средств. Поэтому применение антимикробных препаратов при развитии почечной или печеночной патологии, так же как и в крайних возрастных группах (у лиц пожилого возраста или у новорожденных), требует либо уменьшения суточной дозы, либо увеличения интервала между введением препарата, либо отказа от использования некоторых препаратов (табл. 9.1, 9.2).

Таблица 9.1. Применение антимикробных препаратов у больных с нарушенной функцией печени

Безопасное применение	Применение возможно после корректировки дозы	Применение нежелательно
Аминогликозиды	Азлоциллин	Азитромицин
Амоксициллин	Азтреонам	Амфотерицин В
Ампициллин	Ванкомицин	Гризеофульвин
Бензилпенициллин	Мезлоциллин*	Доксициклин
Имипенем	Моксифлоксацин	Изониазид
Левифлоксацин	Оксациллин	Итраконазол
Меропенем	Гиперациллин	Кетоконазол
Норфлоксацин	Тетрациклин	Кларитромицин
Офлоксацин	Флуклоксациллин	Клиндамицин
Цефалексин	Флуконазол	Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (Ко-тримоксазол*)
Цефокситин	Фузидовая кислота (Фузидиевая кислота*)	Метронидазол
Цефуроксим	Ципрофлоксацин	Миконазол
Цефтриаксон		Нитрофурантоин
Цефотаксим		Пефлоксацин
Цефтазидим		Пиразинамид
		Протионамид
		Рифампицин
		Рокситромицин
		Спирамицин
		Сульфаниламиды
		Хлорамфеникол
		Цефоперазон
		Эритромицин

Таблица 9.2. Выведение антимикробных средств

Преимущественно почками	Преимущественно с желчью или метаболизируются в печени
Азтреонам	Доксициклин
Аминогликозиды	Итраконазол
Ванкомицин	Клиндамицин
Имипенем	Линкомицин
Кетоконазол	Макролиды
Линезолид	Метронидазол
Меропенем	Миконазол
Преимущественно почками	Преимущественно с желчью или метаболизируются в печени
Нитрофураны	Пефлоксацин
Пенициллины	Рифампицин
Полимиксин	Сульфаниламиды
Спектиномицин	Фузидовая кислота (Фузидиевая кислота*)
Тетрациклин (кроме доксициклина)	Хлорамфеникол
Триметоприм	Цефоперазон

Тейкопланин	
Флуконазол	
Фосфомицин	
Фторхинолоны (кроме пefлоксацина)	
ЦС (кроме цефоперазона)	

Основной задачей этиотропной терапии является создание терапевтической концентрации антимикробного средства в зоне локализации возбудителя в организме больного. Поэтому очень важное значение имеют правильно выбранная доза ЛС, ритм и пути его введения. Антибактериальные средства могут вводиться внутрь (если нет рвоты или пареза кишечника), внутримышечно и внутривенно. Необходимо помнить, что при выраженных расстройствах микроциркуляции всасывание препарата из места введения существенно затруднено, например, при ИТШ; в этом случае препараты должны вводиться только внутривенно, струйно или капельно. Для быстрого создания необходимой концентрации в месте локализации патологического очага целесообразно максимально приблизить место введения антимикробного препарата к очагу поражения; для этого ЛС вводят в полость сустава, внутрь плевры, в спинномозговой канал, в желудочки мозга и т.д. Антибактериальные средства должны вводиться в течение суток с равными промежутками времени, чтобы достигнутая концентрация препарата поддерживалась на определенном уровне. Возможно проведение ступенчатой терапии, например, при лечении пневмонии, при которой антибактериальные препараты используются в два этапа: вначале препарат вводится внутривенно, а при наступлении клинического и лабораторного улучшения (при уменьшении кашля и других респираторных симптомов, нормализации температуры тела, количества лейкоцитов в периферической крови и др.) переходят на прием лекарства *per os*. В последние годы предложена прогрессивная схема использования некоторых антимикробных средств, например, рекомендовано однократное введение всей суточной дозы ами-ногликозидов, что позволяет уменьшить риск токсических эффектов при сохранении аналогичной клинической эффективности.

Длительность курса антибактериальной терапии различна и зависит от особенностей течения патологического процесса, его тяжести и др. Так, применение этиотропной терапии при инфекционном эндокардите, бруцеллезе, туберкулезе может продолжаться в течение нескольких месяцев. При некоторых инфекционных заболеваниях разработаны определенные схемы антибиотикотерапии (например, при менингококковой инфекции антибиотики отменяют только после санации СМЖ). В большинстве случаев длительность лечения определяется индивидуально. При этом необходимо помнить, что длительный прием антибактериальных препаратов может способствовать селекции устойчивых штаммов микроорганизмов и развитию токсических эффектов ЛС; при коротком курсе повышается комплаенс пациентов, реже возникают нежелательные лекарственные явления, снижаются риск формирования и распространения резистентных штаммов микроорганизмов и экономическое бремя, однако неоправданно короткий курс может способствовать риску развития рецидива заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии / Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. - Смоленск: МАКМАХ, 2007.
2. Козлов Р.С., Голуб А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2015. - Т. 17, № 3. - С. 227-234.
3. Кузьмина А.В., Поливанов В.А., Асеевская И.Л., Зырянов С.К.. Вопросы безопасности при использовании антибактериальных препаратов в современной клинической

практике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2015. - Т. 17, № 2. С. 146-156.

4. Решетько О.В., Якимова Ю.Н. Инновационные антибиотики для системного применения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2015. - Т. 17, № 4. - С. 272-285.

5. Синопальников А.И. Короткие курсы антимикробной химиотерапии при внебольничной пневмонии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2013. Т. 15, № 2. - С. 86-94.

6. Шкурат М.А., Покудина И.О., Батталов Д.В. Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам //Живые и биокосные системы. - 2014. - № 10; URL: <http://jbks.ru/archive/issue-10/article-10>.

9.2. ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ БАКТЕРИОФАГИ КАК СРЕДСТВО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Заболеваемость, вызванная полирезистентными бактериальными штаммами, в том числе госпитального происхождения, наносит колоссальный человеческий и экономический ущерб во всех регионах мира. Резервы создания новых антибиотиков практически исчерпаны [1].

Бактериофаги являются вирусами бактерий, естественными регуляторами их популяции. Они широко представлены во всех ареалах обитания бактерий - в почве, воде, в организме животных и растений. Их общая численность в биосфере составляет до 10^{30-32} частиц [2]. Они разделяются на умеренные и вирулентные (литические). Умеренные фаги интегрируются в геном бактерии в виде про-фага и при размножении бактерии они воспроизводятся, не вызывая ее лизиса. Вирулентные фаги, проникая внутрь бактериальной клетки, переключают ее метаболизм на воспроизведение новых фагов, которое завершается лизисом бактерии. Именно вирулентные бактериофаги обладают терапевтическим потенциалом, поскольку только они способны к уничтожению клеток бактерий-хозяев.

На этом принципе основано использование фагов при лечении и профилактике инфекций бактериальной природы. Благодаря специфичности действия, вирулентные бактериофаги, входящие в состав лечебно-профилактических препаратов, вызывают гибель только определенного вида бактерий. Разрушая целевой патоген, они не подавляют нормальную микрофлору, не взаимодействуют с макроорганизмами и не вызывают побочных реакций, в то же время могут стимулировать различные механизмы иммунитета. На литическую активность бактериофагов не влияет устойчивость бактерий к антибиотикам. Бактериофаги используют не только в виде монотерапии. В случае тяжелых проявлений заболеваний возможно их сочетанное применение с антибиотиками. Так же, как и антибиотики, фаги назначают при наличии чувствительности возбудителя к фаговому препарату.

Преодоление первичной фагоустойчивости бактерий возможно путем подбора фаговых «рас», активных в отношении целевого бактериального возбудителя, в частности в отношении полирезистентных возбудителей инфекций.

Бактериофаг, введенный любым способом (внутривенным, пероральным, подкожным, внутрибрюшинным), поступает в кровь, затем адсорбируется различными тканями, оседая в первую очередь в лимфатических узлах, в печени и селезенке. Выводится он из организма через кишечник и почки. Наличие инфекции, вызванной соответствующим видом бактерии, увеличивает длительность пребывания бактериофага в организме и его количество, что выражается в повышении титра бактериофага. В норме гематоликворный барьер (ГЛБ) для фагов непроницаем. Повышение его проницаемости при воспалительном процессе ведет к поступлению бактериофага из кровяного русла в СМЖ. После перорального однократного приема

препарата бактериофага фаговые частицы обнаруживаются через 1 ч в крови, через 1-1,5 ч - на поверхности ожоговых ран и в бронхиальном содержимом, через 2 ч - в СМЖ и моче. Длительность пребывания фага в организме зависит от присутствия фагочувствительного возбудителя инфекции. При наличии инфекционного процесса, обусловленного чувствительным к препарату бактериальным штаммом, фаги в моче выявляли в течение 5-6 сут после однократного приема препарата. При этом высокая концентрация фаговых частиц в образцах мочи свидетельствовала о происходящем процессе их размножения в очаге инфекции. У здоровых лиц, как и у больных с фагорезистентным возбудителем, фаг в незначительном количестве выделялся с мочой в пределах 2 сут.

Благодаря возможности адаптации к актуальным возбудителям, лечебно-профилактические бактериофаги являются наиболее перспективными антимикробными препаратами для решения проблемы госпитальных инфекций (инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи), когда при производстве фагового препарата могут использоваться выделенные в конкретном стационаре эпидемиологически значимые внутрибольничные бактериальные штаммы. Таким образом, преодолевая их первичную фагоустойчивость путем подбора и введения в состав препарата высокоактивных фаговых штаммов, возможно создание промышленных серий препарата целевой направленности для конкретного стационара.

В 2014 г. под эгидой Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Минздрава России изданы методические рекомендации «Принципы использования бактериофагов для борьбы с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи».

Современные лечебно-профилактические бактериофаги представляют собой стерильные очищенные фильтраты фаголизатов бактерий, освобожденные от продуктов жизнедеятельности бактерий, эндо- и экзотоксинов, продуктов фаголизиса бактериальной клетки, среды выращивания. Фаговые штаммы, входящие в состав препаратов, подобраны против наиболее часто встречающихся возбудителей бактериальных инфекций.

Специфическая направленность бактериофагов отражена в их названии, по своему составу они подразделяются на:

- **монокомпонентные бактериофаги** - ЛС, содержащие вирулентные фаги бактерий одного рода или вида;
- **комбинированные бактериофаги** - ЛС, содержащие несколько видов монокомпонентных бактериофагов.

Лечебно-профилактические бактериофаги выпускают в виде растворов (флаконы или аэрозоли), таблеток, суппозиториев, линиментов и мазей. В табл. 9.3 приведены препараты, производящиеся в РФ.

Таблица 9.3. Лечебно-профилактические бактериофаги, зарегистрированные в Российской Федера-

ции, и их целевая направленность	
Наименование препарата бактериофага	Специфическая антибактериальная направленность
Монокомпонентные	
Бактериофаг стафилококковый	<i>Staphylococcus (S. aureus)</i>
Бактериофаг стрептококковый	<i>Streptococcus</i> (в том числе <i>Enterococcus</i>)
Бактериофаг псевдомонас аэругиноза (синегнойный)*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Бактериофаг коли	<i>Escherichia coli</i>
Бактериофаг протейный	<i>Proteus mirabilis</i> и <i>P. vulgaris</i>
Бактериофаг дизентерийный (Бактериофаг дизентерийный поливалентный)	<i>Shigella flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 сероваров, <i>S. sonnei</i>
Бактериофаг брюшнотифозный ^в	<i>Salmonella typhi</i>

Бактериофаг сальмонеллезный (Бактериофаг сальмонеллезный групп А, В, С, D, E*)	<i>Salmonella typhimurium, S. paratyphi A, S. paratyphi B, S. heidelberg, S. newport, S. choleraesuis, S. oranienburg, S. infantis, S. dublin, S. enteritidis, S. anatum, S. newlands</i>
Бактериофаг клебсиелл пневмонии	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Комбинированные	
Бактериофаг колипротейный (Бактериофаг коли-протейный)	<i>Escherichia coli, Proteus mirabilis и P. vulgaris</i>
Бактериофаг клебсиелл (Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный*)	<i>Klebsiella pneumoniae, K. ozaenae, K. rhinoscleromatis</i>
Пиобактериофаг (Пиобактериофаг поливалентный очищенный)	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Proteus mirabilis, P. vulgaris, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, K. pneumoniae</i>
Пиобактериофаг (Секстафаг Пиобактериофаг поливалентный)	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Proteus vulgaris, P. mirabilis, P. aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, E. coli</i>
Интеги-бактериофаг	<i>Shigella flexneri 1, 2, 3, 4, 6 сероваров, S. sonnei, Salmonella typhimurium, S. paratyphi A, S. paratyphi B, S. heidelberg, S. newport, S. choleraesuis, S. oranienburg, S. infantis, S. dublin, S. enteritidis, S. anatum, S. newlands, Proteus mirabilis и P. vulgaris, E. coli, Enterococcus, Staphylococcus, Pseudomonas aeruginosa</i>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимкин Г.В., Покровский В.И. Нозокомиальный сальмонеллез взрослых. - М., 2002. - 136 с.
2. Анпилов Л.И., Прокудин А.А. Профилактическая эффективность сухого поливалентного дизентерийного бактериофага в организованных военных коллективах // Военно-медицинский журнал. 1984. - С. 39-40.
3. Парфенюк Р.Л., Дарбеева О.С., Майская Л.М. и др. Динамика выведения лечебно-профилактических бактериофагов при пероральном приеме. // Фундаментальные и прикладные проблемы медицинской биотехнологии. - Тезисы докладов международной конференции, посвященной памяти академика РАМН и РАМНТ И.Н. Блохиной. 25-26 апреля 2000 г. - М., Нижний Новгород, 2000. - 74 с.
4. Перепанова Т.С., Дарбеева О.С., Майская Л.М., Парфенюк Р.Л. Эффективность препаратов бактериофагов при лечении воспалительных урологических заболеваний // Урология. - 1995. - № 5. - С. 14-17.
5. Послова Л.Ю. Материалы всероссийской научно-практической конференции «Вакцинология 2006» 21-22 ноября 2006 г., Москва.
6. Солодовников Ю.П., Павлова Л.И., Емельянов П.И., Гарнова Н.А. и соавт. Профилактическое применение сухого поливалентного дизентерийного бактериофага с пектином в детских дошкольных учреждениях. Сообщение 1. Результаты строго контролируемого эпидемиологического опыта в г. Ярославле в 1968 г. // Микробиология. - 1970. - № 5. - С. 131-137.
7. Солодовников Ю.П., Павлова Л.И., Гарнова Н.А., Ногтева Ю.Б. и соавт. Профилактическое применение сухого поливалентного дизентерийного бактериофага с пектином в детских дошкольных учреждениях. Сообщение 2. К обоснованию тактики и схемы применения бактериофага в современных условиях. // Микробиология. - 1971. № 2. - С. 123-127.
8. Rohwer F., Edwards R. The Phage Proteomic Tree: a genome-based taxonomy for phage // J Bacterid. 2002. - № 184. - P. 4529-4535.
9. Veiga-Crespo P., Barros-Vel zquez J. et al. What can bacteriophages do for us? Communicating-Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology / Ed. Mendez-Vilas A. Formatex. - Spain, 2007. - V. 2. - P. 885-893.

9.3. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Противогрибковые препараты (антимикотики) - препараты, обладающие специфической активностью в отношении микроскопических грибов (микромике-тов). Антимикотики относятся к разным химическим соединениям, различаются по спектру активности, фармакокинетическим параметрам. Различают системные антимикотики

и антимикотики для местного применения. В зависимости от химической структуры их разделяют на несколько групп.

Классификация противогрибковых препаратов.

- Полиены:

- нистатин;

- леворин;

- натамицин;

- амфотерицин В;

- липосомальный амфотерицин В;

- липидный комплекс амфотерицина В;

- микогептин^Р.

- Азолы.

Для системного применения:

- кетоконазол (может применяться и местно);

- флуконазол;

- итраконазол;

- вориконазол;

- позаконазол.

Для местного применения:

- клотримазол;

- миконазол;

- бифоназол;

- изоконазол;

- амиказол^Р

- эконазол;

- тиоконазол;

- бутоконазол;

- фентиконазол;

- оксиконазол;

- омоконазол;

- терконазол^Р.

- Эхинокандиды:

- каспофунгин;

- микафунгин;

- анидулафунгин.

- Флюоропиримидины:
- флуцитозин (5-фторцитозин).
- Аллиламины.

Для системного применения:

- тербинафин (может применяться и местно). Для местного применения:
- нафтифин;
- бутенафин?.
- Противогрибковые лекарственные препараты разных групп.

Для системного применения:

- гризеофульвин;
- калия йодид.

Для местного применения:

- аморолфин;
- циклопирокс;
- хлорнитрофенол.

Полиены

Полиены имеют природное происхождение, широкий спектр противогрибковой активности, используются для лечения тяжелых инвазивных микозов (амфотерицин В, липосомальный амфотерицин В и липидный комплекс амфотерицина В, применяемые внутривенно) и поверхностных грибковых поражений (нистатин, леворин, натамицин, микогептин?, применяемые местно и внутрь). Технология получения липосомального амфотерицина В и его липидного комплекса обеспечивает высвобождение активного вещества только при соприкосновении с клетками гриба и существенно меньшее воздействие на нормальные ткани.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Полиены необратимо связываются с эргостеролом мембраны грибов. Это приводит к образованию пор в мембране, нарушению ее проницаемости, потере мелких составляющих цитоплазмы и к гибели клетки гриба. Полиены в зависимости от концентрации могут оказывать фунгистатическое и фунгицидное действие.

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

Широкий. К амфотерицину В чувствительны большинство возбудителей микозов человека, включая *Candida spp.*, *C. neoformans*, *Aspergillus spp.*, возбудителей эндемичных микозов (*H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *P. brasiliensis*, *C. immitis* и др.). Чувствительность возбудителей зигомикоза (*Mucor spp.*, *Rhizopys spp.* и др.) к амфотерицину В снижена. К амфотерицину В устойчивы дерматомицеты (*Trichophyton spp.*, *Microsporium spp.* и *Epidermophyton spp.*), *C. lusitaniae*, *A. terreus*, *A. nuidilans*, *A. conicus*, *Trichosporon spp.*, *P. boydii*, *S. prolificans*, *M. furtur*, *Fusarium spp.*

При местном применении полиены действуют преимущественно на *Candida spp.* и используются в основном для лечения поверхностного кандидоза кожи и слизистых оболочек. Полиены активны в отношении трихомонад (натамицин), лейшманий и амieb (амфотерицин В). Вторичная резистентность наблюдается редко.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Все полиены практически не всасываются при приеме внутрь и при местном применении. При внутривенном введении амфотерицин В очень быстро проникает в ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.). Концентрация амфотерицина В в ликворе низкая. Амфотерицин В медленно выводится почками, высокотоксичен. Липидные формы амфотерицина В создают более высокие пиковые концентрации в крови, лучше проникают в ликвор, менее нефротоксичны, имеют более выраженные кумулятивные свойства.

ПОКАЗАНИЯ

- Нистатин, леворин:

- кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника; - кандидозный вульвовагинит.

- Натамицин:

- кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника; - кандидозный вульвовагинит, баланопостит;

- трихомонадный вульвовагинит; -- микоз наружного слухового прохода.

- Амфотерицин В:

- инвазивные микозы (кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, трихоспороноз, фузариоз, споротрихоз, зигомикоз, феогифомикозы);

- кандидоз пищевода при неэффективности азольных антимикотиков; - эмпирическая противогрибковая терапия;

- кандидоз кожи и слизистых оболочек (местно); - лейшманиоз, амебный менингоэнцефалит, вызванный *N. fowleri*.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергия на препараты группы полиенов, для амфотерицина В - кроме того, выраженные нарушения функции печени и почек, сахарный диабет, однако противопоказания относительны, поскольку препарат применяется по жизненным показаниям.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

При использовании амфотерицина В - лихорадка, озноб, головная боль, тошнота, рвота, гипотензия могут развиваться при внутривенной инфузии. Местно - флебит, тромбофлебит, боль в месте инъекции. Нарушение функции почек (олигоанурия, повышение уровня креатинина) и печени, нарушение электролитного баланса, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, боли в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, парезы, нарушение чувствительности, тремор, судороги, аллергические реакции (сыпь, зуд, бронхоспазм).

При местном применении нистатина и натамицина нежелательные явления возникают редко - раздражение кожи и слизистых, ощущение жжения, редко синдром Стивенса-Джонсона. Аллергические реакции - сыпь, зуд и др. При приеме внутрь - боль в животе, тошнота и рвота, диарея.

Полиены для местного применения (нистатин, натамицин) используются в основном для лечения поверхностного кандидоза кожи и слизистых оболочек.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ

Амфотерицин В усиливает нефротоксический эффект некоторых лекарств (например, аминогликозидов, противоопухолевых средств и др.). Кортикостероиды могут усугублять вызванную амфотерицином В потерю калия, следует избегать назначения амфотерицина В вместе с обычными (не сберегающими калий и магний) диуретиками. Развивающаяся на фоне приема амфотерицина В гипокалиемика усиливает действие сердечных гликозидов и курареподобных миорелаксантов. Амфотерицин В несовместим с 0,9% раствором натрия хлорида и другими растворами, содержащими электролиты.

Азолы

Азолы - наиболее многочисленная группа синтетических антимикотиков (для системного применения - [итраконазол](#), [флуконазол](#), [вориконазол](#), [кетоназол](#), для местного применения - [клотримазол](#), [миконазол](#), [изоконазол](#), [бифоназол](#), [амиказол](#)^Р, [эконазол](#), [тиоконазол](#), [бутоконазол](#), [фентиконазол](#), [оксиконазол](#), [омоконазол](#), [терконазол](#)^Р; [кетоназол](#) может применяться как при системных, так и при местных поражениях).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Фунгистатическое действие азолов вызвано угнетением образования эргостерола, который является основным компонентом грибковой мембраны, за счет ингибирования цитохром Р450-зависимой 14α-деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол.

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

Широкий, системные азолы активны в отношении большинства основных возбудителей поверхностных и инвазивных микозов. Азолы не активны против зигомикетов (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.* и др.), а также против некоторых других редко встречающихся микромицетов (*Rhodotorula spp.*, *Trichoderma spp.* и др.). Азолы, используемые местно, активны в отношении *Candida spp.*, дерматомицетов (*Trichophyton spp.*, *Microsporium spp.* и *Epidermophyton spp.*), *M. furfur*. Действуют на ряд других грибов, вызывающих поверхностные микозы. К ним чувствительны некоторые грамположительные кокки и коринебактерии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Азолы системного применения хорошо всасываются в ЖКТ, [флуконазол](#), [вориконазол](#) и [итраконазол](#) применяются внутрь и парентерально, [кетоназол](#) и [позаконазол](#) - только внутрь. [Кетоназол](#) и [итраконазол](#) водонерастворимы, в кислой среде желудка превращаются в растворимые гидрохлориды, поэтому на всасывание этих препаратов оказывает влияние кислотность желудочного сока. Всасывание этих препаратов существенно ухудшается, если препараты принимают совместно или после приема средств, подавляющих желудочную секрецию. Всасывание флуконазола и вориконазола на pH желудочного сока не влияет. [Флуконазол](#) и вориконазол создают высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах. [Флуконазол](#) и [вориконазол](#) хорошо проникают через ГЭБ и гематоофтальмический барьеры, [кетоназол](#) и [итраконазол](#) - плохо. [Итраконазол](#) проникает в основном в ткани с повышенным содержанием жира (печень, почки и др.), накапливается в коже, ногтевых пластинках, легочной ткани, генитальном тракте, где его концентрация почти в 7 раз выше, чем в крови. Все системные азолы, кроме флуконазола, который выводится почками, метаболизируются в печени и выводятся преимущественно через ЖКТ. [Позаконазол](#) по спектру активности превосходит все применяемые в настоящее время антимикотики, действует против возбудителей микозов, резистентных к другим противогрибковым препаратам.

При нанесении на кожу азолы практически не всасываются, создавая высокие и длительно сохраняющиеся концентрации в эпидермисе и нижележащих слоях кожи.

ПОКАЗАНИЯ

- Кетоконазол:

- кандидоз кожи, пищевода, кандидозная паронихия, вульвовагинит (системно и местно);

- отрубевидный лишай (системно и местно); - дерматомикозы (местно);

- ? себорейная экзема (местно); --? паракокцидиоидоз.

- Флуконазол:

- инвазивный кандидоз;

- кандидозный вульвовагинит, кандидоз слизистых оболочек полости рта, пищевода, МВП, кандидоз кожи, ногтей;

- системные поражения, вызванные грибами *Cryptococcus*, включая менингит, инфекции легких и кожи, в том числе и у пациентов с различными формами иммунодефицита;

- микозы кожи, стоп, тела, ногтей, волосистой части головы, обусловленные дерматомицетами;

- отрубевидный лишай;

- трихоспороз;

- некоторые эндемичные микозы (бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокци-диоидоз).

ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Первичная профилактика микозов у реципиентов трансплантатов печени, недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г, хирургических больных. Первичная и вторичная профилактика микозов при трансплантации стволовых клеток, цитостатической терапии.

- Итраконазол:

- обусловленные дерматомицетами микозы кожи, ногтей, волосистой части головы, отрубевидный лишай;

- кандидоз пищевода, кожи и слизистых оболочек, ногтей, кандидозная паронихия, вульвовагинит;

- криптококкоз (в том числе криптококковый менингит);

- системный аспергиллез;

- споротрихоз;

- эндемичные микозы (бластомикоз, гистоплазмоз, кокцидиоидоз, паракок-цидиоидоз, пенициллиоз);

- первичная и вторичная профилактика микозов при трансплантации стволовых клеток, цитостатической терапии; - вторичная профилактика микозов при СПИДе.

- Вориконазол: - аспергиллез;

- инвазивный кандидоз, кандидоз пищевода;

- фузариоз, сценоспориоз. Другие инвазивные микозы при неэффективности или непереносимости другого лечения;
- профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих больных группы высокого риска.
- Азолы для местного применения:
 - кандидоз кожи, полости рта и глотки, кандидозный вульвовагинит; - микозы кожи, обусловленные дерматомицетами при ограниченных поражениях;
 - отрубевидный лишай; - эритразма.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергия на препараты группы азолов. Беременность. Кормление грудью. Тяжелые нарушения функции печени (для кетоконазола и итраконазола). Сердечная недостаточность (итраконазол). Возраст до 16 лет (итраконазол), возраст до 2 лет (вориконазол).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Для системных азолов - боли в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор, головная боль, головокружение, сонливость, нарушение зрения, парестезии, тремор, судороги, аллергические реакции (сыпь, зуд, редко синдром Стивенса-Джонсона), тромбоцитопения, агранулоцитоз, повышение активности печеночных ферментов, холестатическая желтуха. При местном применении - зуд, жжение, гиперемия, отечность, мацерация, шелушение и др.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ

Поскольку азолы являются ингибиторами цитохрома Р450, они способны нарушать метаболизм в печени одновременно принятых других ЛС. Например, при сочетании с пероральными антидиабетическими средствами возможно развитие гипогликемии, с антикоагулянтами группы кумарина - кровотечения. Концентрации азолов снижаются при одновременном приеме рифампицина и изониазида. Под влиянием азолов повышаются концентрации терфенадина, астемизола, цизаприда, хинидина и пимозида, повышая риск тяжелых фатальных желудочковых аритмий, в связи с чем сочетание азолов с этими препаратами опасно.

Эхинокандиды

Группа эхинокандидов представлена каспофунгином, микафунгином, ани-дулафунгином.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Антимикотическое действие эхинокандидов связано с блокадой синтеза 1,3-b-D-глюкана, являющегося важным компонентом клеточной стенки грибов.

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

Каспофунгин активен в отношении *Aspergillus spp.* (включая резистентные к амфотерицину В), *Candida spp.* (в том числе резистентные к азолам), *P. carinii*. Эхинокандиды действуют также на такие редкие виды грибов, как *Acremonium spp.*, *Curvularia spp.*, *Bipolaris spp.* Возбудитель зигомикозов, *Cryptococcus spp.*, *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.* не чувствительны к эхинокандидам. У эхинокандидов нет перекрестной резистентности с другими классами антимикотиков.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Каспофунгин вводится внутривенно, высокие концентрации препарата определяются в почках, печени, селезенке. Метаболизируется в печени, без участия ферментов системы цитохрома Р450.

ПОКАЗАНИЯ

Инвазивный кандидоз, кандидоз пищевода.

Инвазивный аспергиллез при рефрактерности к другим антимикотикам или их плохой переносимости.

Эмпирическая терапия у больных с фебрильной нейтропенией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к каспофунгину или компонентам препарата.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Каспофунгин хорошо переносится, так как 1,3-β-D-глюкан отсутствует в организме человека, нежелательные явления минимальны, возможны лихорадка, головная боль, флебит, тошнота, диарея, сыпь, зуд, повышение активности алани-

наминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), снижение гемоглобина и гематокрита.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ

При одновременном применении каспофунгина с рифампицином, дексаметазоном и карбамазепином может потребоваться коррекция дозы каспофунгина, так как эти препараты умеренно повышают клиренс каспофунгина, другие препараты (циметидин) снижают его.

Микафунгин применяют при лечении инвазивного кандидоза, кандидоза пищевода у пациентов, профилактике кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов <500/мкл) в течение 10 дней и более, в том числе у детей.

Анидулафунгин продемонстрировал безопасность, хорошую переносимость и эффективность при терапии инвазивного кандидоза и кандидоза пищевода. Важным является отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий анидулафунгина при его использовании у пациентов, получающих сопутствующую терапию, а также у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью (нет необходимости в коррекции его доз).

Флюоропиримидины

Единственный представитель этой группы - флуцитозин (или 5-фторцитозин).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Нарушение синтеза ДНК и РНК. Характеризуется быстрым развитием вторичной резистентности.

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

Спектр ограничен. К флуцитозину чувствительны *Candida spp.*, *C. neoformans*, *S. cerevisiae*, некоторые возбудители феогифомикозов. Целесообразно использование в сочетании с другими антимикотиками из-за высокого риска резистентности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь биодоступность достигает 90%, препарат хорошо проникает в различные ткани организма, в том числе в СМЖ, брюшину, суставы. Выводится преимущественно почками (в моче создается высокая концентрация), метаболизм в печени минимальный.

ПОКАЗАНИЯ

Криптококковый менингит.

Инвазивный кандидоз, рефрактерный к антимикотической терапии. Применяют только в комбинации с амфотерицином В или флуконазолом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергические реакции на флуцитозин.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Высокая дозозависимая миело- и гепатотоксичность, нарушения сердечного ритма, парестезии, нейропатии и др.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ

Цитозин арабинозид снижает противогрибковую активность флуцитозина. Препараты, снижающие фильтрационную функцию почек, могут увеличивать период полувыведения флуцитозина.

Аллиламины

Синтетические антимикотики для системного (тербинафин) и местного применения (нафтифин, бутенафин*).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Фунгицидное действие обусловлено нарушением синтеза эргостерола, входящего в состав мембраны грибов.

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

Широкий спектр антимикотического действия, однако клиническое значение имеет активность только против дерматомицетов (*Trichophyton*, *Microsporium spp.* и *Epidermophyton spp.*).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хорошо всасываются при приеме внутрь. Создают высокие концентрации в роговом слое эпидермиса, в ногтевых пластинках, волосах. Метаболизируется в печени, выводится почками. При местном применении создают в различных слоях кожи высокие концентрации, превышающие минимальную подавляющую концентрацию (МПК для большинства возбудителей дерматомикозов).

ПОКАЗАНИЯ

- Микозы кожи, вызванные дерматомицетами (при ограниченном поражении - местно, при распространенном - внутрь).
- Микроспория, трихофития волосистой части головы (внутрь).
- Онихомикоз (внутрь).
- Хромомикоз (внутрь).
- Споротрихоз кожный, кожно-лимфатический.
- Кандидоз кожи (местно).
- Отрубевидный лишай (местно).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергия на препараты группы аллиламинов. Беременность. Кормление грудью. Возраст до 2 лет.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Тербинафин внутрь - боль в животе, тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, панцитопения, желтуха, печеночная недостаточность, артралгия, миалгия.

Тербинафин местно, нафтифин - зуд, жжение, гиперемия, сухость кожи.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ

Рифампицин может усиливать метаболизм тербинафина, циметидин - блокировать его, в связи с чем необходима коррекция дозы тербинафина.

Противогрибковые лекарственные препараты разных групп

Для системного применения - гризеофульвин, калия йодид. Для местного применения - аморолфин, циклопирокс.

ГРИЗЕОФУЛЬВИН

Природный антимикотик. Механизм действия

Фунгистатический эффект обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и синтеза ДНК.

Спектр действия

Спектр действия узкий, активен только против дерматомицетов (*Trichophyton*, *Microsporum spp.* и *Epidermophyton spp.*).

Фармакокинетика

Хорошо всасываются в ЖКТ. Создают высокие концентрации в кератиновом слое кожи, волос, ногтей. Метаболизируется в печени, выводится с калом и мочой.

Показания

- Микозы кожи, вызванные дерматомицетами.
- Микроспория, трихофития волосистой части головы.
- Онихомикоз.

Противопоказания

Аллергия на гризеофульвин. Беременность. Нарушение функции печени. Системная красная волчанка. Порфирия.

Нежелательные явления

Боль в животе, тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, бессонница, сыпь, зуд, лейкопения, желтуха, гепатит, кандидоз полости рта, волчаночно-подобный синдром.

Взаимодействие препаратов

Рифампицин и барбитураты как индукторы микросомальных ферментов печени могут усиливать метаболизм гризеофульвина.

Гризеофульвин индуцирует активность цитохрома P450, в результате чего метаболизм одновременно принятых препаратов может усиливаться, а их эффект снижаться (неэффективными могут оказаться непрямые антикоагулянты, противодиабетические средства, применяемые внутрь, теофиллин, эстрогенсодержащие контрацептивы).

КАЛИЯ ЙОДИД

Механизм действия

Неизвестен.

Спектр действия

Наибольшее значение имеет активность в отношении *S. schencki*.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, распределяется в щитовидную железу, накапливается в слюнных железах, слизистой желудка, молочных железах. Выводится почками.

Показания

Споротрихоз.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к препаратам йода. Гиперфункция щитовидной железы. Опухоли щитовидной железы.

Нежелательные явления

Боли в животе, тошнота, рвота, изменение функции щитовидной железы, сыпь, ринит, конъюнктивит, ларингит, бронхит, лимфаденопатии, набухание подчелюстных слюнных желез.

АМОРОЛФИН

Синтетический антимикотик для местного применения (в виде лака для ногтей), производное морфолина.

Механизм действия

Нарушение структуры цитоплазматической мембраны клетки гриба.

Спектр действия

Спектр действия широкий. Чувствительны дерматомицеты (*Trichophyton*, *Microsporium spp.* и *Epidermophyton spp.*), *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, *Cryptococcus spp.* и др.

Фармакокинетика

При местном применении хорошо проникает в ногтевую пластинку и ногтевое ложе.

Показания

- Онихомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами.
- Комбинированное лечение онихомикоза.
- Профилактика онихомикоза.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к аморолфину.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 6 лет.

Нежелательные явления

Жжение, зуд, раздражение кожи вокруг ногтя.

Взаимодействие препаратов

Системные микотики усиливают действие аморолфина.

ЦИКЛОПИРОКС

Синтетический антимикотик для местного применения.

Механизм действия

Не установлен.

Спектр действия

Спектр действия широкий. Чувствительны дерматомицеты (*Trichophyton*, *Microsporium* spp. и *Epidermophyton* spp.), *Candida* spp., *M. furfur*, *Cladosporium* spp. и др.

Фармакокинетика

При местном применении создает в различных слоях кожи высокие концентрации.

Показания

- Дерматомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами.
- Онихомикоз.
- Грибковый вагинит и вульвовагинит.
- Профилактика грибковых инфекций стоп (пудра в носки и/или обувь).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к циклопироксу.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 6 лет.

Нежелательные явления

Жжение, зуд, раздражение, гиперемия кожи.

Взаимодействие препаратов

Системные микотики усиливают действие циклопирокса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией В.П. Яковлева и С.В. Яковлева. - М.: Литтерра, 2003. - С. 188-194.
2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под общей редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. - Смоленск: МАКМАХ, 2007. - С. 157-175.
3. Климко Н.Н. Противогрибковые препараты // Consilium Medicum. 2007. - Т. 9, № 1. - С. 79-86.

9.4. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В основе действия противовирусных препаратов (ПВП) лежит способность избирательно оказывать прямое угнетающее действие на различные стадии жизненного цикла вируса, блокируя отдельные этапы вирусной репликации. ПВП

также угнетают действие вирусных ферментов (ДНК-полимераза, обратная транскриптаза и др.), которые образуются после проникновения вируса в клетки макроорганизма.

Классификация противовирусных препаратов в зависимости от механизма действия.

1. Блокирование этапа адсорбции и проникновения вируса в клетку, а также высвобождения вирусного генома внутрь клетки макроорганизма:

- ингибиторы белка М2 вирусов гриппа: амантадин, римантадин; - ингибиторы слияния/фузии: умифеновир, энфувиртид, докозанол; - блокаторы рецепторов: маравирок;
- другие механизмы: тетрагидроксиглюкопиранозилксантен, троманта-дин.

2. Блокирование синтеза вирусной ДНК или РНК, синтеза вирусных белков:

- аналоги нуклеозидов:

- ингибиторы ДНК-полимеразы и синтеза ДНК/РНК вирусов из различных групп: ацикловир, валацикловир, валганцикловир, ганцикловир, ламивудин, пенцикло
вир, телбивудин, тенофовир, фамцикловир, энтекавир; - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ абакавир, ди-
данозин, зидовудин, ламивудин, ставудин, тенофовир, фосфазид, эмтрици-табин);

- ингибиторы синтеза ДНК и РНК вирусов из различных групп: рибавирин, инозин
пранобекс, метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия;

- другие группы:

ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы

ВИЧ: невирапин, рилпивирин, этравирин, эфавиренз;

- ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ: атазанавир, дарунавир, индинавир, нел-
финавир, ритонавир, саквинавир, типранавир, фосампренавир, лопинавир;

- ингибиторы интегразы (ИИ) ВИЧ: долутегравир, ралтегравир;

- ингибиторы NS3 HCV: боцепревир, телапревир, симепревир, асунапревир,
нарлапревир, паритапревир; - ингибиторы NS5A HCV: даклатасвир, омбитасвир;

- ингибиторы NS5B HCV: софосбувир, дасабувир; - ингибиторы синтеза белков вирусов из различных групп: бромнафтохи-

нон, диоксотетрагидрокситетрагидронафталин. 3. Блокирование формирования новых вирусных частиц в цитоплазме клетки и их выход из клетки:

- ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа: осельтамивир, занамивир.

Первые ПВП были высокотоксичными, что обусловлено внутриклеточной репродукцией вируса, тесно связанной с функционированием инфицированных клеток. Разработанные в последнее десятилетие ПВП обладают высокой эффективностью, хорошей переносимостью и более низкой токсичностью. При проведении противовирусной терапии необходимо строгое соблюдение режима дозирования препаратов. Пропуск приема очередной дозы препарата может привести к «вирусологическому прорыву», т.е. возобновлению репликации вируса вследствие падения необходимой концентрации противовирусного препарата в крови. Существенным недостатком ПВП является вероятность развития лекарственной устойчивости при повторной или длительной противовирусной терапии.

Эффективность основной части ПВП с прямым противовирусным действием, разрешенных к применению на территории РФ, доказана в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Кроме препаратов, непосредственно воздействующих на репликацию вируса, для лечения и профилактики вирусных инфекций, используют лечебные и профилактические вакцины, а также - иммунокорректоры, оказывающие опосредованное противовирусное действие путем активации иммунологических механизмов. В настоящее время нет рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, свидетельствующих о высокой эффективности иммунокоркторов, имеющих опосредованное влияние на противовирусную защиту, при изолированном или одновременном применении с препаратами, непосредственно влияющими на репликацию вирусов.

В подавляющем большинстве случаев назначение ПВП противопоказано при беременности. Рандомизированных контролируемых клинических исследований по безопасности ПВП у беременных женщин также не проводилось, в связи с этим назначение препаратов данной группы допускается только в случаях крайней необходимости, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Во время лечения высокоэффективными препаратами с противовирусной активностью женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать двойные методы контрацепции. Мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения препаратами, подавляющими сперматогенез, и после его окончания в течение нескольких месяцев.

Противовирусные препараты для лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций

Противовирусные препараты с доказанной клинической эффективностью, применяемые для лечения и профилактики гриппа, можно разделить на следующие группы:

- препараты, влияющие на проникновение и высвобождение вирусного генома внутрь клетки хозяина:

блокаторы белка М2 вирусов гриппа, локализующегося в липидной оболочке вируса (производные адамантана - [амантадин](#), [римантадин](#)); ингибитор слияния липидной оболочки вируса с клеточными мембранами [умифеновир](#);

- препараты, ингибирующие выход новых вирионов из инфицированной клетки (ингибиторы нейраминидазы - [осельтамивир](#), [занамивир](#)).

Противовирусные препараты для лечения гриппа рекомендуется принимать в первые 48 ч с момента появления первых клинических проявлений вирусной инфекции. При тяжелом и осложненном течении гриппа целесообразно ПВП назначать и в более поздние сроки болезни.

Производные адамантана. Противовирусная активность производных адамантана [амантадин](#) и [римантадин](#) обусловлена подавлением функции белка М2 вируса гриппа, формирующего ионный канал в его оболочке, что препятствует разрыву оболочки вируса и распаковке вирусной частицы в цитоплазме инфицированных эпителиальных клеток дыхательной системы.

Производные адамантана хорошо проникают во все органы и ткани (особенно в респираторный тракт, слизь носовых ходов, слюну, слезную жидкость), через ГЭБ. [Амантадин](#) выводится в неизмененном виде через почки; 75% римантадина метаболизируется в печени, через почки выводится в неизмененном виде. [Амантадин](#) хорошо всасывается из ЖКТ.

Среди диких штаммов вируса гриппа А резистентность к препаратам наблюдается редко, но в процессе лечения могут сформироваться штаммы с лекарственной устойчивостью (развитие резистентности к 5-му дню лечения может достигать 30%). У производных адамантана отсутствует активность в отношении пандемического гриппа А/Н1N1pdm09 и вируса гриппа В. Чувствительность и устойчивость вирусов к амантадину и римантадину перекрестная.

Дополнительными показаниями к применению амантадина являются экстрапирамидные расстройства, вызванные приемом психотропных препаратов, невралгия при опоясывающем герпесе.

Римантадин, созданный на основе амантадина, обладает большей активностью и менее токсичен по сравнению со своим предшественником. Римантадин активен в отношении вируса клещевого энцефалита: для профилактики клещевого энцефалита в течение первых 48 ч после присасывания клеща рекомендовано 100 мг 2 раза в день № 3.

В настоящее время производные амантадина редко рекомендуют для лечения гриппа в связи с их более низкой эффективностью при лечении гриппа по сравнению с ингибиторами нейраминидазы.

Производное индолилалкиламинов. Умифеновир сходен по структуре с индометацином. Умифеновир взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию с мембранными рецепторами клеток человека, а также угнетает трансляцию вирусспецифических белков в инфицированных клетках. Противовирусное действие препарата усиливает его умеренное иммуномодулирующее действие [индукция интерферона (ИФН), клеточные и гуморальные реакции иммунитета]. Умифеновир проникает в неизмененном виде как в инфицированные, так и в неинфицированные клетки. Хорошо проникает во все органы и ткани. Частично метаболизируется в печени, около 40% выводится в неизмененном виде с желчью, 4-12% - почками.

Нежелательные реакции. Редко - аллергические реакции (аллергический дерматит, крапивница и др.).

Межлекарственные взаимодействия. Данные отсутствуют.

Ингибиторы нейраминидазы. Одним из ключевых ферментов репликации вируса гриппа А является нейраминидаза. Ингибиторы нейраминидазы снижают устойчивость вирусов гриппа к защитному действию секрета слизистых оболочек дыхательных путей, препятствуют расщеплению α -кетозидной связи между терминальным остатком N-ацетилнейраминовой кислоты и соседним моносахаридным остатком, что препятствует разрушению гликозилированных рецепторов, с которыми связывается гемагглютинин. Нарушается выход вирионов из инфицированной клетки и проникновение в клетку, что ограничивает распространение патогена в организме. Ингибиторы нейраминидазы (осельтами-вир и занамивир, активны против всех клинически значимых штаммов вируса гриппа А и В) имеют высокое проникновение в эпителий респираторного тракта (носа, трахеи, бронхов, легких). Их элиминация происходит почками в неизмененном виде. Пероральный ингибитор нейраминидазы осельтамивир является пролекарством, который в кишечнике и печени метаболизируется в осельтамивира карбоксилат (эффективный и селективный ингибитор нейраминидазы), вызывающий конформационные изменения в активном центре нейраминидазы вируса гриппа и подавляет ее функцию.

В настоящее время частота лекарственной резистентности вирусов гриппа А к ингибиторам нейраминидазы составляет около 2%, а устойчивых штаммов вируса гриппа В не зарегистрировано.

Нежелательные реакции. При приеме внутрь в первые дни - тошнота и рвота, которые уменьшаются при приеме препарата во время еды. Прием пищи не влияет на биодоступность осельтамивира.

Противопоказания: хроническая почечная недостаточность (при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин).

Занамивир - ингаляционный высокоселективный ингибитор нейраминидазы. Препарат не проникает внутрь клетки, действует на вирус, находящийся во внеклеточном пространстве. **Занамивир** предотвращает отщепление вирусных частиц с поверхности мерцательного эпителия дыхательных путей, что ограничивает распространение вируса. Из-за высокой токсичности и низкой биодоступности при приеме внутрь препарат используется только ингаляционно. Развития резистентности к занамивиру не зарегистрировано.

Межлекарственные взаимодействия. Клинически значимых эффектов не зарегистрировано.

Нежелательные явления. Очень редко - аллергические реакции. Краткая характеристика ПВП, используемых для лечения гриппа и ОРВИ с доказанной клинической эффективностью, представлена в табл. 9.4.

Таблица 9.4. Противовирусные препараты для лечения гриппа и острой респираторной вирусной инфекции с доказанной клинической эффективностью

Параметр	Амантадин	Римантадин	Осельтамивир	Занамивир	Умифеновир
Спектр активности	Вирус гриппа А	Вирус гриппа А	Вирусы гриппа А, В	Вирусы гриппа А, В	Вирусы гриппа А, В, парагриппа, РС-вирусы, аденовирусы, короновирусы
Способ введения	Внутрь	Внутрь	Внутрь	Ингаляционно	Внутрь
Биодоступность, %	~100, не зависит от приема пищи	~100, не зависит от приема пищи	75, не зависит от приема пищи	4-20	Нет данных
Проникновение в молоко	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Дозировка	0,1 г х 1-2 р/сут после еды, № 5-10; дети: 5 мг/кг в сутки(но не более 0,15 г)	0,1 г х 2-3 р/сут после еды № 5	0,075-0,15 г х 2 р/сут до приема пищи № 5-10; дети от 1 года до 12 лет - в зависимости от массы тела	2 ингаляции (2х5 мг) 2 р/сут № 5	старше 12 лет: 0,2 г, 6-12 лет: 0,1 г, 3-6 лет: 0,05 г - 4 р/сут до приема пищи № 5
Возрастные ограничения	До 1 года	До 1 года	До 1 года	До 5 лет	До 3 лет
Беременность	FDA-C	FDA-C	FDA-C	FDA-C	FDA-C
Форма выпуска	Таблетки, 100 мг, раствор для инфузий (200 мг - 500 мл)	Таблетки, 50 и 100 мг	Капсулы, 75 мг	Порошок для ингаляций дозированный, 5 мг	Таблетки и капсулы, 50 мг, 100 мг

Противовирусные препараты для лечения герпесвирусных инфекций
В необходимости проведения противовирусной терапии нуждаются пациенты с клинически манифестными формами HSV- и CMV-инфекции, а также с тяжелым течением герпесвирусных инфекций. Большинство современных высокоэффективных средств с доказанной противовирусной эффективностью, рекомендуемых для лечения герпетических инфекций, относятся к аналогам нуклеозидов. Противовирусная терапия не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту, тяжесть и риск развития рецидивов в последующем. Противовирусные препараты данной группы на вирусы в латентном состоянии не действуют.

Аналоги нуклеозидов. В основе механизма действия аналогов нуклеозидов лежит принцип конкурентного антагонизма. Они имеют сходную структуру со структурой природных нуклеозидов, что позволяет им включаться в репликативный процесс. В инфицированных вирусом клетках они превращаются в нуклеотиды, конкурируя с природными нуклеотидами, встраиваются в геном вируса, блокируя процесс элонгации в цепи ДНК.

Преимуществами аналогов нуклеозидов являются высокая противовирусная активность, хорошая переносимость, возможность применения на любой стадии заболевания. Однако существенными недостатками данных препаратов являются необходимость приема в течение неопределенно долгого времени, риск развития резистентных штаммов вирусов, а также - не все обладают избирательностью действия (функционируют и в инфицированных, и в здоровых клетках).

Противовирусное действие препаратов, применяемых для лечения герпесвирусных инфекций, заключается в блокировании репликации генома и ингибировании ДНК полимеразы вирусов. Угнетение ДНК-полимеразы вирионов блокирует репликацию дочерних вирусных частиц. Препараты преимущественно действуют избирательно, только на синтез вирусных ДНК и РНК, не оказывая влияния на репликацию ДНК клетки человека. В эту группу входят: [ацикловир](#), [ганцикловир](#) и [пенцикловир](#) - ациклические аналоги гуанозина. С целью увеличения биодоступности препаратов были синтезированы эфиры ацикловира ([валацикловир](#)), ганцикловира ([валганцикловир](#)) и пенцикловира (фамцикло-вир) - неактивные соединения, которые в организме человека превращаются в активные метаболиты. [Фамцикловир](#) является пероральной формой пенцикло-вира, который рассчитан только для наружной терапии. В целом все препараты хорошо переносятся, их эффективность при приеме внутрь сопоставима, нежелательные явления при приеме возникают нечасто (в основном при длительном их применении).

Основным препаратом для лечения HSV-инфекции является [ацикловир](#), аналог пуринового нуклеозида дезоксигуанидина (нормального компонента ДНК), обладающий широким спектром противогерпетической активности.

При внедрении в инфицированные клетки происходит превращение ацикло-вира в ацикловира монофосфат. Далее под действием клеточных киназ макроорганизма превращается в ацикловира ди- и трифосфат. Благодаря сходству ацикловира трифосфата с пуриновым нуклеозидом, он встраивается в синтезируемую цепь вирусной ДНК в инфицированной клетке, что приводит к прекращению ее роста. Кроме того, инактивируется ДНК-полимераза. [Ацикловир](#) обладает низкой токсичностью, не оказывает влияния на репликацию ДНК клетки человека.

[Ацикловир](#) хорошо проникает во все органы и ткани (особенно при внутривенном введении), а также во многие биологические секреты и жидкости (содержимое везикул, СМЖ, околоплодные воды, влагалищное отделяемое, грудное молоко). [Ацикловир](#) плохо всасывается из ЖКТ при пероральном применении, практически не всасывается при наружном применении (кожа и слизистые оболочки).

[Ацикловир](#) эффективен при лечении инфекций, вызванных HSV и VVZ, причем дозу ацикловира необходимо увеличивать при ветряной оспе и опоясывающем герпесе, так как VVZ менее чувствителен к препарату. Внутривенное введение ацикловира рекомендуют при висцеральных формах герпеса, в частности при герпетическом энцефалите, на фоне иммунодефицитного состояния, а также - при ожогах, осложненных герпесом. При частых рецидивах HSV- и VVZ-инфекций эффективен длительный прием препарата. При лечении ЭБВ- и ЦМВ-инфекций [ацикловир](#) малоэффективен.

[Валацикловир](#) является пролекарством, в организме человека превращается в [ацикловир](#), который после фосфорилирования приобретает специфическую

активность. Валацикловир по своим основным характеристикам близок к аци-кловиру, но отличается от него более высокой биодоступностью при энтеральном приеме. Валацикловир в высоких дозах эффективнее ацикловира снижает риск манифестации ЦМВИ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Однако валацикловир более токсичен.

Нежелательные явления. При применении мази - раздражение слизистых оболочек, чувство жжения, конъюнктивит. При приеме внутрь и внутривенном введении - многочисленные побочные эффекты.

Противопоказания: трансплантация костного мозга и почки (для *валацикло-вира*).

Межлекарственные взаимодействия. Сочетанное использование ацикловира и валацикловира с другими нефротоксичными препаратами - повышение риска нефротоксического действия; с пробенецидом (блокирует канальцевую секрецию), а также циметидина с валацикловиром - замедление выведения валацикловира, возможно усиление токсического действия. В свою очередь, ацикловир может уменьшать почечный клиренс препаратов, которые выводятся путем канальцевой секреции, например метотрексата.

При длительном лечении или повторном применении ацикловира и валацикловира у больных с выраженным иммунодефицитным состоянием (очень редко у пациентов с нормальным иммунологическим статусом) развивается лекарственная устойчивость HSV и VVZ к ацикловиру.

Гораздо реже устойчивость вирусов герпеса вырабатывается при применении пенцикловира и фамцикловира, обладающих высокой специфичностью в отношении инфицированных клеток. Их спектр активности, механизм действия на вирусы и нежелательные явления аналогичны ацикловиру.

Пенцикловир. Противовирусное действие оказывает его метаболит пенцикло-вира трифосфат. Выпускается только для наружного применения в виде крема.

Пероральной формой пенцикловира является фамцикловир.

Фамцикловир хорошо всасывается и проникает во все органы и ткани. Это пролекарство, которое в печени превращается в активный метаболит - пенцикло-вира трифосфат. Прием пищи замедляет всасывание фамцикловира, при этом не влияет на биодоступность препарата. При внутривенном введении элиминируется с мочой до 90% пенцикловира в неизменном виде и только ~10% при приеме внутрь (в основном экскреция с калом).

Пенцикловир, как и ацикловир, действует главным образом на HSV и VVZ.

Достоинством пенцикловира является его активность в отношении штаммов HSV, устойчивых к ацикловиру. Пенцикловир, в отличие от ацикловира, эффективен на стадии везикул (высокие концентрации препарата в содержимом пузырьков).

Основным препаратом для лечения манифестных форм ЦМВИ является ганцикловир, который на HSV и VVZ действует примерно в такой же концентрации, как ацикловир, а на ЦМВ - в концентрации в 10-100 раз ниже по сравнению с ацикловиром. Ганцикловир активен в отношении всех герпесвирусов, но назначается только при ЦМВИ, так как прием ганцикловира часто приводит к нарушениям функций различных органов и систем. Валганцикловир - пролекарство, которое после приема внутрь под действием ферментов в кишечнике и печени превращается в ганцикловир, близкий по химическому строению к ацикловиру и имеющий аналогичный механизм действия.

Биодоступность валганцикловира значительно выше, чем ганцикловира. Более 90% ганцикловира и валганцикловира выводится почками.

При длительном приеме валганцикловира возможно развитие устойчивости вируса к ганцикловиру.

Нежелательные явления ганцикловира/валганцикловира. Основной дозолимирующий побочный эффект - угнетение кроветворения (нейтропения, тромбоцитопения); инфекционные осложнения и другие нежелательные реакции со стороны различных органов и систем.

Противопоказания ганцикловира/валганцикловира: выраженная нейтропения (<500 тыс./мкл), тромбоцитопения (менее 25 тыс./мкл), анемия (<80 г/л), тяжелая почечная недостаточность.

Межлекарственные взаимодействия ганцикловира/валганцикловира. Усиливает токсичность пентамидина, флуцитозина, винкристина, винбластина, адриамицина*, амфотерицина В, триметоприма. В комбинации с препаратами с цитостатическим и нефротоксическим действием - усиление негативного влияния на костный мозг и функцию почек. При одновременном применении с диданозином и зидовудином - повышение максимальных сывороточных концентраций последних, в комбинации с имипенемом и циластатином - увеличение риска генерализованных судорог. Пробенецид уменьшает почечный клиренс ганцикловира.

Применение валганцикловира может вызывать врожденные пороки развития и злокачественные новообразования, временно или необратимо подавлять сперматогенез. Мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения и не менее 90 дней после его окончания.

Далее описаны препараты с противовирусной активностью по отношению к герпесвирусам, однако их эффективность не определялась в рамках рандомизированных клинических исследований.

Тромантадин - производное амантадина, препятствует проникновению вирусов внутрь клетки. Спектр активности - HSV, VVZ. Назначают взрослым на пораженные участки кожи и слизистых оболочек (на ранних стадиях - до образования пузырьков) 3-5 р/сут. *Нежелательные явления:* аллергические реакции. Выпускается в виде 1% геля.

Докозанол - длинноцепочечный насыщенный спирт. Спектр активности - HSV. Докозанол препятствует слиянию мембран вируса и клетки-хозяина, и вирус лишается возможности проникнуть в клетку. Данный механизм действия делает маловероятным появление штаммов HSV, резистентных к противовирусным эффектам докозанола.

Докозанол внутриклеточно метаболизируется в докозановую кислоту (основной метаболит). Докозанол и его метаболит являются эндогенными компонентами клеточных мембран человека. Выводится почками.

Докозанол хорошо переносится, эффективен, если терапия начата в течение 12 ч от момента появления первых высыпаний. При наружном применении препарат практически не подвергается системной абсорбции. Применяется только у иммунокомпетентных пациентов: аппликации 5 р/день № 5-10. *Нежелательные явления:* на участках нанесения препарата - сухость кожи, кожный зуд, сыпь, кратковременное покраснение, болезненность, шелушение, жжение или покалывание, головная боль, единичные сообщения о случаях отека Квинке.

Противопоказания: возраст до 12 лет (отсутствует опыт применения). С осторожностью: беременность и период лактации. Выпускается в виде 10% крема для наружного применения.

Тетрагидроксиглюкопиранозилксантен - препарат растительного происхождения, обладающий противовирусной активностью и умеренным бак-териостатическим действием. Спектр активности - HSV, VVZ, ЦМВ. Он препятствует проникновению

вирусов в клетку, индуцирует выработку ИФН-γ. Малотоксичен. Назначают взрослым и детям внутрь независимо от приема пищи (старше 12 лет - 0,1-0,2 г 3-4 р/сут, 6-12 лет - 0,1 г 2-3 р/сут; 1-6 лет - 0,05-0,1 г 2-3 р/сут № 5-14) и наружно (5% мазь - на пораженные участки 2-3 р/сутки, 2% мазь - слизистые оболочки, на кожу детям). При рецидивирующем течении герпесвирусных инфекций - одновременно назначают таблетки и мазь.

Нежелательные явления: редко - аллергические реакции.

Противопоказания: дети до 3-х лет, беременность. Выпускается в таблетках по 100 мг, мазь 2% и 5% (мазь разрешена к применению с 1 года).

Межлекарственные взаимодействия при применении тромантадина, доко-назола, тетрагидроксиглукопиранизилксантена не выявлены.

Краткая характеристика ПВП, используемых для лечения герпесвирусных инфекций с доказанной клинической эффективностью, представлена в табл. 9.5.

Таблица 9.5. Противовирусные препараты для лечения герпесвирусных инфекций с доказанной клинической эффективностью

Параметр	Ацикловир	Валацикловир	Пенцикловир	Фамцикловир	Ганцикловир	Валганцикловир
Спектр активности	HSV-1, HSV-2, VVZ, ЭБВ, ЦМВ	HSV-1, HSV-2, VVZ, ЭБВ, ЦМВ, вирус герпеса человека типа6(HN6/-6)	HSV1, HSV2, VVZ, ЭБВ, ЦМВ	HSV1, HSV2, VVZ, вирус гепатита В (HBV)	ЦМВ, HSV-1, HSV-2, WZ, ЭБВ, HHV-6, HHV-7, HHV-8, HBV	ЦМВ, HSV-1, HSV-2, VVZ, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, HBV
Способ введения	Внутрь, в/в, местно	Внутрь	Местно	Внутрь	В/в, местно	Внутрь
Биодоступность	15-30%, не зависит от приема пищи, зависит от лекарственной формы, снижается с увеличением дозы	45-63% (-54%), не зависит от приема пищи	При приеме внутрь - 5%	70-80%, прием пищи не оказывает влияния, только замедляет всасывание	При приеме внутрь - 10%	61%, зависит от приема пищи
Проникновение в молоко кормящих	Да	Да	Нет данных	Да	Да	Да
Дозировка	Внутрь: 0,2-0,8 г χ 5 р/сут (исключая ночь) № 5-10. В/в капельно: 5-10 мг/кг χ 3 р/сут № 5-10 (max дозы - 30 мг/кг). Наружно: 5 р/сут № 5-10. Глазная мазь: полоску мази длиной 10 мм - в нижний конъюнктивальный мешок 5р/д№ 7-10	500-2000 мг χ 2 р/сут № 5-10	Каждые 2 ч в дневное время, №4	125-500 мгχ 2-3 р/сут № 5-10	В/в 5 мг/кг на 100 мл 0,9% Na Cl или 5% декстрозы (Глюкозы), в течение часа 2 р/сут, № 14-21, затем - 6 мг/кг χ 5 дней/недели 5 мг/кг ежедневно. Местно 5р/день№ 11-15	900 мг χ 1-2 р/сут во время еды, № 21
Возрастные ограничения	До 3 лет	Дети до 12 лет	До 12 лет	До 18 лет	Дети до 12 лет	Дети до 16 лет
Беременность	FDA-B	FDA-B	FDA-B	FDA-B	FDA-C	FDA-C
Форма выпуска	Таблетки, 200 мг, 400 мг, мазь и крем 5%; мазь глазная 3%; лиофилизат для инфузий - 1 флакон - 250 мг	Таблетки, 250, 500 и 1000 мг	Крем, 1%	Таблетки, 125, 250, 500 мг	Лиофилизат для инфузий, 1 флакон - 500 мг; гель для глаз, 0,15%	Таблетки, 450 мг

Примечание. FDA (от англ. Food and Drug Administration) - Американская администрация по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами.

Противовирусные препараты для лечения вирусных гепатитов

Для лечения вирусных гепатитов используют аналоги нуклеозидов и ингибиторы синтеза неструктурных белков HCV. Кроме препаратов с прямым противовирусным действием, для лечения вирусных гепатитов и ряда других вирусных инфекций используют препараты ИФН, оказывающие опосредованный противовирусный эффект путем активации иммунологических реакций на всех этапах репликации, а также обладающие противоопухолевым и иммуномодулирующим действием. В качестве противовирусных средств, в основном, используются препараты ИФН-α. Они широко используются для лечения и профилактики гриппа, в комплексной терапии герпесвирусных инфекций, вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, однако, только при вирусных гепатитах в виде моноинфекции или ко-инфекции с ВИЧ подтверждена их эффективность в рамках рандомизированных клинических исследований.

Противовирусные препараты для лечения хронического гепатита В

Применение препаратов ИФН-α (ИФН-α2а, ИФН-α2б, ПЭГ-ИФН-α2а, ПЭГ-ИФН-α2б) ограничено для лечения вирусного гепатита В в виду его недостаточной эффективности (эффективность лишь у 30-40%). Кроме низкой эффективности, недостатками препаратов ИФН являются инъекционный способ введения, наличие широкого спектра нежелательных явлений и противопоказаний к лечению. Единственным преимуществом препаратов данной группы - отсутствие резистентности к ним штаммов HBV.

Клиническими исследованиями доказано, что аналоги нуклеозидов эффективно подавляют репликацию HBV, однако для эффективного контроля вирусной репликации необходима длительная терапия. В свою очередь, длительность применения способствует возникновению мутации в вирусном геноме, что приводит к потере эффективности препаратов. Существенным недостатком аналогов нуклеозидов, применяющихся для лечения хронического гепатита В, является возникновение лекарственной устойчивости и «вирусологический прорыв» при прекращении длительной терапии в отсутствии сероконверсии HBsAg/анти-HBs⁺. Препараты нового поколения обладают высокой противовирусной эффективностью и одновременно низким риском формирования резистентности при длительном применении (более 5 лет).

В настоящее время для лечения вирусного гепатита В в соответствии с российскими рекомендациями рекомендовано использование аналогов нуклеозидов, зарегистрированных в РФ: ламивудин - синтетический аналог нуклеозида цитидина, телбивудин - синтетический аналог нуклеозида тимидина, энтекавир - синтетический аналог нуклеозида гуанозина, тенофовир - синтетический аналог нуклеотида аденозина монофосфата. Они удобны в применении, применяются внутрь один раз в сутки.

Ламивудин - первый безопасный и эффективный ПВП для лечения ХГВ, в том числе у детей, пациентов с декомпенсированным циррозом печени, а также для профилактики реинфекции после трансплантации печени. Ингибирует ДНК-полимеразу HBV. Ламивудин не является препаратом первой линии терапии в связи с формированием резистентности вируса к данному препарату.

Телбивудин - селективный ингибитор ДНК-полимеразы HBV. Не метаболизируется. Выводится почками в неизмененном виде.

Возможно формирование резистентности к телбивудину в процессе лечения (через 2 года терапии).

Нежелательные явления: часто - головокружение, головная боль, незначительная утомляемость, тошнота, диарея, повышение активности АЛТ, амилазы, липазы крови,

креатининфосфокиназы (КФК), сыпь; редко - повышение активности АСТ, стеатоз, артралгия, миалгия, умеренная утомляемость.

Противопоказания: грудное вскармливание.

Межлекарственные взаимодействия. Нефротоксичные ЛС повышают концентрацию препарата в плазме крови. При комбинации с антиретровирусными средствами отмечено развитие лактат-ацидоза, гепатомегалии со стеатозом.

Энтекавир - селективный ингибитор ДНК-полимеразы HBV, фосфорилиру-ется с образованием энтекавира трифосфат. Сохраняет активность в отношении штаммов HBV, устойчивых к ламивудину, меньше риск возникновения резистентности. Выделяется главным образом почками (в неизмененном виде - 62-73%). Рекомендуются для лечения компенсированного поражения печени при ХГВ.

Нежелательные явления: часто - головная боль, утомляемость; редко - диарея, диспепсия, тошнота, рвота, бессонница, головокружение, сонливость, анафилаксия, алоpecia, сыпь, повышение активности АЛТ/АСТ, лактат-ацидоз, особенно у пациентов с декомпенсированным поражением печени.

Противопоказания: грудное вскармливание, редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Межлекарственные взаимодействия. При одновременном введении энтекавира и лекарств, снижающих функцию почек или конкурирующих на уровне канальце-вой секреции, возможно увеличение концентрации в крови энтекавира или этих препаратов.

Тенофовир - пролекарство, в организме в процессе фосфорилирования превращается в тенофовира дифосфат, ингибирующий ДНК-полимеразу HBV и обратную транскриптазу ВИЧ (описание препарата см. раздел «Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции»). Развитие резистентности к препарату не описано. Краткая характеристика ПВП, используемых для лечения ВГВ с доказанной клинической эффективностью, представлена в табл. 9.6.

Таблица 9.6. Противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита В с доказанной клинической эффективностью

Параметр	Ламивудин	Тенофовир	Телбивудин	Энтекавир
Спектр активности	HBV, ВИЧ	HBV, ВИЧ-1	HBV	HBV
Способ введения	Внутрь	Внутрь	Внутрь	Внутрь
Биодоступность	80-85%	25%, усиливается при приеме во время еды	40%, не зависит от приема пищи	100%, зависит от приема пищи
Проникновение в молоко	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Дозировка	100 мг х 1 р/день	300 мг х 1 р/сут	600 мг х 1 р/сут	0,5-1 мг х 1 р/сут
Длительность	Неопределенно долго	Неопределенно долго	Неопределенно долго	Неопределенно долго
Возрастные ограничения	До 3 лет	-	До 18 лет	До 18 лет
Беременность	FDA-C	FDA-B	FDA-C	FDA-C
Форма выпуска	Таблетки, 150 мг	Таблетки, 300 мг	Таблетки, 600 мг	Таблетки, 0,5 и 1 мг

Особенностями нуклеозидных аналогов последнего поколения (телбивудина и энтекавира) являются быстрое подавление репликации HBV, как при Же-позитивном (60-67%), так и при НВе-негативном ХГВ (74-78%), а также - возможность их применения у больных декомпенсированным циррозом печени. Недостатки ПВП: неопределенная длительность лечения НВе-негативного ХГВ, формирование лекарственной резистентности, что требует смены противовирусной терапии.

Противовирусные препараты для лечения хронического гепатита С

Длительное время для лечения хронического гепатита С использовалась комбинация препаратов интерферонов (ИФН-α2а, ИФН-α2β, ПЭГ-ИФН-α2а, ПЭГ-ИФН-α2β) с рибавирином (см. описание препарата в разделе «Противовирусные препараты с широким спектром действия»), эффективность которой колеблется при лечении больных, инфицированных различными генотипами HCV. В настоящее время в клинической практике для лечения ХГС стали доступны противовирусные препараты с высокой эффективностью: большая часть из них ингибирует репликацию генотипа 1 HCV; другие - пангенотипного действия (т.е. высокоэффективны в отношении всех генотипов HCV).

Первые ПВП данной группы, разрешенные к применению на территории РФ, были ингибиторы протеазы (ШЗ/Ш4А) HCV (ферментного комплекса белков, ответственного за процессинг полипротеина HCV для синтеза зрелых вирусных белков, требуемых для репликации вируса) - [боцепревир](#) и [телапревир](#), которые ранее применялись в комплексной терапии взрослых пациентов (>18) с ПЭГ-ИФН-α и рибавирином при инфицировании генотипом 1 (включая компенсированный ЦП). В последующем появились новые ингибиторы вирусных белков HCV, особенностью которых является использование их, в том числе, и в безин-терфероновых режимах противовирусной терапии ХГС.

[Асунапревир](#) - наиболее активен в отношении изоформ протеазных комплексов NS3/4A, представляющих генотип 1 HCV. Препарат не применяется в виде монотерапии. [Асунапревир](#) продемонстрировал аддитивное взаимодействие с ПЭГ-ИФН-α с рибавирином, даклатасвиром, ингибиторами, взаимодействующими с активным центром NS5B HCV. Лечение ХГС у пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз печени) назначается в комбинациях асунапревира с даклатасвиром (генотип 1b) в сочетании или без комбинации с ПЭГ-ИФН-α и рибавирином.

Мутации, связанные с лекарственной устойчивостью при лечении асунапреви-ром и даклатасвиром: NS5A-L31, NS5A-Y93H и NS3-D168. При неэффективности терапии комбинацией асунапревира, даклатасвира, ПЭГ-ИФН-α и рибавирина - мутации NS5A-Q30 и NS3-R155 у пациентов, инфицированных генотипом 1a, тогда как NS5A-L31I/M-Y93M и NS3-D168V - при инфицировании генотипом 1b HCV.

Элиминация с калом - 84%, преимущественно в окисленной форме.

Нежелательные явления. Препарат применяется только в составе схем комбинированной терапии, поэтому необходимо учитывать нежелательные явления лекарственных препаратов, входящих в схему лечения. При комбинации асунапревира с даклатасвиром: часто - головная боль, диарея, тошнота, утомляемость, повышение АЛТ, повышение АСТ, редко - другие многочисленные побочные эффекты.

Противопоказания: декомпенсированное заболевание печени класс В и С по Чайлд-Пью, грудное вскармливание.

Межлекарственные взаимодействия. Не рекомендуется одновременный прием с флекаинидом, пропafenоном, тиоридазином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, рифампицином, рифабутином, рифапентином, нафциллином^Р, бозентаном, дексаметазоном, препаратами зверобоя продырявленного, эфавирензом, этравирином, модафинилом^Р, невирапином, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом, флуконазолом, фосфлуконазолом, миконазолом, кларитромицином, эритромицином, дилтиаземом, верапамилом, атазанавиром, индинавиром, лопинавиром, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, дарунавиром, фосампренавиром; которые снижают эффективность асунапревира.

Симепревир - ингибитор комплекса NS3/4A HCV. Метаболизируется в печени, является субстратом Р-гликопротеина. Выводится с желчью. Препарат применяется только в комбинации с ПЭГ-ИФН-α и рибавирином у взрослых пациентов с компенсированным поражением печени (включая цирроз печени).

Нежелательные явления: запор, сыпь, зуд, реакция фоточувствительности, одышка, повышение уровня билирубина, ЩФ в крови.

Противопоказания: грудное вскармливание, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Межлекарственные взаимодействия. Не рекомендуется одновременный прием с карбамазепином, фенобарбиталом, астемизолом, терфенадином, эритромицином, кларитромицином, итраконазолом, флуконазолом, вориконазолом, рифампицином, рифабутином, рифапентином, дексаметазоном, эфавирензом, этравирином, невирапином, дарунавиром/ритонавиром, ритонавиром, атазанавиром, фосампренавиром, ампренавиром, лопинавиром, индинавиром, нелфинавиром, саквинавиром, типранавиром, циклоспорином.

Нарлапревир - оказывает ингибирующее действие на протеазу HCV. Используется только в комбинации с ритонавиром, ПЭГ-ИФН-α и рибавирином у пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV. **Ритонавир** не обладает противовирусной активностью в отношении HCV, выступает как фармакокинетический усилитель, который увеличивает пиковую концентрацию нарлапревира в плазме крови и общую экспозицию препарата.

Нарлапревир метаболизируется главным образом с помощью изофермента 3A4 цитохрома P450 (субстрат изофермента CYP3A4). Также **нарлапревир** проявляет слабые ингибирующие свойства в отношении изофермента CYP3A4. При совместном применении нарлапревира с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 ритонавиром наблюдается увеличение концентрации нарлапревира за счет оптимизации минимальных концентраций, что позволяет применять один раз в день. Преимущественно экскретируется через кишечник (81%).

Нежелательные явления: часто - анемия, лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения, снижение аппетита, гиперурикемия. головная боль, кашель, тошнота, диарея, гипербилирубинемия, миалгия, артралгия; редко - другие многочисленные побочные эффекты.

Противопоказания: грудное вскармливание, тяжелая нейтропения (<500 кл/мкл); печеночная недостаточность; предшествующее лечение ХГС ИП HCV; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Межлекарственные взаимодействия. При применении с лекарственными препаратами, являющимися субстратами, ингибиторами и/или индукторами изофермента CYP3A4, возможно изменение их концентрации.

Вирус гепатита С для своей репликации использует РНК-зависимую РНК-полимеразу NS5, которая служит идеальной мишенью для новых эффективных противовирусных препаратов. Одна из схем лечения больных ХГС (в том числе, с компенсированным циррозом печени), инфицированных генотипами 1 HCV, включает прием трех противовирусных препаратов с различными механизмами действия и с непересекающимися профилями резистентности, что позволяет бороться с HCV на разных этапах его жизненного цикла: паритапревир, усиленный ритонавиром, с омбитасвиром в одной таблетке в комбинации с дасабувиром (в сочетании с рибавирином или без него).

Дасабувир - нуклеозидный ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы HCV, кодируемой геном NS5B, которая необходима для репликации вирусного генома.

Омбитасвир - ингибитор белка NS5A HCV, необходимого для репликации вируса.

Паритапревир - ингибитор протеазы NS3/4A HCV, которая необходима для протеолитического расщепления полипротеина HCV.

Комбинированный препарат имеет различные механизмы действия и непересекающиеся профили резистентности, что позволяет эффективно подавлять репликацию вируса, вне зависимости от наличия у вируса исходных замен ассоциированных с резистентностью. Омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир метаболизируются печенью, их кинетика не зависит от функции почек. Дасабувир преимущественно метаболизируется изоферментом CYP2C8 и в меньшей степени - изоферментом CYP3A, омбитасвир - посредством амидного гидролиза с последующим окислительным метаболизмом, паритапревир - преимущественно изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP3A5. Дасабувир, омбитасвир и паритапревир выводятся преимущественно с калом и в незначительном количестве с мочой (94%, 90%, 88% и 2%, 1,9%, 8,8% соответственно).

Нежелательные явления: усталость, тошнота, зуд, бессонница, анемия, сыпь, повышение общего билирубина, активности АЛТ.

Противопоказания: декомпенсированный цирроз печени (класс В, С по Чайлд-Пью), дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, детский возраст до 18 лет.

Межлекарственные взаимодействия. Препараты противопоказано сочетать с мощными ингибиторами изофермента CYP2C8 или индукторами изофермента CYP3A/2C8 - повышение их концентраций в крови может привести к серьезным побочным реакциям.

Даклатасвир - ингибитор неструктурного белка 5A(NS5A), многофункционального протеина, необходимого для репликации HCV, подавляет два этапа жизненного цикла вируса - репликацию вирусной РНК и сборку вирионов. Препарат является мощным пангенотипическим ингибитором комплекса репликации HCV генотипов 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a. Рекомендован в комбинациях с асунапревиром; асунапревиром, ПЭГ-ИФН-α и рибавирином; софосбувиром.

Даклатасвир является субстратом изофермента CYP3A, при этом CYP3A4 является основной изоформой CYP, ответственной за метаболизм препарата. Дозу препарата следует снизить до 30 мг один раз в сутки в случае одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, напротив, увеличить до 90 мг один раз в сутки - при одновременном применении умеренных индукторов изофермента CYP3A4.

Элиминация с калом - 88% (53% в неизмененном виде), с мочой - 6,6% (преимущественно в неизмененном виде).

Нежелательные явления: головная боль, диарея, тошнота, утомляемость, повышение активности АЛТ и АСТ, общего билирубина, снижение АД, периферические отеки, ретинопатия, аллергические реакции.

Противопоказания: грудное вскармливание, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Межлекарственные взаимодействия. Не рекомендуется в комбинации с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, окскарбазепином, рифампицином, рифабутином, рифапентином, дексаметазоном, препаратами на основе зверобоя.

Софосбувир - пангенотипический ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы, с помощью которой HCV копирует собственную РНК. Нуклеотидное пролекарство подвергается внутриклеточному метаболизму с образованием активного аналога

уридин трифосфата, встраивающегося в строящуюся цепочку РНК HCV и обрывающий ее. Рекомендуется в комбинациях с ПЭГ-ИФН-α и рибавирином, с рибавирином, с даклатавиром. Софосбувир полностью сохраняет свою активность в отношении мутаций, связанных с резистентностью к другим ПВП.

Метаболизируется в печени. Элиминирование преимущественно почками (80%, в неизмененном виде 3,5%), частично с калом (14%) и выдыхаемым воздухом (2,5%).

Нежелательные явления: назофарингит, анемия, бессонница, депрессия, головная боль, нарушение внимания, кашель, одышка, тошнота, дискомфорт в животе, запор, алопеция, сухость кожи, зуд, артралгия, миалгия, утомляемость, раздражительность, лихорадка, астения.

Противопоказания: почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); декомпенсированный цирроз печени, грудное вскармливание.

Межлекарственные взаимодействия. Противопоказан у пациентов, получающих рифампицин, зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, окскарбазепин.

Краткая характеристика ПВП, используемых для лечения ХГС с доказанной клинической эффективностью, представлена в табл. 9.7. Внедрение в клиническую практику ингибиторов неструктурных белков HCV позволило значительно сократить длительность лечения, частоту развития побочных эффектов и повысить эффективность терапии до 100%. Благодаря совершенствованию противовирусной терапии ХГС стала возможной эрадикация HCV в группе пациентов, у которых применение препаратов ИФН сопряжено с высокой вероятностью развития тяжелых осложнений (декомпенсированный цирроз печени, аутоиммунные заболевания, пациенты с пересаженной печенью или после трансплантации других органов). Таким образом, в отличие от всех существующих ПВП, только препараты данной группы не подавляют вирусную активность, а могут обеспечить эрадикацию HCV.

Таблица 9.7. Противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита С с доказанной клинической эффективностью

Параметр	Симе-превир	Асуна-превир	Нарла-превир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	Дасабу-вир	Дакла-гасвир	Софос-бувир
Спектр активности	HCV	HCV	HCV	HCV	HCV	HCV	HCV
Способ введения	Внутрь	Внутрь	Внутрь	Внутрь	Внутрь	Внутрь	Внутрь
Биодоступность	62%	9,3%	Не установлена	Не установлена	Не установлена	67%	Не установлена
Проникновение в молоко	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных	Нет	Нет	Нет
	данных	данных			данных	данных	данных
Дозировка	1 капс. х 1 р/сут во время еды	1 капс. х 2 р/сут вне зависимости от приема пищи	2 табл. х 1 р/сут во время еды (только в комбинации с ритонави-ром + ПЭГ-ИФН-α + РИБ)	2 табл. х 1 р/сут (утро) во время еды	1 табл. х 2 р/день во время еды	1 табл. (60 мг) х 1 р/сут (утро) независимо от приема пищи	1 табл. х 1 р/сут (утро)
Параметр	Симе-превир	Асуна-превир	Нарлапревир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	Дасабу-вир	Дакла-гасвир	Софос-бувир
Длительность	12 нед	24 нед	12 нед (далее 12 нед- ПЭГ-ИНФ+ рибавирин)	8-24 нед	8-24 нед	12/24нед	12 нед
Возрастные ограничения	До 18 лет	До 18 лет	До 18 лет	До 18 лет	До 18 лет	До 18 лет	До 18 лет
Беременность	FDA-C	FDA-C	FDA-C	FDA-B	FDA-B	FDA-C	FDA-C

Форма выпуска	Капсулы, 150 мг	Капсулы, 100 мг	Таблетки, 100 мг	Таблетки, 12,5 мг омбитасвира, 75 мг парита-превира и 50 мг ритонавира	Таблетки, 250 мг	Таблетки, 30 или 60 мг	Таблетки, 400 мг

Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции

Для лечения ВИЧ-инфекции используется высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), которая прекращает прогрессирование болезни, развитие ВИЧ-ассоциированных заболеваний, подавляет репликацию ВИЧ, но не позволяет элиминировать вирус из организма. ВААРТ подразумевает ежедневный прием трех и/или более препаратов для подавления активности вируса на разных стадиях заболевания. Подавление вирусной репликации более продолжительно при комбинированной терапии тремя антиретровирусными препаратами по сравнению с комбинированной терапией двумя ЛС. Созданы комбинированные препараты для повышения приверженности ВААРТ, в состав которых входят 2 или 3 антиретровирусных вещества в терапевтической дозировке.

Антиретровирусные препараты, зарегистрированные в РФ, в зависимости от механизма их действия можно разделить на несколько групп:

- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ);
- ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ);
- ИП;
- ИИ; - ингибиторы слияния; - ингибиторы (блокаторы) рецепторов.

НИОТ. Механизм действия ПВП данного класса основан на конкурентном подавлении обратной транскриптазы (РНК-зависимая ДНК-полимераза, ревертаза) - фермента, входящего в состав вирусной частицы и катализирующего синтез ДНК на матрице РНК ВИЧ. Попадая в инфицированную клетку, нуклеозидные производные фосфорилируются с образованием активных метаболитов, которые по принципу конкурентного антагонизма угнетают обратную транскриптазу вирионов. В результате нарушается синтез вирусных белков.

Абакавир представляет собой аналог гуанозина, диданозин - аналог аде-нозина, ламивудин и эмтрицитабин - аналоги цитидина, зидовудин и ставу-дин - аналоги тимидина. Тенофовир (аналог аденозина) и фосфазид (аналог тимидина) представляют собой аналоги нуклеотидов. При назначении терапии ВИЧ-инфицированному пациенту нецелесообразно комбинировать препараты, являющиеся аналогами одного и того же нуклеозида, так как они конкурируют за один и тот же участок связывания.

Представители первого поколения ставудин и зидовудин обладают низкой избирательностью действия, так как кроме фермента вируса, ингибируют ДНК-полимеразу клеток человека, в результате чего угнетается синтез митохондриальной ДНК клеток человека. Встраивание синтетических нуклеозидов нарушает метаболизм митохондрий, что приводит к их разрушению. Это обуславливает возникновение тяжелых нежелательных явлений. В целом, НИОТ хорошо переносятся, однако все препараты из данной группы могут вызывать лактатацидоз, жировую дистрофию печени, перераспределение жировых отложений. Некоторые представители данной группы способны вызывать угнетение костного мозга, полинейропатию, панкреатит. НИОТ большей частью выводятся почками, поэтому в лекарственные взаимодействия вступают относительно редко.

Абакавир - ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Биодоступность препарата - 83%. Метаболизируется в печени. Метаболиты выводятся в 82% случаев почками. Проникновение в СМЖ - низкое. Перед началом лечения необходимо типирование на HLA-B*5701 (назначать при отсутствии данной аллели).

Нежелательные явления: часто - головная боль, тошнота, диарея, недомогание, лихорадка, сыпь, слабость, рвота, боли в животе, сонливость, кашель, одышка; редко - миалгия, парестезия, понижение АД, отек и боли в суставах, снижение аппетита, гепатомегалия, стеатоз печени, панкреатит, лактат-ацидоз.

Противопоказания: нарушения функции печени, масса тела менее 30 кг, беременность FDA-C.

Межлекарственные взаимодействия. Вероятность лекарственных взаимодействий низкая.

Диданозин - ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1, превращаясь после проникновения в клетку в активный метаболит - дидезоксиаденозин-5'-трифосфат, встраивание которого в структуру вирусной ДНК блокирует дальнейшую репликацию нуклеиновых кислот.

Биодоступность вариабельна и зависит от возраста: у взрослых - 33-37%, у грудных детей (от 7 мес), подростков и юношей (до 19 лет) - 2-89%. Прием пищи снижает сывороточные уровни препарата. Метаболизм препарата не изучен. Проникновение в СМЖ - среднее. Применяют в комбинации с другими анти-ретровирусными препаратами, у длительно принимавших **зидовудин** или в случае неэффективности последнего.

Коррекция дозировки в зависимости от веса пациента (вес ≥ 60 кг, вес < 60 кг). Комбинацию с тенофовиром лучше избегать, в случае ее применения рекомендовано снижение дозы диданозина с 400 до 250 мг 1 р/сут (при весе < 60 кг - с 250 до 200 мг/сут).

Нежелательные явления: часто - диарея, сыпь, тошнота, головная боль, лихорадка, гиперурикемия; панкреатит, периферическая нейропатия, лактат-ацидоз, жировая дистрофия печени, гепатит, бессонница, эпилептические припадки, тревожность; редко - ретинопатия и неврит зрительного нерва, анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Возможно развитие портальной гипертензии вследствие поражения мелких сосудов печени, сахарного диабета, рабдомиолиза, миопатии, увеличение риска инфаркта миокарда, снижение CD4.

Противопоказания: период грудного вскармливания. Беременность - FDA-C.

Межлекарственные взаимодействия. В комбинации с препаратами со сходной токсичностью (**ставудин**, **рибавирин** и др.) риск развития описанных побочных эффектов значительно возрастает. Не рекомендуется назначать с тенофовиром - повышение токсичности, снижение эффективности, уменьшение числа CD4-лимфоцитов, аллопуринолом - риск развития панкреатита. У пациентов с опиоидной зависимостью на фоне длительного лечения метадоном* дозу диданозина следует повышать. **Кетоконазол** или **итраконазол**, на всасываемость которых при приеме внутрь влияет кислотность желудочного сока, следует принимать за 2 ч до приема таблеток или порошка диданозина.

Зидовудин - избирательно ингибирует репликацию вирусной ДНК за счет конкурентной блокады обратной транскриптазы ВИЧ. Биодоступность - 60-70%. Хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма, включая СМЖ, где его концентрация достигает около 60% от содержания в сыворотке. Препарат мета-болизируется в печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Выделяется почками в неизмененном виде (15-20%) и в виде глюкуронидов (75%).

Нежелательные явления: многочисленные со стороны различных органов и систем.

Противопоказания: нейтропения/лейкопения (число нейтрофилов ниже 750/мкл); анемия (гемоглобин ниже 75 г/л), грудное вскармливание. Не рекомендуется назначать женщинам до 14-й недели беременности.

Межлекарственные взаимодействия. Не рекомендуется комбинировать со ставудином, рибавирином (снижение эффективности зидовудина), доксорубицином (взаимное ослабление активности каждого из ЛС). Одновременное применение с ганцикловиром, ИФН-α, рибавирином, другими ЛС, угнетающими костномозговое кроветворение, может усилить гематотоксичность зидовудина. В комбинации с ПЭГ-ИФН-α и рибавирином возможно развитие печеночной недостаточности.

Ламивудин - высокоэффективный селективный ингибитор репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (в том числе штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину). Спектр активности - HBV, ВИЧ. Проникая в инфицированные клетки, образуется активный метаболит - **ламивудин** 5'-трифосфат, подавляющий в незначительной степени обратную транскриптазу. Основной механизм действия - блокирование синтеза растущей цепи ДНК в процессе обратной транскрипции ВИЧ. **Ламивудин** не нарушает нормальный клеточный метаболизм ДНК и не оказывает существенного влияния на содержание ядерной и митохондриальной ДНК в клетках человека. Оказывает слабое цитотоксическое действие на стволовые клетки костного мозга, в связи с чем обладает высоким терапевтическим потенциалом. Может применяться при беременности. **Ламивудин** используется как компонент комбинированной антиретровирусной терапии в сочетании с другими нуклеозидными и нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы, ингибиторами протеазы.

Биодоступность - 80-85%. Проникновение в СМЖ - среднее. Выводится почками, в основном в неизмененном виде (более 70%), в незначительной степени (5-10%) метаболизируется в печени. Обычно переносится хорошо. Комбинация ламивудина с зидовудином не показана при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <50 мл/мин или нарушениях функции печени.

Дозировка отличается от таковой при вирусном гепатите В. После отмены существует риск обострения ХГВ.

Комбинация **абакавир + ламивудин** недостаточно эффективна при концентрации РНК ВИЧ-1 $\geq 100\ 000$ копий/мл. Комбинации **абакавир + ламивудин** и **абакавир + ламивудин + зидовудин** не рекомендуются при весе <40 кг, при СКФ <50 мл/мин или при нарушениях функции печени.

Нежелательные явления: часто - лактат-ацидоз, головная боль, бессонница, тошнота, рвота, боли в верхних отделах живота, диарея, сыпь, алопеция, артралгия, миопатия, кашель, ринит, чувство усталости, недомогание, лихорадка; редко - другие побочные эффекты.

Противопоказания: дети с массой тела до 14 кг, почечная недостаточность, клиренс креатинина <30 мл/мин, грудное вскармливание.

Межлекарственные взаимодействия. Одновременное применение тримето-прима/сульфаметоксазола в дозе 160/800 мг повышает концентрацию ламивудина в плазме крови на 40%, что требует коррекции дозы при нарушении функции почек.

Ставудин - под действием клеточных ферментов превращается в активный метаболит ставудина трифосфат, который подавляет активность обратной транскриптазы ВИЧ, снижает синтез митохондриальной ДНК. Снижение чувствительности к ставудину выявляется после длительного курса лечения. Назначение ставудина не рекомендуется при наличии мутаций M41L и T215Y в гене обратной транскриптазы HIV-1 на фоне лечения аналогами нуклеозидов.

Биодоступность - 80-90%. Метаболизм препарата не изучен. Выведение неизмененного препарата почками - 40%. Проникновение в СМЖ - среднее. Дозировка рассчитывается в зависимости от массы тела (вес ≥ 60 кг, вес > 60 кг).

Применяется для лечения больных ВИЧ-инфекцией после продолжительного использования зидовудина. Не рекомендуется назначать в схемы начальной АРВТ из-за побочных эффектов.

Нежелательные явления: панкреатит, нейропатия, высокий риск возникновения липоатрофии, гиперлипидемии и лактат-ацидоза среди всех НИОТ.

Противопоказания: масса тела < 30 кг, нарушение функции почек при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу), грудное вскармливание. Беременность - FDA-C.

Межлекарственные взаимодействия. Комбинированное лечение ставудином и зидовудином не рекомендуется. В сочетании с доксорубицином и рибавирином ингибируется фосфорилирование ставудина. Риск развития побочных эффектов ставудина возрастает при одновременном применении с диданозином. Не рекомендуется одновременно с гидроксикарбамидом (панкреатит, периферическая нейропатия, гепатотоксичность), препаратами, вызывающими периферические неврологические расстройства

(хлорамфеникол, цисплатин, дапсон, этамбутол, этионамид, гидралазин, изониазид, препараты лития, метронидазол, нитрофураны, фенитоин, винкристин, залцитабин).

Эмтрицитабин - ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1. Спектр активности - ВИЧ, HBV. Ингибирует активность обратной транскриптазы ВИЧ-1 и включается в образующуюся цепь вирусной ДНК, что приводит к ее обрыву.

Выводится почками (86%), 14% метаболизируется, выводится с калом. Хорошо переносится. По химической структуре схож с ламивудином, возможны обострения ХГВ после отмены данного препарата. Проникновение в СМЖ - среднее. В комбинации с тенофовиrom является препаратом выбора при сопутствующем ХГВ.

При комбинации эмтрицитабина с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (*абакавир, зидовудин, ламивудин, ставудин*), ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (*эфавиренз, невирапин*) и ИП (нелфинавир, *ритонавир, саквинавир*) наблюдается дополнительный синергический эффект.

Абсолютная биодоступность при приеме натощак - 93%.

Эмтрицитабин не ингибирует изоферменты системы CYP 450. Биотрансформация включает окисление тиоловой группы с образованием 3-сульфоксид диастереомеров (примерно 9% дозы) и конъюгацию с глюкуроновой кислотой с образованием 2-О-глюкуронида (примерно 4% дозы). Другие метаболиты не были идентифицированы. Выведение преимущественно с мочой (86%), частично с калом (14%). Коррекция дозы при клиренсе креатинина < 50 мл/мин.

В комбинации с тенофовиrom и эфавирензом препарат выбора при сопутствующем ХГВ, избегать приема во время беременности (риск для плода, FDA-D), не назначать при СКФ < 50 мл/мин, лицам моложе 18 лет. В комбинации с тенофовиrom и рилпивиринoм предпочтительнее назначать при концентрации РНК ВИЧ $< 100\,000$ копий/мл. Не следует назначать одновременно с ингибиторами H^+ , K^+ -АТФазы.

Нежелательные явления: головная боль, диарея, тошнота, усталость, головокружение, депрессия, бессонница, патологические сновидения, сыпь, боль в животе, астения, усиление кашля и ринит, гиперпигментация кожи.

Противопоказания: грудное вскармливание, масса тела менее 33 кг.

Межлекарственные взаимодействия. Не следует назначать одновременно с препаратами, которые содержат эмтрицитабин или ламивудин.

Тенофовир (Тенофовира дизопроксил фумарат*) - пролекарство, превращается в тенофовира дифосфат, облигатного терминатора цепи ДНК, ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ, что приводит к прерыванию синтеза ДНК. Спектр активности - ВИЧ-1, ВИЧ-2, HBV.

Биодоступность натошак - 25%, во время еды - до 40% (жирная пища улучшает всасывание). Клинически значимого влияния на эффективность тенофовира прием пищи не оказывает. Метаболизируется в печени, выводится почками. Проникновение в СМЖ - низкое. До начала терапии необходимо оценить функцию почек: при СКФ <50 мл/мин коррекция дозы. Наиболее часто развивается нарушение функции почек при сочетании с ИП (в основном, лопинавир/ритона-вир), чем при сочетании с ННИОТ. **Нежелательные явления:** астения, головная боль, тошнота, рвота, галлюцинации, бессонница, периферическая нейропатия, диспноэ, анемия, анорексия, панкреатит, диспепсия, повышение активности АЛТ/АСТ, артралгия, миалгия, рабдомиолиз, миопатия, ОПН, нефрогенный несахарный диабет, аллергические реакции.

Противопоказания: нейропатия, грудное вскармливание, клиренс креатинина менее 30 мл/мин.

Межлекарственные взаимодействия. Атазанавир, дарунавир и лопинавир + ритонавир повышают сывороточную концентрацию тенофовира. Необходимо применять тенофовир с атазанавиром только с дополнительным усилением действия последнего ритонавиром. Не рекомендуется комбинация тенофовира с диданозином и нефротоксичными препаратами. Одновременное применение с диданозином, хлорамфениколом, цисплатином, гидралазином, винкристином, изониазидом, метронидазолом увеличивает риск развития нейропатии.

Женщины детородного возраста во время лечения должны использовать надежные методы контрацепции.

Фосфазид - оригинальный российский антиретровирусный препарат. Спектр активности - ВИЧ и HBV. Включается в вирусную ДНК, нарушает элонгацию цепочки ДНК, ингибирует обратную транскрипцию в процессе репликации ВИЧ.

Биодоступность - 84%. Проникает через ГЭБ, концентрация в СМЖ - 15-64% от исходной дозы. Метаболизируется в печени, выводится почками.

Нежелательные явления: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитоз, реже - другие многочисленные побочные эффекты.

Противопоказания: выраженная тошнота, рвота, тяжелая анемия (гемоглобин ниже 50 г/л), нейтропения (ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (менее $25 \times 10^9/\text{л}$), повышение активности АЛТ/АСТ более чем в 5 раз относительно верхней границы нормы, гиперкреатининемия, беременность (первые 14 нед), грудное вскармливание.

Межлекарственные взаимодействия. Совместное применение с амфотерицином В, винбластином, винкристином, ганцикловиром, дапсоном, доксорубицином, ИФН- α , Ко-тримоксазолом*, сульфадиазином может приводить к усилению мие-лотоксичности; с диданозином, ИФН- α , ламивудином - взаимному повышению активности в отношении ВИЧ, с зидовудином, ставудином - взаимному понижению активности в отношении ВИЧ.

ННИОТ. Как и НИОТ, ННИОТ ВИЧ в клетках макроорганизма воздействует на обратную транскриптазу ВИЧ. Они оказывают прямое неконкурентное ингибирующее действие на обратную транскриптазу. ВИЧ-2 устойчив к действию ННИОТ (за

исключением этравирина). ННИОТ не уступают ИП по способности снижать вирусную нагрузку у пациентов, ранее не получавших ВААРТ.

Существенным недостатком ННИОТ является высокий риск формирования резистентности, при этом возникает перекрестная резистентность ко всем препаратам класса, кроме этравирина.

Типичным побочным эффектом этого класса препаратов является сыпь, чаще возникающая при приеме невирапина.

Невирапин - нарушает синтез вирусной ДНК. При монотерапии невирапином быстро возникают устойчивые штаммы вируса.

Биодоступность - 91-93%. Метаболизируется в печени. Выводится почками (до 90%), с калом (10%).

Нежелательные явления: часто - повышенная утомляемость, головная боль, сонливость, миалгия, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, гранулоцитопения; редко - артралгия, миалгия, анемия, гепатит, сыпь. Как и эфавиренз, невирапин отменяют на несколько суток раньше остальных препаратов.

Противопоказания: грудное вскармливание. Беременность - FDA-B/C.

Межлекарственные взаимодействия. Не рекомендуется одновременное применение кетоконазола, препаратов, содержащих зверобой продырявленный, рифампицина и кларитромицина, эфавиренза. При одновременном применении с флуконазолом возрастает риск усиления токсических эффектов. В случае одновременного применения с варфарином необходим частый контроль протромбинового времени. Снижает эффект пероральных контрацептивов. При одновременном применении с итраконазолом, метадонном может потребоваться увеличение дозы.

Рилпивирин - ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1. Рилпивирин обладает аддитивной противовирусной активностью в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (абакавиром, диданозином, эмтрицитабином, ставудином и тенофовиром), с ИП (атазанавиром, дарунавиром, индинавиром, лопинавиром, нелфинавиром, ритонавиром, типранавиром и саквинавиром), с ННИОТ (эфавирензом, этравирином и невирапином), а также в комбинации с энфувиртидом и маравироком. Рилпивирин дает синергичный или аддитивный противовирусный эффект в комбинации с ламивудином, зидовудином, ралтегравиром.

Абсолютная биодоступность препарата неизвестна. Метаболизируется в печени, в основном изоферментом IIIA4 цитохрома P450. Выводится с калом (85%) и мочой (6%).

Нежелательные явления: часто - усталость, снижение аппетита, боль в животе, рвота, тошнота, депрессия, расстройства сна, головокружение, головная боль, сыпь, снижения концентрации гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, повышение активности АЛТ/АСТ, панкреатической амилазы, липазы, содержания билирубина, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, липодистрофия; редко - дискомфорт в области живота, снижение настроения, сонливость. В дозе 50 мг/сут увеличивает интервал Q-T.

Противопоказания: тяжелые нарушения функций печени, грудное вскармливание, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Беременность - FDA-C.

Межлекарственные взаимодействия. Значительное понижение концентраций рилпивирина в плазме при одновременном приеме с карбамазепином, окскарбазепином, фенобарбиталом, фенитоином; рифабутином, рифампицином, ифапен-

тином; эзомепразолом, лансопразолом, омепразолом, пантопразолом, рабепразолом; дексаметазоном; препаратами на основе зверобоя продырявленного.

Этравирин - непосредственно связывается с обратной транскриптазой ВИЧ-1 и блокирует ее активность. Развитие резистентности к этравирину требует множества мутаций в гене обратной транскриптазы: L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C и M230I.

Абсолютная биодоступность препарата неизвестна. Метаболизируется изоферментами IIIA4, IIC9 и IIC19 цитохрома P450 в печени. Выводится с калом (более 90%) преимущественно в неизмененном виде (81-86%). Применяют при устойчивости к ННИОТ и другим препаратам.

Нежелательные явления: часто - сыпь, повышение АД; редко - другие многочисленные эффекты.

Противопоказания: грудное вскармливание. Беременность - FDA-C.

Межлекарственные взаимодействия. Не применяется одновременно с атазанавиром и типранавиром, другими ННИОТ. Не рекомендуется одновременно применять полную дозу ритонавира (600 мг 2 раза в день) с этравиром.

Эфавиренз - селективный неконкурентный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1. Сохраняет активность в отношении штаммов вируса с заменами аминокислот в гене обратной транскриптазы в позициях 48, 108, 179, 181 или 236, а также с заменами аминокислот в гене протеазы.

Биодоступность - 50%. Метаболизируется в печени, выводится почками в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой (14-34%), с калом (16-61%).

При прекращении ВААРТ эфавиренз отменяют на 1-2 нед раньше остальных препаратов. В противном случае может развиваться устойчивость к нему, так как через 1-2 сут в крови и других тканях остается только этот препарат ($T_{1/2}$ очень велик).

Прием пищи увеличивает сывороточную концентрацию и риск развития нежелательных явлений.

Нежелательные явления: часто - расстройство внимания, головокружение, головная боль, сонливость, нарушение мозжечковой координации и равновесия; редко - другие многочисленные эффекты.

Противопоказания: грудное вскармливание, беременность - FDA-D (риск для плода), масса тела <32,5 кг (для дозировки 200 мг), масса тела <40 кг (для дозировки 600 мг), дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу), декомпенсированная печеночная недостаточность (класс C по классификации Чайлд-Пью).

Межлекарственные взаимодействия. Конкурентное взаимодействие с препаратами, в метаболизме которых участвует изофермент CYP3A4, может привести к подавлению метаболизма этих лекарственных препаратов и создать возможность серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений, в том числе аритмии, длительного седативного эффекта или угнетения дыхания; не рекомендуется с препаратами, содержащими зверобой продырявленный с сакинавиром, другими ННИОТ.

III. Ингибиторы вирусных протеаз обладают сродством к активному центру протеазы ВИЧ, которая должна расщеплять полипротеин вируса на отдельные функциональные белки. Связываясь с активным центром вирусной протеазы, блокируют его функцию. Это приводит к формированию неактивных вирусных частиц, не способных инфицировать новые клетки.

ИП вступают в многочисленные лекарственные взаимодействия, подавляя активность изофермента IIIA4 системы цитохрома P450 (CYP3A4). Самым сильным ингибитором CYP3A4 является ритонавир. Такая особенность ритонавира используется для усиления действия других ИП, так как происходит значимое повышение их уровня в крови. Это позволяет уменьшить частоту приема ИП, количество таблеток и иногда отменяет зависимость от приема пищи. Единственный ИП, для которого не отмечен подобный эффект, - нелфинавир.

У ингибиторов протеазы высокая степень перекрестной резистентности, однако, ИП второго поколения (дарунавир и типранавир) сохраняют свою эффективность даже при наличии у вируса нескольких мутаций резистентности к ИП. Для развития устойчивости обычно требуется несколько мутаций, уменьшающих сродство ингибитора к протеазе.

При лечении ВИЧ-инфекции наиболее эффективно сочетанное применение ингибиторов протеаз ВИЧ с другими препаратами.

ИП нередко оказывают побочное действие на ЖКТ. При длительном применении возможны нарушения липидного обмена разной степени тяжести и развитие липодистрофии.

Атазанавир - конкурентно ингибирует протеазу ВИЧ. Активен в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Формирует неактивные вирусные частицы, неспособные к инфицированию других клеток.

Биодоступность - 86%. Метаболизируется в печени; 20% выводится с мочой (13% в неизмененном виде), 79% с калом (20% в неизмененном виде). Проникновение в СМЖ - среднее. Хорошо всасывается. Пища усиливает всасывание препарата и уменьшает индивидуальные различия в фармакокинетике.

Усиленный ритонавиром атазанавир также применяют в комбинации либо с эфавирензом 600 мг 1 р/сут, либо с тенофовиром 300 мг 1 р/сут.

Нежелательные явления: слабость, лихорадка, головная боль, нейропатия, бессонница, мышечная атрофия, артралгия, желтуха, диспепсия, дизурические расстройства, зуд, сыпь; редко - гинекомастия, когнитивные расстройства, депрессия, некротический панкреатит, гематурия, протеинурия, алопеция.

Противопоказания: тяжелая печеночная недостаточность, грудное вскармливание, беременность - FDA-B.

Межлекарственные взаимодействия. Ритонавир усиливает действие атазанавира. При одновременном приеме антацидов, H₂-блокаторов, ингибиторов протонной помпы всасывание снижается.

Рифампицин снижает эффективность атазанавира до 90%. Увеличивает сывороточную концентрацию тенофовира. Снижает эффективность секвинавира, гормональных контрацептивов, содержащих эстрадиол; замедляет метаболизм ири-нотекана, повышая его токсичность; усиливает действие лидокаина, амиодарона, хинидина, дилтиазема, варфарина. Одновременное применение с индинавиром приводит к гипербилирубинемии.

Дарунавир - активен в отношении протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Биодоступность - 37%. Метаболизируется в печени. Элиминирован с калом - 79,5% (41,2% - в неизмененном виде), почками - 13,9% (7,7% - в неизмененном виде). Проникновение в СМЖ - среднее. В комбинации с низкой дозой ритонавира и другими антиретровирусными препаратами применяется только в начальных схемах ВААРТ.

Нежелательные явления: многочисленные со стороны различных органов и систем.

Противопоказания: тяжелая печеночная недостаточность, грудное вскармливание, беременность - FDA-B.

Межлекарственные взаимодействия: снижает эффективность гормональных контрацептивов. Одновременный прием препаратов, метаболизирующихся изоферментами цитохрома P450 3A, противопоказан.

Индинавир - связывается с активными участками ВИЧ-протеазы, селективно ингибируя расщепление синтезированного в клетке полипептида на вирусные интегразы и протеазы. Биодоступность - 60-65%. Метаболизируется в печени, проникновение в СМЖ - высокое, элиминируется почками. Необходимо обильное питье. Инактивируется продуктами питания с кислой реакцией, в том числе апельсиновым и яблочным соками.

Нежелательные явления: мочекаменная болезнь, тошнота, повышение билирубина за счет непрямой фракции, головная боль, астения, нечеткость зрения, металлический привкус во рту, гемолиз, головокружение, тревожное состояние, сонливость, депрессия, анорексия, диарея, потеря массы тела, панкреатит, артралгия, гемартроз у больных гемофилией.

Противопоказания: грудное вскармливание, беременность - FDA-C.

Межлекарственные взаимодействия. Усиливает действие ингибиторов обратной транскриптазы, увеличивает уровень концентрации в плазме крови астемизо-ла, саквинавира, блокаторов медленных кальциевых каналов, пролонгирует действие транквилизаторов, понижает концентрацию в плазме этинилэстрадиола.

Лопинавир/ритонавир - не относится к комбинированным препаратам, ритонавир усиливает лопинавир и не является действующим веществом.

Абсолютная биодоступность не установлена. Метаболизируется в печени. Проникновение в СМЖ - среднее, выводится преимущественно с калом.

Нежелательные явления: тошнота, рвота, диарея (усиливается при сочетании с зидовудином), повышение активности АЛТ и АСТ, панкреатит, увеличение интервалов P-Q. и Q-T, липодистрофия, бронхоспазм, крапивница, анафилаксия, синдром Стивенса-Джонсона, головокружение, ортостатическая гипотензия, почечная недостаточность, кетоацидоз, сахарный диабет, анорексия, боли в животе, астения, сонливость, депрессия, спутанность сознания, тревога, потеря массы тела, анорексия, лихорадка, головная боль, артралгии.

Противопоказания: тяжелая печеночная недостаточность, грудное вскармливание, беременность - FDA-C.

Межлекарственные взаимодействия. Одновременное применение лопинавира и препаратов, метаболизирующихся изоферментами CYP3A, может привести к увеличению их концентрации в плазме и усилению или продлению терапевтического действия и побочных эффектов. Лопинавир/ритонавир вызывает повышение концентрации тенофовира в плазме крови. При лечении ИП, особенно в комбинации с НИОТ, возможно повышение активности КФК, миалгия, миозит, редко - рабдомиолиз. При комбинации лопинавир/ритонавир с индинавиром и нелфинавиром возможно повышение их концентрации, снижение концентрации лопинавира.

Лопинавир/ритонавир может вызвать повышение концентрации сак-винавира, амиодарона, лидокаина, хинидина, фенирамина, эритромицина, итра-коназола, кетоконазола, флутиказона, кларитромицина, винкристина и винбла-стина с последующим потенциальным увеличением частоты побочных эффектов, которые характерны для этих препаратов. Лопинавир/ритонавир может вызвать снижение концентрации варфарина.

Нелфинавир - метаболизируется в печени. Проникновение в СМЖ - низкое. Пища усиливает всасывание и уменьшает индивидуальные различия в фармакокинетике. Не рекомендуется включать в начальную схему ВААРТ из-за невысокой эффективности. Инактивируется под действием пищевых продуктов с кислой реакцией.

Биодоступность - >78%. Элиминация с калом - 87%.

Нежелательные явления: диарея, головокружение, тревожное состояние, астения, сонливость, депрессия, анорексия, диарея, потеря массы тела, панкреатит, артралгия, гемартроз у больных гемофилией, аллергические реакции.

Противопоказания: грудное вскармливание, беременность - FDA-B.

Межлекарственные взаимодействия. Противопоказан одновременный прием с препаратами, оказывающими угрожающие жизни побочные эффекты и метаболизирующимися изоферментом IIIA4 цитохрома P450. Усиливает действие ингибиторов обратной транскриптазы. Увеличивает уровень в плазме крови астемизола, саквинавира, индинавира, терфенадина, этинилэстрадиола, блокаторов медленных кальциевых каналов, пролонгирует седативное действие транквилизаторов.

Ритонавир - активен в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2, обладает селективным сродством к протеазе.

Биодоступность - 66-75%, метаболизируется в печени. Проникновение в СМЖ - низкое. Пища усиливает всасывание. Самостоятельно не назначается, применяется в низких дозах для улучшения фармакокинетики (усиления) других ИП. Элиминируется с фекалиями (86%, из них 34% в неизмененном виде) и почками (11%, из них в неизмененном виде - 3,5-4%).

Нежелательные явления: многочисленные со стороны различных органов и систем.

Противопоказания: грудное вскармливание, беременность - FDA-B.

Межлекарственные взаимодействия. Изменение концентрации в плазме при одновременном применении с амиодароном, астемизолом, итраконазолом, кетоназолом, бупропионом, клозапином, дигидроэрготамином, эрготамином, энкаинидом, флекаинидом, меперидином, нимозидом, пироксикамом, пропафеноном, хинидином, рифабутином, диазепамом, эстазолом, мидазолом, золпидемом, алпразолом.

Саквинавир - высокоактивный и избирательный ингибитор протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Несмотря на низкую биодоступность препарата, удается достигать концентраций в плазме, которые подавляют размножение ретровирусов. Возможно развитие устойчивости ВИЧ к саквинавиру.

Метаболизируется изоферментами цитохрома P450 (ингибитор IIIA4). Элиминируется с калом (более 95%). Проникновение в СМЖ - низкое.

Нежелательные явления: тошнота, диарея, головная боль, повышение активности АЛТ/АСТ, удлинение Q-T, нарушения липидного обмена, гипергликемия.

Противопоказания: грудное вскармливание, беременность - FDA-B.

Межлекарственные взаимодействия. Нельзя одновременно назначать с рифампицином (повышение риска лекарственного гепатита). Рифампицин, рифабутин, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, дексаметазон понижают концентрацию и активность саквинавира. Может повышать концентрации в плазме и токсичность других соединений, являющихся субстратом для CYP3A4 (нифедипин, верапамил, дилтиазем, дапсон, клиндамицин, хинидин,

алкалоиды спорыньи). Одновременный прием бензодиазепинов (мидазолам, триазолам) может сопровождаться пролонгированием их седативного действия.

Типранавир - непептидный ингибитор протеазы ВИЧ-1. Назначают тем, кто уже получал несколько схем ВААРТ, или при устойчивости вируса к нескольким ИП.

Биодоступность не установлена. Метаболизируется изоферментом IIIA4 цитохрома P450, при сочетании с ритонавиром, выводится в основном с калом (82%).

Нежелательные явления: внутричерепные кровоизлияния, гепатит, угнетение кроветворения, нарушения метаболизма и питания, одышка, диспепсические явления, аллергические реакции, астено-вегетативный синдром.

Противопоказания: цирроз печени, непереносимость фруктозы, беременность - FDA-C.

Межлекарственные взаимодействия. Не назначается одновременно с этравирином, так как на 76% снижает его уровень в крови. Не рекомендуется совместное применение типранавира и низкой дозы ритонавира с антиаритмическими, антигистаминными средствами, производными спорыньи, средствами, влияющими на моторику ЖКТ, нейролептиками, седативными/снотворными средствами, антагонистами α_1 -адренорецепторов (альфузозин) и силденафилом, препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного.

Фосампренавир - подвергается гидролизу до ампренавира. Метаболизируется изоферментами цитохрома P450 (субстрат и ингибитор IIIA4). Выводится с калом (75%), почками (14%) в виде метаболитов.

Нежелательные явления: головная боль, диспепсия, миалгия, миозит, раб-домиолиз, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, гипертриглицеридемия, гипер-холестеринемия, резистентность к инсулину, гипергликемия, липодистрофия; усиление спонтанных кровотечений у больных гемофилией, повышение активности АЛТ/АСТ, КФК, липазы.

Противопоказания: грудное вскармливание, беременность - FDA-C.

Межлекарственные взаимодействия. Противопоказан одновременный прием с рифампицином, эрготамином, дигидроэрготамином, ловастатином, симвастатином, мидазоламом, с препаратами, содержащими зверобой продырявленный, силденафилом, варденафилом, амиодароном, цизапридом, дигидроэрготамином, ловастатином, мидазоламом, пропafenоном, хинидином, симвастатином, не рекомендуется с абакавиром, зидовудином, диданозином, оральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол, метадоном, теофиллином.

Ингибиторы интегразы (ИИ). Препараты данной группы блокируют инте-гразу ВИЧ, участвующую во встраивании провирусной ДНК в геном клетки-мишени. После переноса из цитоплазмы в клеточное ядро прединтеграционного комплекса (провирусная ДНК в связи с интегразой) интеграза присоединяется к ДНК клетки, что приводит к необратимому связыванию провирусной ДНК и ДНК инфицированной клетки. Не включенные в ДНК человека геномы ВИЧ не способны индуцировать продукцию новых вирусных частиц, вследствие этого происходит подавление процесса интеграции и предотвращение дальнейшего распространения вирусной инфекции в организме.

Барьер к формированию резистентности у этих препаратов достаточно низкий, и уже получены доказательства перекрестной резистентности между ралтегравиром и другими ингибиторами интегразы.

Ралтегравир - ингибирует каталитическую активность ВИЧ-интегразы, предотвращая связывание генома ВИЧ с геном клетки хозяина на ранних стадиях развития инфекции.

Абсолютная биодоступность не установлена. В организме человека происходит конъюгация с глюкуроновой кислотой, выводится с мочой (32%) и калом (51%). Не проникает через ГЭБ. Одобрен для начальной АРВТ и при полирезистентности ВИЧ.

Нежелательные явления: диспепсия, головная боль, головокружение, астения, слабость, реакции повышенной чувствительности, редко - другие побочные эффекты со стороны различных органов и систем.

Противопоказания: грудное вскармливание, дефицит сахарозы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; фенилкетонурия, беременность - FDA-C.

Межлекарственные взаимодействия. Изменение концентрации препарата в плазме при одновременном применении с индукторами уридин-дифосфат глюкозо-6-фосфат-1-трансферазы 1A1 (УДФ-ГТ1A1), ингибиторами УДФ-ГТ1A1 и препаратами, повышающими pH желудочного сока ([омепразол](#), [фамотидин](#)).

[Долутегравир](#) - ингибирует интегразу ВИЧ, связываясь с активным участком интегразы и блокируя этап переноса цепей во время интеграции вирусной ДНК, который необходим для цикла репликации ВИЧ. Абсолютная биодоступность не установлена. Проникает в СМЖ. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно в неизмененном виде через кишечник.

Нежелательные явления: часто - бессонница, головная боль, головокружение, необычные сновидения, диспепсия; редко - реакция гиперчувствительности, синдром восстановления иммунитета.

Противопоказания: грудное вскармливание, масса тела менее 40 кг, беременность - FDA-C.

Межлекарственные взаимодействия. Одновременное применение долутегравира и других лекарственных препаратов, которые ингибируют УДФ-ГТ 1A1, УДФ-ГТ 1A3, УДФ-ГТ 1A9, CYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутегравира в крови. Не рекомендуется одновременное применение долутегравира и этравирина, если пациент не получает одновременно атазанавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир или дарунавир/ритонавир. Препарат не следует назначать вместе с антацидами, содержащими поливалентные катионы. [Долутегравир](#) может повышать концентрации метформина.

Ингибиторы фузии (слияния). Ингибиторы слияния блокируют последний этап проникновения вируса в клетку-мишень. При слиянии ВИЧ с клеткой про-

исходит связывание с рецептором CD4 и корецептором, вызывая конформационные изменения в молекуле gp41 (трансмембранной субъединице белка наружной оболочки). Ингибиторы слияния, специфически связываясь с гликопротеидом gp41 ВИЧ-1 вне клетки, ингибируют его структурную перестройку, тем самым блокируют проникновение вируса внутрь клетки. Не требует внутриклеточной активации.

[Энфувиртид](#) - применяют только в комбинации с другими противоретровирусными средствами. Абсолютная биодоступность - 84%. Недостатком является подкожный способ введения, что обуславливает частые местные побочные эффекты (инфильтраты и пр.). В организме распадается на отдельные аминокислоты, которые утилизируются организмом. Пути выведения неизвестны.

Мутации резистентности к энфувиртиду в гене, кодирующего gp41, появляются относительно быстро, но они значительно снижают жизнеспособность ВИЧ, что позволяет продолжить его использование в большинстве случаев.

Нежелательные явления: местно - реакции в месте инъекции 98%; в комбинированных схемах - нейропатия, бессонница, снижение аппетита, артралгия,

миалгия, увеличение лимфоузлов, эозинофилия, кашель, учащение бактериальных пневмоний, конъюнктивит. При гиперчувствительности (лихорадка, сыпь, озноб, тошнота, рвота, снижение АД, повышение активности АЛТ и АСТ) препарат не назначают.

Противопоказания: грудное вскармливание, беременность - FDA-B.

Межлекарственные взаимодействия. Исследования энфувиртида в комбинации с другими противовирусными средствами различных классов, включая зидовудин, ламивудин, нелфинавир, индинавир и эфавиренз, показали наличие от аддитивного до синергичного эффектов.

Блокаторы корецепторов. Основное действие блокаторов корецепторов направлено на препятствование проникновению ВИЧ в клетку-мишень. Два наиболее важных известных корецептора - CXCR4 и CCR5. По сродству к корецептору штаммы ВИЧ делятся на R5-тропные (использующие в качестве корецептора CCR5) и X4-тропные (использующие в качестве корецептора CXCR4). Вирусы с двойным тропизмом способны использовать оба корецептора.

В настоящее время единственным препаратом этого класса, доступным для лечения, является маравирок, вызывающий изменения конформации CCR5, что приводит к невозможности присоединения gp120 к активному центру CCR5. Этот препарат эффективен у пациентов с преобладанием R5-тропных штаммов ВИЧ. CCR5 - это белок адгезии, необходимый ко-рецептор для проникновения ВИЧ в клетку макроорганизма. При мутациях в гене CCR5 регистрируется невосприимчивость к ВИЧ. Препарат селективно связывается с рецептором CCR5 и препятствует присоединению ВИЧ-1 к корецептору CCR5 на CD4-лимфоцитах.

Абсолютная биодоступность - 33%. Метаболизируется в печени. Выводятся преимущественно с калом (76%).

Переносимость маравирока хорошая. Одобрен для начальной ВААПТ, а также при полирезистентности ВИЧ. Перед началом терапии нужно убедиться, что штаммы ВИЧ-1 тропны к CCR5.

Нежелательные явления: лекарственный гепатит, которому могут предшествовать сыпь, эозинофилия, реакция гиперчувствительности немедленного типа, артериальная гипотония и др.

Противопоказания: грудное вскармливание, беременность - FDA-B.

Межлекарственные взаимодействия. Изменение концентрации маравирока в крови при сочетанном применении с индукторами изофермента CYP3A4 и препаратами, угнетающими изофермент CYP3A4.

В табл. 9.8 представлены противовирусные препараты с доказанной клинической эффективностью при ВИЧ-инфекции.

Таблица 9.8. Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции с доказанной клинической эффективностью

Класс	Непатентованное наименование	Дозировка	Возрастные ограничения, беременность	Форма выпуска
НИОТ	Абакавир	Внутрь, можно с пищей, 300 мг (15 мл) 2 р/сут или 600 мг 1 р/сут	До 12 лет	Таблетки 300 мг, раствор для приема внутрь 20 мг/мл
	Диданозин	Внутрь, за 30 мин до или 2 ч после еды, 125 или 200 мг 2 р/сут, 250-400 мг 1 р/сут	До 6 лет	Капсулы, 125, 200, 250,400 мг; порошок для приема внутрь 100,167, 250 мг
	Зидовудин	Внутрь, можно с пищей, 300 мг внутрь 2 р/сут	До 3 лет	Капсулы 300 мг, сироп 10 мг/мл, раствор для приема внутрь 10 мг/мл.
	Ламивудин	Внутрь, можно с пищей, 150 мг 2 р/сут или 300 мг 1 р/сут	До 3 лет	Таблетки, 150/300 мг,

	Ставудин	Внутрь, можно с пищей, 30-40 мг 2 р/сут	До 3 лет	раствор для приема внутрь 10 мг/мл Капсулы, 15, 20, 30, 40 мг, раствор для приема внутрь 1 мг/мл
	Тенофовир	Внутрь, можно с пищей, 300 мг 1 р/сут при СКФ ≥50 мл/мин	До 18 лет	Таблетки, 300 мг
	Фосфазид (не одобрен FDA)	Внутрь, перед приемом пищи, взрослым - 0,6-1,2 г/сутв 2 приема	-	Таблетки, 200 мг
	Эмтрицитабин	Внутрь, не зависит от приема пищи, 200 мг 1 р/сут	До 3 лет	Капсулы, 200 мг, раствор для приема внутрь, 10 мг/мл
	Абакавир, ламивудин	Внутрь, 1 таблетка 1 р/сут	До 12 лет	Таблетки, 600/300 мг
	Абакавир, ламивудин, зидовудин	Внутрь, 1 таблетка 2 р/сут	До 12 лет	Таблетки, 300/150/300 мг
	Ламивудин, зидовудин	Внутрь, можно с пищей, 1 таблетка χ 2 р/сут при СКФ >50 мл/мин	До 12 лет	Таблетки, 150/300 мг
	Эмтрицитабин, тенофовир	Внутрь, можно с пищей, 1 таблетка χ 1 р/сут при СКФ ^50 мл/мин	До 18 лет	Таблетки, 200/300 мг
Класс	Непатентованное наименование	Дозировка	Возрастные ограничения, беременность	Форма выпуска
ННИОТ	Невиралапин	Внутрь, можно с пищей, 200 мг 1 р/сут χ 14 сут, затем 200 мг 2 р/сут или 400 мг 1 р/сут	-	Таблетки, 200 мг, 400 мг суспензия для приема внутрь 50 мг/5 мл
	Рилпивирин	Внутрь, с пищей, 25 мг 1 р/сут	До 18 лет	Таблетки, 25 мг
	Этравирин	Внутрь, после приема пищи, 200 мг 2 р/сут	До 18 лет	Таблетки, 100 и 200 мг
	Эфавиренз	Внутрь, на ночь натощак, 600 мг 1 р/сут	-	Капсулы, 50,100, 200 мг, таблетки 200, 600 мг
ННИОТ +	Эмтрицитабин, Тенофовир, Рилпивирин	Внутрь, во время еды, 1 табл. χ 1 р/сут	До 18 лет	Таблетки, 200/300/25 мг
НИОТ	Эмтрицитабин, Тенофовир, Эфавиренз	Внутрь, натощак, на ночь, 1 таблетка χ 1 р/сут при СКФ >50 мл/мин	До 18 лет	Таблетки, 200/300/600 мг
	Зидовудин, ламивудин, невивирапин (не одобрен FDA)	Внутрь, независимо от приема пищи, 1 таблетка χ 2 р/сут	До 18 лет	Таблетки, 300/150/200 мг
ИП	Атазанавир	Внутрь, во время еды, 400 мг 1 р/сут; ранее получавшие АРВТ 300 мг + ритонавир 100 мг 1 р/сут	До 18 лет	Капсулы, 100, 150, 200, 300 мг
	Дарунавир	Внутрь, во время еды, 600 мг + ритонавир 100 мг 2 р/сут; у ранее не получавших АРВТ 800 мг+ ритонавир 100 мг 1 р/сут	До 18 лет	Таблетки, 75, 150, 300, 400, 600, 800 мг
	Индинавир	Внутрь, натощак или легкая закуска, 800 мг 3 р/сут; 400 мг + ритонавир 100 мг 2 р/сут, независимо от приема пищи	До 4 лет	Капсулы, 200, 400 мг
	Нелфинавир	Внутрь, во время еды, 750 мг 3 р/сут или 1250 мг 2 р/сут	-	Таблетки, 250 мг, порошок для приема внутрь 50 мг/г
	Ритонавир	Внутрь, во время еды, 300-600 мг 2 р/сут		Капсулы, 100 мг (хранить в холодильнике): раствор для приема внутрь 600 мг/75 мл (хранить при комнатной температуре)
Класс	Непатентованное наименование	Дозировка	Возрастные ограничения, беременность	Форма выпуска
	Саквинавир (только с ритонавиром)	Внутрь, с жирной пищей, 1000 мг + ритонавир 100 мг 2 р/сут	До 16 лет	Таблетки, 500 мг
	Типранавир	Внутрь, во время еды, 500 мг + ритонавир, 200 мг 2 р/сут	До 12 лет	Капсулы, 250 мг, раствор для приема внутрь, 100 мг/мл (хранить в холодильнике)
	Фосампренавир	Внутрь, независимо от приема пищи, 1400 мг 2 р/сут; 1400 мг +ритонавир 200 мг 1 р/сут, 1400 мг +ритонавир 100 мг 1 р/сут, 700 мг+ ритонавир 100 мг 2 р/сут	-	Таблетки, 700 мг, суспензия для приема внутрь, 50 мг/мл
			-	-

	Лопинавир, ритонавир	Внутри, вне зависимости от приема пищи ,400/100 мг 2 р/сут; Более высокие дозы у ранее получавших АРВТ в сочетании сфавирензом, невирапином, фосампренавиром, не усиленным ритонавиром - 800/200 мг 1 р/сут	До 6 мес	Таблетки, 200/50 мг 100/25 мг (хранение при комнатной температуре); раствор для приема внутрь 80/20 мг (хранение в холодильнике)
ИИ	Долутегравир	Внутри, независимо от приема пищи, 50 мг 1 -2 р/сут	До 6 мес	Таблетки, 200/50 мг 100/25 мг (хранение при комнатной температуре); раствор для приема внутрь 80/20 мг (хранение в холодильнике)
	Ралтегравир	Внутри, независимо от приема пищи 400 мг 2 р/сут	До 16 лет	Таблетки, 25,100 и 400 мг
ИС	Энфувиртид	П/к90мг(1 мл) 2 р/сут	До 6 лет	Флаконы с порошком, 90 мг/мл
ИР	Маравирок	Внутри, независимо от приема пищи, 150 мг 2 р/сут - одновременно с ингибиторами изоферментов IIIA4 СУР450; 300 мг 2 р/сут - если одновременно не назначают средства, дающие значительные лекарственные взаимодействия; 600 мг 2 р/сут - одновременном с индукторами изофермента IIIA цитохрома Р450, включая эфавиренз	До 18 лет	Таблетки, 150 и 300 мг

Примечание: ННИОТ - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; НИОТ - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИП - ингибиторы протеаз; ИИ - ингибиторы интегразы; ИС - ингибиторы слияния; ИР - ингибиторы рецепторов.

Противовирусные препараты с широким спектром действия

Из группы аналогов нуклеозидов для лечения гриппа и других ОРВИ можно использовать ряд препаратов с широким спектром действия, эффективность которых не оценивалась в рамках рандомизированных клинических исследований.

Инозин пранобекс - производное пурина, обладающее иммуностимулирующей активностью и противовирусным действием. Спектр активности - HSV, ЦМВ, ЭБВ, *Measles virus*, HPV, HTLV, вирусы гриппа А и В, *Poliovirus*, *ECHO-virus*. Механизм действия связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов, усиливает подавленный вирусами синтез мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков. После приема внутрь препарат хорошо всасывается из ЖКТ. Быстро подвергается метаболизму, аналогично эндогенным пуриновым нуклеотидам с образованием мочевой кислоты, и выводится почками. Рекомендуются прием данного препарата при многих вирусных инфекциях, в том числе и при гриппе. Назначается внутрь, после еды, запивая небольшим количеством воды: масса тела от 15-20 кг - 50 мг/кг/сут, разделенная на 3-4 приема. Взрослым - по 6-8 табле-ток/сут, детям - по 1/2 таблетки/5 кг массы тела/сут № 5-14 (иногда № 14-28).

Нежелательные явления: тошнота, рвота, боль в эпигастрии, временное повышение активности АЛТ/АСТ, ЩФ в крови, мочевины, зуд, головная боль, головокружение, слабость, боль в суставах, обострение подагры; редко - диарея, запор, сонливость, бессонница, полиурия.

Противопоказания: подагра, мочекаменная болезнь, аритмии, хроническая почечная недостаточность, детский возраст до 3 лет (масса тела до 15-20 кг), грудное вскармливание.

Межлекарственные взаимодействия. При комбинированном назначении усиливает действие ИФН-α, ацикловира и зидовудина. Иммунодепрессанты ослабляют эффективность препарата.

Выпускается в виде таблеток по 500 мг.

Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия - синтетический аналог гуанина с выраженным противовирусным действием. Спектр активности - РНК-содержащие вирусы [вирусы гриппа А (H1N1, H1N1pdm2009, H3N2, H5N1, H5N2, H7N3, H9N2) и В; вирусы лихорадки долины Рифт, Западного Нила, клещевого энцефалита и др.]. Основной механизм действия препарата - ингибирование синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов.

Абсолютная биодоступность не установлена. Почками в неизмененном виде выводится от 15 до 45% препарата. Рекомендуются для лечения ОРВИ, гриппа у взрослых внутрь независимо от приема пищи по 1 капсуле 3 р/сут № 5-7.

Применяется внутрь независимо от приема пищи, не позднее 2-го дня от начала заболевания по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в день (суточная доза - 750 мг) в течение 5 дней. При необходимости лечение может быть продолжено до 7 дней.

Нежелательные явления: аллергические реакции, диспепсические нарушения.

Противопоказания: грудное вскармливание, возраст до 18 лет; почечная/печеночная недостаточность.

Межлекарственные взаимодействия. Одновременное применение с аналогами пиримидиновых и пуриновых оснований - повышение токсичности препарата, с рибавирином - снижение дозы рибавирина.

Выпускается в капсулах по 250 мг.

Рибавирин - аналог гуанозина, обладающий активностью против различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Спектр активности - HCV, РС-вирусы, вирусы гриппа А, В, парагриппа, хантавирусы, вирус *Pneumophila parotiditis*, HSV, VVZ, *Measles virus*, *Reoviruses*, онкогенные РНК-геномные ретровирусы и др. Основное показание для применения рибавирина в пероральной форме - ХГС в комбинации с ПЭГИФН-α, эффективность которого доказана в рамках рандомизированных клинических исследований. Парентеральное введение препарата назначается при ГЛПС. При ингаляционном введении препарат создает высокие концентрации в секретах дыхательных путей: применяется при стационарном лечении грудных детей и детей раннего детского возраста, страдающих тяжелыми инфекциями нижних дыхательных путей, вызванными респираторно-синцитиальным вирусом.

Рибавирин легко проникает в пораженные вирусом клетки и быстро фосфорилируется внутриклеточной аденозинкиназой в **рибавирин** моно-, ди- и трифосфат.

Рибавирина трифосфат является конкурентным ингибитором инозинмонофосфата дегидрогеназы, приводит к выраженному снижению уровня внутриклеточного гуанозин трифосфата, что сопровождается подавлением синтеза вирусной РНК и вирусспецифических белков.

При приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ (при ингаляциях системная абсорбция незначительна), абсолютная биодоступность - 44-64%. **Рибавирин** хорошо проникает в плазму, секреты дыхательных путей, эритроциты, при длительном применении - в СМЖ. Элиминация в основном почками. **Нежелательные реакции:** многочисленные со стороны различных органов и систем.

Противопоказания: тяжелые заболевания сердца, декомпенсированные заболевания щитовидной железы, гемоглобинопатии, выраженная депрессия, суицидальные мысли или попытки суицида, в том числе в анамнезе, аутоиммунные заболевания,

почечная недостаточность (клиренс креатинина <50 мл/мин), декомпенсированный цирроз печени, тяжелая анемия, возраст до 18 лет.

Межлекарственные взаимодействия. Антациды, содержащие магний и алюминий, а также симетикон снижают биодоступность рибавирина. Одновременное применение с диданозином противопоказано - увеличивается экспозиция дидано-зина, усиление его токсичности. Рибавирин ингибирует фосфорилирование ламивудина, зидовудина и ставудина - снижение их противовирусной активности.

Возможность лекарственного взаимодействия с рибавирином может сохраняться до 2 мес после прекращения применения в связи с его замедленным выведением.

Пациенты (женщины и мужчины) детородного возраста во время лечения и минимум 7 мес после него должны использовать эффективные методы контрацепции.

Выпускается в виде капсул и таблеток по 200 мг, лиофилизата (концентрата для инфузий): 1 мл - 100 мг, 3 мл; лиофилизата для приготовления суспензии внутрь: 1 флакон - 500 мг.

В заключение описаны ПВП с широким спектром действия, рекомендованные для лечения герпесвирусных инфекций, однако их эффективность не оценивалась в рамках рандомизированных клинических исследований.

Глицирризиновая кислота + фосфолипиды инактивирует вирусы, находящиеся вне клеток.

Спектр активности - HSV, VVZ, HPV. Мутантные штаммы вирусов, резистентные к ацикловиру и идоксуридину, чувствительны к глицирризиновой кислоте. Наносят на пораженную поверхность [крем - 3-5 р/сут, спрей - распыляют (в течение нескольких секунд с расстояния 4-5 см) - 6 р/сут № 5-10; вагинально - 3-4 р/сут № 7-10 (повторно через 10 дней)]. При местном применении обладает высокой тропностью к клеткам, инфицированным вирусом, и накапливается в очагах поражения. Системная абсорбция происходит медленно.

Нежелательные явления: аллергические реакции.

Межлекарственные взаимодействия. При одновременном использовании с другими ПВП усиливает их противовирусную активность. Во время лечения не рекомендуется применение индукторов ИФН.

Выпускается в виде капсул (натриевая соль глицирризиновой кислоты - 35 мг, фосфолипиды - 65 мг) и лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения (1 флакон, натриевая соль глицирризиновой кислоты - 0,2 г, фосфолипиды - 0,5 г).

Бромнафтохинон - подавляет синтез цитоплазматических белков, включающихся в состав капсидов, и нарушает транспорт компонентов вирусного капсида в клеточное ядро, где осуществляется их «сборка». Спектр активности - HSV, VVZ и некоторые штаммы аденовирусов. При приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ, в первые часы после введения обнаруживается в крови, моче и относительно равномерно распределяется в тканях внутренних органов (селезенке, печени, почках и легких). Плохо проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры, выводится в основном почками и через ЖКТ. Применяют при герпетическом кератите, стоматите и гингивите, поражении кожи и слизистых при HSV-инфекции, поражении глаз при аденовирусной инфекции. Назначают взрослым и детям внутрь (через час после еды 25-100 мг 3-4 р/сут в зависимости от возраста) № 7-12 или местно (закладывание за веки глазной мази, аппликации на кожу и слизистые оболочки - 3-4 р/сут) № 12-20.

Нежелательные явления. При приеме внутрь - диарея, головная боль; местно - раздражение в месте аппликации.

Межлекарственные взаимодействия. Не выявлены.

Выпускается в таблетках по 25 мг и 100 мг; в виде 0,05% глазной мази, 0,25%, 0,5%, 1% мази.

Только для местного применения используют *диоксотетрагидрокситетра-гидро-нафталин*, действующий как на внеклеточно, так и на внутриклеточно расположенные вирусы. Спектр активности - HSV, VVZ, *Adenovirus*, HPV, MCV (вирус контагиозного моллюска). Механизм действия обусловлен его непосредственным воздействием на интенсивность вирусной репродукции - угнетение синтеза РНК в инфицированных клетках, что препятствует размножению вирусов. При локальном применении всасывается незначительно и не оказывает выраженного системного действия на организм.

Применяется для лечения аденовирусного кератита, HSV- и VVZ-инфекций в фазе везикул, контагиозном моллюске, риновирусной инфекции, для профилактики гриппа. Для лечения и профилактики вирусных инфекций применяют местно в виде мази (0,25%, 0,5%, 1%, 2%, 3%) на пораженные участки кожи, конъюнктивально 2-3 раза в сут до полного выздоровления. Для индивидуальной профилактики гриппа - ежедневное смазывание слизистой оболочки носа 2 раза в день (утром и вечером) в период эпидемической вспышки гриппа (на протяжении 25 дней) или при контакте с больным гриппом. Для лечения вирусного ринита - 2-3 р/сут № 3-4.

Выпускается в виде мази 0,25% (назально) и 3%.

Нежелательные явления: жжение кожи и слизистой оболочки полости носа, ринорея, дерматит, легко смываемое синее окрашивание кожи. *Противопоказания:* грудное вскармливание, возраст до 2 лет. *Межлекарственные взаимодействия.* Не выявлены.

Несмотря на достаточно широкий арсенал противовирусных препаратов, вирусные заболевания остаются плохо контролируемыми инфекциями. За исключением хронической HCV-инфекции, в настоящее время отсутствуют радикальные схемы противовирусной терапии, позволяющие элиминировать патоген при хронических вирусных инфекциях. Основными проблемами, препятствующими достижению данной цели, являются: селективность действия, профиль безопасности лекарственных средств, их переносимость, риск формирования резистентных штаммов вируса и приемлемая стоимость лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. - Смоленск: МАКМАХ, 2007. - 464 с.
2. Сааг М., Чемберс Г., Элиопулос, Гилберт Д., Меллеринг Р. мл. (редакторы). Лечение ВИЧ-инфекции и ВГ по Джею Сэнфорду. Перевод с английского. - М.: Гранат, 2015. - 632 с.
3. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
4. <http://www.rlsnet.ru/>
5. <http://www.lsgeotar.ru/>
6. <http://arvt.ru/drugs/drug-classes.html>

9.5. ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

По своему действию противопаразитарные препараты подразделяют на противопротозойные (согласно общепринятой международной систематизации противопротозойных ЛС в отдельную группу выделены противомаларийные препараты),

противогельминтные, противопедикулезные и средства для лечения чесотки (противоакаридозные).

Класс противопротозойных препаратов включает различные по химической структуре соединения, которые применяют при инфекциях, вызванных одноклеточными простейшими. Среди протозойных инфекций наибольшая медико-социальная значимость принадлежит малярии, амебиазу и другим кишечным про-тозоозам, а также лейшманиозу и трипаносомозу. В последние годы значительно возросло число регистрируемых случаев токсоплазмоза и криптоспоридиоза. Одна из причин роста заболеваемости протозоозами - распространение резистентных к химиопрепаратам штаммов возбудителей. Полирезистентность способны приобретать плазмодии малярии, особенно *Plasmodium falciparum*, в меньшей степени такие свойства присущи возбудителям висцерального лейшманиоза, трипаносомозов, амебиаза. Основные противогельминтные препараты систематизируют по их химической структуре.

Некоторые из препаратов, приведенных в данном разделе, в настоящее время не входят в Государственный реестр ЛС РФ, однако, учитывая специфичность проблемы, соответствующая информация может быть полезной для врачей, выезжающих на работу за рубеж по контракту или в составе гуманитарных миссий.

Противопротозойные препараты

ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В классификации противомаларийных препаратов по объекту воздействия можно выделить следующие группы (табл. 9.9):

гемошизонтоцидные - воздействуют на бесполое эритроцитарные стадии паразитов в крови, эффективны для лечения трехдневной и ovale-малярии, радикального излечения тропической и четырехдневной малярии; гистошизонтоцидные - воздействуют на презэритроцитарные стадии возбудителя в печени, обеспечивают радикальную химиопрофилактику тропической, частично - трехдневной малярии;

гаметоцидные - воздействуют на половые эритроцитарные стадии *P.falciparum* в крови, позволяют обезвредить источник инфекции; <g гипнозоитоцидные - воздействуют на гипнозоиты в печени, обеспечивают радикальное излечение трехдневной и ovale-малярии, радикальную химио-профилактику трехдневной малярии с длительной инкубацией. Противомаларийные препараты, применяемые в настоящее время, относят к следующим группам химических соединений (табл. 9.10): 4-аминохинолины (хло-рохин), хинолинметанолы (хинин, мефлохин), фенантренметанолы (галофантрин*, халфан*), производные артемизинина* (артесунат*, артемедер*, артеэтер*), антиметаболиты (прогуанил), 8-аминохинолины (примахин, тафенохин*). Кроме того, применяют комбинированные противомаларийные препараты: пириметамин + сульфадоксин (Фансидар*), хлорохин + прогуанил (саварин?), атовахон + прогуанил (маларон?), артемедер + люмефантрин (коартем? или риамет?). В России противомаларийные лекарственные препараты не производят (за исключением примахина), а ряд эффективных ЛС, широко применяемых за рубежом, не зарегистрирован в РФ.

Таблица 9.9. Классификация противомаларийных лекарственных средств по воздействию на возбудителя

Механизм действия	ЛС	Результаты применения
Гемошизонтоцидные	Мефлохин; производные арте-мизинина?, хинин, хлорохин	Воздействуют на эритроцитарные шизонты, купируют приступы трехдневной малярии и малярии, вызванной <i>P. ovale</i> , обеспечивают радикальное излечение тропической и четырехдневной малярии
Гистошизонтоцидные	Пириметамин, примахин, прогуанил, тетрациклин	Воздействуют на мерозоиты (в печени), обеспечивают радикальную химиопрофилактику тропической, частично - трехдневной малярии

Гаметоцидный и гипнозоитоцидный	Примахин	Воздействует на половые эритроцитарные стадии <i>P. falciparum</i> , позволяет обезвредить источник инфекции. Воздействует на гипнозоиты (в печени), обеспечивает радикальное излечение трехдневной малярии и малярии, вызванной <i>P. ovale</i> , радикальную химиопрофилактику трехдневной малярии с длительным периодом инкубации
Таблица 9.10. Классификация противомалярийных лекарственных средств по химическим соединениям		
Лекарственная группа (код АТХ)		Противомалярийные препараты
Аминохинолины (P01BA)		Хлорохин(P01BA01) Гидроксихлорохин (P01BA02) Примахин (P01BA03)
Хинолинметанолы (P01BC)		Хинина гидрохлорид? (P01BC01) Мефлохин (P01BC02)
Производные артемизинина		Артемизинин?, артесуна?, артеметер?, артеэтер?
(HUIBb)		
Бигуаниды (P01BB)		Прогуанил (P01BB01)
Комбинированные препараты (P01BX - другие противомалярийные ЛС)		Саварин* (хлорохин + прогуанил), Маларон? (атовахон + прогуанил), Коартем* (артеметер + люмефантрин)
Пириметамин + другие противомалярийные ЛС (P01BD)		Пириметамин + сульфадоксин (Фансидар?)
Тетрациклины (J01AA)		Тетрациклин(J01AA07) Доксциклин (J01AA02)
Хинолины		

Хлорохин. Международное непатентованное наименование (МНН) - хлоро-хин, в РФ - Делагил*.

Препарат обладает шизонтоцидной и гаметоцидной активностью против всех видов малярийных плазмодиев, включая хлорохинчувствительных возбудителей тропической малярии, но неактивен против тканевых форм возбудителей трехдневной и ovale-малярии, находящихся в гепатоцитах.
Показания: малярия, вызванная *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, а также чувствительными к хлорохину *P. falciparum* (лечение и профилактика).

Противопоказания: гиперчувствительность к хлорохину, эпилепсия, псориаз, ретинопатия, нарушения зрения, цирроз печени.

Хинин. МНН - хинин, в РФ - хинина гидрохлорид*, хинина дигидрохлорид*, хинина сульфат*.

Оказывает гематошизонтоцидный эффект в отношении всех видов малярийного плазмодия, включая *P. falciparum*, резистентных к хлорохину.

Показания: лечение тропической малярии. Препарат первой линии при лечении полирезистентной тропической малярии, препарат выбора для лечения завозной тропической малярии, так как в большинстве тропических стран *P. falciparum* устойчив к хлорохину.

Противопоказания: гиперчувствительность к хинину; заболевания среднего и внутреннего уха; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; декомпенсация сердечной деятельности; поздние сроки беременности.

Мефлохин. МНН - мефлохин, в РФ - мефлохин (Лариам*).

Механизм действия и фармакологические эффекты.

Оказывает гематошизонтоцидное действие в отношении всех видов малярийного плазмодия, включая *P. falciparum*, лекарственноустойчивые штаммы.

Показания: лечение тропической малярии, вызванной устойчивыми к хлорохи-ну штаммами *P. falciparum*, химиопрофилактика малярии при выезде в регионы с риском инфицирования устойчивыми к хлорохину штаммами *P. falciparum*.

Противопоказания: гиперчувствительность к мефлохину, тяжелые неврологические и психические заболевания, тяжелые нарушения функции печени, возраст до 2 лет, масса тела менее 15 кг, I триместр беременности; противопоказан лицам, профессионально нуждающимся в объемном зрении (водители транспортных средств и др.).

Примахин. МНН - примахин. Спектр активности - тканевые формы *P. vivax* и *P. ovale* (гистошизонтоцидный эффект); оказывает выраженное гаметотропное действие в отношении гаметоцитов всех видов плазмодия.

Показания: радикальное излечение малярии, вызванной *P. vivax* и *P. ovale* (после завершения курса лечения хлорохином), профилактика рецидивов малярии, вызванной *P. vivax* и *P. ovale*, у лиц, вернувшихся из эндемичных зон.

Противопоказания: гиперчувствительность к примахину, тяжелая патология кроветворения, тяжелые нарушения функций почек, возраст до 3 лет, беременность, острые инфекции (кроме малярии); ревматоидный артрит.

Противомалярийные препараты других групп

Пириметамин. Синтетический препарат, производное диаминопиримидина. МНН - пириметамин.

Механизм действия и фармакологические эффекты.

Влияет на бесполое эритроцитарные, тканевые презэритроцитарные и повреждает гамонты всех видов плазмодия, блокирует спорогонию в организме комара. Оказывает медленный гематошизонтоцидный эффект в отношении всех видов плазмодия, включая штаммы *P. falciparum*, резистентные к хлорохину. Устойчивость к пириметамину развивается быстро. К препарату также чувствительны токсоплазмы.

Показания: лечение тропической малярии, вызванной резистентными к хлорохину плазмодиями (в сочетании с сульфадоксинем и хинином), токсоплазмоз (в том числе токсоплазменный энцефалит при СПИДе, врожденный токсоплазмоз) - в сочетании с сульфадимидином или сульфадиазином.

Противопоказания: гиперчувствительность к пириметамину, I триместр беременности, кормление грудью, мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.

Пириметамин + сульфадоксин. МНН - пириметамин + сульфадоксин. В РФ - Фансидар*.

Механизм действия и фармакологические эффекты.

Усиленный противомалярийный эффект комбинации обусловлен взаимным потенцированием действия каждого из компонентов. Основное клиническое значение имеет медленный гематошизонтоцидный эффект в отношении всех видов плазмодия, включая штаммы *P. falciparum*, резистентные к хлорохину. Чувствительны также тканевые формы *P. falciparum*, в несколько меньшей степени - *P. vivax*.

Показания: токсоплазмоз, профилактика пневмоцистной инфекции, лечение тропической малярии, вызванной резистентными к хлорохину плазмодиями (в сочетании с хинином, что связано с быстрым эффектом препарата).

Устойчивые к препарату пириметамин + сульфадоксин (Фансидар*) штаммы *P. falciparum* обнаружены в странах Юго-Восточной Азии, Южной Америки, Океании и Экваториальной Африки.

Противопоказания: гиперчувствительность к пириметамину, аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, производные сульфонилмочевины, беременность, кормление грудью, тяжелые нарушения функций печени и почек, мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.

Галофантрин*. Производное фенантренметанола. МНН - галофантрин дигидрохлорид*. В РФ не зарегистрирован. Спектр активности - эритроцитарные формы *P. falciparum* (включая ряд штаммов, устойчивых к хлорохину и пириметамину + сульфадоксину) и *P. vivax*.

Показания: лечение тропической малярии при резистентности *P. falciparum* к хлорохину и другим препаратам, резистентные формы тропической малярии (препарат резерва).

Противопоказания: гиперчувствительность к галофантрину*, беременность, возраст до одного года, масса тела менее 11 кг, заболевания сердца с предрасположенностью к удлинению интервала QT.

Артемизинин и его производные

Артемизинин* представляет собой экстракт травы *Artemisia annua*. Оказывает выраженное гематошизонтоцидное действие на все виды плазмодия, в том числе на полирезистентные штаммы *P. falciparum*. Артемизинин* и его производные (артеметер*, артесунат* и артеэтер*) воздействуют как на шизонты, так и на гаме-тоциты.

Показания: лечение малярии, включая церебральные формы, при резистентности к другим препаратам (иногда в сочетании с мефлохином, хинином, галофан-трином*, пириметамин + сульфадоксином или доксициклином).

Противопоказания: гиперчувствительность к артемизинину* и его производным, беременность.

Артеметер + люмефантрин - комбинированный препарат (коартем*)

Выпускается в таблетках для приема внутрь. Каждая таблетка содержит 20 мг артеметера и 120 мг люмефантрина.

Показания: лечение неосложненной тропической малярии, вызванной полирезистентными штаммами *P. falciparum* у взрослых и детей (массой тела более 5 кг).

Прогуанил. Синтетический бигуанид, дериват пиримидина. МНН - прогугу-нил. В РФ - прогуанил гидрохлорид*. Оказывает выраженный эффект преимущественно на тканевые (преэритроцитарные) формы всех видов малярийного плазмодия - гистошизонтоцидный эффект. Медленный гематошизонтоцидный эффект; не эффективен против гипнозоитов и не обладает противорецидивным действием.

Показания: химиопрофилактика малярии (в сочетании с хлорохином).

Противопоказания: гиперчувствительность к прогуанилу и другим бигуанидам.

Атовахон?. Синтетическое соединение из группы гидроксинафтохинонов, имеющее широкий спектр противопаразитарной активности.

Спектр активности: эритроцитарные формы малярийных плазмодиев, токсоплазмы, пневмоцисты, бабезии, микроспоридии.

Показания: в комбинации с прогуанилом для лечения полирезистентной тропической малярии, токсоплазмоз, пневмоцистоз, бабезиоз, микроспоридиоз.

Атовахон + прогуанил - комбинированный препарат (маларон[®]), содержащий в одной таблетке 250 мг атовахона и 100 мг прогуанила гидрохлорида. Активны в отношении эритроцитарных и экзоэритроцитарных фаз *Plasmodium spp.*, комбинированный препарат высокоактивен против кровяных стадий *P. falciparum*, устойчивых к хлорохину, галофантрину[?] и мефлохину.

Показания: полирезистентная *falciparum*-малярия; профилактика малярии.

Противопоказания: гиперчувствительность к атовахону[?] и прогуанилу, беременность, кормление грудью, дети массой тела менее 11 кг, тяжелые нарушения функции печени и почек.

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ПРОСТЕЙШИМИ

Метронидазол. Производное 5-нитроимидазола. МНН - метронидазол, Флагил*. Активен в отношении *Entamoeba histolytica*, *Lamblia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*, а также облигатных анаэробов.

Показания: амебиаз, лямблиоз, трихомонадный вагинит и уретрит у женщин, анаэробные инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, ассоциированная с *Helicobacter pylori*.

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, органические поражения ЦНС, болезни крови, I триместр беременности, грудное вскармливание.

Тинидазол. Производное 5-нитроимидазола. МНН - тинидазол. Активен в отношении *Entamoeba histolytica*, *Lamblia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*, возбудителей анаэробных инфекций.

Показания: амебиаз, лямблиоз, трихомониаз, инфекции различной локализации, вызванные анаэробными бактериями, эрадикация *Helicobacter pylori* (в комбинации с препаратами висмута и антибиотиками).

Противопоказания: гиперчувствительность к производным 5-нитроимидазола, органические заболевания ЦНС, нарушения кроветворения, I триместр беременности, период лактации, детский возраст (до 12 лет).

Дилоксанида фураат^р. Синтетический препарат, производное дихлорацета-мида. В РФ не зарегистрирован.

Показания: бессимптомный кишечный амебиаз (носительство цист), клинически манифестирующий амебиаз (в сочетании с метронидазолом или другими амебицидами).

Противопоказания: гиперчувствительность к дилоксаниду^р, беременность, лактация; детский возраст (до 2 лет).

Паромомицин. МНН - паромомицин. Природный антибиотик - аминоглико-зид. Спектр активности: *E. histolytica*, *Cryptosporidium*, *Leishmania*.

Показания: неинвазивный амебиаз (бессимптомное носительство), криптоспоридиоз (в том числе при СПИДе), кожный лейшманиоз (местно).

Противопоказания: гиперчувствительность к паромомицину, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ и/или непроходимость кишечника (риск системной абсорбции паромомицина и развития токсических эффектов), тяжелая почечная недостаточность.

Эметин^р и дегидроэметин^р. Эметин* - алкалоид растения *Ipecacuanha*, деги-дрозметин* - его полусинтетический аналог. МНН - эметин*. Эметин* и деги-дрозметин* - тканевые амебициды, действующие на паразита, локализующегося в стенке кишечника и в печени.

Показания: тяжелые формы кишечного и внекишечного амебиаза, включая абсцесс печени (при неэффективности или невозможности применения нитроимидазолов). Используют также в сочетании с хлорохином.

Противопоказания: гиперчувствительность к эметину* и дегидроэметину*, заболевания почек, сердца, скелетных мышц, беременность, кормление грудью, ранний детский возраст.

Меглумина антимоноат^Р. Органическое соединение пятивалентной сурьмы. МНН - меглумина антимоноат^Р. В РФ - глюкантим^Р. Спектр активности - *Leishmania*.

Показания: лейшманиоз (висцеральный, кожно-слизистый, кожный). **Противопоказания:** гиперчувствительность к препаратам сурьмы, туберкулез легких, тяжелые нарушения функций печени, почек, сердечно-сосудистой системы.

Противогельминтные препараты

Большинство современных противогельминтных препаратов эффективно против гельминтов разных классов. В настоящее время их систематизируют по структурным особенностям: производные бензимидазола (албендазол, мебендазол, триклабендазол^Р), имидазолтиазола (левамизол) и препараты других химических групп - пиримидины (пирантел), пиперазины (диэтилкарбамазин), салицилани-лиды (никлозамид), пиазинизохинолины (празиквантел), макролиды (ивермек-тин). При выборе средства для специфической терапии учитывают особенности спектра антигельминтной активности препаратов, что особенно важно при полиинвазиях.

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

Для бензимидазолов характерна сравнительно высокая терапевтическая эффективность, широкий спектр антигельминтного действия и низкая токсичность. Обладают ларвицидным действием.

Албендазол. МНН - албендазол. В РФ - Немозол*. Обладает широким спектром противонематодной активности. Действует также на некоторые цестоды.

Показания: аскаридоз, анкилостомидоз, стронгилоидоз, трихинеллез, трихоцефалез, токсокароз, энтеробиоз, эхинококкоз, нейроцистицеркоз, полиинвазии, лямблиоз.

Противопоказания: гиперчувствительность к албендазолу, беременность, кормление грудью, возраст до 2 лет, ретинопатия.

Мебендазол. МНН - мебендазол. В РФ - Вермокс*.

Показания: аскаридоз, анкилостомидозы, энтеробиоз, трихоцефалез, трихинеллез, эхинококкозы, полиинвазии.

Противопоказания: гиперчувствительность к мебендазолу, беременность, кормление грудью, возраст до 2 лет, язвенный колит, болезнь Крона.

Триклабендазол*. МНН - триклабендазол*. Торговое наименование - фази-некс*. Спектр действия: половозрелые и неполовозрелые паразиты рода *Fasciola*.

Показания: фасциолез, парагонимоз, дикроцелиоз.

Противопоказания: гиперчувствительность к триклабендазолу*, беременность, кормление грудью, возраст до 4 лет.

Карбендацим*. МНН - карбендацим*. Активен в отношении кишечных нематод.

Показания: анкилостомидозы, аскаридоз, трихоцефалез, энтеробиоз. **Противопоказания:** гиперчувствительность, беременность.

Левамизол. МНН - левамизол. В РФ - Декарис*. **Показания:** аскаридоз, энтеробиоз.

Противопоказания: гиперчувствительность к левамизолу, беременность, кормление грудью, нарушения кроветворения.

Пирантел. Производное пиримидина. МНН - пирантел. **Показания:** аскаридоз, энтеробиоз, анкилостомидозы.

Противопоказания: гиперчувствительность к пирантелу, беременность, кормление грудью.

Диэтилкарбамазин. Производное пиперазина. МНН - диэтилкарбамазин. В РФ - дитразина цитрат*. Действует на личиночные стадии филярий (микро-филярии) и взрослые формы *Brugia malaya*, *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa*, *Onchocerca volvulus* и др.

Показания: филяриозы (бругиоз, вухерериоз, лоаоз, онхоцеркоз).

Противопоказания: гиперчувствительность к диэтилкарбамазину, беременность, кормление грудью, возраст до 6 лет, сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации.

Никлозамид. Производное салициланилида. МНН - никлозамид. В РФ - фенасал*.

Показания: тениаринхоз, дифиллоботриоз, гименолепидоз.

Противопоказания: гиперчувствительность к никлозамиду, беременность, язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки, анемия.

Никлозамид нельзя применять при тениозе, так как существует риск развития в последующем цистицеркоза.

Празиквантел. Производное пирозинизохинолина. МНН - празиквантел. В РФ - Бильтрицид*.

Показания: трематодозы (описторхоз, клонорхоз, парагонимоз, метагонимоз, фасциолез, шистосомозы). Из трематод к празиквантелу устойчива *Fasciola hepatica*; кишечные цестодозы (гименолепидоз, дифиллоботриоз, тениаринхоз, тениоз, нейроцистицеркоз).

Противопоказания: гиперчувствительность к празиквантелу, I триместр беременности, кормление грудью, цистицеркоз глаз, возраст до 4 лет, поражения печени, не связанные с гельминтозами.

Ивермектин. Полусинтетический макроциклический лактон. МНН - ивер-мектин. В РФ не зарегистрирован.

Показания: онхоцеркоз, лимфатические филяриозы (бругиоз, вухерериоз), стронгилоидоз.

Противопоказания: гиперчувствительность к ивермектину, возраст до 5 лет.

Противопедикулезные препараты

ПЕРМЕТРИН

Показания: головной и лобковый педикулез.

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, возраст до одного года.

Лекарственные препараты на основе перметрина

Медифокс* (Россия) - концентрат эмульсии, содержащий 5% перметрина.

Выпускают 5% концентрат эмульсии: ампулы по 2 мл; флаконы от 10 до 250 мл.

Ниттифор**. Раствор для наружного применения: 60 мл (300 мг перметрина) во флаконе по 1 шт. в упаковке.

Малатион + перметрин + пиперонил бутоксид (Пара плюс*) (Франция). Синтетический комбинированный препарат.

Форма выпуска: аэрозоль во флаконах по 116 г.

Малатион. МНН - малатион. Торговое наименование - педилин*.

Показания: педикулез, чесотка.

Противопоказания: гиперчувствительность.

Форма выпуска: эмульсия и шампунь во флаконах.

Спрей пакс*. Препарат для лечения лобкового педикулеза.

Форма выпуска: аэрозоль для наружного применения во флаконах по 12 г. В 100 г препарата содержится 1,333 г экстракта пиретрума и 2,667 г пиперонила бутоксида.

Фенотрин. Синоним: итаке*.

Показания к применению: педикулез волосистой части головы у взрослых и детей.

Форма выпуска: пенящийся лосьон для наружного применения во флаконах по 100 мл (фенотрин - 0,3 г, анионные и неионные поверхностно-активные вещества). Аэрозоль для наружного применения во флаконах по 100 г (фенотрин - 0,483 г, неопинамин - 0,965 г, пиперонил бутоксид - 1,93 г).

Препараты для лечения чесотки

Бензилбензоат (Бензилбензоат*).

Показания: чесотка, педикулез.

Противопоказания: острые воспалительные заболевания кожи. **Лекарственные**

формы: мазь 10% и 20% в банках и тубах по 25, 30, 50 г. Пиперонил бутоксид +

эсбиол (Спрегаль*) - препарат для лечения

чесотки. **Противопоказание:** индивидуальная непереносимость одного из компонентов препарата.

Лекарственная форма: аэрозоль в баллоне по 152 г. Кротамитон - средство для лечения чесотки. **Показания к применению:** лечение чесотки и кожного зуда. **Форма выпуска:** крем (1 г - 0,1 г кротамитона) в тубах по 60 г; лосьон (1 г - 0,1 г кротамитона) во флаконах по 60 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лекарственные препараты в России: справочник. - М.: Видаль Рус, 2016. - 1240 с.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: Фолиант, 2011. - 608 с.
3. Попов А.Ф., Токмалаев А.К. Малярия. - Владивосток: Медицина ДВ, 2014. - 120 с.
4. Рациональная антимикробная терапия: руководство для практикующих врачей / Под ред. С.В. Яковлева. - 2-е издание, перераб. и доп. - М.: Литтерра, 2015. - 968 с.
5. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Завойкин В.Д. Тропические болезни: руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
6. Токмалаев А.К., Коже вникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XV - М.: Эхо, 2014. - 980 с.
8. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition. - 2009. - 1830 p.

9. Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis. - WHO, 2006. - 72 p.

10. World Malaria Report: 2014. WHO, Geneva. - 2014. -227 p.

11. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd edition. - World Health Organization, Geneva, 2010. - 141 p.

9.6. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Под лекарственным взаимодействием понимают усиление (синергизм) или ослабление (антагонизм) терапевтического эффекта при одновременном или последовательном введении двух или нескольких лекарственных препаратов (табл. 9.11).

Таблица 9.11. Взаимодействия антимикробных препаратов с лекарственными средствами других фармакологических групп

ЛС или группа ЛС, вступающих во взаимодействие	Результаты взаимодействия
Пенициллины	
Антикоагулянты прямого и непрямого действия, тромболитические средства, НПВС, салицилаты	Повышение риска кровотечения (особенно с высокими дозами карбенициллина, уреидопенициллинов)
Ингибиторы АПФ, калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие препараты	Гиперкалиемия (при введении бензилпенициллина калиевой соли*)
Аминогликозиды	Взаимная инаktivация при смешивании
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции (особенно с амоксициллином, ампициллином, феноксиметилпе-нициллином)
Антигиперлипидемические средства (холестира-мин*, колестипол)	Уменьшение всасывания пенициллинов
Метотрексат	Усиление токсичного действия метотрексата
Сульфаниламиды, хлорамфеникол	Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов
Неомицин	Уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина
ЦС	
Спиртсодержащие препараты, алкоголь	Развитие дисульфирамоподобной реакции (цефопе-разон)
Антикоагулянты прямого и непрямого действия, тромболитические средства, НПВС, салицилаты	Повышение риска кровотечения (цефоперазон)
Аминогликозиды, гликопептиды, петлевые диуретики и другие препараты, оказывающие нефротоксич-ное действие	Повышение риска нефротоксического действия
Аминогликозиды	
Аминогликозиды, при одновременном или последовательном применении двух препаратов и более	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности, нервно-мышечной блокады
Гликопептиды	Повышение риска ототоксичности и нефротоксичности
Капреомицин	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности, нервно-мышечной блокады
Полимиксин В	Повышение риска нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
Петлевые диуретики, цисплатин	Повышение риска ототоксичности
Средства для наркоза, наркотические анальгетики, недеполяризующие миорелаксанты	Усиление нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения и остановки дыхания
Антимиастенические средства	Ослабление действия антимиастенических средств
Хинолоны/фторхинолоны	
Антикоагулянты непрямого действия	Усиление антикоагулянтного эффекта (особенно с налидиксовой кислотой)
Алюминий-, кальций- и магнийсодержащие антаци-ды, магнийсодержащие слабительные, препараты цинка, висмута и железа	Ослабление эффекта фторхинолонов при приеме внутрь
Ксантины (теофиллин, аминофиллин, кофеин)	Повышение риска токсичности ксантинов (особенно с ципрофлоксацином)
Диданозин	Уменьшение всасывания фторхинолонов
ЛС или группа ЛС, вступающих во взаимодействие	
Циклоспорин	Повышение концентрации циклоспорина в сыворотке крови
Пероральные противодиабетические средства, инсулин	Гипогликемия или гипергликемия
НПВС	Повышение риска возбуждения ЦНС и развития судорог
Фенитоин	Уменьшение концентрации фенитоина в сыворотке крови
Макролиды	
Бензодиазепины (мидазолам, триазолам), сердечные гликозиды (дигоксин), антиаритмические средства (дизопирамид)	Усиление действия данных препаратов
Алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин)	Ишемия конечностей, эрготизм с периферическим некрозом (особенно с эритромицином и кларитроми-цином)
Противосудорожные средства (карбамазепин, фени-тоин, вальпроевая кислота), ксантины (аминофиллин, кофеин, теофиллин)	Увеличение концентрации данных препаратов в сыворотке крови и повышение риска их токсичности
Блокаторы H ₁ -рецепторов (астемизол, терфенадин), сердечные гликозиды (дигоксин), цизаприд	Повышение риска кардиотоксического действия (увеличение интервала Q-T, аритмия)
Циклоспорин	Увеличение концентрации данного препарата в сыворотке крови и повышение риска его нефротоксичности

Рифампицин, рифабутин	Уменьшение концентрации кларитромицина в сыворотке крови
Зидовудин	Уменьшение концентрации зидовудина в сыворотке крови (особенно с кларитромицином)
Тетрациклины	
Антациды, магнийсодержащие слабительные, препараты кальция и железа, антигиперлипидемические средства (холестирамин [®] , коlestипол)	Ослабление всасывания тетрациклинов при приеме внутрь
Барбитураты, противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин)	Снижение концентрации доксицилина в сыворотке крови
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции
Антикоагулянты непрямого действия	Повышение риска кровотечения
Сердечные гликозиды (дигоксин)	Усиление действия дигоксина при приеме тетрациклина внутрь
Ретинол [Ретинола ацетат (витамин А)*]	Повышение внутричерепного давления
Метоксифлуран	Повышение риска нефротоксичности
Линкосамиды	
Средства для наркоза, наркотические анальгетики, недеполяризующие миорелаксанты	Усиление нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения и остановки дыхания
Адсорбирующие противодиарейные средства	Уменьшение всасывания линкосамидов
Антимиастенические средства	Ослабление эффекта действия антимиастенических средств
Макролиды, хлорамфеникол	Ослабление действия линкосамидов

Продолжение табл. 9.11

ЛС или группа ЛС, вступающих во взаимодействие	Результаты взаимодействия
Гликопептиды	
Аминогликозиды, капреомицин, полимиксины, амфотерицин В, противоопухолевые средства (кармустин, цисплатин, стрептозоцин), петлевые диуретики, салицилаты, циклоспорин	Повышение риска ототоксичности и нефротоксичности
Средства для наркоза, недеполяризующие миорелаксанты	Усиление гипотензии и нервно-мышечной блокады
Блокаторы H ₁ -рецепторов, фенотиазины, тиоксантены	Маскируется ототоксическое действие ванкомицина (шум в ушах, головокружение)
Дексаметазон	Уменьшение проникновения ванкомицина в СМЖ
Полимиксины	
Гликопептиды	Повышение риска ототоксичности и нефротоксичности
Капреомицин	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
Аминогликозиды	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
Петлевые диуретики, цисплатин	Повышение риска ототоксичности
Недеполяризующие миорелаксанты	Усиление эффекта миорелаксантов
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол [сульфаметоксазол триметоприм] (Ко-тримоксазол*)	
Антикоагулянты непрямого действия, пероральные противодиабетические средства, метотрексат	Усиление эффектов и токсического действия этих препаратов
Средства, вызывающие угнетение функции костного мозга	Усиление лейкопенического и тромбоцитопенического эффектов
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции
Фенилбутазон	Увеличение концентрации сульфаниламидов в сыворотке крови
Циклоспорин	Уменьшение концентрации данного препарата в сыворотке крови, повышение риска нефротоксического действия
Пенициллины	Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов
Прокаинамид, фенитоин	Усиление действия данных препаратов
Рифампицин, рифабутин	Усиление выведения триметоприма
Хлорамфеникол	
Средства, вызывающие угнетение функции костного мозга	Усиление угнетения функции костного мозга
Пероральные противодиабетические средства (особенно толбутамид и хлорпропамид)	Усиление гипогликемического эффекта
Эритромицин, линкосамиды	Ослабление эффекта данных препаратов
Пенициллины	Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов (кроме ампициллина)
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции
Противосудорожные средства (фенитоин)	Увеличение концентрации фенитоина в сыворотке крови и повышение риска его токсичности
Барбитураты (фенобарбитал), рифампицин, рифабутин	Уменьшение концентрации хлорамфеникола в сыворотке крови и снижение его эффективности
Цианокобаламин	Снижение эффективности препарата
ЛС или группа ЛС, вступающих во взаимодействие	Результаты взаимодействия
Фосфомицин	
Метоклопрамид и другие прокинетики	Усиление моторики ЖКТ, уменьшение концентрации фосфомицина в сыворотке крови и выведения его с мочой
Фузидовая кислота (Фузидиевая кислота*)	
Гидрокортизон	Снижение эффективности фузидовой кислоты (Фузидиевой кислоты*)
Пенициллины, ЦС	Ослабление бактерицидного действия этих групп антибиотиков
Нитроимидазолы	
Антикоагулянты непрямого действия	Усиление эффектов этих препаратов

Противосудорожные средства (фенитоин)	Увеличение концентрации фенитоина в сыворотке крови
Барбитураты (фенобарбитал)	Снижение эффективности метронидазола
Спиртсодержащие препараты, алкоголь	Развитие дисульфирамоподобной реакции
Блокаторы H ₂ -рецепторов (циметидин)	Повышение концентрации метронидазола в крови
Нитрофураны	
Антациды	Ослабление всасывания нитрофуранов при приеме внутрь
Противосудорожные средства (фенитоин)	Снижение концентрации фенитоина в сыворотке крови
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции
Трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, симпатомиметики (эфедрин, фенилэфрин)	Резкое повышение АД (с фуразолидоном)
Спиртсодержащие препараты, алкоголь	Развитие дисульфирамоподобной реакции (с фуразолидоном)
Налидиксовая кислота	Ослабление эффекта налидиксовой кислоты
Противотуберкулезные средства	
Производные гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК)	
Стрептомицин	Замедление выведения с мочой
Рифампицин, рифабутин, этионамид	Повышение риска гепатотоксичности
Пиразинамид	Усиление противотуберкулезного действия, повышение риска гепатотоксичности
Этамбутол	Замедление развития устойчивости микобактерий туберкулеза
Циклосерин	Повышение риска нейротоксичности
Аминосалициловая кислота (ПАСК)	Повышение концентрации изониазида в крови
Пиридоксин	Ослабление действия пиридоксина
Антациды	Уменьшение всасывания производных ГИНК
Дисульфирам, спиртсодержащие препараты и алкоголь	Повышение риска токсичного действия на ЦНС
Кетоконазол	Снижение концентрации кетоконазола в сыворотке крови
Рифамицины	
Изониазид, этионамид	Повышение риска гепатотоксичности
Пиразинамид	Усиление противотуберкулезного действия, повышение риска гепатотоксичности
ЛС или группа ЛС, вступающих во взаимодействие	Результаты взаимодействия
Аминосалициловая кислота (ПАСК)	Нарушение всасывания рифампицина
Аминофиллин, теofilлин	Усиление метаболизма и клиренса этих препаратов
Средства для наркоза (производные углеводов)	Повышение риска токсичного эффекта этих препаратов
Антикоагулянты непрямого действия, перо-ральные противодиабетические средства, β-адреноблокаторы, антиаритмические средства, кортикостероиды, циклоспорин, дигоксин, дигиток-син*, эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы, хлорамфеникол	Снижение эффектов этих препаратов
Антациды	Уменьшение всасывания рифамицинов
ИП ВИЧ (индинавир, нелфинавир, саквинавир)	Снижение эффектов этих препаратов, повышение риска токсичности рифамицинов
Флуконазол, кларитромицин	Повышение концентрации рифабутина в крови

Аминогликозиды, фторхинолоны (см. выше)

Этамбутол

Изониазид, фтивазид, метазид	Замедление развития устойчивости микобактерий туберкулеза
Этионамид	Антагонизм
ЛС, оказывающие нейротоксическое действие	Повышение риска нейротоксичности (периферический и нейробульбарный невриты)
Этионамид, протионамид	
Изониазид	Повышение риска гепатотоксичности и нейротоксичности
Рифампицин	Повышение риска гепатотоксичности
Этамбутол	Антагонизм (с этионамидом)
Циклосерин, спиртсодержащие препараты, алкоголь, ЛС с нейротоксическим действием	Повышение риска нейротоксичности
Пиразинамид	
Офлоксацин, ломефлоксацин	Усиление противотуберкулезного действия
Изониазид, рифампицин	Усиление противотуберкулезного действия, повышение риска гепатотоксичности
Циклоспорин	Ослабление действия циклоспорина
Противоподагрические средства	Ослабление действия данных препаратов
Циклосерин	
Изониазид, фтивазид, этионамид, протионамид, алкоголь, кофеин, дисульфирам, ЛС с нейротоксическим действием	Повышение риска нейротоксичности
Аминосалициловая кислота (ПАСК*)	
Изониазид	Повышение концентрации изониазида в крови
Рифампицин, эритромицин, линкомицин	Нарушение всасывания этих препаратов
Цианокобаламин (Витамин В ₁₂ *)	Нарушение усвоения витамина В ₁₂ (риск анемии)
Капреомицин	
Аминогликозиды и другие препараты, оказывающие ототоксическое и нефротоксическое действие	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности и нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения и остановки дыхания

Полимиксины	Повышение риска нефротоксичности и нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения и остановки дыхания

Синергидное действие используется при выборе комбинаций антибактериальных средств с целью усиления терапевтического эффекта. В частности, облегчение захвата аминогликозидов микроорганизмами в присутствии ингибиторов синтеза бактериальной стенки является основой для их совместного применения с β -лактамами антибиотиками и гликопептидами. С другой стороны, оно может являться причиной нежелательных реакций у пациентов, получающих сопутствующую фармакотерапию (например, повышение риска нефротоксичности и ототоксичности при одновременном применении аминогликозидов или гликопептидов с петлевыми диуретиками; повышение риска геморрагических осложнений при применении β -лактамов антибиотиков с непрямыми антикоагулянтами). Вследствие лекарственного взаимодействия возможно снижение биодоступности пероральных антибиотиков (например, тетрациклинов и фторхинолонов под влиянием антацидов). Большое число лекарственных взаимодействий макролидов (прежде всего эритромицина и кларитромицина) и рифампицина обусловлено их способностью влиять на цитохром Р-450 в печени и изменять метаболизм других ЛС.

Нежелательные последствия лекарственных взаимодействий развиваются в 3-5% случаев при одновременном приеме 2-5 препаратов. Их риск значительно повышается при увеличении числа препаратов более 5, у больных старше 65 лет и у пациентов с почечной недостаточностью. Поэтому одним из наиболее действенных методов уменьшения вероятности лекарственных взаимодействий является предупреждение полипрагмазии.

Данные о лекарственном взаимодействии антимикробных препаратов с препаратами, оказывающими прямое противовирусное действие на HCV, можно получить на сайте <http://www.hep-druginteractions.org>.

Применение антибактериальных препаратов при беременности и грудном вскармливании

Рациональное и эффективное применение антибиотиков во время беременности предполагает выполнение следующих условий.

- Необходимо использовать ЛС только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма (критерии ББА).
- При назначении препаратов следует учитывать срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то необходимо особенно тщательно подходить к назначению антибиотиков до 5 мес беременности.
- В процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода.

Если нет объективной информации, подтверждающей безопасность применения ЛС, включая антибиотики, при беременности или грудном вскармливании, назначать их данным категориям пациентов не следует.

Во всем мире широко пользуются следующими категориями риска применения лекарств при беременности, разработанными FDA.

A - в результате адекватных строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместре беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах).

B - изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено.

С - изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

D - имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

X - испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике; риск, связанный с применением ЛС у беременных, превышает потенциальную пользу.

9.7. БИОДОСТУПНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Биодоступность возбудителя - это возможность достижения в очаге размножения возбудителя терапевтических (микробицидных, микробистатических) концентраций антимикробного препарата при введении его в организм в дозах, регламентированных фармакопеей. Биодоступность возбудителя зависит от многих факторов: во-первых, от чувствительности возбудителя к терапевтическим дозам препаратов, так как широкое распространение получила резистентность к антибактериальным, антипротозойным и противовирусным препаратам; во-вторых, даже при наличии чувствительности возбудителя большое значение имеют особенности фармакокинетики препарата: пути распространения и выведения препарата должны совпадать с локализацией инфекционного процесса; в-третьих, при локализации в различных органах и тканях препарат должен в достаточных количествах проникать в очаг инфекции через гисто-гемоцитарные барьеры, воспалительные инфильтраты и т.д. Особенно мощными являются ГЭБ и ГЛБ. Эти барьеры непроницаемы для макролидов и аминогликозидов, поэтому последние могут применяться для лечения бактериальных нейроинфекций только в качестве вспомогательных средств или вводиться эндолюмбально (если они разрешены для эндолюмбального введения). Очень низкой способностью проникать через ГЭБ и ГЛБ обладают β -лактамы, но при повышении проницаемости ГЭБ и ГЛБ при воспалительном процессе в ЦНС при введении максимальных доз, преимущественно внутривенно, они создают терапевтические концентрации в субарахноидальном пространстве и широко используются для лечения бактериальных нейроинфекций. Наибольшей биодоступностью обладают возбудители, циркулирующие в крови (микробемия). В этих случаях антимикробные препараты желательно вводить внутривенно, с малыми интервалами между введениями, чтобы обеспечить постоянное поддержание в крови эффективной концентрации препарата. При наличии тканевых очагов, ограниченных зоной воспаления, особенно гнойного, биодоступность возбудителя резко снижается, поэтому разовые дозы должны быть максимально повышены для создания пиковых концентраций препарата в крови и пассажа его в это время в очаг инфекции. Пассаж антимикробных препаратов резко снижается при уменьшении кровоснабжения пораженного органа вследствие артериальной гипотензии, кровопотери, при отеке и набухании головного мозга (ОНГМ). В этих случаях препараты следует вводить в регионарные артерии, в частности при нейроинфекциях - в *a. carotis*. Попытки введения интратекально (эндолюмбально) неэффективны, так как при ОНГМ с дислокацией ствола введенный препарат остается в спинальном отделе субарахноидального пространства, а в церебральный отдел не проникает. В то же время высокие концентрации препарата в спинальном отделе часто сопровождаются тяжелыми побочными реакциями. Если размножение возбудителя происходит в гнойном экссудате, некротизированных тканях, гематомах, то в связи с отсутствием

кровотока в этих субстратах не создается терапевтической концентрации антимикробных препаратов, в частности при анаэробной раневой инфекции (газовой гангрене) антибиотикотерапия неэффективна, так как возбудитель размножается в некротических очагах. Важную роль в развитии бионедоступности возбудителей бактериальных гнойных инфекций играет их способность образовывать биопленку, которая защищает колонии микробов от проникновения антибиотиков. В связи с этим в последние 20 лет при тяжелых бактериальных инфекциях рекомендуют сочетать антибиотикотерапию с системной энзимотерапией (вобэнзим и другие, обладающие системным действием, способствующим повышению концентрации антибиотика в очаге инфекции на 8-25%) и разрушать ферментативным путем защитную биопленку колоний бактерий.

При проведении системной антимикробной терапии также следует применять препараты, улучшающие кровоток, стабилизирующие АД, обеспечивать постоянное поддержание нормоволемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стернин Ю.И. Избранные вопросы системной энзимотерапии. - СПб.: ИнформМед, 2011. - 115 с.
2. Тец В.В., Артеменко Н.К., Заславская Н.В. и др. Исследование влияния экзогенных протеолитических ферментов на бактерии // Врачебное сословие. - 2006. - № 5-6. - С. 46-49.

9.8. МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Микроорганизмы используют различные механизмы защиты от антимикробных ЛС, причем некоторые бактерии обладают несколькими механизмами защиты. Появлению и распространению резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам способствуют многие факторы. Например, появление в генах микробов случайных мутаций, которые могут изменять спектр активности бактериальных ферментов, расщепляющих антибиотики. Возможен также обмен генетическим материалом между клетками, то есть перенос генов от устойчивых к менее устойчивым или чувствительным микроорганизмам. Кроме того, происходит селекция новых резистентных штаммов под действием избирательного давления антибиотиков, связанного с бесконтрольностью их применения в разных сферах. Резистентность микробов к антибактериальным препаратам (АБП) может быть либо природной, либо приобретенной. Природная устойчивость является характерной чертой данного вида бактерий и связана с генетическими особенностями вида. У микроорганизмов отсутствует мишень для действия антибиотика или мишень недоступна из-за первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. Приобретенная резистентность - это свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Как правило, вторичная резистентность бактерий возникает в процессе лечения антибактериальными препаратами, и происходит это либо за счет возникновения мутаций хромосомной ДНК, модифицирующих имеющиеся белки бактерий, либо за счет трансформации, благодаря которой образуются мозаичные гены, либо путем горизонтального переноса генов устойчивости между отдельными бактериальными клетками. Развитию устойчивости способствует широкое применение антибиотиков в животноводстве, птицеводстве, рыбоводстве.

Известно несколько механизмов формирования устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам: инактивация антибиотика; модификация мишени действия;

активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс);

нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки;

формирование метаболического «шунта». Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к β -лактамам является их *ферментативная инактивация* в результате гидролиза β -лактамного кольца ферментами β -лактамазами, среди которых выделяют плазмидные и хромосомные β -лактамазы, подразделяемые, в свою очередь, на классы (А, В, С и Д). Примером инактивации антибиотиков является инактивация β -лактамов ферментами β -лактамазами, которые посредством гидролиза разрушают β -лактамное кольцо этих препаратов (известны стафилококковые β -лактамазы, β -лактамазы широкого спектра грамотрицательных бактерий, некоторые из которых способны разрушать ЦС III-IV поколений).

Инактивация антибиотиков может осуществляться не только посредством гидролиза, но и за счет выработки грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами ферментов, модифицирующих молекулы антимикробных препаратов. Такой вид резистентности характерен для аминогликозидов.

Уменьшение проницаемости внешних структур микробной клетки приводит к снижению концентрации антибиотика в клетке и его доступа к мишени. Например, возникающие мутации у таких микроорганизмов, как *E. coli* и *P. aeruginosa*, могут приводить к изменению структуры ЛПС внешней мембраны бактерий, делая ее недостаточно проницаемой для проникновения аминогликозидов внутрь этих микроорганизмов. Это может обусловить значительное повышение их устойчивости к действию антибиотиков.

Модификация мишени действия. Структура любого компонента микробной клетки подвержена изменчивости в результате мутаций в кодирующих его генах. Часть таких мутаций не оказывает влияния на ее функции, другие приводят к утрате функциональной активности (летальные), но некоторые проявляются в снижении (или утрате) способности к связыванию с антимикробными препаратами при сохранении функциональной активности. Модификация мишени действия - изменения структуры молекулы-мишени, с которой связывается антибиотик. Этот процесс является ведущим механизмом устойчивости к хинолонам/ фторхинолонам. Мишенями для воздействия этих препаратов в микробной клетке являются бактериальные ферменты ДНК-гираза и топоизомераза IV, участвующие в процессе репликации бактерий. На фоне действия фторхинолонов в результате селекции в генах микроорганизма возникают мутации, вызывающие изменение структуры их топоизомеразы и ДНК-гиразы, приводящие к снижению сродства хинолонов к этим ферментам; таким образом формируются устойчивые штаммы микроорганизмов. Основной мишенью действия макролидов, кетолидов и лин-козамидов является 50S субъединица бактериальной рибосомы. У большинства бактерий модификация мишени осуществляется за счет мутаций, приводящих к метилированию их определенных субъединиц, что ведет к развитию устойчивости к указанным антибиотикам. Резистентность к гликопептидам обусловлена также модификацией мишени действия (эти препараты блокируют завершающую стадию синтеза пептидогликана).

Активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс) способны осуществлять различные транспортные системы бактерий. Специализированные белки образуют так называемые трансмембранные помпы, способные транспортировать различные токсичные вещества, ксенобиотики, в том числе и антибиотики большинства известных на данный момент классов, за исключением глико-пептидов, из внутриклеточного пространства во внешнюю среду. Например, этот вид резистентности к макролидам и линкозамидам демонстрируют *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и многие другие грамположительные бактерии.

Резистентность к тетрациклинам среди грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов также осуществляется с использованием механизма активного выведения.

Формирование метаболического шунта. Примером этого механизма резистентности может являться устойчивость к триметоприму в результате приобретения генов дигидрофолатредуктазы, нечувствительной (или малочувствительной) к ингибции. Еще одним примером такого механизма может служить устойчивость к ванкомицину у энтерококков. Ванкомицин, в отличие от других антибиотиков, связывается не с ферментом, а с его субстратом. Механизм действия ванкомицина заключается в необратимом связывании с дипептидом, входящим в состав предшественника пептидогликана - основного компонента клеточной стенки микроорганизмов. В результате такого связывания нарушается последняя стадия синтеза пептидогликана. У устойчивых штаммов энтерококков обнаруживается модифицированный предшественник, синтезированный в результате генетических мутаций, индуцированных только после воздействия на клетку ванкомицина.

Ситуация с распространением в стране инфекций, устойчивых к большинству известных антибиотиков, создает не меньшую угрозу национальной безопасности.

9.9. ИММУНОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Иммуноterapia - метод лечения инфекционных болезней, основанный на оптимизации иммунного ответа на возбудителя инфекции.

Классификация, принципы разработки и применения средств иммунотерапии инфекционных болезней

Методы регуляции иммунных реакций можно разделить на специфические и неспецифические. Специфические методы направлены на регуляцию иммунного ответа в отношении определенного антигена и группы антигенов, а также на нейтрализацию отдельных экзогенных и эндогенных веществ, участвующих в патогенезе заболеваний. К этим методам относятся вакциноterapia, лечение специфическими иммуноглобулинами и сыворотками, специфическая адаптивная клеточная иммуноterapia. Неспецифические методы иммунотерапии связаны с применением иммуномодуляторов.

Иммуномодуляторы - лекарственные препараты, в терапевтических дозах восстанавливающие функции иммунной системы. Эффективность иммуномодуляторов определяется исходным состоянием иммунной системы пациента: они нормализуют как повышенные, так и пониженные иммунные показатели.

Главной областью применения иммуномодулирующих препаратов являются вторичные иммунодефициты, которые проявляются частыми рецидивирующими, трудно поддающимися лечению инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Классификация иммуномодуляторов по происхождению

1. Эндогенные вещества и их синтетические аналоги. 1.1. Цитокины. 1.1.1. Интерлейкины (ИЛ). А. Комплексные препараты природных ИЛ:

- Аффинолейкин*;
- Суперлимф* суппозитории (зарегистрирован, но не выпускается). Б. Рекомбинантные ИЛ и цитокины.
- Интерлейкин-1 бета:
интерлейкин-1 бета (Беталейкин*).
- Интерлейкин-2:
интерлейкин-2 (Ронколейкин*); ^ алдеслейкин (Пролейкин*).
- Фактор некроза опухоли (ФНО):

^ фактор некроза опухолей - тимозин альфа 1 рекомбинантный (Рефнот*).

1.1.2. ИФН.

А. Природные ИФН:

интерферон альфа (Альфаферон*);

интерферон альфа (Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий*); интерферон альфа (Интерферон человеческий лейкоцитарный*) (лиофи-лизат);

интерферон альфа (Инферон*) (зарегистрирован, но не выпускается); интерферон альфа (Локферон*) (зарегистрирован, но не выпускается). Б. Рекомбинантные ИФН:

• ИФН-α.

-v? Интерферон альфа-2а:

- интерферон альфа-2а (Роферон-А*);

- пэгинтерферон альфа^ (40 кДа) (Пегасис*). -v? Интерферон альфа-2^

Θ Для инъекций:

- цепэгинтерферон альфа-2ь (Альгерон*);

- интерферон альфа-2ь (Альтевир*);

- интерферон альфа-2ь (Альфарона*);

- интерферон альфа-2 (Интераль-П*);

- интерферон альфа-2ь (Интерфераль*) (зарегистрирован, но не выпускается);

- интерферон альфа-2ь (Инtron-A*);

- интерферон альфа-2ь (Лайфферон*);

- пэгинтерферон альфа-2ь (ПегИнtron*);

- интерферон альфа-2ь (Реальдирон*);

- интерферон альфа-2ь (Реаферон-ЕС*). Θ Суппозитории:

- интерферон альфа-2ь (Виферон*);

- интерферон альфа-2ь человеческий рекомбинантный + метронидазол + флуконазол (Вагиферон*);

- бензокаин + интерферон альфа-2ь + таурин (Генферон*);

- интерферон альфа-2ь + таурин (Генферон лайт*);

- интерферон альфа-2ь (Гиаферон*);

- Кипферон*.

Θ Для приема внутрь:

- интерферон альфа-2 (Реаферон-ЕС-Липинт*);

- интерферон альфа-2ь (Реаферон-ЛИПИНТ*) капсулы. Θ Для наружного и местного применения:

- интерферон альфа-2ь человеческий рекомбинантный (Гриппферон*) капли и спрей назальные;

- интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный + лоратадин (Гриппферон* с лоратадином) мазь назальная;
- интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный + дифенгидрамин (Офталмоферон*) капли;
- интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный + ацикловир + лидокаин (Герпферон*) мазь;
- интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный + лоратадин (Аллергоферон*) гель;
- интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный + бетаметазон (Аллергоферон бета*) капли
- интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный + тербинафин + метронидазол (Микоферон*) гель
- интерферон альфа-2b (Альфарона*) капли;
- интерферон альфа-2b (Виферон*) гель и мазь;
- интерферон альфа-2b + таурин (Генферон лайт*) назальный спрей;
- интерферон альфа-2b (Интерфераль*) назальный аэрозоль (зарегистрирован, но не выпускается);
- интерферон альфа-2 (Инфагель*) гель.

• ИФН-β.

-v? Интерферон бета-1a:

- интерферон бета-1a (Авонекс*);
- интерферон бета-1a (Генфаксон*);
- интерферон бета-1a (Ребиф*);
- интерферон бета-1a (СинноВекс*). -v? Интерферон бета-1b:
- интерферон бета-1b (Бетаферон*);
- интерферон бета-1b (Инфибета*);
- интерферон бета-1b (Ронбетал*). Интерферон гамма:
- интерферон гамма человеческий рекомбинантный (Ингарон*) для инъекций и для интраназального введения.

1.2. Иммунорегуляторные пептиды.

1.2.1. Тимические пептиды: тимуса экстракт (Тактивин*); тимуса экстракт (Тималин*).

1.2.2. Пептиды различного происхождения:

- альфа-фетопротейн (Альфа-фетопротейн*);
- Лаеннек*;
- Лапрот*.

1.3. Иммуноглобулины.

1.3.1. Иммуноглобулины человека. А. Иммуноглобулины для внутримышечного введения.

• Неспецифические:

иммуноглобулин человека нормальный.

• Специфические:

- иммуноглобулин человека против гепатита В (Антигеп*);
- иммуноглобулин антирабический (Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови человека*);
- иммуноглобулин человека противостолбнячный (Иммуноглобулин противостолбнячный из сыворотки крови человека*) (зарегистрирован, но не поставляется);
- иммуноглобулин человека противостафилококковый (Иммуноглобулин человека антистафилококковый*);
- иммуноглобулин против клещевого энцефалита (Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита*);
- иммуноглобулин человека противоаллергический (Иммуноглобулин человека противоаллергический*);
- иммуноглобулин человека противостолбнячный*;
- иммуноглобулин антирабический (Ребинолин*). Антирезусные иммуноглобулины:
- иммуноглобулин человека антирезус Rho(D) (ГиперРОУ С/Д*);
- иммуноглобулин человека антирезус Rho(D) [Иммуноглобулин человека антирезус RhO (D)*];
- иммуноглобулин человека антирезус Rho(D) (Иммуноро Кедрион*);
- иммуноглобулин человека антирезус Rho(D) (КамРОУ*);
- иммуноглобулин человека антирезус Rho(D) (Партобулин СДФ*);
- иммуноглобулин человека антирезус Rho(D) (Резонатив*). Б. Иммуноглобулины для внутривенного введения.

• Неспецифические:

- иммуноглобулин человека нормальный [Габриглобин (иммуноглобулин человека нормальный)*];
- иммуноглобулин человека нормальный (Габриглобин-IgG*);
- иммуноглобулин человека нормальный (Гамунекс*);
- иммуноглобулин человека нормальный (И.Г. Вена Н.И.В.*);
- иммуноглобулин человека нормальный (Имбиоглобулин*);
- иммуноглобулин человека нормальный (Иммуновенин*);
- иммуноглобулин человека нормальный (раствор);
- иммуноглобулин человека нормальный (Интраглобин*) (зарегистрирован, но не поставляется);
- иммуноглобулин человека нормальный (Интралект*);
- иммуноглобулин человека нормальный (Октагам*), раствор 10% и раствор 5%;
- иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgM + IgA] (Пента-глобин*);

- иммуноглобулин человека нормальный (Флебогамма*) (зарегистрирован, но не поставляется).

• *Специфические:*

- гепатект^Р;

- иммуноглобулин человека против гепатита В (Неогепатект*);

- иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (НеоЦитотект*);

- иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (Цитотект*) (зарегистрирован, но не поставляется).

В. Иммуноглобулины для перорального применения:

- иммуноглобулиновый комплексный препарат (КИП)* (пр-во «Иммуно-Гем»);

- иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgA + IgM] (иммуноглобулиновый комплексный препарат*) (пр-во «ЗИП»);

- иммуноглобулиновый комплексный препарат для энтерального применения сухой (КИП)* (пр-во «Микроген»).

1.3.2. Гетерологичные (лошадиные) иммуноглобулины:

- иммуноглобулин антирабический (Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий*);

- иммуноглобулин противосибиреязвенный (Иммуноглобулин противосибиреязвенный лошадиный*).

1.3.3. Гетерологичные (лошадиные) сыворотки:

- антитоксин дифтерийный (Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная*);

- антитоксин яда гадюки обыкновенной (Сыворотка против яда гадюки обыкновенной лошадиная очищенная концентрированная жидкая*); - сыворотка противоботулиническая типа А, В или Е;

- антитоксин гангренозный (Сыворотка противогангренозная поливалентная лошадиная очищенная концентрированная*);

- антитоксин столбнячный [Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная (Сыворотка противостолбнячная)*].

2. Экзогенные вещества и их синтетические аналоги. 2.1. Бактериального происхождения.

2.1.1. Фрагменты пептидогликана клеточной стенки

(мурамилпептиды): - глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид*).

2.1.2. Фракции РНК и пептидогликаны клеточной стенки: - Рибомунил*.

2.1.3. ЛПС бактерий: - Пирогенал* раствор и суппозитории.

2.1.4. Лизаты и антигенные экстракты бактерий: - Актинолизат*;

- анатоксин стафилококковый (Анатоксин стафилококковый очищенный адсорбированный жидкий*);

- анатоксин стафилококковый (Анатоксин стафилококковый очищенный жидкий*);

- ОМ-85^Р [лизаты бактерий (Бронхо-Мунал*), Бронхо-Ваксом]; - вакцина для лечения стафилококковых инфекций [Вакцина стафилококковая лечебная жидкая (антифагин стафилококковый)*]; - вакцина из антигенов условно-патогенных микроорганизмов поликомпонентная (Иммуновак-ВП-4*) (зарегистрирован, но не выпускается); - лизаты

микроорганизмов [*Candida albicans* + *Corynebacterium pseudo-diphtheriticum* + *Enterococcus faecalis* + *Enterococcus faecium* + *Fusobacterium nucleatum subsp* (Имудон*)];

лизатов бактерий смесь [*Streptococcus pneumoniae*, type I + *Streptococcus pneumoniae*, type II + *Streptococcus pneumoniae*, type III + *Streptococcus pneumoniae*, type V + *Streptococcus pneumoniae*, type (ИРС 19*)];

- экстракт из культуры термофильного штамма золотистого стафилококка (Рузам*);
лизат бактерий [*Escherichia coli*] (Уро-Ваксом*).

2.1.5. Живые и инактивированные бактерии:

- вакцина гонококковая инактивированная жидкая^Р;
- вакцина для иммунотерапии рака мочевого пузыря [Имурон-вак Вакцина БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря*];
- лактобактерии [*L. rhamnosus*, *L. vaginalis*, *L. salivarius*, *L. fermentum*] (СолкоТриховак*) (зарегистрирован, но не поставляется);
- вакцина БЦЖ для терапии рака мочевого пузыря (Уро-БЦЖ медак*).

2.2. Растительного происхождения:

- Биоарон С*;
- аскорбиновая кислота + эхинацеи пурпурной трава (Иммунал плюс С*); - эхинацеи пурпурной травы сок (Иммунал*) раствор и таблетки; - пептидогликан кислый из ростков картофеля (Иммуномакс*); - эхинацеи пурпурной травы сок (Иммуноорм*) (зарегистрирован, но не поставляется);
- полисахариды побегов *Solanum tuberosum* (Панавир*) раствор, суппозитории ректальные и вагинальные; - аммония глицирризинат (Эпиген Интим*); - эхинацеи пурпурной травы экстракт (Эстифан*);
- эхинацеи пурпурной трава (Эхинацеи настойка*) (несколько - - производителей);
- эхинацеи пурпурной трава (Эхинацеи пурпурной трава*);
- эхинацеи пурпурной травы экстракт (Эхинацеи пурпурной экстракт -жидкий*);
- эхинацеи узколистной экстракт (Эхинацея*) пастилки;
- Доктор Тайсс Эхинацея форте*;
- эхинацеи пурпурной трава (Эхинацея ВИЛАР*), сок;
- эхинацеи пурпурной трава (Эхинацея ГаленоФарм*);
- эхинацеи пурпурной травы экстракт (Эхинацин ликвидум*).

2.3. РНК дрожжевого происхождения: - натрия нуклеинат порошок и таблетки;

- рибонуклеат натрия (Ридостин*) (зарегистрирован, но не выпускается).

2.4. ДНК животного происхождения:

- дезоксирибонуклеат натрия (Дезоксинат*);
- дезоксирибонуклеат натрия (Деринат*) для инъекций и для наружного применения;
- натрия нуклеоспермат (Нуклеоспермат натрия*); - дезоксирибонуклеат натрия с железом комплекс (Ферровир*). 3. Синтетические (химически чистые) вещества.

3.1. Синтетические иммуномодуляторы разных групп:

- имихимод (Алдара*); - Анаферон* и Анаферон детский*; - Артрофоон*;
- аминодигидрофалазиндион натрия (Галавит*) для инъекций, суппозитории, таблетки;
- инозин пранобекс (Гроприносин*); - инозин пранобекс (Изопринозин*);
- азоксимера бромид (Полиоксидоний*) для инъекций, суппозитории, таблетки.

3.2. Синтетические пептиды: - гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин (Аллокин-альфа*); - гамма-D-глутамил-триптофан (Бестим*) (зарегистрирован, но не выпускается); - треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-L-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат (Гепон*); - глутамил-цистеинил-глицин динатрия (Глутоксим*) и инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия (Моликсан*);

- пидотимод (Имунорикс*);

- аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан*) раствор, суппозитории, спрей;

- СТЕМОКИН* раствор, капли, спрей (зарегистрирован, но не выпускается); - альфа-глутамил-триптофан (Тимоген*) раствор, крем, спрей; - альфа-глутамил-триптофан + аскорбиновая кислота + бендазол (Цитовир-3*) капсулы, сироп.

3.3. Индукторы ИФН: - Кагоцел*;

- оксодигидроакридинацетат натрия (Неовир*); - полиадениловая кислота + полиуридиловая кислота (Полудан*) для инъекций, назальные и глазные капли;

- меглюмина акридонацетат (Циклоферон*) раствор, линимент, таблетки. • Препараты тилорона:

- тилорон (Актавирон*) (зарегистрирован, но не выпускается); - тилорон (Амиксин*);
- тилорон (Лавомакс*); - тилорон (Тилаксин*) (зарегистрирован, но не выпускается);
- тилорон (Тилорон*).

3.4. Иммунодепрессанты.

3.4.1. Иммунодепрессанты, применяемые для лечения аутоиммунных заболеваний и в трансплантологии.

• Препараты циклоспорина:

- циклоспорин (Консупрен**);
- циклоспорин (Панимун Биорал*);
- циклоспорин (Рестасис*) (глазные капли);
- циклоспорин (Сандиммун*);
- циклоспорин (Сандиммун Неорал*); - циклоспорин (Циклоспорин Гексал*);
- циклоспорин (Экорал*).

3.4.2. Иммунодепрессанты, применяемые для лечения аутоиммунных заболеваний.

А. Ингибиторы ФНО-α:

- Ремикейд* (инфликсимаб - МА к ФНО-α);
- Симзия* (цертолизумаба пэгол - ПЕГ фрагмент МА к ФНО-α);
- Симпони* (голимумаб - МА к ФНО-α);

- Хумира* ([адалимумаб](#) - МА к ФНО-α); - Энбрел* ([этанерцепт](#) - блокатор рецепторов ФНО-α). Б. Ингибиторы ИЛ:

- Актемра* ([тоцилизумаб](#) - МА к рецептору ИЛ-6); - Иларис* ([канакинумаб](#) - МА к ИЛ-1 Р); - Стелара* ([устекинумаб](#) - МА к ИЛ-12 и ИЛ-23);

- Яквинус* ([тофацитиниб](#) - блокатор рецепторов ИЛ-2, -4, -7, -9, -5, -21).

В. Иммунодепрессанты разных групп, применяемые для лечения аутоиммунных заболеваний:

- Бенлиста* ([белимумаб](#) - МА к лиганду BlyS, ингибитор В-л/ф); - Мабтера* ([ритуксимаб](#) - МА к антигену CD20, ингибитор В-л/ф); - Оренсия* ([абатацепт](#) - рекомбинантный белок, ингибитор CD28); - Солирис* ([экулизумаб](#) - МА к белку C5 комплемента человека); Тимодепрессин* *раствор и спрей*. Г. Иммунодепрессанты, применяемые для лечения рассеянного склероза:

- [терифлуномид](#) (Абаджио*); - [финголимод](#) (Гилениа*); - [глатирамера ацетат](#) (Копаксон-Тева*); - [лахинимод](#) (Нервентра*); - Тизабри* ([натализумаб](#) - МА к α4β1-интегрину, ингибитор молекул адгезии). Д. Селективные иммунодепрессанты, применяемые в ревматологии.

• Препараты лефлуномида: - [лефлуномид](#) (Арава*);

- [лефлуномид](#) (Лефлайд*); - [лефлуномид](#) (Лефлукомид*);

- [лефлуномид](#) ([Лефлуномид](#) Канон*); - [лефлуномид](#) (Элафра*).

3.4.3. Иммунодепрессанты, применяемые в трансплантологии. А. Препараты микофенолата мофетила и микофеноловой кислоты:

- [микофенолата мофетил](#) (Майсепт*); - [микофеноловая кислота](#) (Майфортик*);

- [микофенолата мофетил](#) (Микофенолат Сандоз*); - [микофенолата](#)

[мофетил](#) (Микофенолат-Тева*); - [микофенолата мофетил](#) (Микофенолата Мофетил-ТЛ*);

- [микофенолата мофетил](#) (Селлсепт*) капсулы и таблетки; - [микофенолата](#)

[мофетил](#) (Супреста*). Б. Препараты такролимуса: - [такролимус](#) (Адваграф*);

- [такролимус](#) (Програф*) капсулы и концентрат; - [такролимус](#) (Такролимус-Тева*);

- [такролимус](#) (Такросел*). В. Препараты сиролимуса и

эверолимуса: - [сиролимус](#) (Рапамун*) раствор и таблетки; - [эверолимус](#) (Сертикан*).

Г. Антитимоцитарные иммуноглобулины:

- [иммуноглобулин антитимоцитарный](#) (Антилимфолин*) (козий или кроличий);

- [иммуноглобулин антитимоцитарный](#) (АТГ-Фрезениус С*) (кроличий)

(зарегистрирован, но не поставляется); - [иммуноглобулин антитимоцитарный](#) (Атгам*)

(лошадиный); - [иммуноглобулин антитимоцитарный](#) (Тимоглобулин*) (кроличий).

Д. Прочие селективные иммунодепрессанты, применяемые в трансплантологии:

- Нулоджикс* ([белатацепт](#) - рекомбинантный белок, ингибитор CD28); - Симулект*

([базиликсимаб](#) - МА к рецептору ИЛ-2). 3.4.4. Иммунодепрессанты разных

групп: - [леналидомид](#) (Ревлимид*).

Цели и задачи применения иммуномодуляторов

Иммуномодуляторы могут влиять на возникновение и ход инфекционного процесса, вызванного различными патогенами далеких друг от друга таксономических групп.

Наиболее обоснованным вариантом было и остается применение

иммуномодуляторов в комплексе с другими медикаментами, непосредственно

воздействующими на микроорганизм, такими как антибиотики, противовирусные или антимикотические препараты.

Применение иммуномодуляторов показано как при гиперергическом иммунном ответе, ведущем к избыточной воспалительной реакции, так и при недостаточности защитных реакций.

Оптимальным считается применение методов и препаратов, обладающих одной направленностью, но имеющих различные механизмы действия. Иммуномодуляторы могут назначаться в комплексной терапии инфекций одновременно с антибиотиками, противогрибковыми, противопротозойными или противовирусными средствами. Применение иммуномодуляторов целесообразно проводить на фоне иммунологического мониторинга.

Общим принципом иммунокоррекции является ее проведение на фоне полноценного питания, приема витаминных препаратов, микро- и макроэлементов. Некоторые из них обладают иммуномодулирующим действием, что необходимо соотносить с характером иммунных нарушений у пациентов. Важным компонентом иммуностропного лечения является использование энтеросорбентов, выводящих из организма соли тяжелых металлов, антигены, радионуклиды, нитраты и нитриты.

Основные направления модуляции иммунитета: модуляция приобретенного иммунитета, коррекция количественного и качественного состава кишечной микробиоты, модуляция врожденного иммунитета.

1. Пассивная терапия антителами.

Иммуноглобулины (γ-глобулины) (табл. 9.12).

Наиболее известны две группы препаратов: иммуноглобулины для внутримышечного и внутривенного применения. Однако эти препараты можно также применять перорально, ректально, интраперитонеально и местно. Существуют готовые лекарственные формы препаратов, предназначенные для перорального, ректального или вагинального применения.

Таблица 9.12. Классификация иммуноглобулинов по различным признакам

1. По форме выпуска препарата	
Жидкий	Иммуноглобулины для внутривенного и внутримышечного введения
Сухой	Иммуноглобулин для внутривенного введения, КИП
Суппозитории	КИП, Кипферон*, суппозитории
2. По специфичности	
А. «Нормальный»	Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения
Б. Направленного действия(специфические)	Иммуноглобулины для внутримышечного и внутривенного применения

3. На практике применяют нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения и специфические иммуноглобулины: противогриппозный, антистафилококковый, противостолбнячный; антиротавирусный, противоменингококковый, против клещевого энцефалита, противодифтерийный, антираби-ческий, против краснухи, антиаллергический

4. По составу различают Ig, содержащие IgG (нормальный или специфический Ig): Ig, обогащенный IgM: «иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgM + IgA] (Пентаглобин*)», Ig, обогащенный IgA и IgM: КИП, GAM-глобулин, IG с ИФН-α: Кипферон*

Механизм лечебного действия иммуноглобулина (Ig) определяется прямым связыванием антигенов и антител, количеством специфических антител и длительностью их персистирования в организме.

2. Терапевтические вакцины.

Лечебные вакцины направлены на стимуляцию иммунной системы, усиление специфических и неспецифических факторов иммунитета, способных подавлять размножение микроорганизмов, нейтрализовать и элиминировать токсические продукты. Лечебные вакцины применяются при длительном торпидном течении

инфекции, при бактерио- и вирусоносительстве в случаях безуспешной антибиотикотерапии. В медицинской практике используется большой набор лечебных вакцин.

Вакцина бруцеллезная (Вакцина бруцеллезная инактивированная лечебная*). 1 мл вакцины содержит 1 млрд убитых нагреванием бруцелл *B. abortus* и *B. melitensis* в соотношении 2:1. Вакцина применяется для лечения острого, подострого и хронического бруцеллеза в стадии декомпенсации и субкомпенсации. **Вакцина герпетическая культуральная инактивированная сухая**. Представляет собой инактивированные формалином вирусы простого герпеса I и II типов, выращенные на культуре клеток ткани фибробластов куриных эмбрионов. Вакцина стимулирует клеточные механизмы резистентности организма человека к вирусу герпеса и применяется для лечения больных с герпетическими поражениями кожи и слизистых в стадию ремиссии. **Гонококковая вакцина** представляет собой взвесь инактивированной культуры гонококков. Вакцина усиливает специфическую резистентность организма к гонококку. Применяется как вспомогательное средство лечения больных после безуспешной антибиотикотерапии при вялотекущих рецидивах, при свежих торпидных и хронических формах заболевания, у мужчин - с осложненной, у женщин - с восходящей гонореей. **Вакцина БЦЖ** иногда применяется в комплексном лечении туберкулеза. Она показана при торпидном лечении инфильтративного, очагового, диссеминированного и кавернозного туберкулеза легких. Терапия с помощью БЦЖ противопоказана при всех формах туберкулезного процесса, сопровождающихся обширными деструктивными изменениями. Лечебные препараты из условно-патогенных микроорганизмов применяются для лечения хронических гнойно-воспалительных заболеваний. Вакцины из условно-патогенных микробов рассчитаны на стимуляцию специфического иммунитета и неспецифической резистентности. Лечебные вакцины могут повышать устойчивость одновременно к нескольким видам инфекций. **Вакцина стафилококковая сухая** для иммунотерапии представляет собой антигенный комплекс, полученный методом водной экстракции из микробной массы золотистого стафилококка. Вакцина предназначена для иммунотерапии, вызывает образование антител к стафилококку и неспецифически стимулирует резистентность организма. Иммунотерапию больных кожными заболеваниями, вызванными стафилококком и его ассоциациями с другими микроорганизмами, проводят через 7-10 дней после традиционного лечения (антибиотики, ангиопротекторы, витамины). Минимальный курс лечения состоит из 5 инъекций с интервалом 3-4 дня. Стафилококковая вакцина корпускулярная представляет собой взвесь инактивированных штаммов стафилококков, содержит в 1 мл 20 млрд микробных клеток. Вакцина используется для тех же целей, что и химическая вакцина. **Стафилококковый анатоксин жидкий**. Из двух препаратов анатоксина стафилококкового (жидкий и адсорбированный на гидроксиде алюминия) лишь жидкий применяется для иммунотерапии. Препарат содержит 12 ± 2 ЕС анатоксина стафилококкового. Курс лечения: 7 подкожных инъекций через каждые 2 дня. Постепенно повышая первоначальную дозу 0,1 до 1,5 мл, лечение проводится на фоне базисной терапии за исключением использования иммунных сывороток и плазмы. **Стафилококковый антифагин** представляет собой комплекс растворимых термостабильных антигенов стафилококков и вызывает формирование специфического антимикробного иммунитета. Используется для лечения заболеваний кожи стафилококковой этиологии. 3. Иммуномодуляторы.

N-ацетилглюкозаминил-МДП [глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид*)] с успехом применяется в комплексном лечении и профилактике целого ряда инфекционных болезней, сопровождающихся вторичной иммунной недостаточностью, у взрослых и детей.

Азоксимера бромид (Полиоксидоний*).

Обладает выраженной иммуномодулирующей активностью, обладает способностью активировать продукцию цитокинов лейкоцитами крови. Под его влиянием происходит усиление продукции ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- и ИФН- α , он усиливает цитотоксичность естественных киллеров (НК-клеток), активирует макрофаги, усиливает синтез всех цитокинов, вырабатываемых этими клетками, обладает детоксицирующим действием, высокоэффективен в комплексном лечении острых и хронических рецидивирующих вялотекущих инфекционно-воспалительных процессов (кожи и мягких тканей, бронхо-легочного аппарата, ЖКТ и урогенитального тракта), протекающих на фоне первичных и вторичных иммунных нарушений. Препарат применяется и в остром периоде, и при хроническом рецидивирующем течении, и у пациентов с аллергией. Разнообразие форм выпуска позволяет использовать разные способы введения Полиоксидония* в зависимости от тяжести и локализации инфекционного процесса (парентерально - внутривенно и внутримышечно - при сепсисе и других тяжелых состояниях; в виде ректальных или вагинальных суппозиториях; а также в виде таблеток для сублингвального рассасывания и раствора для интраназального закапывания).

Препараты ИФН.

Существующие медицинские препараты ИФН делятся по типу активного компонента на - α , - β , - γ , а по способу создания и времени применения - на природные человеческие лейкоцитарные ИФН (I поколение) и рекомбинантные ИФН (II поколение), полученные с помощью методов генной инженерии. Рекомбинантные ИФН полностью безопасны с точки зрения контаминации вирусами, что очень важно в век широкого распространения гепатитов В, С, D, ВИЧ, ЦМВ и других передающихся через кровь инфекций.

Наиболее широко ИФН используются при вирусных инфекциях. В первую очередь, это различные герпетические поражения (кератиты и кератоконъюнктивиты, герпес гениталий, опоясывающий герпес), острые и хронические ВГ, а также грипп и другие ОРВИ. В последние годы были созданы новые препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b для лечения острых респираторных заболеваний, вирусных заболеваний глаз, герпетических поражений кожи и слизистых, аллергических и гинекологических заболеваний.

Индукторы ИФН.

Пидотимод.

Пидотимод (Имунорикс*) - 3-L-пироглютамат-L-тиазолидин-4-карбоксильная кислота - это синтезированный иммуномодулирующий препарат, оказывающий выраженное протективное действие в отношении бактериальных и вирусных респираторных инфекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иммуноterapia: руководство для врачей / Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 672 с.
2. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. - М.: МЦФЭР, 2007.
3. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы // Терапевтический архив. - 2013. - № 11. - С. 100-108.
4. Пинегин Б.В., Ильина Н.И. с соавт. Полиоксидоний в клинической практике. Терапия, хирургия, гинекология, урология, онкология / Под редакцией А.В. Караулова. - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. - 135 с.

5. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: National Academies Press, 2006.

9.10. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В результате применения антимикробных препаратов возникают следующие виды побочных реакций:

- обусловленные особой чувствительностью к ЛС; - токсические;
- дисбактериозы и суперинфекции;
- связанные с массивной гибелью микроорганизмов под действием антимикробных средств.

Аллергические реакции

Особенности, отличающие аллергические реакции от других нежелательных воздействий ЛС:

- отсутствует связь с фармакологическими свойствами препарата;
- при первичном контакте с ЛС аллергическая реакция не возникает, так как необходимо развитие сенсibilизации (иммунная стадия реакции);
- при сенсibilизации аллергическая реакция развивается в ответ на введение незначительной дозы препарата. В зависимости от сроков развития клинических симптомов с момента поступления лекарственного препарата в организм различают следующие виды аллергических реакций:
 - гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) развивается в течение первых 15-20 мин;
 - поздние, или отсроченные, гиперчувствительные реакции развиваются в течение 4-6 ч;
 - гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) развивается в течение 48-72 ч.

Аллергеном может быть любое ЛС (в том числе иммунопрепараты), за исключением химического вещества, являющегося естественной составной частью биологических жидкостей [декстроза (Глюкоза*), изотонический раствор натрия хлорида и др.].

Большинство ЛС - простые химические вещества с молекулярной массой менее 1000 D. Их относят к неполным антигенам (гаптенам). Для оказания сенсibilизирующего действия гаптены должны соединиться с белком организма и образовать полные антигены, в которых ЛС определяет специфичность, а белок - способность взаимодействовать с антителами.

Выделяют следующие этапы развития лекарственной аллергии: - образование гаптена - превращение лекарственного препарата в неполный антиген, который может вступать во взаимодействие с белками организма; - конъюгация гаптена с белком или другой молекулой-носителем с образованием полного антигена; - развитие иммунной реакции организма на образовавшийся полный антиген (комплекс «гаптен-носитель»), ставший для организма чужеродным. В реакции на поступление ЛС в организм участвуют и гуморальное (прежде всего IgE), и клеточное (Т-лимфоциты) звенья иммунитета, поэтому в развитии лекарственной аллергии могут принимать участие все типы аллергических реакций.

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

- Фармакологические свойства и схема назначения лекарственного препарата: высокие аллергенные свойства препарата и его метаболитов, возможность ЛС активировать или модулировать эффекторные системы, способ введения, доза, продолжительность курса терапии.
- Повторное применение препарата.
- Предшествующее попадание ЛС с пищей, например мяса птицы, в корм которой добавляли антибиотики (тетрациклин).
- Сопутствующие заболевания: atopическая бронхиальная астма, atopический дерматит (у детей - экссудативный диатез), нарушения функции печени, хронические инфекционные болезни, требующие длительного и/или частого применения медикаментов, грибковые поражения кожи, слизистых оболочек и др.
- Хроническая инфекция.
- Лечение сопутствующих заболеваний (применение препаратов, активирующих или подавляющих эффекторные системы).
- Генетические факторы (аллергия на ЛС у родственников пациента). Истинные аллергические реакции чаще всего развиваются на бензилпенициллин (в 70% случаев), ампициллин (в 50% случаев), ампициллин + оксациллин (в 40% случаев), аминогликозиды и сульфаниламиды (в 40 и 60% случаев соответственно), нормальные и специфические иммуноглобулины и сыворотки (2030%), особенно гетерогенные.

Псевдоаллергические реакции

Часто после поступления химиотерапевтических препаратов в организм развивается не истинная, а псевдоаллергическая реакция - процесс, подобный истинной аллергической реакции, но не проходящий в своем развитии иммунологическую стадию.

МЕХАНИЗМЫ ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

- Гистаминовый механизм, обусловленный увеличением концентрации гистамина вследствие:
 - высвобождения гистамина под влиянием либераторов; - нарушения механизма инактивации гистамина (при длительном приеме противотуберкулезных препаратов, анальгетиков, антибактериальных средств);
 - избыточного поступления гистамина с пищей;
 - усиленного образования гистамина кишечной микрофлорой с декарбокси-лирующей активностью из гистидина, фенилаланина, тирозина (например, при дисбактериозе).
- Нарушение активации системы комплемента.
- Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты.

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

- Полипрагмазия - одновременное (часто необоснованное) назначение большого количества ЛС или лечебных процедур.
- Обменные нарушения, сопутствующие заболевания желудка, кишечника, печени, нейроэндокринной системы.
- Прием внутрь химиотерапевтических препаратов больными с язвенным, эрозивным или геморрагическим поражением желудка и кишечника.

- Доза препарата, не соответствующая массе тела и возрасту больного.
- Неадекватная терапия сопутствующих заболеваний.
- Одновременное введение несовместимых ЛС.
- Изменение pH среды.

Клинические формы аллергических реакций

Анафилактический шок - наиболее тяжелая форма аллергической реакции немедленного типа, чаще всего развивающаяся в срок от нескольких минут до 1 ч после начала внутривенного или ингаляционного введения лекарственного препарата. Первые симптомы: чувство страха, беспокойство, головная боль, головокружение, потливость, кожный зуд. Позже появляется уртикарная сыпь, одышка, кашель, бронхоспазм, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, мидриаз, судороги, непроизвольное мочеиспускание и дефекация. При осмотре обнаруживают бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника, кратковременное резкое повышение АД с последующей резкой гипотензией. Смерть может наступить вследствие асфиксии или коллапса в течение 5-30 мин. В более поздние сроки смерть возможна от отека мозга, ОПН, внутренних кровотечений.

Ангioneвротический отек (отек Квинке) может возникать самостоятельно или в сочетании с анафилактическим шоком, крапивницей и другими аллергическими реакциями. Внезапно появляются локальный кожный зуд и отек губ, век, лица, половых органов. Угроза жизни возникает при распространении отека на слизистую оболочку ротоглотки, гортани, трахеи, легких.

Крапивница - локальная или генерализованная уртикарная сыпь, сопровождающаяся сильным зудом. Элементы сыпи часто имеют неправильную или кольцевидную форму.

Лекарственная экзантема - полиморфная сыпь (пятнистая, папулезная, пятнисто-папулезная, везикулезная), которая может сопровождаться повышением температуры тела и поражением внутренних органов. После устранения аллергена экзантема быстро исчезает, но если его поступление в организм не прекращается, то развивается более тяжелая клиническая картина.

Фиксированный дерматит - ограниченная эритема, оставляющая после себя стойкую пигментацию. При повторном применении медикаментов развивается на одних и тех же участках. Возникновение фиксированного дерматита обычно связано с применением сульфаниламидов и антибиотиков.

Лекарственный васкулит - возникновение различных элементов (от единичных петехий до геморрагической пурпury) на коже и слизистых оболочках внутренних органов. Пигментация кожи на месте высыпания сохраняется долго. Локализация элементов на слизистых оболочках сопровождается соответствующей клинической картиной.

Эритродермия возникает после применения пиразолонов, сульфаниламидов, тетрациклина. Кожа, особенно в складках, гиперемирована, инфильтрирована, отечна, возможно увеличение лимфатических узлов (ЛУ), повышение температуры тела до 39-40 °С, появление экссудативных элементов, гидраденита, присоединение пиодермии. После угасания кожных проявлений остается пластинчатое шелушение («луковая шелуха»).

В некоторых случаях прием антибиотиков ведет к развитию многоморфной экссудативной эритемы, синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла.

Многоморфная (полиморфная) экссудативная эритема - симметричные кожные высыпания в виде пятен, папул, располагающихся на шее, лице, голени, предплечьях и тыльной поверхности кистей, часто поражаются слизистые оболочки. Возникновению сыпи

предшествует повышение температуры тела, признаки общей интоксикации, боли в суставах. Сыпь может быть генерализованной, геморрагической, с последующим образованием пузырей, эритематозных пятен.

Синдром Стивенса-Джонсона - полиморфные высыпания в виде эритематозных пятен и пузырей, часто с геморрагическим содержимым, локализирующихся на коже, слизистых оболочках полости рта, мочеиспускательного канала и на конъюнктиве; сопровождается симптомами интоксикации.

Синдром Лайелла (эпидермальный токсический некроз) - токсико-аллергическое поражение кожи, характеризующееся внезапным некрозом поверхностных участков кожи и слизистых оболочек с образованием пузырей на фоне эритемы, которые отслаиваются при малейшем прикосновении, обнажая обширные участки подлежащих слоев кожи (симптом Никольского). На слизистой оболочке глаз, пищеварительного тракта, половых органах отмечаются обширные буллезные элементы, эрозии. Общее состояние больного тяжелое, быстро присоединяется вторичная инфекция, септическое поражение органов. Обязательна срочная госпитализация в реанимационное или ожоговое отделение со строгим соблюдением асептики.

В ответ на введение антимикробных и иммунопрепаратов возможно развитие синдрома, напоминающего сывороточную болезнь. Основные симптомы: крапивница, отек Квинке, лихорадка, артралгия, спленомегалия, полиаденопатия, эозинофилия. Кроме вышеперечисленных форм аллергических реакций, возможно также развитие ринита, трахеита, бронхиальной астмы, стоматита, гастроэнтерита, поражений внутренних органов.

Диагностика

Важная роль в диагностике принадлежит подробно собранному аллергическому анамнезу, что позволяет определить аллерген с достаточной достоверностью и делает излишним применение тестов с лекарственными препаратами.

Обычно даже в сомнительных случаях все лекарственные препараты отменяют. Предварительный диагноз подтверждается быстрым исчезновением симптомов, но следует уточнить, какой именно из препаратов вызвал реакцию. При аллергических пробах принимают во внимание возможность перекрестных реакций и поступление лекарственных веществ в составе комбинированных препаратов, в продуктах питания и вкусовых добавках. Следует учитывать, что отрицательный результат элиминационной пробы не исключает лекарственной аллергии, а также возможности развития ее в последующем, а положительный - не всегда свидетельствует об аллергической реакции. В последнем случае рекомендуют избегать применения данного медикамента.

Лечение лекарственной аллергии

- Отмена всех лекарственных препаратов, кроме необходимых по жизненным показаниям.
- Лечебное голодание или гипоаллергенная диета. Обильное питье (кипяченая вода), очистительная клизма, назначение энтеросорбентов.
- Применение антигистаминных препаратов.
- Назначение глюкокортикоидов (преднизолон). При отсутствии эффекта - увеличение дозы преднизолона или замена его дексаметазоном. Обязательно назначение этих препаратов при угрожающем жизни ангионевротическом отеке (отек гортани).

- В тяжелых случаях, при развитии анафилактического шока, - внутривенное введение 0,5 мл 0,1% раствора эпинефрина (Адреналина*) в 20 мл 40% раствора декстрозы (Глюкозы*), 90 мг преднизолона, 2 мл 2% раствора хлоропи-рамина. При развитии бронхоспазма внутривенно вводят 10 мл 2,4% раствора аминофиллина. После оказания первичной помощи больного переводят в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Для механического удаления иммунных комплексов показаны плазмаферез и гемосорбция.
- При развитии асфиксии - немедленная трахеотомия.
- Для устранения кожных проявлений, сопровождающихся повышением температуры тела, ознобом, проводят инфузионную терапию.
- Симптоматическая терапия.
- Обязательная запись в истории болезни о наличии лекарственной аллергии.

Токсические реакции

Развитие их зависит от дозы препарата (в отличие от аллергических реакций) и может быть обусловлено самим препаратом, продуктами его разрушения и примесями, содержащимися в препарате. Выраженность токсических реакций зависит от величины разовой и суточной дозы, продолжительности лечения, метода введения, особенностей взаимодействия с другими препаратами, наличия поражений печени и почек, возраста больного, генетических факторов.

Чаще всего наблюдается нейро-, нефро- и гепатотоксическое действие, влияние препаратов на пищеварительную систему, систему крови. У беременных женщин возможно также токсическое влияние на плод.

Нейротоксическое действие выражается в поражении ядер VIII пары черепных нервов (снижение слуха, вестибулярные нарушения), зрительного нерва, развитии токсического полиневрита, парестезий, атаксии, при эндолюмбальном введении возникают судороги, мышечный гипертонус, галлюцинации.

Нефротоксическое действие (токсический, интерстициальный нефроз, обструктивная уropатия) - нарушение фильтрационной и реабсорбционной функции почек вплоть до развития ОПН.

Гепатотоксическое действие (жировая дистрофия, токсический гепатит) сопровождается гепатомегалией, кожным зудом, желтухой, повышением уровня конъюгированного билирубина и активности трансфераз.

Токсическое действие на пищеварительную систему (диарея, тошнота, рвота, анорексия, боли в животе) обусловлено нарушением секреции и моторики кишечника. Поражение системы крови проявляется апластической и гемолитической анемией, лейкопенией, агранулоцитозом, тромбоцитопенией.

Эмбриотоксическое действие антимикробных препаратов наблюдают редко. Описаны поражения органа слуха, почек, нарушения формирования костей плода.

Во всех случаях токсического действия антимикробных препаратов необходима их отмена или замена препаратом другой фармакологической группы, детоксикация с использованием метода форсированного диуреза или, по показаниям, экстренных методов (плазмаферез, гемосорбция), а также лечение соответствующих органических поражений.

Суперинфекция - гибель микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек, и размножение условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, устойчивых к примененному антимикробному препарату.

Дисбиоз (дисбактериоз) - количественные и качественные изменения состава микрофлоры кожного покрова и слизистых оболочек. Чаще встречается кишечный дисбиоз.

Нормальная микрофлора кишечника подразделяется на три основные группы: - облигатная, или постоянная, микрофлора (90% всей микрофлоры кишечника): бифидобактерии, бактероиды, лактобактерии, кишечные палочки, энтерококки;

- факультативная, или непостоянная, микрофлора (10% всей микрофлоры кишечника): стрептококки, стафилококки, кампилобактерии, клостридии, протей, дрожжеподобные грибы и др.;

- транзиторная (случайная) микрофлора: синегнойная палочка, патогенные энтеробактерии, грибы рода *Candida* и др.

РОЛЬ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА

- Участие в пищеварении: переваривание полисахаридов (пектин, микрополисахариды, гликопротеиды), участие в расщеплении непереваренных азотсодержащих соединений, мочевины, синтез некоторых незаменимых аминокислот; деконъюгация желчных кислот, детоксикация ксенобиотиков (лекарственные вещества, токсические вещества, консерванты).
- Синтез витаминов: микрофлора - основной источник витамина К, витаминов группы В (цианокобаламин, фолиевая кислота, биотин, рибофлавин, пантоте-новая кислота).

• Защитные функции:

- колонизационная резистентность: связывание с рецепторами и заселение слизистого слоя кишечника;

- синтез бактерицидных веществ: летучих жирных кислот, перекиси водорода, сероводорода;

- конкуренция с транзиторной микрофлорой за питательные вещества и факторы роста;

- снижение внутриполостной pH;

- стимуляция местного иммунитета: выработка Ig и неспецифических

факторов защиты (лизозим, ИФН и т.д.); - поддержание реакций клеточного иммунитета.

• Расширение наследственной программы: обмен регуляторными молекулами, фрагментами структурных генов с эпителиоцитами; обмен плазмидами и фрагментами структурных генов с другими представителями микробиоценоза.

• Обеспечение трофического гомеостаза: нормальная микрофлора кишечника является клеточным, метаболическим, иммунологическим и генетическим компонентом жизнедеятельности человека.

Причины кишечного дисбиоза многообразны.

• Нарушения иммунного статуса различного генеза.

• Экзогенные интоксикации (алкоголизм, наркомания).

• Болезни обмена веществ.

• Резкое изменение характера питания и неполноценное питание.

- Острые и хронические инфекционные болезни, которые сопровождаются нарушениями процессов пристеночного пищеварения и всасывания питательных веществ, воды, двигательной функции пищеварительного канала. Это приводит к изменению химического состава и физических свойств кишечного содержимого, подавлению роста компонентов нормальной микрофлоры (бифидо-, лактобактерий, кишечной палочки) и увеличению численности условно-патогенной микрофлоры (протей, клебсиелла, стафилококк, кишечная палочка с измененными свойствами, грибы рода *Candida* и др.). При этом происходит контаминация верхних отделов тонкой кишки патогенной микрофлорой и развитие генерализованной суперинфекции (генерализованный кандидоз, пневмония, менингит, сепсис).
- Диарейные инфекции, при которых дисбиоз кишечника - обязательное звено патогенеза.

• Прием антибиотиков (длительные и повторные курсы), особенно препаратов широкого спектра действия, которые плохо всасываются при приеме внутрь или выводятся из организма через пищеварительный тракт. Риск развития дисбиоза наиболее высок при приеме ЦС, клиндамицина, ампициллина, амоксициллина, линкомицина; умеренный - при приеме хинолов, тетрациклинов, сульфаниламидов, макролидов, хлорамфеникола и триметоприма.

Микробиологически дисбиоз выражается в снижении количества облигатной флоры (бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки). Контаминация тонкой кишки негативно отражается на ее функциях: нарушается полостное пищеварение, усиливаются процессы бактериального гниения и брожения, снижается pH кишечного содержимого, что нарушает активность липазы. Усиливается стеаторея, образуются нерастворимые мыла жирных кислот, нарушается абсорбция жирорастворимых витаминов. Это приводит к развитию эндогенного полигиповитаминоза.

Дисбиоз может стать причиной воспаления слизистой оболочки кишечника, способствуя углублению и более тяжелому течению различных патологических процессов.

Нарушения процессов пищеварения и всасывания в тонкой кишке, усиление газообразования и моторики кишечника, возникающие при дисбиозе, приводят к упорным диспепсическим расстройствам. Избыточная продукция органических кислот в результате микробного гидролиза пищевых компонентов ведет к повышению осмолярности кишечного содержимого и возникновению осмотической диареи. Она сопровождается метеоризмом, приступообразными и распирающими болями в животе.

Повышение проницаемости кишечного барьера при дисбиозе может способствовать сенсibilизации и развитию аллергических реакций.

ДИАГНОСТИКА ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

Практическое значение для постановки диагноза имеют данные копрограммы и анализа кала на дисбиоз.

Микробиологические критерии кишечного дисбиоза:

- снижение содержания полноценной кишечной палочки;
- увеличение количества кишечной палочки с измененными биологическими свойствами (со сниженной ферментативной активностью, лактозонегативных, неподвижных, безиндолных и др.);
- появление гемолитической кишечной палочки и стафилококков, отсутствующих в норме;

- изменение соотношения между аэробной и анаэробной микрофлорой;
- снижение содержания или исчезновение бифидобактерий; изменение соотношения между облигатными и факультативными микроорганизмами;
- наличие условно-патогенных энтеробактерий;
- миграция микрофлоры за границы привычной зоны обитания (синдром избыточной колонизации тонкой кишки). Существуют методы оценки кишечного микробиоценоза, основанные на определении различных микробных метаболитов (фенола, водорода, метана, углекислого газа, аммиака, ненасыщенных жирных кислот, деконъюгированных желчных кислот) в кале, моче, выдыхаемом воздухе. Определение этих показателей дает представление о метаболической активности кишечной микрофлоры.

На основании клинических и микробиологических данных различают четыре степени дисбиоза кишечника (табл. 9.13).

Таблица 9.13. Классификация дисбиоза кишечника

Степень дисбиоза	Данные микробиологического исследования содержимого толстой кишки	Данные клинического обследования
I	Снижение общего количества основных представителей микрофлоры (бактероиды, бифидо- и лактобактерии) до 10 ⁷ -10 ⁸ КОЕ/г, уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до 10 ⁸ КОЕ/г, увеличение количества условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10 ³ КОЕ/г	Измененный аппетит, метеоризм, неустойчивость стула, неравномерная окраска каловых масс
II	Снижение основных представителей кишечной микрофлоры до 10 ⁸ КОЕ/г, увеличение количества лактозоно-гативной кишечной палочки до 10 ⁴ -10 ⁵ КОЕ/г на фоне уменьшения количества их нормальных форм, повышение количества условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10 ⁴ КОЕ/г	Метеоризм, умеренно выраженные диарея и запоры, чувство распи-рания после приема пищи, мигрирующие, неопределенные боли в животе, симптомы гиповитаминоза, отрыжка, изжога, кожные аллергические реакции
III	Снижение до 10 ³ -10 ⁴ КОЕ/г; отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их неполноценных штаммов, повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10 ⁴ КОЕ/г	Усиление симптомов желудочно-кишечной диспепсии,появление трофических расстройств
IV	Отсутствие основных представителей анаэробной микрофлоры, отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью, подавляющее превосходство условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> и их ассоциаций (более 10 ⁸ КОЕ/г)	Симптомы общей интоксикации, патологические примеси в кале, нарушения общего статуса организма, генерализация процесса при крайнем ослаблении организма

КОРРЕКЦИЯ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

Коррекцию дисбиоза проводят одновременно с лечением основного заболевания. При любой степени тяжести дисбиоза индивидуально подобранное лечебное питание - необходимая часть терапии. В рационе должны быть продукты, богатые пищевыми волокнами, пектином.

Коррекцию дисбиоза проводят в два этапа:

- I - микробная деконтаминация;
- II - восстановление микробиоценоза кишечника. I этап проводят при:
 - выявлении избыточного бактериального роста в посевах кишечного содержимого;
 - бродильной или гнилостной диспепсии; - стойкой клинической симптоматике.

Коррекцию проводят с учетом характера высеваемой микрофлоры. Предпочтение отдается препаратам, действующим местно, не оказывающим влияния на облигат-ную микрофлору: бактериофагам, нитрофурановым производным (нифуроксазид, нитрофурантоин, фуразолидон, нитроксолин), гидроксихинолинам (Интетрикс*), Энтеролу* (содержит *Saccharomyces boulardii* - антагонист аэробной флоры и грибов).

В случае усиленного размножения грибов рода *Candida* и в целях профилактики кандидоза на фоне массивной антибактериальной терапии назначают фунгицидные препараты (натамицин).

При лечении больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы в схему лечения добавляют полиферментные препараты (панкреатин).

II этап - использование энтеросорбентов и пробиотиков. Все основные биопрепараты подразделяют на про- и пребиотики.

Пробиотики - препараты, содержащие живые культуры микроорганизмов, способные стимулировать развитие нормальной микрофлоры кишечника. Существует пять поколений пробиотиков.

I поколение - монокомпонентные препараты [бифидобактерии (Бифидобактерин*), лактобактерии (Лактобактерин*), кишечные палочки (Колибактерин*), лактобактерии ацидофильные (Лактобактерин*) и т.д.]. Они состоят из одного штамма микроорганизма, являющегося типичным обитателем кишечника.

II поколение - препараты конкурентного действия, вытесняющие условно-патогенные и патогенные микроорганизмы и в дальнейшем не колонизирующие кишечник. К ним относят нетипичных обитателей кишечника: бактерии рода *Bacillus subtilis* (Бактисубтил*, Биоспорин* и т.д.) и дрожжи *Saccharomyces boulardii* (Энтерол*).

III поколение - поликомпонентные препараты (симбиотики). Они состоят из нескольких штаммов бактерий (лактобактерии ацидофильные и др.) или из нескольких видов бактерий (Линекс*, бифидобактерии бифидум + кишечные палочки и др.).

IV поколение - комбинированные препараты (синбиотики). Они состоят из бактерий и специальных ингредиентов, способствующих их росту, размножению и метаболической активности (бифидобактерии бифидум + лизосим, лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные, кипацид² и др.).

V поколение - поликомпонентные комбинированные препараты [бифидобактерии лонгум + энтерококкус фэциум (Бифиформ*), бифидобактерии бифидум + лактобактерии плантарум (Флорин форте*)]. В состав Бифиформа* входят два вида бактерий (бифидобактерии, энтерококки) и специальные ингредиенты, способствующие их росту, размножению и метаболической активности. Бифиформ* и Флорин форте* - одновременно и симбиотики, и синбиотики. В состав Флорина форте* входят два вида бактерий (бифидобактерии, сорбированные в виде микроколоний на активированном угле, и лактобактерии), а также специальный ингредиент, способствующий их жизнедеятельности и метаболической активности. Клинические исследования показали эффективность Бифиформа* и Флорина форте* как в комплексном лечении, так и в виде монотерапии для восстановления нормального состава кишечной флоры.

Пребиотики - соединения немикробного происхождения, способные стимулировать симбионтную микрофлору кишечника. К пребиотикам относят:

- олигосахариды: галакто- и фруктоолигосахариды, N-ацетилглюкозамин (содержатся в крупах, кукурузе, цикории, фасоли, горохе, луке-порее, молочных продуктах);

- инулин (содержится в топинамбуре, артишоке);

- лактuloза;

- лекарственные препараты (Хилак форте*, эубикор и др.).

Пребиотики назначают на фоне приема пробиотиков. Использование некоторых из них ограничено при галактоземии, фруктоземии и сахарном диабете (лактuloза,

Хилак форте*), острой кишечной непроходимости и острых воспалительных заболеваниях кишечника (лактолоза), целиакии (эубикор).

Различают также симбиотики - препараты, состоящие из комбинации нескольких видов живых микроорганизмов, и синбиотики - препараты, состоящие из комбинации живых микроорганизмов и пребиотиков.

Термин «эубиотик» характеризует способность ЛС влиять на патогенную и условно-патогенную микрофлору, не угнетая при этом бифидо- и лактофлору кишечника.

Реакции, связанные с массивной гибелью микроорганизмов под действием антимикробных средств

Возникновение таких реакций связано с парентеральным введением максимальных доз бактерицидных препаратов при инфекционных болезнях, вызванных грамотрицательной микрофлорой (сальмонеллами, нейссериями, спирохетами и др.). Они возникают в начале лечения и выражаются в резком усилении симптомов соответствующей инфекции, возникновении лихорадочно-инфекционного синдрома (вплоть до развития ИТШ) и полиорганной недостаточности. При этом необходимо уменьшить дозировку препарата, усилить дезинтоксикационную терапию. В тяжелых случаях проводят противошоковую терапию в условиях реанимационного отделения.

Сводные данные о побочном действии различных антимикробных и иммуно-препаратов представлены в табл. 9.14.

Таблица 9.14. Побочное действие антимикробных и иммунопрепаратов

Вид побочного действия		Препарат
Реакции, обусловленные особой чувствительностью	Анафилактический шок и анафилактоидные реакции	Пенициллины, ЦС, сульфаниламиды; стрептомицин, ванкомицин, амфотерицин В, абакавир, нормальные и специфические иммуноглобулины и сыворотки
	Кожные реакции (сыпь, ангионевротический отек)	Пенициллины, ЦС, сульфаниламиды, аминогликозиды, макролиды, ванкомицин, хлорамфеникол, оле-андомицин, налидиксовая кислота, амфотерицин В, абакавир, невирапин и эфавиренз, нормальные и специфические иммуноглобулины и сыворотки
	Синдром, похожий на сывороточную болезнь	Пенициллины, ЦС, сульфаниламиды, нормальные и специфические иммуноглобулины и сыворотки
Токсические	Нейротоксичность	Аминогликозиды, сульфаниламиды; хлорамфеникол, ристомидин, ванкомицин, налидиксовая кислота, дидазанол, ставудин и залцитабин, эфавиренз
	Гепатотоксичность	Сульфаниламиды, туберкулостатики; тетрациклин, невирапин, зидовудин, все ИП и ННИОТ
	Нефротоксичность	Аминогликозиды, ЦС, тенофовир
	Гематотоксичность	Сульфаниламиды, нитрофураны; тетрациклин, хлорамфеникол, стрептомицин, амфотерицин В, рифампицин, зидовудин
Дисбактериоз и суперинфекция		Полусинтетические пенициллины, ЦС, сульфаниламиды, макролиды; хлорамфеникол, тетрациклин, линкомицин, все ИП, зидовудин и дидазанол
Реакции, связанные с массивным бактериолизом (эндотоксиновые)		Препараты различных групп, применяемые при лечении инфекций, вызванных грамотрицательной микрофлорой (энтеробактерии, спирохеты, нейссерии и др.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова В.А. Основы иммунной системы желудочно-кишечного тракта. - СПб.: МАПО, 2006. - 44 с.
2. Архипов Г.С., Архипова Е.И. Основы иммунологии: учеб. пособие: НовГУ им. Ярослава Мудрого. - Великий Новгород, 2009. - 43 с.
3. Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями / Под редакцией И.И. Балаболкина, В.А. Булгаковой. - М.: Медицинское информационное агентство, 2011. - 264 с.
4. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии: практикум; учебное пособие / Под редакцией В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева, Л.С. Долженкова, В.К. Прозорова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 224 с.

5. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 640 с.
6. Михайлов И.Б. Фармакотерапия острой диареи у детей. - СПб., 2006. - 16 с.
7. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник в 2 томах / Под редакцией В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - Т. 1. - 448 с.
8. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник в 2 томах / под редакцией В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - Т. 2. - 448 с.
9. Романюха А.А. Математическое моделирование в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. - М.: Лаборатория знаний, 2011.
10. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 608 с.
11. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: учебник. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
12. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 528 с.
13. Черник В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Баулов С.Н. Дисбактериоз микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны. - М.: Медицинское информационное агентство, 2011. - 144 с.

Глава 10 Лихорадочно-интоксикационный синдром

Лихорадочно-интоксикационный синдром (ЛИС) - это клиническое проявление системной воспалительной реакции в ответ на микробную агрессию. Проникновение микроорганизмов и их токсинов во внутреннюю среду организма распознается особыми пат-тернраспознающими рецепторами, которые передают информацию на клеточные гуморальные факторы защиты, вызывая активацию фагоцитирующих, иммунокомпетентных клеток, синтез провоспалительных цитокинов, ИФН и других факторов защиты. Эти процессы сопровождаются активацией метаболических процессов, повышением теплопродукции, что приводит к повышению температуры, т.е. лихорадке. Энергоснабжение осуществляется преимущественно за счет эндогенных жиров, а не углеводов, поступающих с пищей. Снижается секреция пищеварительных ферментов, соответственно, утрачивается аппетит, уменьшаются затраты на мышечную работу - появляется слабость, миастения, заставляющая больного ограничить физическую активность и использовать освободившуюся энергию на защитные реакции. Стимулируется работа сердца, появляется тахикардия, стимуляция газообмена сопровождается увеличением минутного объема дыхания, т.е. его учащением или увеличением глубины дыхания. Активация простагландинов вызывает алгический синдром, головную боль, боль в мышцах, костях, суставах, «ломоту во всем теле», что заставляет больного занять горизонтальное положение, т.е. также способствует энергосбережению.

ЛИС может быть адекватным, что характерно для неосложненного циклического течения инфекционного процесса, а также недостаточным для полноценной реализации защитных механизмов, что ведет к прогрессированию патологического процесса и тяжелым специфическим поражениям, вызванным возбудителем, вторичным осложнениям. В ряде случаев защитные механизмы могут быть избыточными и сопровождаться гипертермией, нарушением состояния ЦНС и сердечно-сосудистой системы, поражением сосудистой системы, нарушениями гемостаза и другими патологиями, часто - развитием ИТШ.

В то же время и роль возбудителя является не меньшей и зависит от его факторов патогенности, определяющих специфичность клинической картины, от вирулентности штамма возбудителя, инфицирующей дозы, часто от пути инфицирования.

Все эти факторы в совокупности и определяют индивидуальные особенности ЛИС.

Следует подчеркнуть, что тяжесть течения инфекционной болезни определяется не только выраженностью ЛИС, но и характерной, часто в большей степени, для каждой инфекции органопатологией (поражением ЦНС, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени, почек, пищеварительного тракта и т.д.). Кроме того, факторы патогенности ряда возбудителей (ботулотоксин, столбнячный токсин, холероген, факторы патогенности грибов) не вызывают реакции ТОЛ-рецепторов и не инициируют лихорадочно-интоксикационного синдрома. В то же время тяжесть проявления ЛИС при большинстве инфекций коррелирует с тяжестью течения болезни и должна быть максимально объективно оценена, а в ряде случаев нуждается в коррекции (табл. 10.1). Суммарная оценка тяжести дается по наиболее выраженным нарушениям. При наличии органной патологии соответствующие симптомы не могут быть включены в характеристику ЛИС, и тяжесть состояния определяется степенью выраженности органопатологии. Например, тяжелая миастения при ботулизме при нормальной температуре тела; потрясающий озноб при неосложненной малярии, интенсивная головная боль с тошнотой и рвотой при умеренной лихорадке при вирусном менингите, тахикардия при инфекционном миокардите и т.д.

Основным проявлением ЛИС является лихорадка. Ее оценивают по следующим параметрам: уровню повышения температуры тела, продолжительности, характеру суточных колебаний, темпам нарастания и снижения температуры тела.

Таблица 10.1. Классификация лихорадочно-интоксикационного синдрома

Основные симптомы	Степень выраженности			
	легкая	средней степени	тяжелая	очень тяжелая
Лихорадка	До 38 °С	38,1-39,0 °С	39,1-40,0 °С	Выше 40 °С
Миастения (слабость)	Утомляемость	Ограничение подвижности	Лежачее положение	Лежачее положение, затруднение активных движений
Алгии(боли в мышцах, суставах, костях)	Слабые, отсутствуют	Умеренные	Сильные	Сильные*
Озноб	-	Зябкость, познабливание	Выражен	Потрясающий
Головная боль	Слабая	Умеренная	Сильная	Сильная*
Тошнота	-	Возможна	Часто	Часто*
Рвота	-	-	Возможна	Часто
Менингеальные симптомы	-	-	Возможны	Часто
Нарушения сознания	-	-	Ступор, сопор	Сопор, кома
Судороги	-	-	Возможны	Возможны
Бред,делирий	-	-	Возможны	Часто
Частота сердечных сокращений	Соответствует уровню температуры	Соответствует уровню температуры	Тахикардия	Тахикардия, тахиа-ритмия, редко брадикардия
АД	Норма	Нижняя граница нормы	Артериальная гипотензия до 50% нормы	Артериальная гипотензия ниже 50% нормы
Снижение аппетита	Возможно	Постоянно	Анорексия	Анорексия*
Нарушение сна (бессонница, сонливость)	Возможно	Часто	Постоянно	Постоянно*

* При нарушении сознания симптом не может быть оценен.

Температура тела до 38 °С расценивается как субфебрильная (до 37,5 °С - низкий субфебрилитет, 37,6-38,0 °С - высокий субфебрилитет), 38,1-40,0 °С - фебриль-ная (до 39,0 °С - умеренная, 39,1-40 °С - высокая), 40,1 °С и выше - гипер-пиретическая. Длительность лихорадки в пределах 1-5 сут - кратковременная, 6-15 сут - длительная, свыше 15 сут - затяжная. Если суточные колебания не превышают 1 °С, а уровень выше 38 °С - лихорадка постоянного типа, если суточные колебания до 3 °С - ремиттирующая (послабляющая), свыше 3 °С - гектическая, часто при таких колебаниях температуры ее повышение сопровождается ознобом, снижение - обильным потоотделением; лихорадка с максимумом уровня в утренние часы или ночью, т.е. с нарушением циркадного ритма температуры тела, обозначается как неправильная, извращенная. К неправильному типу относится и лихорадка с повторными колебаниями в течение суток, выявленными при термометрии через 3-4 ч. Выделяют также волнообразную лихорадку, когда высокий уровень температуры тела сменяется субфебрильным, а затем вновь повышается; интермиттирующую, когда дни с высокой температурой чередуются с днями нормальной температуры, и возрастную лихорадку, при которой лихорадочные волны разделены несколькими днями нормальной температуры. Острым развитие лихорадки считается при достижении максимального уровня в течение 1-2 сут, подострым - в течение 3-5 сут, постепенным - более 5 сут. Если падение температуры до нормы происходит в течение суток (иногда нескольких часов), оно обозначается как критическое, в течение 2-3 сут - как ускоренный лизис, более медленное - лизис.

Следует подчеркнуть, что широкое применение НПВС, антибиотиков в ранние сроки, часто до установления диагноза, в большинстве случаев не позволяет дать развернутую характеристику лихорадочной реакции.

ЭТИОЛОГИЯ

ЛИС характерен для всех бактериальных, вирусных, протозойных инфекций. Ранее регистрируется при глистных инвазиях (в стадии миграции), не характерен для грибковых инфекций, так как патогенные грибы не содержат компонентов, инициирующих лихорадку и интоксикацию. Лихорадка при генерализованных микозах за редким исключением инициируется сопутствующей бактериальной инфекцией (кандидозно-стафилококковый сепсис). Среди бактериальных инфекций лихорадка не характерна для ботулизма, начальной стадии столбняка (в дальнейшем высокая лихорадка обусловлена повышенной теплопродукцией за счет судорожного сокращения мышц), холеры, неосложненного амебиаза и лямблиоза, кожного лейшманиоза. При ботулизме лихорадка и диспепсический синдром в первые часы связаны с наличием в пищевом продукте дополнительной флоры.

В большинстве случаев ЛИС сопровождается другими, характерными для определенной нозоформы синдромами [сыпь, катарально-респираторный, диспепсический, менингеальные синдромы, лимфаденопатия (ЛАП), гепатолиенальный синдром и др.]. При отсутствии каких-либо характерных признаков какой-либо инфекционной болезни больные подлежат госпитализации в диагностическое отделение инфекционной больницы, где проводится исследование крови, мочи, бактериология, иммунологические исследования, ПЦР-диагностика, для установления диагноза и исследования заболеваний неинфекционной этиологии (аутоиммунные болезни, онкологические заболевания, в частности лейкозы, лимфомы и др.).

ЛЕЧЕНИЕ

Лихорадка - защитная реакция организма, сопровождающая активацию защитных механизмов, поэтому подлежит коррекции при высокой температуре (39-39,5 °C и выше), при плохой субъективной переносимости. В этих случаях применяют антибиотики.

Дезинтоксикация зависит от степени выраженности ЛИС. При легкой степени интоксикации показан домашний режим, обильное питье (чай, минеральная [вода](#), соки, морсы, компоты) - до 3 л в сутки, диета с исключением острых приправ, жареных блюд, копченостей, тугоплавких жиров. При средней тяжести ЛИС показан постельный режим, госпитализация по индивидуальным показаниям (длительность лихорадки более 5 сут, отягощенный преморбидный фон), диета, включение потогонных средств: мед, малина, брусника и др.

При тяжелой интоксикации показана госпитализация, при очень тяжелой - экстренные физические методы охлаждения, антипиретики, детоксикация путем внутривенной инфузии растворов: 5-10% раствора декстрозы (Глюкозы*), дек-страна [ср. мол. масса 35 000-45 000] (Реополиглюкина*), альбумина человека (Альбумина*), плазмы до 0,5-1,5 л в сутки под контролем диуреза. По показаниям больных переводят в ОРИТ.

Антимикробные препараты на дому не показаны, в стационаре - после установления диагноза. По витальным показаниям после забора материала (кровь, моча) на микробиологические исследования используют антибиотики широкого спектра действия внутривенно, в отдельных случаях - кортикостероиды внутривенно до 5 мг/кг [преднизолон](#).

Глава 11 Катарально-респираторный синдром

Катарально-респираторный синдром (КРС) характеризуется воспалением слизистой оболочки дыхательных путей с гиперпродукцией секрета и активацией местных защитных реакций.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

При воспалении слизистой оболочки выше голосовых связок возникают симптомы ринита, фарингита, тонзиллита; ниже голосовых связок - ларингита, трахеита, эпиглоттита, бронхита, пневмонии.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР

Заболевания, сопровождающиеся КРС, относят к группе острых респираторных заболеваний (ОРЗ). Наиболее часто их возбудителями являются вирусы (ОРВИ), реже - бактерии. Причиной КРС может быть действие аллергизирующих (при вазомоторном рините, сенной лихорадке) и раздражающих веществ (например, хлора), простудного фактора. Часто выражено сочетанное действие различных факторов (например, простудный фактор и вирусы, вирусы и бактерии). Основные возбудители ОРЗ - вирусы, имеющие высокую тропность к определенным отделам дыхательных путей. Общее число вирусов (в том числе их серотипов), вызывающих ОРВИ, составляет более 200. Они служат причиной более 90% случаев острых поражений органов дыхания. К группе респираторных относят вирусы гриппа и парагриппа, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы, энтеровирусы. Практически все они вызывают заболевания со сходной клинической картиной - КРС на фоне симптомов интоксикации. Клинические проявления этих заболеваний обусловлены как свойствами вируса, так и иммунореактивностью организма.

Клинически наиболее значимые ОРВИ: грипп, парагрипп, заболевания, вызываемые респираторно-синцитиальными, адено- и рино-вирусами, а также коронавирусами.

Схожесть клинической картины определяют единые патогенетические механизмы при развитии ОРВИ: внедрение возбудителя в клетки эпителия дыхательных путей и его репродукция; вирусемия с развитием токсикоза и токсико-аллергических реакций; развитие воспалительного процесса в дыхательной системе; активизация бактериальной флоры; обратное развитие инфекционного процесса, формирование иммунитета.

Характер течения инфекционного процесса определяется сложной системой защитно-приспособительных реакций макроорганизма, направленных на ограничение репродукции вирусов и их элиминацию.

На начальном этапе заболевания ведущая роль принадлежит факторам неспецифической защиты, местным IgA и фагоцитозу, а специфическому клеточному и гуморальному иммунитету - в процессе выздоровления.

Поскольку входными воротами при ОРВИ служит слизистая оболочка дыхательных путей, большую роль в предотвращении развития заболевания играют факторы местной защиты, среди которых доминируют макрофаги и секреторные иммуноглобулины (в первую очередь IgA, способный предупреждать адгезию патогенов к поверхности эпителиальных клеток и опосредовать разрушение и элиминацию вирусов). При нарушении мукозального иммунитета вирусы поражают в первую очередь клетки цилиндрического эпителия дыхательных путей. Общие патоморфологические изменения при ОРВИ:

Ф цитоплазматическая и внутриядерная деструкция эпителиальных клеток;

Ф нарушение функциональной активности и целостности ресничек и, следовательно, мукоцилиарного клиренса;

Ф дистрофические изменения эпителия и возможное появление серозного или серозно-геморрагического экссудата в просвете альвеол.

Хотя все респираторные вирусы вызывают заболевания со сходной клинической картиной, выявлены характерные особенности, позволяющие с достаточной долей вероятности предположить этиологию инфекционной болезни.

Клинические формы КРС.

- Острый ринит - воспаление слизистой оболочки носовой полости. Характерные симптомы: чиханье, отделение слизи из носа, нарушение носового дыхания. Отток слизи по задней стенке глотки вызывает кашель.
- Фарингит - воспаление слизистой оболочки глотки. Для него характерны внезапно возникающие ощущения першения и сухости в горле, а также болезненность при глотании, гиперемия задней стенки глотки.
- Тонзиллит - воспаление небных миндалин чаще бактериальной (чаще стрептококковой) и вирусной этиологии. Характерны интоксикация, гиперемия и отечность миндалин, небных дужек, язычка, задней стенки глотки, рыхлые наложения в лакунах, на всей поверхности миндалин.
- Ларингит - воспаление гортани с вовлечением голосовых связок и подсвязочного пространства. Первые симптомы - сухой лающий кашель, осиплость голоса.
- Эпиглоттит - воспаление надгортанника с характерным выраженным нарушением дыхания.
- Трахеит - воспалительный процесс слизистой оболочки трахеи. Симптомы: саднение за грудиной, сухой кашель.
- Бронхит - поражение бронхов любого калибра. Основным симптомом - кашель (в начале заболевания непродуктивный, через несколько дней влажный с увеличивающимся количеством мокроты). Мокрота чаще имеет слизистый характер, но на 2-й неделе может приобретать зеленоватый оттенок за счет примеси фибрина. Кашель сохраняется в течение 2 нед и дольше (до 1 мес при заболеваниях аденовирусной, респираторно-синцитиально-вирусной, микоплазменной и хламидийной природы).

В табл. 11.1 представлены клинические синдромы поражения дыхательных путей вирусной этиологии.

Основные бактериальные возбудители ОРЗ - пневмотропные условно-патогенные и патогенные микроорганизмы.

Клинические синдромы поражения дыхательных путей бактериальной этиологии представлены в табл. 11.2.

Таблица 11.1. Клинические синдромы при поражении дыхательных путей вирусной этиологии

Возбудители	Основные синдромы поражения дыхательных путей
Вирусы гриппа	Трахеит, ринофарингит, бронхит, круп с лихорадкой у детей
Вирусы парагриппа	Ларингит, ринофарингит, ложный круп
Респираторно-синцитиальный вирус	Бронхит, бронхиолит
Аденовирусы	Фарингит, тонзиллит, ринит
Риновирусы	Ринит, ринофарингит
Вирусы ЕСНО	Ринофарингит
Вирус Коксаки А	Фарингит, герпангина
Вирус Коксаки В	Фарингит
Коронавирусы человека	Ринофарингит, бронхит
Коронавирус тяжелый острый респираторный синдром	Бронхит, бронхиолит, респираторный дистресс-синдром
Вирус простого герпеса	Фарингит

Таблица 11.2. Клинические синдромы при поражении дыхательных путей бактериальной этиологии

Возбудитель	Основные синдромы поражения дыхательных путей
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ринит, отит, синусит, пневмония
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Тонзиллит
<i>Haemophilus influenzae</i> (инкапсульная форма)	Эпиглоттит, ринит, синусит, пневмония, бронхит
<i>Haemophilus influenzae</i> (капсульная форма)	Синусит, отит
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Отит, синусит (в основном у пациентов, принимавших раньше антибиотики), бронхит
<i>Staphylococcus aureus</i>	Отит, синусит, тонзиллит, пневмония
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Ринофарингит, бронхит
<i>Chlamidia trachomatis</i>	Бронхит, пневмония
<i>Chlamidia pneumoniae</i>	Фарингит, тонзиллит, бронхит
<i>Chlamidia psittaci</i>	Пневмония, бронхит
<i>Legionella pneumophila</i>	Бронхит, бронхиолит, пневмония
<i>Neisseria meningitidis</i>	Назофарингит

ОРЗ могут быть вызваны грамотрицательными бактериями: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.

КРС выявляют при коксиеллезе и других риккетсиозах, брюшном тифе. Пневмоцисты (*Pneumocystis carinii*) вызывают бронхит, пневмонию. Редко возникает грибковое поражение дыхательных путей, наблюдаемое у пациентов с клеточным иммунодефицитом (как первичным, так и вызванным лекарственной иммуносупрессией).

НЕОБХОДИМЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Решающую роль в подтверждении диагноза заболеваний с КРС играют методы лабораторной диагностики, среди которых выделяют: - направленные на идентификацию возбудителя;

- направленные на выявление специфических антител в сыворотке крови больных.

Методы этиологической диагностики заболеваний, протекающих с катарально-респираторным синдромом, представлены в табл. 11.3.

Таблица 11.3. Методы этиологической диагностики острых респираторных инфекций

Диагноз	Микробиологический	Иммунофлюо-ресценция	РНГА РПГА РТГА	РСК
Грипп	-	+	+++	+
Парагрипп	-	+	РТГА	+
Аденовирусная инфекция	-	+	РТГА	+
Респираторно-синцитиальная инфекция	-	+	РПГА	+
Реовирусная инфекция	-	+	РПГА	-
Риновирусная инфекция	-	+	-	-
Энтеровирусная инфекция	-	+	-	+
Тяжелый острый респираторный синдром	-	-	-	-
Микоплазменная инфекция	+	+	-	+
Хламидийная инфекция	+	-	-	-
Инфекция, вызванная <i>Haemophilus influenzae aegyptius</i>	+	-	РПГА	-
Пневмококковая инфекция	+	-	РПГА	-
Стафилококковая инфекция	+	-	РПГА	-
Другие условно-патогенные инфекции	+	-	РПГА	-
Диагноз	РЛА	ИФА	Посев на культуру клеток эмбриона человека, почек обезьяны	ПЦР
Грипп	-	+	+	-
Парагрипп	-	-	+	-
Аденовирусная инфекция	-	-	-	-
Респираторно-синцитиальная инфекция	-	-	+	-
Реовирусная инфекция	-	-	+	-
Риновирусная инфекция	-	-	+	-
Энтеровирусная инфекция	-	+	-	+
Тяжелый острый респираторный синдром	-	+	-	+
Микоплазменная инфекция	-	+	-	+
Хламидийная инфекция	-	+	-	+
Инфекция, вызванная <i>Haemophilus influenzae aegyptius</i>	+	+	-	+
Пневмококковая инфекция	+	+	-	+
Стафилококковая инфекция	+	+	-	-
Другие инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами	-	+	-	-

Метод иммунофлюоресценции наиболее предпочтителен, поскольку позволяет проводить точный морфологический анализ с высокой специфичностью. Он прост в воспроизводстве и дает возможность получить результат в течение нескольких часов.

ИФА широко применяют для выявления специфических антител в сыворотке крови больных вирусными или бактериальными заболеваниями.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ

Критерии дифференциальной диагностики ОРВИ представлены в табл. 11.4.

Таблица 11.4. Критерии дифференциальной диагностики острых респираторных вирусных инфекционных заболеваний

Признаки	Грипп птиц	Грипп	Тяжелый острый респираторный синдром	Парагрипп
Возбудитель	Вирус гриппа А (H ₅ N ₂)	Вирусы гриппа: 3 серотипа (А, В, С)	Коронавирус новой группы	Вирусы парагриппа: 5 серотипов (1-5)
Инкубационный период	1-7 сут, в среднем 3 сут	От нескольких часов до 1,5 сут	2-7 сут, иногда до 10 сут	2-7 сут, чаще 34 сут
Начало	Острое	Острое	Острое	Постепенное
Признаки	Грипп птиц	Грипп	Тяжелый острый респираторный синдром	Парагрипп
Течение	Острое	Острое	Острое	Подострое
Ведущий клинический синдром	Интоксикация	Интоксикация	ДН	Катаральный
Интоксикация	Выраженная	Выраженная	Резко выраженная	Слабая или умеренная
Длительность интоксикации	7-12 сут	2-5 сут	5-10 сут	1-3 сут
Температура тела	38 °С и выше	Чаще 39 °С и выше, но может быть и суб-фебрильная	38 °С и выше	37-38 °С, может длительно сохраняться
Катаральные проявления	Отсутствуют	Умеренно выражены, присоединяются позднее	Умеренно выражены, экссудация слабая	Выражены с первого дня течения заболевания. Осиплость голоса
Ринит	Отсутствует	Затруднение носового дыхания, заложенность носа. Серозные, слизистые или сукровичные выделения в 50% случаев	Возможен в начале заболевания	Затруднение носового дыхания, заложенность носа
Кашель	Выраженный	Сухой, мучительный, надсадный, с болями за грудиной, на 3 сут влажный, до 7-10 сут течения заболевания	Сухой, умеренно выраженный	Сухой, лающий, может сохраняться длительное время (иногда до 12-21 сут)
Изменения слизистых оболочек	Отсутствуют	Слизистая оболочка глотки и миндалин синюшная, умеренно гиперемирована; инъекция сосудов	Слабая или умеренная гиперемия слизистых оболочек	Слабая или умеренная гиперемия зева, мягкого нёба, задней стенки глотки
Физикальные признаки поражения легких	Со 2-3-х суток течения заболевания	Отсутствуют, при наличии бронхита - сухие рассеянные хрипы	С 3-5-х суток течения заболевания часто выявляют признаки интерстици-альной пневмонии	Отсутствуют
Ведущий синдром респираторных поражений	Нижний респираторный синдром	Трахеит	Бронхит, острый РДС	Ларингит, ложный круп выявляют крайне редко
Увеличение лимфатических узлов	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Заднешейные, реже - подмышечные лимфатические узлы увеличены и умеренно болезненны
Признаки	Грипп птиц	Грипп	Тяжелый острый респираторный синдром	Парагрипп
Увеличение печени и селезенки	Возможно	Отсутствует	Возможно	Отсутствует
Поражение глаз	Отсутствует	Инъекция сосудов склер	Редко	Отсутствует

Поражение других внутренних органов	Диарея, возможно поражение печени, почек, а также лейко-, лимфо- или тромбоцитопения	Отсутствует	Часто в начале заболевания развивается диарея	Отсутствует
Признаки	Инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом	Аденовирусная инфекция		Риновирусная инфекция
Возбудитель	Респираторно-синцитиальный вирус: 1 серотип	Аденовирусы: 49 серотипов (1-49)		Риновирусы: 114 серотипов (1-114)
Инкубационный период	3-6 сут	4-14 сут		23 сут
Начало	Постепенное	Постепенное		Острое
Течение	Подострое, иногда затяжное	Затяжное, волнообразное		Острое
Ведущий клинический синдром	Катаральный, ДН	Катаральный		Катаральный
Выраженность интоксикации	Умеренная или слабая	Умеренная		Слабая
Длительность интоксикации	2-7 сут	8-10 сут		1-2 сут
Температура тела	Субфебрильная, иногда нормальная	Фебрильная или субфебрильная		Нормальная или субфебрильная
Катаральные проявления	Выражены, постепенно нарастают	Резко выражены с первого дня течения заболевания		Выражены с первого дня течения заболевания
Ринит	Заложенность носа, не обильное серозное отделяемое	Обильное слизисто-серозное отделяемое, резкое затруднение носового дыхания		Обильное серозное отделяемое, носовое дыхание затруднено или отсутствует
Кашель	Непродуктивный приступообразный (до 3 нед), сопровождающийся болями за грудиной	Продуктивный		Непродуктивный
Признаки	Инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом	Аденовирусная инфекция		Риновирусная инфекция
Изменения слизистых оболочек	Слабая гиперемия слизистых оболочек	Умеренная гиперемия, отечность, гиперплазия фолликулов миндалин и задней стенки глотки		Слабая гиперемия слизистых оболочек
Физикальные признаки поражения легких	Рассеянные сухие и редко влажные среднепузырьчатые хрипы, признаки пневмонии	Отсутствуют. При наличии бронхита - сухие, рассеянные хрипы		Отсутствуют
Ведущий синдром респираторных поражений	Бронхит, бронхолит, возможен бронхоспазм	Ринофаринго-конъюнктивит или тонзиллит		Ринит
Увеличение лимфатических узлов	Отсутствует	Возможна полиаденопатия		Отсутствует
Увеличение печени и селезенки	Часто	Характерно		Отсутствует
Поражение глаз	Отсутствует	Конъюнктивит, керато-конъюнктивит		Инъекция сосудов склер, век, слезотечение, конъюнктивит
Другие симптомы	Отсутствует	Может быть экзантема, иногда диарея		Отсутствует

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Диагноз ОРЗ устанавливают при отсутствии четкого преобладания определенной нозологической формы. Он подразумевает как бактериальную, так и вирусную природу заболевания. Термин «ОРВИ» предполагает вирусную этиологию заболевания с наличием КРС.

Стратегию лечения КРС определяют в соответствии с механизмами патогенеза, этиологией и общностью клинических проявлений заболевания.

Для этиотропного лечения ОРВИ применяют ЛС группы адамантанового ряда ([римантадин](#)), препараты группы индолов (Арбидол*) и ингибиторы нейраминидазы ([осельтамивир](#)) при гриппе и при других ОРВИ - Арбидол*.

Эффективно применение ИФН и их индукторов, обладающих антивирусными свойствами, регулирующими процессы перекисного окисления липидов на клеточных мембранах, способствующие восстановлению нарушенного гомеостаза, оказывающие иммуномодулирующее действие, усиливающие активность естественных киллеров и ускоряющие выработку специфических антител. ИФН

лейкоцитарный человеческий применяют интраназально, в виде аэрозолей и аппликаций на слизистую оболочку, инстилляций в конъюнктивальный мешок; лейкоинтерфероны - в аэрозолях; рекомбинантные интерфероны (ИФН-α2) - в виде капель в нос или ректальных свечей.

Индукторы ИФН (тилорон, натрия рибонуклеат, Кагоцел*, меглумина акридо-нацетат, оксодигидроакридинилацетат натрия) стимулируют образование эндогенного ИФН-α.

Важную роль в развитии и тяжести течения инфекционного процесса играет нарушение равновесия между активностью протеолиза, необходимого для разрушения патогенов, с образованием свободных радикалов для сохранения амиопротеазной и антиоксидантной защиты. Поэтому целесообразно назначать препараты, способные инактивировать протеолитические процессы (апротинин, аминобензойная кислота, аминокапроновая кислота, рибонуклеаза, Дезоксирибонуклеаза*).

Системное антибактериальное лечение проводят только при ОРЗ бактериальной этиологии.

При легком течении заболевания с КРС предпочтение отдают симптоматическому и патогенетическому лечению. Симптоматическое лечение ринита включает промывание носа изотоническим раствором натрия хлорида, использование сосудосуживающих капель и спреев. При среднетяжелом течении заболевания возможно назначение местных бактериостатических антибиотиков, фузафунгина.

При фарингите показан щадящий режим питания, полоскание горла щелочными растворами, растворами антисептиков, отварами лекарственных трав (шалфея, ромашки лекарственной, календулы). Применяют обезболивающие или местно-анестезирующие препараты (Стрепсилс плюс*).

При тонзиллите системное антибактериальное лечение проводят только при бактериальной этиологии заболевания. Препараты выбора для лечения острого стрептококкового тонзиллита: феноксиметилпенициллин, амоксциллин, макролиды. При развитии ко-резистентности оральной флоры используют Аугментин* амоксциллин + клавулановая кислота). Для симптоматического лечения применяют местные антисептические ЛС.

Лечение ларингита без стеноза проводят смягчающими и местными антибактериальными ЛС. При навязчивом кашле назначают противокашлевые средства (бутамират, кодеин). Применяют ингаляции теплого пара или дозированных аэрозолей (сальбутамол, фенотерол).

При эпиглотите показано парентеральное введение антибиотиков, активных в отношении гемофильной палочки (фторхинолоны, цефотаксим, цефтриаксон), возможно их сочетание с аминогликозидами.

В случае острого бронхита при микоплазменной и хламидийной инфекции назначают системное антибактериальное лечение (макролиды, тетрациклины). Также применяют противокашлевые ЛС центрального и периферического действия, муколитические препараты (бромгексин, амброксол). Одновременное назначение противокашлевых и муколитических препаратов недопустимо из-за опасности «заболачивания» дыхательных путей при угнетении кашлевого рефлекса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дрейзин Р.С., Астафьева Н.В. Острые респираторные заболевания. - М.: Медицина, 1991. - 136 с.

2. Дриневский В.П., Осидак Л.В., Цыбалова Л.М. Острые респираторные инфекции у детей и подростков. - СПб.: СпецЛит, 2003. - 191 с.
3. Карпухин Г.И., Карпухина О.Г. Диагностика, профилактика и течение острых респираторных заболеваний. - СПб.: Гиппократ, 2000. - 184 с.
4. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 2007. - 1032 с.

Глава 12 Экзантемы, экзантемы, первичный аффект

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Экзантема (сыпь) - дискретное патологическое образование кожи, в ответ на воздействие токсинов и метаболитов возбудителя. Реакция кожи проявляется полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, повышением сосудистой проницаемости с развитием отека и геморрагий, некрозом эпидермиса и более глубоких слоев кожи, дистрофическими изменениями клеток, серозным, гнойным, серозно-геморрагическим воспалением. Наличие сыпи важно для диагностики, а в ряде случаев и оценки тяжести течения болезни и ее прогноза.

Сыпь характеризуют по следующим параметрам:

- вид элементов сыпи: розеола, макула, эритема, папула, бугорок, узел, уртикария, везикула, пустула, булла, петехия, экхимоз;
- размеры: мелкая - до 2, средняя - до 5, крупная - свыше 5 мм в диаметре;
- форма: правильная, неправильная;
- однородность элементов сыпи: мономорфная (все элементы относятся к одному виду и имеют одинаковые размеры); полиморфная (элементы сыпи резко различаются по форме, размерам, или имеются элементы различного вида);
- локализация элементов: симметричная и асимметричная, преимущественно в той или иной области кожного покрова;
- обилие сыпи: единичная (до 10 элементов), необильная (элементы можно сосчитать) и обильная (множественная);
- метаморфоз сыпи: появление элемента, его развитие, часто с переходом элемента одного вида в другой, и угасание сыпи;
- сроки появления: ранние - 1-2-й, средние - 3-4-й и поздние - после 5-го дня болезни.

При характеристике сыпи указывают фон кожи (бледная, гиперемизированная).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Виды элементов сыпи

- Розеола - круглое пятнышко розового, красного или пурпурного цвета размером до 5 мм, исчезающее при надавливании или растяжении кожи. Мелкая обильная розеолезная сыпь обозначается как мелкоточечная. В основе возникновения розеолы - локальное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Данный элемент типичен для брюшного тифа, паратифов, сыпного тифа; может быть также при генерализованном сальмонеллезе, риккетсиозах, сифилисе.
- Макула (пятно) отличается от розеолы большим размером, часто неправильной формой. Характерна для кори и краснухи.
- Эритема - обширный участок гиперемии кожи - образуется в результате слияния отдельных элементов пятен (при кори, токсико-аллергическом дерматите) или как самостоятельная форма поражения кожи (при роже, мигрирующей кольцевидной эритеме, эритеме кистей и стоп при псевдотуберкулезе в виде «носков», «перчаток»).
- Папула (узелок) образуется в результате продуктивного воспаления, инфильтрации клеточными элементами поверхностных слоев дермы и ее полнокровия. Размер элементов от 1 до 20 мм, они возвышаются над поверхностью кожи, розового или красного цвета, могут возникать первично или происходить из розеолы или макулы. В таких случаях сыпь может быть розеолезно-папулезной (при тифо-паразитарных

заболеваниях) или пятнисто-папулезной (при кори). После рассасывания элемента можно наблюдать участок бурой пигментации кожи, иногда отрубевидное шелушение.

- Бугорок похож на папулу, но более плотный по консистенции. Возникает как результат формирования специфических воспалительных гранулем, характерных для хронических инфекций (кожный лейшманиоз, проказа, туберкулез, сифилис). Бугорки могут некротизироваться и изъязвляться с последующим образованием рубцов.

- Узел - крупное (2 см и более) образование в толще дермы или подкожной клетчатки. Элемент обнаруживают при пальпации либо визуально, поскольку он может выступать над поверхностью кожи. В основе узла - специфическое гранулематозное воспаление. Характерен для хронических инфекций (целлю-литы и фиброзиты при бруцеллезе).

- Уртикария (волдырь) - результат острого очагового отека сосочкового слоя кожи без признаков воспаления. Имеет розовую или бледную (при сосудистом спазме) окраску, диаметр до 2 см и более, круглой или овальной формы, часто сопровождается зудом, характерен для аллергических реакций (например, при миграционной стадии многих гельминтозов), сывороточной болезни, пищевой аллергии. Исчезает бесследно через несколько часов.

- Везикула - куполообразный пузырек диаметром до 5-10 мм, жемчужно-серого цвета, заполненный серозным или серозно-геморрагическим экссудатом. Элемент локализован в эпидермисе или субэпидермально, образуется в результате баллонизирующей дистрофии клеток шиповатого слоя эпидермиса, которые увеличиваются в размерах, принимают шаровидную форму, а затем перегородка между ними разрывается с образованием общей полости (однокамерная везикула) или нескольких полостей с внутренними перегородками (многокамерная везикула). Элементы могут вскрываться, образуя поверхностную эрозию, или подсыхать, покрываясь корочкой, после отпадения которой остается участок нестойкой депигментации. Везикулы могут быть окружены венчиком гиперемии или эритемой, в центре иногда образуется пупковидное вдавление. При нагноении экссудата они трансформируются в пустулу. Везикулезная сыпь характерна для ветряной, натуральной оспы, простого и опоясывающего герпеса, везикулезного риккетсиоза.

- Булла - пузырь диаметром более 1 см, заполненный серозным, серозно-геморрагическим или гнойным содержимым. Образуется первично (при роже, буллезной форме сибирской язвы) или в результате слияния везикул (при сливной форме натуральной оспы).

- Пустула - пузырек, заполненный гнойным или гнойно-геморрагическим экссудатом. Образуется в результате нагноения содержимого везикул или при сепсисе (первично). Пустулы окружены венчиком гиперемии, могут быть болезненны при пальпации, впоследствии вскрываются или покрываются коркой, после отпадения которой остается рубец.

- Фликтена - плоский болезненный пузырь с серозно-гнойным содержимым, окруженный венчиком гиперемии.

- Петехия - точечное, 1-2 мм в диаметре, кровоизлияние, возникает в результате диapedеза при резком повышении сосудистой проницаемости и нарушениях в системе сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. При регрессе петехий в течение нескольких дней сохраняется бурая пигментация кожи. Элементы могут быть первичными (при ГЛ, менингококковой инфекции, сепсисе) или вторичными (при сыпном тифе или других риккетсиозах).

- Экхимозы - крупные кровоизлияния диаметром до 3-5 см неправильной узорчатой формы. Характеризуют тяжелое течение сепсиса, менингококковой инфекции. Могут образовываться вторично в очагах геморрагического некроза кожи. В этих случаях

они плотноваты и чувствительны на ощупь, поверхность их эрозируется с образованием язв, покрытых коркой, после отпадения которой остается стойкий рубец.

Основные характеристики сыпи при различных инфекциях представлены в табл. 12.1.

Первичный аффект

Первичный аффект - специфическое поражение кожи в месте внедрения возбудителя, зачастую с сопутствующим регионарным лимфаденитом. Возникает при инфекционных болезнях с трансмиссивным или (реже) контактным механизмом передачи возбудителя. Появление первичного аффекта, как правило, предшествует другим симптомам болезни и служит важным диагностическим симптомом (табл. 12.2).

Энантема - локальное дискретное поражение слизистой оболочки, аналогичное кожной сыпи. Имеет важное клиническое и диагностическое значение.

Характеристика энантем представлена в табл. 12.3.

Таблица 12.1. Характеристика сыпи

Нозологическая форма	Частота встречаемости сыпи	Срок появления	Морфология	Обилие	Преимущественная локализация	Этапность высыпания	Метаморфоз	Мономорфизм	Субъективные ощущения
Брюшной тиф	60-80%	8-10 дней	Розеола, розеола-папула	Единичная, необильная	Живот	-	-	Мономорфная	-
Паратифы, генерализованный сальмонеллез	50-70%	3-8 дней	Розеола, папула, вторичная петехия	Необильная	Живот, грудь, конечности	-	Пигментация возможна	Мономорфная	-
Псевдотуберкулез (генерализованная форма)	80%	1-7 дней	Мелкоточечная	Обильная	Лицо, туловище, конечности, кожные складки	-	Шелушение	Мономорфная, полиморфная	Возможен зуд
			Пятнисто-папулезная уртикарная, эритематозная	Обильная	Крупные суставы		Пигментация, шелушение	Полиморфная	
Иерсиниоз	Часто	1-7 дней	Мелкоточечная, пятнисто-папулезная, уртикарная, эритема	Необильная, обильная	Кисти рук, грудь, бедра		Пигментация, шелушение	Полиморфная, мономорфная	Возможен зуд
Кожная форма чумы	Постоянно	Со 2-го дня	Пустула	Единичная, необильная	-	-	Язва, рубец	Полиморфная по размеру	Резко болезненная
Септическая форма чумы	Постоянно	С 1-го дня	Экхимозы	Обильная	-	-	Некроз	Полиморфная по размеру	Тоже
Стафилококковая инфекция (СТШ)	Постоянно	С 1-го дня	Пятнистая, пятнисто-папулезная, петехиальная	Обильная, особенно в кожных складках	Туловище, конечности		Шелушение	Полиморфная	
Скарлатина	Постоянно	С 1-го дня	Мелкоточечная на гиперемическом фоне	Обильная, особенно в кожных складках	Туловище, конечности	Одновременно	Шелушение	Мономорфная	Легкий зуд
Нозологическая форма	Частота встречаемости	Срок появления	Морфология	Обилие	Преимущественная	Этапность высыпания	Метаморфоз	Мономорфизм	Субъективные ощущения

	мости сыпи				локализация				
Менингококковая инфекция (менингококкемия)	100%	4-48 ч	Петехии, экхимозы, некрозы	Необильная, обильная	Дистальные отделы конечностей, бедра, в тяжелых случаях - грудь, живот, лицо, шея		Пигментация, некроз, изъязвление, рубцевание	Полиморфная	
Системный клещевой боррелиоз	60-70%	Через 3-32 дня после присасывания клеща	Эритема кольцевидная	Единичная	Туловище		Первичный аффект, эритема распространяется центробежно	Мономорфная, полиморфная	
Лептоспироз	30-50%	2-5 дней	Пятнистая, пятнисто-папулезная, петехиальная	Необильная, обильная	Туловище, конечности		Бесследно исчезает в течение суток, петехии пигментируются	Полиморфная	
Легионеллез (лихорадка форта Брага)	100%	1-2 дня	Пятнистая, пятнисто-папулезная	Необильная	Туловище, конечности	-	Бесследно исчезает	Полиморфная	-
Энтеровирусная Коксаки ЕСНО-инфекция (энтеровирусная экзантема)	100%	2-3 дня	Мелкопятнистая, пятнисто-папулезная, мелкоточечная, петехиальная	Обильная	Туловище, конечности		Бесследно исчезает	Полиморфная	
ВИЧ (стадия первичных проявлений)	Часто	Различные	Пятнистая, пятнисто-папулезная	Обильная	Туловище, конечности, лицо	-	Бесследно исчезает	Полиморфная	-
Герпетическая инфекция (герпес-вирусы I-II типа)	Около 100%	1-2 дня	Везикулезная	Локальная, обильная	Лицо, гениталии	-	Розеола, папула, везикула, корочка	Мономорфная	Чувствительная

Продолжение табл. 12.1

Нозологическая форма	Частота встречаемости сыпи	Срок появления	Морфология	Обилие	Преимущественная локализация	Этапность высыпания	Метаморфоз	Мономорфизм	Субъективные ощущения
Инфекционный мононуклеоз	10% (обычно после приема ампициллина)	Различные	Пятнистая, пятнисто-папулезная	Обильная	Туловище, конечности	-	Бесследно исчезает	Полиморфная	-
Ветряная оспа	100%	1 день	Везикула однокамерная	Необильная, обильная	Туловище, конечности, лицо, волосистая часть головы	Волнообразно	Пятнышко, папула, везикула, корочка	Мономорфная	Возможен зуд
Опоясывающий герпес	100%	1-7 дней	Везикула однокамерная	Локализована в пределах 1-2 дерматомов	Лицо, верхняя часть туловища	Одновременно	Эритема, сгруппированные везикулы, корочка, возможен рубец	Мономорфная	Возможна болезненность
Корь	100%	3-5 дней (иногда до 8)	Пятнисто-папулезно-эритематозная	Обильная	Лицо, шея, туловище, проксимальные отделы конечностей	1-й день - за ушами, на лице, 2-й день - грудь, туловище, бедра, плечи, 3-й	Мелкие папулы группируются в крупные сливные пятнисто-папулезны	Мономорфная	

						день - предплечье, голени	е элементы, местами эритему, пигментируются		
Краснуха	100%	1-3 дня	Пятнистая	Обильная	Спина, ягодицы, разгибательная поверхность конечностей	Появляется за ушами, на лице, на волосистой части головы, распространяется в течение 12-36 ч		Мономорфная	Легкий зуд
Нозологическая форма	Частота встречаемости сыпи	Срок появления	Морфология	Обилие	Преимущественная локализация	Этапность высыпания	Метаморфоз	Мономорфизм	Субъективные ощущения
Натуральная оспа	100% (редко у вакцинированных встречается оспа без сыпи)	4-5 дней	Пустула многокамерная на инфильтративном основании	Обильная	Лицо, туловище, конечности	Лицо, туловище, конечности	Розеола, папула, везикула, пустула, корочка, рубец (рябина)	Регионарный мономорфизм	Зуд
Оспа обезьян	100%	3-4 дня	Пустула многокамерная	Необильная, обильная	Голова, конечности, туловище	Голова, лицо, кисти рук, туловище и ноги	Розеола, папула, везикула, пустула, корки	Регионарный мономорфизм	Зуд
Оспа коровья (вакцина)	100%	1-2 дня	Пустула многокамерная на инфильтративном основании	Единичная	Кисти рук		Папула, везикула, пустула, корка	Мономорфная	Слабый зуд
ГЛД	Часто	2-4 дня	Петехии, экхимозы	Необильная	Распространенная	-	Возможна пигментация	Полиморфная по размеру	-
Лихорадка денге классическая	Часто	2-3 дня	Мелкоточечная на фоне эритемы	Обильная	Распространенная	-	Розеола, макулопапула	Мономорфная	Зуд
Геморрагическая	Часто	2-4 дня	Петехии, экхимозы	Необильная	Распространенная	-	Возможна пигментация	Полиморфная по размеру	-
ГЛПС	В тяжелых случаях	2-4 дня	Петехии	Необильная	Подмышечные области	-	-	Полиморфная	-
КГЛ	Часто	3-6 дней	Петехии	Необильная	Живот, боковая поверхность грудной клетки	-	-	Полиморфная по размеру	-
Нозологическая форма	Частота встречаемости сыпи	Срок появления	Морфология	Обилие	Преимущественная локализация	Этапность высыпания	Метаморфоз	Мономорфизм	Субъективные ощущения
Лихорадка Ласса	Часто	2 нед	Пятнисто-папулезная, петехии, экхимозы	Необильная			Пигментация	Полиморфная (по размеру)	
Лихорадка Эбола	50%	4-6 дней	Пятнисто-папулезная	Необильная, обильная	-	-	Шелушение	Полиморфная	-
Сыпной тиф (болезнь Брилла)	80%	4-6 дней	Розеолезная, розеолезно-петехиальная	Обильная, необильная	Боковые поверхности туловища, сгибательные поверхности конечностей		Пигментация	Полиморфная	
Сыпной тиф	Около 100%	4-7 дней	Розеолезно-папулезная	Обильная	Туловище, верхние			Полиморфная	

эндемический			, пятнисто-папулезная		конечности, ладони				
Лихорадка цуцугамуши	Около 100%	4-7 дней	Пятнисто-папулезно-геморрагическая	Обильная	Все тело, кроме ладоней и стоп	-	Шелушение, пигментация	Полиморфная	-
Марсельская лихорадка и АРЛ	Около 100%	2-4 дня	Пятнисто-папулезная, пятнисто-папулезно-геморрагическая	Обильная	Конечности, включая ладони и стопы, туловище, лицо	Грудь, живот, в течение 2 сут распространяется на другие части тела	Стойкая пигментация	Полиморфная	

Таблица 12.2. Характеристика первичного аффекта

Нозологическая форма	Механизм передачи, переносчик	Срок появления	Преимущество нная локализация	Этапы развития, размеры	Болезненность	Регионарный лимфаденит
Чума: кожная, кожно-бубонная форма	Трансмиссивный, блоха	Первые часы болезни	Нижние конечности	Пятно, папула, везикула, пустула с геморрагическим содержимым, язва до 5-10 см в диаметре, рубец	Резкая	2-3-й дни болезни с нагноением (при кожно-бубонной форме)
Туляремия: кожно-бубонная форма	Трансмиссивный, комары, слепни, клещи, мухи-жигалки	Инкубационный период	Конечности	Пятно, папула, везикула, пустула, язвочка до 1 см правильной «штампованной» формы, атрофический рубец	Отсутствует	2-3-й дни болезни, часто с нагноением
Эндемический возвратный тиф	Аргасовый клещ рода <i>Alectorobius</i>	В течение суток после присасывания клеща	Закрытые части тела	Мелкая папула с геморрагическим венчиком, сохраняется до 2-4 нед	Отсутствует, зуд	-
Системный клещевой боррелиоз(лаймская болезнь)	Иксодовые клещи	Инкубационный период	Закрытые части тела	Пятно, папула, иногда везикула с некрозом, вокруг формируется кольцевидная мигрирующая эритема	Имеется зуд	Чувствительность, невралгия, нагноения нет
Содоку	Контактный	1-й день болезни	Дистальный отдел конечностей	Инфильтрат, некроз, нагноение, язва, рубец	Имеется	Болезненность, лимфангит
Доброкачественный лимфоретикулез	Контактный	1-й день болезни	Кисть, предплечье, шея	В месте царапины образуется мелкая папула с некрозом и изъязвлением, сухая корочка	Отсутствует	Через 2-3 нед, слабая болезненность, часто с нагноением
Лихорадка цуцугамуши	Трансмиссивный, личинка краснотелковых клещей (надсемейство <i>Trombea</i>)	Через 1-2 дня после присасывания клеща	Закрытые части тела	Инфильтрате венчиком гиперемии, некроз, плоская язвочка до 0,5 см в диаметре,	Чувствительность	Через 3 дня и позже, плотный, безболезненный

				корочка, рубчик		
Нозологическая форма	Механизм передачи, переносчик	Срок появления	Преимущество нная локализация	Этапы развития, размеры	Болезненность	Регионарный лимфаденит
Марсельская лихорадка	Трансмиссивный, собачий клещ <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	1-й день болезни	Закрытые части тела	Инфильтрат диаметром до 1 см, корка, плоские язвочки, рубец	Отсутствует	В части случаев болезненность без нагноения
Клещевой сыпной тиф северной Азии	Трансмиссивный, иксодовые клещи	Инкубационный период	Закрытые части тела	Инфильтрат, некроз с зоной гиперемии, язвочка, корка до 1 см, рубец, пигментация, шелушение	Отсутствует	Безболезненный без нагноения
Африканский трипаносомоз	Трансмиссивный, муха рода <i>Glossina</i> (муха це-це)	Через 2-7 дней после укуса	Открытые части тела	Инфильтрат, язва (шанкр), рубец	Отсутствует	Болезненность отсутствует, без нагноения

Таблица 12.3. Энантемы

Нозологическая форма	Частота появления	Срок появления	Локализация	Вид энантемы
Менингококкемия	Часто	1-й день болезни	Конъюнктивы, мягкое нёбо	Кровоизлияние
Коклюш	Часто	Спазматический период	Склеры	Кровоизлияние
Чума	Возможна	3-й день болезни	Конъюнктивы	Кровоизлияние
Лептоспироз	Возможна	Разгар болезни	Склеры, конъюнктивы	Кровоизлияние
Сыпной тиф	Часто	3-й день болезни	Конъюнктивы, мягкое нёбо	Кровоизлияние (пятна Киари-Авцына), пете-хии (симптом Розенберга)
Энтеровирусная инфекция (герпангина)	Диагностический симптом	1-2-й дни болезни	Передние дужки, язычок, нёбо	Папула -> везикула -> эрозия -> эпителизация
Нозологическая форма	Частота появления	Срок появления	Локализация	Вид энантемы
Простой герпес (стоматит)	Диагностический симптом	1-й день болезни	Слизистая губ, щек, десен, нёбо, дужки миндалин	Сгруппированные везикулы -> болезненные эрозии -> эпителизация
Ветряная оспа	Часто	1-2-й дни болезни	Ротоглотка, гортань, половые органы	Везикулы, эрозии, эпителизация
Корь	Часто	2-3-й дни болезни, за 1-2 дня до высыпания	Нёбо, переходная складка слизистой щек, слизистая десен, губ	Красные пятна, мелкие белесые точки, окруженные венчиком гиперемии (пятна Филатова-Коплика)
Краснуха	Часто	1-2-й дни болезни	Мягкое нёбо	Красные пятна (пятна Форхтгеймера)
Ящур	Диагностический симптом	2-3-й дни болезни	Слизистая десен, губ, языка, щеки, гортани, иногда носа, конъюнктив, влагалища	Везикулы -> резко болезненные афты -> эпителизация
Натуральная оспа	Постоянно	4-5-й дни болезни	Слизистая ротоглотки, носа, дыхательных путей, уретры, конъюнктивы	Везикулы -> эрозии -> эпителизация
Оспа обезьян	Часто	3-4-й дни болезни	Слизистая ротоглотки, носа, дыхательных путей, уретры, конъюнктивы	Везикулы -> эрозии -> эпителизация
ГЛД	Часто	Первые дни болезни	Мягкое нёбо	Мелкие везикулы
ГЛПС	В тяжелых случаях	Со 2-3-го дня болезни	Конъюнктивы, склеры, мягкое нёбо	Петехии, кровоизлияние
КГЛ	В тяжелых случаях	3-4-й дни болезни	Конъюнктивы, склеры	Геморрагии
Лихорадка Ласса	Постоянно	3-й день болезни	Мягкое нёбо, передние дужки	Беловатые бляшки -> некроз -> сливающиеся язвы, покрытые фибринозным налетом -> эпителизация
Лихорадка Марбург	Постоянно	Первые дни болезни	Твердое и мягкое нёбо, язык	Везикулы -> поверхностные эрозии -> эпителизация
Лихорадка Эбола	Часто	4-й день болезни	Конъюнктивы	Кровоизлияние

Глава 13

Лимфаденопатия

Лимфаденопатия (ЛАП) - обобщающий термин, обозначающий увеличение размеров ЛУ независимо от причины и характера патологического процесса. ЛАП является одним из симптомов целого ряда заболеваний, различных по этиологии, клиническим проявлениям, методам диагностики и лечения.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Увеличение лимфатических узлов (R59). R59.0 Локализованное увеличение лимфатических узлов. R59.1 Генерализованное увеличение лимфатических узлов. R59.9 Увеличение лимфатических узлов неуточненное.

В организме человека насчитывается около 600 ЛУ, представляющих собой периферические лимфоидные органы, состоящие из клеток различных типов, соединяющиеся с системой кровообращения лимфатическими сосудами и посткапиллярными венулами. ЛУ располагаются по ходу лимфатических сосудов, являются органами лимфоцитопоза, иммунной защиты и депонирования протекающей лимфы. Имеют округлую или бобовидную форму; к выпуклой поверхности лимфоузла подходят приносящие лимфатические сосуды, в области ворот на вогнутой поверхности входят артерии и нервы, выходят выносящие лимфатические сосуды и вены. Благодаря такому расположению по ходу лимфатических сосудов ЛУ являются своеобразным фильтром для оттекающей от тканей жидкости (лимфы) на пути в кровяное русло. Протекая через ЛУ, лимфа очищается от инородных частиц и антигенов на 95-99%, обогащается антителами и лимфоцитами. ЛУ покрыты соединительнотканной капсулой, от которой вглубь органа отходят трабекулы. Строма узлов представлена ретикулярной соединительной тканью - сетью ретикулярных клеток, коллагеновых и ретикулярных волокон, а также макрофагами и антигенпредставляющими клетками. Паренхима узлов представлена лимфоидными клетками.

ЛУ содержат лимфоциты и макрофаги; корковый синус ЛУ заполнен фагоцитами, обеспечивающими первый этап иммунного ответа при инфекциях. Антигенное раздражение сопровождается пролиферацией Т- и В-лимфоцитов в ЛУ, трансформацией В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие Ig (антитела). Каждый ЛУ контролирует определенный участок лимфатической системы. При

попадании в организм микробов ближайший (регионарный) к этому месту ЛУ уже через несколько часов начинает увеличиваться в размерах, лимфоидные клетки его интенсивно делятся и образуют огромное количество малых лимфоцитов. Функция малых лимфоцитов - организация специфической иммунной защиты от чужеродных агентов - антигенов. Совместное расположение большого числа макрофагов, дендритных клеток, клеток Лангерганса и лимфоцитов позволяет ЛУ выполнять основную функцию специализированной структуры, объединяющей все эти типы клеток для создания эффективной клеточной и гуморальной иммунной реакции организма. В лимфатических узлах происходят антигензависимая пролиферация (клонирование) и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов в эффекторные клетки, а также образование Т- и В-клеток памяти.

Кроме того, ЛУ - биологический фильтр, препятствующий поступлению в лимфу и кровь различных инородных агентов, включая микроорганизмы, продукты их метаболизма и токсины. Поэтому при многих инфекционных болезнях закономерно возникает в той или иной мере выраженная ЛАП, которая обычно сочетается с другими характерными для инфекций симптомами: лихорадкой, интоксикацией, гепатоспленомегалией, сыпью и т.д.

Увеличение размеров лимфоузлов (ЛАП) может быть обусловлено: увеличением количества лимфоцитов и макрофагов в ходе иммунного ответа на антиген;

инфильтрацией воспалительными клетками при инфекциях, затрагивающих сам ЛУ (лимфаденит); пролиферацией *in situ* злокачественных лимфоцитов и макрофагов; инфильтрацией ЛУ метастатическими злокачественными клетками. ЛАП наблюдают при следующих заболеваниях: инфекционных (включая туберкулез и сифилис); лимфопролиферативных; онкогематологических; аутоиммунных;

местных воспалительных процессах.

Среди сотен лимфоузлов различают поверхностные, доступные пальпации, и глубокие, выявляемые только при специальных исследованиях [УЗИ, компьютерной томографии (КТ) и др.].

В норме ЛУ безболезненны, подвижны, эластической консистенции, размер их колеблется от нескольких миллиметров до 1 см (паховые до 1,5 см). Максимальная величина - у ЛУ, располагающихся по ходу лимфатических сосудов, собирающих лимфу из областей, подвергающихся наибольшему антигенному раздражению (паховых, шейных, подмышечных), причиной которого служат травмы, воспалительные процессы в рото- и носоглотке. Хронические, многократно рецидивирующие воспалительные процессы ВДП, такие как тонзиллит, фарингит, хронические воспалительные процессы в полости рта могут приводить к стойкому увеличению лимфоузлов преимущественно шейной группы. Как правило, размер таких лимфоузлов не превышает 1,0-1,5 см.

Резко увеличенные ЛУ (3-5 см в диаметре), нередко с нагноением и некрозом, называют бубонами.

Для оценки состояния ЛУ при клиническом исследовании учитывают жалобы пациента на их болезненность и припухлость, обращают внимание на локализацию ЛАП, четкость контуров и размеры ЛУ, изменение окраски кожи над ними, консистенцию, подвижность или спаянность между собой и окружающими тканями.

Осмотр и пальпацию ЛУ проводят в следующем порядке: затылочные, пред- и заушные, передне- и заднешейные, поднижнечелюстные, над- и подключичные, подмышечные, локтевые, паховые, бедренные, подколенные.

Увеличение ЛУ одной группы называют локальной (регионарной) ЛАП, увеличение ЛУ двух и более групп - полиаденопатией, или генерализованной ЛАП.

Различают острую (до 3 мес), затяжную (до 6 мес) и хроническую (персисти-рующую) ЛАП (свыше 6 мес).

При инфекционных болезнях нередко развивается лимфаденит - воспаление ЛУ, ближайших к месту проникновения возбудителя; при этом характер воспалительного процесса в ЛУ может быть различным (серозное, серозно-геморрагическое, гнойное воспаление). Лимфадениты характерны для туляремии, чумы, иерсиниозов, сибирской язвы, скарлатины, рожи, ангины, листериоза, стафилококковой и стрептококковой гнойной инфекции, дифтерии, иксодового клещевого боррелиоза, содоку, клещевого сыпного североазиатского тифа, герпетической инфекции (ГИ), ящура, коревой оспы. Лимфаденит может сочетаться с первичным аффектом или с полиаденопатией (при туляремии, чуме, листериозе, сифилисе, доброкачественном лимфоретикулезе, токсоплазмозе и др.).

Острые и (реже) хронические лимфадениты могут сопровождаться нагноением и некрозом пораженных ЛУ (гнойная стрептококковая и стафилококковая инфекция, скарлатина, ангина, доброкачественный лимфоретикулез, чума, туляремия). Исходом может быть полное рассасывание ЛУ или его склерозирование.

Нередко воспалительный процесс в ЛУ носит специфический характер. При этом гистологическое исследование биоптата или постмортальное исследование позволяют обнаружить специфические гранулемы (бруцеллез, доброкачественный лимфоретикулез, псевдотуберкулез, листериоз, туляремия, туберкулез, сифилис и др.).

Перечень нозологических форм, протекающих с ЛАП, представлен в табл. 13.1. Таблица 13.1. Инфекционные болезни, сопровождающиеся лимфаденопатией

Нозологическая форма	Локальная ЛАП				Полиаденопатия	
	частота	нагноение	длительность	первичный аффект	частота	длительность
Бактериозы						
Туляремия	+	в	з, х	ч	в	о, з
Чума	+	ч	о	р	в	о
Доброкачественный лимфоретикулез	+	в	з	ч	в	з, х
Содоку	+	ч	о	+	-	-
Стрептобациллез	р	р	о	р	-	-
Иксодовый клещевой боррелиоз	ч	-	о	ч	-	-
Рожа	ч	р	о	-	-	-
Стрептококковая, стафилококковая инфекции	ч	ч	о	Очаг гнойной инфекции	-	-
Сибирская язва	ч	-	о	+	-	-
Туберкулез	в	в	х	-	в	х
Сифилис первичный	+	-	о, з	+	-	-
Сифилис вторичный	-	-	-	-	ч	х
Дифтерия	+	-	о	-	-	-
Хламидиоз урогени-тальный	ч	в	з	-	-	-
Псевдотуберкулез	в	-	о	-	в	о
Бруцеллез	-	-	-	-	ч	х
Листериоз	в	-	о	-	в	о
Нозологическая форма	Локальная ЛАП				Полиаденопатия	
	частота	нагноение	длительность	первичный аффект	частота	длительность
Риккетсиозы						
Лихорадка цуцугамуши	+	-	о	+	в	о
Марсельская лихорадка	в	-	о	+	-	-
Астраханская клещевая лихорадка	в	-	о	+	-	-
Клещевой сыпной тиф североазиатский	в	-	о	+	-	-
Вирусные инфекции						
ИМ	-	-	-	-	+	о, з, х
Аденовирусная инфекция	в	-	о	-	в	о
Краснуха	-	-	-	-	+	о
Корь	-	-	-	-	+	о
ЦМВИ	-	-	-	-	в	з
Простой герпес	ч	-	о	-	-	-
Опоясывающий герпес	ч	-	о	-	-	-
Ящур	+	-	о	-	-	-
ВИЧ-инфекция	-	-	-	-	+	з, х
Лихорадка денге	-	-	о	-	ч	о
Протозоозы						
Токсоплазмоз	+	-	х	-	в	х
Трипаносомоз африканский	ч	-	о	+	ч	о
Трипаносомоз американский	ч	-	з	ч	+	о, з
Висцеральный лейш-маниоз	-	-	-	-	ч	х
Глистные инвазии						
Филяриатозы	+	-	х	-	-	-

Обозначения: «+» - наличие признака; «-» - отсутствие признака; в - признак возможен; ч - встречается часто; р - встречается редко; ЛАП по продолжительности: о - острая; з - затяжная; х - хроническая.

Инфекционные болезни с генерализованной ЛАП: ИМ, ВИЧ-инфекция, краснуха, токсоплазмоз, аденовирусная инфекция, бруцеллез, иерсиниоз (псевдотуберкулез) и др.

Инфекционные болезни с локальной ЛАП: туляремия, чума, болезнь кошачьих царапин, содоку, листериоз, иксодовый клещевой боррелиоз, сибирская язва, дифтерия, рожа и др.

Одним из самых демонстративных представителей группы инфекционных болезней с локальной ЛАП служит туляремия. Бубон, чаще паховый, подмышечный, шейный, обычно формируется в ЛУ, ближайших к месту проникновения возбудителя (при контактах с грызунами или укусах кровососущими насекомыми), и сочетается с

общееинфекционным синдромом - лихорадкой, умеренной интоксикацией, а также с местными изменениями (первичным аффектом) - небольшой безболезненной язвочкой на коже в месте укуса насекомого, либо односторонним конъюнктивитом, либо тонзиллитом (односторонним, язвенно-некротическим или пленчатым). Величина туляремийного бубона - 3-5 см в диаметре и больше (до 10 см); он характеризуется четкими контурами, отсутствием периаденита, подвижностью, незначительной болезненностью при пальпации. Кожа над бубоном вначале не изменена, но при отсутствии адекватной антибиотикотерапии через 3-4 нед возможно нагноение бубона (гиперемия кожи, ЛУ с ней спаивается, становится болезненным, появляется флюктуация), его самопроизвольное вскрытие с образованием свища. При склерозировании бубона увеличение ЛУ сохраняется длительно после выздоровления. Один из вариантов эволюции бубона - рассасывание, происходящее медленно, на протяжении нескольких месяцев.

Доброкачественный лимфоретикулез (болезнь кошачьих царапин, фелиноз).

Лимфаденит - наиболее характерный симптом болезни. ЛУ плотноэластической консистенции, малоподвижный вследствие периаденита, умеренно болезненный при пальпации, кожа над ним гиперемирована, окружающие ткани отечны. Возможно развитие лимфаденита не только регионарного ЛУ, но и последующих за ним по току лимфы (например, подмышечных); иногда увеличивается не один, а несколько ЛУ одной или соседних групп. Через 2-4 нед ЛУ могут нагнаиваться, образуются свищи и выделяется гной. Процесс склонен к затяжному рецидивирующему течению, лихорадка, интоксикация, лимфаденит могут сохраняться в течение нескольких месяцев. При гистологическом исследовании биоптата ЛУ - картина гранулематозного гнойно-некротического лимфаденита. В сыворотке крови выявляются антитела к возбудителю - *Bartonella henselae*.

Содоку (болезнь от укуса крыс). В месте укуса появляются припухлость, гиперемия кожи, отмечаются болезненность и увеличение регионарного или группы ЛУ (чаще подмышечных), которые плотны на ощупь, спаяны между собой и с окружающими тканями. От области укуса, где могут образовываться язвы, очаги некроза (первичный аффект), до увеличенных ЛУ заметна отечная красная полоса - лимфангит. В биоптате увеличенного ЛУ обнаруживают гиперплазию лимфоидной ткани, мелкоклеточную инфильтрацию. Возбудитель может быть выделен при посеве пунктата ЛУ.

Листериоз, одна из клинических форм которого носит название железистой и подразделяется на два варианта: ангинозно-железистый и глазо-железистый, также сопровождается ЛАП. Первый вариант характеризуется повышением температуры тела, интоксикацией, ангиной (язвенно-некротической либо пленчатой), увеличением и болезненностью поднижнечелюстных, реже шейных и аксиллярных ЛУ (иногда наблюдается полиаденопатия). Для глазо-железистого варианта типичен односторонний гнойный конъюнктивит, выраженный отек век, сужение глазной щели с одновременным увеличением и болезненностью заушного и поднижнечелюстного ЛУ с соответствующей стороны (синдром Парино, который встречается также при туляремии, фелинозе в случае проникновения возбудителя через конъюнктиву). Диагноз листериоза подтверждается выделением культуры листерий из различных биологических субстратов: мазков с миндалин, пунктатов ЛУ, гнойного отделяемого из глаз, крови и др.

На практике нередко возникает необходимость в проведении дифференциальной диагностики между гнойным «банальным» лимфаденитом и специфическими лимфаденитами при туляремии, а также при чуме (табл. 13.2). Больной чумой обычно из природного очага этой болезни - Забайкалья, Закавказья, районов Каспийского и Аральского морей, Вьетнама, Бирмы и др. Диагноз чумы подтверждается выделением возбудителя из пунктата бубона.

Следует учитывать, что неспецифический гнойный лимфаденит чаще вторичен, а первичным гнойным очагом могут быть фурункулы, инфицированная рана, абсцесс, панариций, мастит и др. Нередко обнаруживают лимфангит от первичного очага к регионарному ЛУ, который обычно значительно увеличен, болезнен, кожа над ним гиперемирована. Лихорадка, интоксикация возникают одновременно с лимфаденитом или позже, а не предшествуют ему. В гемограмме определяют нейтрофильный лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). При посеве гноя, полученного во время пункции ЛУ, выделяют стрептококк или стафилококк.

Таблица 13.2. Сравнительная характеристика гнойного лимфаденита и бубона при чуме, туляремии

Признак	Чума	Туляремия	Гнойный лимфаденит
Болезненность	Резкая	Незначительная	Выраженная
Периаденит	Есть	Нет	Возможен
Контур	Нечеткие	Четкие	При периадените нечеткие
Кожа над бубоном	Багрово-красная	Не изменена, при нагноении синюшная	Красная
Нагноение и вскрытие	Как правило, на 8-10-е сутки болезни	Непостоянно, через 3-4 нед	Возможно в первые дни
Первичный аффект	Редко при кожной форме	Часто	Гнойный очаг (фурункул, панариций и др.)
Интоксикация	Резко выражена	Умеренная	Слабая
Лихорадка	Предшествует бубону	Предшествует бубону	Появляется одновременно или позже местных изменений

Локальная ЛАП характерна также для дифтерии, рожи, астраханской клещевой лихорадки, сибирской язвы, иксодового клещевого боррелиоза, описанных далее в соответствующих разделах.

Классический пример инфекционного заболевания с генерализованной ЛАП - инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ ИМ), при котором возникает симметричное увеличение прежде всего заднешейных и поднижнечелюстных ЛУ, в меньшей степени и реже - подмышечных и паховых. Обычно ЛУ увеличиваются группами, реже - по одному, размер их может варьировать от 0,5 до 5 см. При пальпации ЛУ плотноватые, не спаяны между собой и с окружающей клетчаткой, безболезненны или слегка болезненны, окраска кожи над ними не изменена. Иногда вокруг увеличенных ЛУ на шее видна пастозность подкожной клетчатки. Для ЭБВ ИМ характерно несоответствие между степенью увеличения ЛУ и выраженностью изменений в ротоглотке: миндалины могут быть значительно увеличены, отечны, покрыты сплошным плотным налетом, выходящим за их границы, а размеры ЛУ при этом незначительно превышают обычные. И наоборот, тонзиллит может быть катаральным, а шейные ЛУ достигают больших размеров, иногда образуют сплошной конгломерат. Как правило, шейные ЛУ при инфекционном мононуклеозе четко контурируются и хорошо видны при повороте головы. У некоторых больных ЛАП достигает такой степени, что изменяется конфигурация шеи («бычья шея»). Нагноения ЛУ при инфекционном мононуклеозе не бывает. Редко увеличиваются не периферические, а ЛУ средостения или мезентериальные. Полиаденопатия сочетается с лихорадкой, экссудативным фарингитом, тонзиллитом, увеличением селезенки и печени, характерными изменениями в гемограмме: лимфо-моноцитоз, атипичные мононуклеары в количестве более 10%.

ИМ широко распространен как у детей, так и у подростков, лиц молодого возраста. Кроме ЭБВ ИМ, выделяют и *цитомегаловирусный мононуклеоз*; клинически они чрезвычайно сходны.

Увеличение ЛУ - одно из ярких клинических проявлений ВИЧ-инфекции. В стадии острой ВИЧ-инфекции обычно увеличиваются затылочные и задне-шейные ЛУ, позднее - поднижнечелюстные, подмышечные и паховые. ЛУ безболезненны, мягковато-эластической консистенции, размером 1-3 см в диаметре, не спаяны между собой и с окружающими тканями, кожа над ними не изменена. Одновременно с ЛАП

наблюдают лихорадку, нередко фарингит и/или тонзиллит, увеличение печени, иногда и селезенки («мононуклеозоподобный синдром»). Продолжительность полиаденопатии, возникшей в стадии острой ВИЧ-инфекции, чаще всего составляет 2-4 нед. При прогрессировании заболевания ЛАП сохраняется или появляется впервые, и в дальнейшем на протяжении нескольких месяцев/лет генерализованная ЛАП может быть единственным клиническим маркером ВИЧ-инфекции или сочетаться с другими ее проявлениями. Присоединение оппортунистических инфекций сопровождается уплотнением ЛУ, консистенция их становится плотноватоэластической, локализация и размеры ЛУ зависят от конкретных вторичных заболеваний. В терминальной стадии ВИЧ-инфекции размеры ЛУ заметно уменьшаются, некоторые ранее увеличенные вовсе перестают пальпироваться.

Краснуха - одна из инфекций, характеризующихся периферической ЛАП. Уже в продромальном периоде, еще до появления каких-либо других клинических симптомов, увеличиваются затылочные, заушные и заднешейные ЛУ, при этом они становятся плотноватыми и болезненными при пальпации. *Увеличение ЛУ - патогномоничный симптом краснухи*, оно может быть столь выраженным, что обычно определяется визуально. Для краснухи характерны также: сыпь на коже (мелкопятнистая, бледно-розовая, исчезает бесследно через 1-3 дня), незначительные катаральные явления, изменения в гемограмме (лейкопения, относительный лимфоцитоз, плазматические клетки 10-20%). При кори увеличиваются те же группы ЛУ, что и при краснухе, однако они безболезненны при пальпации. ЛАП - не ведущий симптом кори, сочетается с более яркими проявлениями этой болезни, в том числе с выраженным катаральным синдромом, пятнами Бельского-Филатова-Коплика на слизистой оболочке ротовой полости, обильной пятнисто-папулезной экзантемой, появляющейся и исчезающей поэтапно, оставляющей после себя пигментацию.

Своеобразна ЛАП при токсоплазмозе. В частности, при остром токсоплазмозе увеличиваются шейные, затылочные и паховые ЛУ, а при хроническом наблюдается генерализованная ЛАП. ЛУ мягкие или плотноватые, слегка болезненны или безболезненны при пальпации, мелкие (размером 1,5-2,0 см в диаметре), подвижные, не спаяны с окружающими тканями, не образуют конгломератов, не нагнаиваются, кожа над ними не изменена. Возможно значительное увеличение брыжеечных ЛУ, сопровождающееся клиникой «острого живота». Изредка увеличиваются над- и подключичные, локтевые, паратрахеальные ЛУ. У детей чаще наблюдается полилимфаденопатия. Волнообразное увеличение ЛУ может сохраняться несколько месяцев и даже лет, т.е. значительно дольше, чем при других инфекциях (кроме ВИЧ-инфекции). Со временем размеры ЛУ уменьшаются, они становятся более плотными. Для гистологической картины биоптата ЛУ характерно скопление пролиферирующих эпителиоидных клеток.

Увеличение как периферических (преимущественно шейных), так и висцеральных ЛУ нередко встречается при иерсиниозах. В частности, долгое время считалось, что мезаденит является если не единственной, то самой частой формой псевдотуберкулеза. И в настоящее время во всех клинических классификациях выделяют мезаденит иерсиниозной (псевдотуберкулезной) этиологии, который клинически проявляется болью в правой подвздошной области, лихорадкой, интоксикацией в сочетании с другими, свойственными иерсиниозам симптомами - тошнотой, рвотой, диареей, артралгией, миалгией, различного характера экзантемами и др. У некоторых пациентов, особенно у детей, удается пальпировать в околопупочной области или книзу и справа от пупка увеличенные и болезненные ЛУ, а во время оперативного вмешательства, предпринятого в связи с предполагаемым острым аппендицитом, хирурги обнаруживают множественные сочные ЛУ брыжейки до 3 см в диаметре, а в части случаев - конгломераты ЛУ диаметром 5-6 см.

Генерализованная ЛАП встречается и при других инфекционных болезнях, актуальность которых для России менее велика.

ДИАГНОСТИКА

Для постановки диагноза больному с ЛАП необходим учет следующих факторов.

- Возраст пациента (ИМ, аденовирусная инфекция, краснуха чаще встречаются у детей и лиц молодого возраста).
 - Сведения о перенесенных заболеваниях (частые ангины и ОРЗ, воспалительные процессы в ротоглотке объясняют увеличение ЛУ шейной группы), обращают особое внимание на туберкулез, ЛАП в анамнезе.
 - Характер ЛАП (локализация, размеры, консистенция, болезненность, подвижность ЛУ). Болезненность ЛУ возникает при быстром увеличении его в объеме в результате растяжения его капсулы. Боль возникает при воспалительном процессе с нагноением ЛУ, а также при кровоизлиянии в некротический центр ЛУ при злокачественном поражении. Плотные, как камень, ЛУ типичны для онкопатологии и чаще всего указывают на метастазирование основной опухоли. Плотные эластичные ЛУ чаще свидетельствуют в пользу лимфомы. Более мягкие ЛУ, иногда с флюктуацией, характерны для ЛАП инфекционной природы.
 - Другие симптомы (лихорадка, спленомегалия, высыпания на коже, поражение легких и др.).
 - Эпидемиологический анамнез (контакт с животными, пребывание в эндемических по тем или иным инфекциям регионах, беспорядочные половые связи и т.д.). Контакт с кошкой, употребление недостаточно термически обработанного мяса, сырого молока дают основание предполагать фелиноз, токсоплазмоз, бруцеллез. Гемотрансфузии, трансплантация в анамнезе, гемофилия, промискуитет, гомосексуализм, наркомания обязывают проводить исследования на ВИЧ-инфекцию, ЦМВИ, сифилис, герпесвирусную инфекцию. Присасывание клеща - аргумент в пользу клещевых риккетсиозов, иксодового клещевого боррелиоза, туляремии (для последней более существенны охота, выделка шкур, контакты с грызунами).
- Обследование* пациентов с ЛАП проводят поэтапно. Иногда достаточно результатов определения показателей периферической крови: ИМ (лимфо-моноцитоз, атипичные мононуклеары), хронического лимфолейкоза (абсолютный лимфоцитоз с наличием клеток Гумпрехта), острого лимфобластного лейкоза (наличие бластных клеток), лимфогранулематоза (абсолютная лимфопения, эозинофилия). К рутинным методам относят также: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, исследование сыворотки крови на антитела к возбудителям вышеупомянутых инфекционных болезней. При необходимости проводят пункцию и/или биопсию ЛУ с бактериологическим и гистологическим исследованием биоптата, определение специфических онкомаркеров.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика при обнаружении увеличенных ЛУ включает обширный круг как инфекционных, так и соматических заболеваний, что видно на примере даже локальной ЛАП (рис. 13.1).

Необходимо помнить, что увеличение ЛУ характерно для саркоидоза, лекарственной болезни, различных системных и онкогематологических заболеваний. При последних наблюдается неуклонное увеличение размеров ЛУ, каменистая плотность, бугристость, безболезненность, образование конгломератов из спаянных между собой и с окружающими тканями ЛУ, сочетанное увеличение как периферических, так

и висцеральных ЛУ. При этом отсутствует общинфекционный синдром, присущий болезням инфекционным.

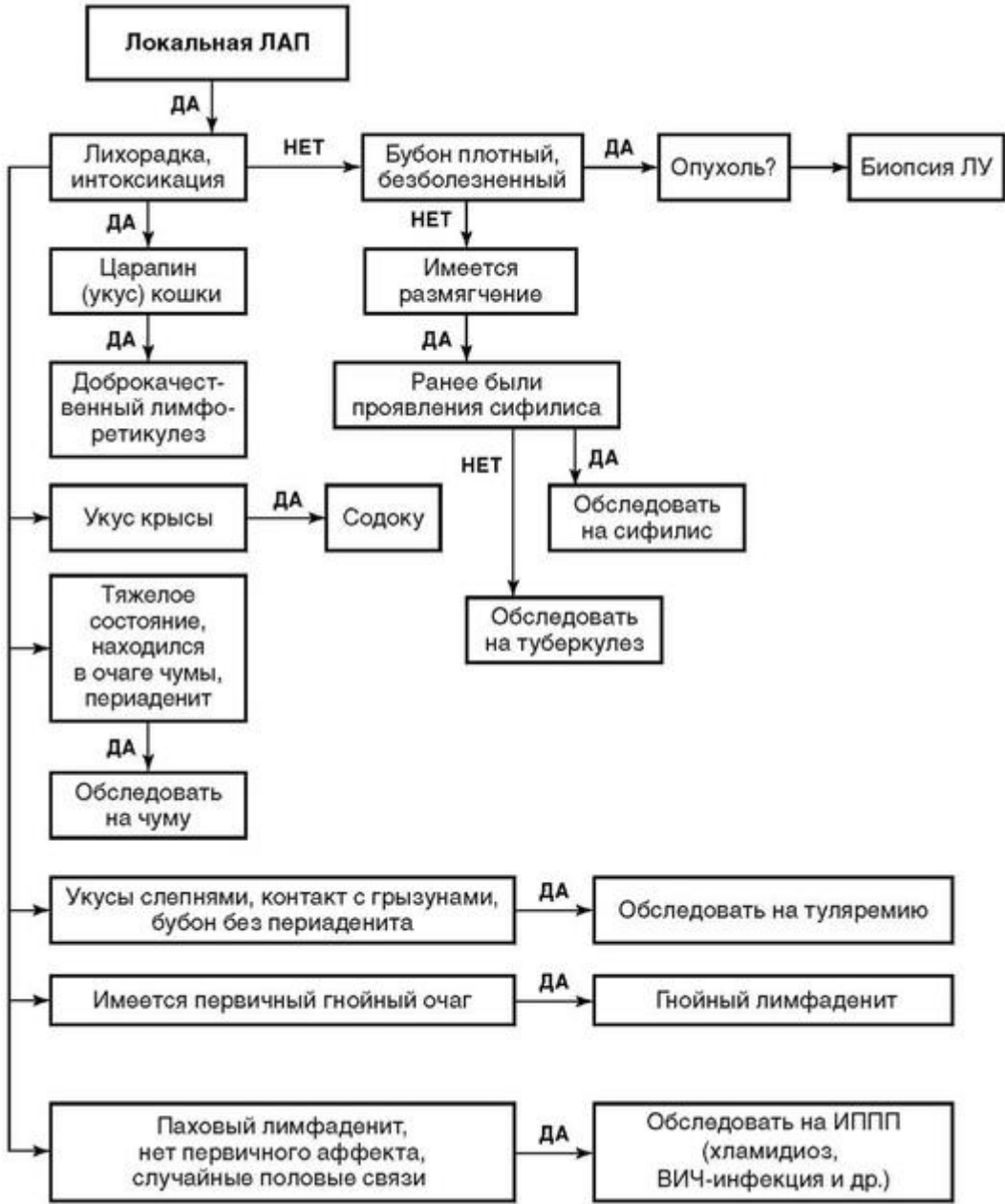


Рис. 13.1. Дифференциально-диагностический алгоритм при локальной лимфаденопатии

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛИМФАДЕНОПАТИЕЙ

- Необходимо как можно раньше установить причину ЛАП и только после этого назначать соответствующую терапию.
- Антибактериальные препараты следует применять только при бактериальных инфекциях, в том числе риккетсиозах.
- При ЛАП неустановленной этиологии рекомендуют избегать назначения глюкокортикоидов.
- При нагноении ЛУ (туляремия, доброкачественный лимфоретикулез, стафилококковый, стрептококковый лимфаденит) показано хирургическое вмешательство.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни. - М.: Ньюдиамед, 2007. - 653 с.
2. Дворецкий Л.И. Дифференциальный диагноз при лимфаденопатиях. Справочник практического врача. - 2005. - Том 3. № 2. - С. 3-12.
3. Меликян А.Л. Алгоритмы диагностики неопухолевых лимфаденопатий. Клиническая онкогематология. - 2009. - Том 2. № 4. - С. 306-315.
4. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное Руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 528 с.
5. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. - М.:

Глава 14 Синдром желтухи

ВВЕДЕНИЕ

Синдром желтухи - часто встречающаяся патология в практике врача многих специальностей. В клиническом отношении желтуха представляет собой симптом, который указывает на нарушение метаболизма желчных пигментов, связанный как с поражениями печени, желчевыводящих путей, так и с нарушением обмена гемоглобина, неполной конъюгацией (связыванием печеночного билирубина, образующегося в результате метаболизма гемоглобина).

Поэтому желтухи подразделяют на надпеченочные, печеночные и подпеченочные.

ЖЕЛТУХА

Желтуха (греч. - *icterus*) - это окрашивание в желтый цвет (иктеричность) кожного покрова и слизистых оболочек в результате накопления пигмента билирубина в сыворотке крови и последующего его отложения в тканях из-за нарушения динамического равновесия между скоростью его образования и выделения. Различия в оттенках желтушного окрашивания кожи при разных типах желтухи, выявляемые при осмотре пациента, имеют ориентировочное значение из-за доступности лабораторного метода обнаружения нарушений билирубинового обмена, но сохраняют определенное значение, например зеленоватый оттенок, связанный с частичным превращением билирубина в биливердин, указывает на длительность желтухи, обычно под-печеночной.

Нормальное количество общего билирубина сыворотки крови (при определении по методу Иендрашика) находится в пределах от 3,4 до 20,5 мкмоль/л, большая часть которого представлена непрямым (неконъюгированным, свободным, т.е. не связанным с глюкуроновой кислотой) билирубином - до 16,5 мкмоль/л, меньше - прямым (конъюгированным, связанным) билирубином от 0 до 5,1 мкмоль/л.

Обычно при осмотре больного желтуха обнаруживается при уровне билирубина в сыворотке крови, равном 40-60 мкмоль/л (2-3 нормы).

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОБМЕНА БИЛИРУБИНА И РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЖЕЛТУХИ

Основная часть билирубина образуется из гема, небелковой части гемоглобина, который распадается до железа и промежуточного продукта биливердина при разрушении эритроцитов в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Далее биливердин превращается в билирубин с помощью фермента биливердинредуктазы. Этот нерастворимый в воде билирубин называют неконъюгированным (непрямым, свободным) билирубином, он транспортируется в плазме в виде соединения с альбумином и не может проходить через мембрану почечных клубочков. Следовательно, этот билирубин не может появляться или обнаруживаться в моче. Механизм поглощения билирубина печенью и значение внутриклеточных связывающих белков до конца не выяснены. Поглощение билирубина осуществляется быстро и, вероятно, с участием активного транспорта, но без одновременного поглощения связанного с ним альбумина плазмы. Неконъюгированный билирубин концентрируется в печени, где соединяется с глюкуроновой кислотой с образованием диглюкуронида билирубина, или конъюгированного (прямого, связанного) билирубина. Эта реакция, катализируемая ферментом уридинфосфат-глюкуронилтрансферазой, переводит пигмент в водорастворимое состояние. Установлено, что на поздних стадиях подпеченочной (в том числе при холестазах) и печеночной желтухи, несмотря на высокое содержание билирубина в плазме, билирубин в моче не определяется. Очевидно, это связано с образованием билирубина III типа, моноконъюгированного, связанного с альбумином. Он не фильтруется через почки и не появляется в моче.

Конъюгированный в гепатоцитах билирубин секретируется в желчные каналцы наряду с другими составными частями желчи и далее поступает в кишечник. В кишечнике, под действием бактериальной флоры, происходит деконъюгация пигмента и восстановление его до различных соединений, называемых стеркобилиногенами. Большая их часть выделяется с фекалиями, придавая стулу коричневый цвет; определенное количество (около 20%) билирубина абсорбируется в кишечнике и повторно экскретируется в желчь, а небольшая часть выделяется с мочой в виде уробилиногена. Почки могут также экскретировать диглюкуронид билирубина, но неконъюгированный билирубин, как было сказано выше, через почечный фильтр не проходит. Этим объясняется темный цвет мочи, типичный для печеночной (паренхиматозной) или подпеченочной (механической) желтухи, тогда как при надпеченочной (гемолитической) желтухе билирубин в моче отсутствует, и темно-красный цвет мочи связан с наличием в ней гемоглобина. В организме человека ежедневно синтезируется около 250-350 мг билирубина, основная часть которого (70-80%) образуется из гемоглобина. Остальной билирубин (20-30%), так называемый «шунтовый», происходит из гемсодержащих протеинов (например, миоглобина, цитохрома Р450), локализованных преимущественно в костном мозге и печени. При нарушении билирубинового обмена на этапах образования и его транспорта развивается надпеченочная желтуха. В сыворотке крови больных выявляется преимущественно неконъюгированный (непрямой) билирубин. Другое название надпеченочной желтухи - гемолитическая. Она связана с самой частой, но не единственной причиной ее развития - гемолизом эритроцитов при наследственных или приобретенных гемолитических анемиях. Желтуха, сопровождающаяся повышением концентрации непрямого билирубина, может быть следствием не только увеличения образования билирубина, но и нарушения транспорта билирубина (нарушение процесса связывания с альбумином крови) или его потребления гепатоцитами (нарушение конъюгации с глюкуроновой кислотой), характерного для врожденных пигментных гепатозов (синдром Жильбера и др.).

Избыточное образование непрямого билирубина может быть связано не только с внутрисосудистым гемолизом, но и с резорбцией гематомы, инфарктами различных органов, неэффективным костномозговым эритропоезом или нарушением связывания билирубина с альбумином (при ацидозе, приеме некоторых лекарственных препаратов, например, антигельминтных средств).

Уровень билирубина в сыворотке крови при надпеченочной желтухе редко превышает 3-5 норм (60-100 мкмоль/л). Более высокие концентрации непрямого билирубина встречаются при остром гемолизе либо сочетании гемолиза и болезни печени: в этих случаях гипербилирубинемия является смешанной (общий билирубин представлен примерно поровну обеими фракциями), так как нарушается конъюгация билирубина в гепатоцитах и секреция желчи в желчные каналцы.

Печеночной называют желтуху, возникающую при нарушении обмена билирубина на этапе поглощения, конъюгации в гепатоцитах и экскреции билирубина в желчные каналцы. Прежнее название этого типа желтухи - паренхиматозная, связано в первую очередь с поражением гепатоцитов (паренхимы печени) и желчных капилляров при острых или хронических воспалительных заболеваниях печени. Печеночная желтуха обусловлена повышением в сыворотке крови преимущественно прямой фракции билирубина. Она характерна также для синдромов Дабина-Джонсона и Ротора, имеющих наследственный характер.

При возникновении внутренних и внешних препятствий к желчеотделению и выведению желчи в двенадцатиперстную кишку на одном из этапов - от желчных протоков и до фатерова соска - развивается подпеченочная или механическая (обтурационная) желтуха.

ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ БОЛЕЗНЕЙ, ТЕЧЕНИЕ КОТОРЫХ СОПРОВОЖДАЕТСЯ РАЗВИТИЕМ СИНДРОМА ЖЕЛТУХИ

Синдром желтухи может развиваться при большом количестве как инфекционных, так и неинфекционных болезней человека. При большинстве инфекционных болезней, течение которых сопровождается развитием желтухи, она имеет характер печеночной. Наиболее частой причиной появления печеночной желтухи у подростков, людей молодого и зрелого возраста являются острые вирусные гепатиты А, В, С, D, Е (А-Е). Желтуха - это самый яркий и основной симптом гепатита, появляющийся вслед за симптомами преджелтушного периода, поэтому, в первую очередь, следует выяснить эпидемиологический анамнез, который позволяет предположить диагноз острого вирусного гепатита уже на этапе расспроса больного. У некоторых людей молодого возраста острый ВГ может начинаться сразу с появления желтухи (без симптомов преджелтушного периода). Выявление повышенной активности АЛТ, АСТ (20 норм и выше), маркеров острой фазы гепатита позволяет в большинстве случаев легко поставить диагноз острого вирусного гепатита. Есть немало инфекционных болезней, кроме вирусных гепатитов А-Е, при которых печень не является основным органом-мишенью для возбудителя, тем не менее, синдром желтухи с той или иной частотой присутствует в течение болезни. Однако, в отличие от острых ВГ, при других инфекционных и неинфекционных болезнях, протекающих с синдромом желтухи, активность АЛТ, АСТ либо не изменяется, либо она не превышает 2-4 нормы. В табл. 14.1 приведена выборка отдельных нозологических форм инфекционных болезней, в патогенезе которых отмечается развитие синдрома желтухи.

Таблица 14.1. Инфекционные болезни, течение которых сопровождается развитием синдрома желтухи

Группы болезней с учетом возбудителя	Дифференциально-диагностические критерии
ВГ	
Острые вирусные гепатиты А-Е	Эпидемиологический анамнез, цикличность течения, важно наличие симптомов преджелтушного периода, высокая активность АЛТ, АСТ, обнаружение маркеров острой фазы вирусного гепатита А-Е
ЭБВ-инфекция, ИМ	Желтушная форма гепатита развивается в 5-10% случаев ИМ; у остальных поражение печени протекает бессимптомно; характерен гепа-толиенальный синдром; активность АЛТ повышается незначительно; наличие других симптомов ЭБВ-инфекции; выявление антител класса М к капсидному антигену генома вируса (анти-VCA IgM)
Желтая лихорадка	Эпидемиологический анамнез (посещение стран, эндемичных по желтой лихорадке); желтуха с лихорадкой и геморрагическим синдромом; обнаружение антител к антигенам вируса желтой лихорадки класса IgM, а также генома вируса желтой лихорадки в сыворотке крови методом ПЦР
Геморрагические лихорадки Ласса, Эбола, Марбург, крымская, омская, геморрагическая денге, Луйо, кья-санурская лесная болезнь, южноамериканские геморрагические лихорадки (бразильская, аргентинская, боливийская, венесуэльская), лихорадка долины Рифт	Эпидемиологический анамнез (посещение стран, эндемичных по данным геморрагическим лихорадкам, присасывание клещей или комаров, посещение дикой природы); желтуха с лихорадкой и геморрагическим синдромом, полиорганные поражения, обнаружение РНК-вирусов или антител класса IgM к антигенам вирусов Lassa, Ebola, Marburg, Crimean-Congo, Omsk, Dengue, Lujo, Kyasanur Forest, Sabia, Junin, Machupo, Guanarito, Rift Valley fever virus
ЦМВИ	У новорожденных - гепатомегалия, желтуха, врожденные дефекты развития; у взрослых - мононуклеозоподобное заболевание с признаками гепатита, может развиваться после гемотрансфузий; у ВИЧ-инфицированных развивается на поздних стадиях болезни с поражением ЦНС, легких, кишечника, надпочечников, печени; обнаружение ДНК-вируса в сыворотке крови, ликворе, в других выделениях пациента, а также выявление антител методом ИФА (класса IgM - при первичном инфицировании, класса IgM и IgG - при реактивации латентной инфекции и класса IgG - при наличии латентной инфекции)
Прочие вирусы - ЕСНО, вирус простого герпеса (ВПГ), ветряной оспы, Коксаки, герпес-вирусы 6, 7 и 8 типов, парвовирус В19, аденовирусы, вирусы GBV-C, SEN вирус, передающийся при переливании (TTV)	Гепатит с желтухой развивается очень редко; обнаружение антител класса IgM или генома вируса в сыворотке крови заболевшего к данным вирусам
Бактериозы	
Туберкулез	Печень поражается часто в виде гранулематозного гепатита, но желтуха развивается редко; значительно повышена активность ЩФ; диагноз ставится на основании результатов комплекса рентгенологических, бактериологических, морфологических и инструментальных исследований, обнаружения методом ПЦР ДНК микобактерии из материалов от пациента
Сальмонеллез	Желтуха развивается редко, при генерализованном течении
Абсцессы печени	Могут развиваться при многих бактериозах, особенно при грамотрица-тельных; лихорадка, возможно наличие абсцессов в других органах, изменения в общем

	анализе крови, положительная гемокультура, наличие очаговых образований в печени методом УЗИ
Листериоз	Болезнь сапронозной и зоонозной природы, протекающая нередко в виде септического процесса с поражением многих органов, в том числе и печени. Возможно развитие ОПГЭ. Для подтверждения диагноза необходимо получение гемокультуры, посевы СМЖ, околоплодных вод и т.д.
Группы болезней с учетом возбудителя	Дифференциально-диагностические критерии
Иерсиниоз	Гепатит развивается редко на фоне других симптомов иерсиниозной инфекции - полиартрита, экзантем, лихорадки; протекает доброкачественно, диагноз подтверждают выделение копрокультуры (редко), обнаружение антител с ростом титров не менее 4 раз в парных сыворотках
Спирохетозы	
Лептоспироз	Эпидемиологический анамнез (контакт с грызунами, наличие домашних животных, в том числе собак, профессия заболевшего, посещение дикой природы, купание, рыбалка, летне-осенние сельскохозяйственные работы или работа на садовом участке); яркая желтуха на фоне лихорадки, одновременное поражение почек, геморрагический синдром, бактериоскопия в темном поле мазков крови, мочи (на 1-й неделе болезни), обнаружение антител класса IgM с ростом титров их в парных сыворотках не менее 4 раз
Сифилис	У новорожденных увеличена печень и селезенка; у взрослых гепатит с желтухой во вторичном периоде или гуммы - в третичной стадии
Возвратные тифы (вшиный и клещевой)	Эпидемиологический анамнез (при вшином - пребывание в местности, где встречается возвратный тиф, наличие педикулеза; при клещевом - пребывание в местности, где обитают клещи-переносчики, обнаружение первичного аффекта на месте присасывания клеща); интоксикационный синдром, гепато-спленомегалия, желтуха, чередование лихорадочных приступов с периодами апиреksии; обнаружение антител в сыворотке крови и возбудителя (боррелий) - в мазке и толстой капле крови
Простейшие	
Лейшманиоз	При висцеральном лейшманиозе увеличена печень и особенно селезенка, лихорадка, признаки анемии и тромбоцитопении; обнаружение паразита в мазках крови или пунктате костного мозга
Амебиаз	Амебный абсцесс печени (внекишечное проявление амебиаза, чаще одиночный с жидким, белого цвета, содержимым), часто протекает с синдромом интоксикации без явных признаков колита. Печень увеличена, но функции нарушены незначительно
Токсоплазмоз	У большинства взрослых инфицирование ведет к бессимптомной хронической инфекции внутренних органов без нарушения функции; при реактивации болезни у ВИЧ-инфицированных в большинстве случаев развивается менингоэнцефалит, при генерализованном течении вовлекаются легкие, печень; у детей, заразившихся трансплацентарно, симптомы поражения ЦНС и других органов, желтуха, могут быть врожденные пороки развития. В диагностике используют обнаружение антител и ДНК паразита
Микозы	Иногда гранулематозная инфильтрация печени и селезенки, без выраженных клинических симптомов встречается при гистоплазмозе, бластомикозе, аспергиллезе, криптококкозе, кокцидиомикозе - после выздоровления остаются кальцинаты
Гельминтозы	
Эхинококкоз, альвеококкоз	Один или несколько пузырей с капсулой, могут достигать больших размеров; течение бессимптомное, функции печени длительно сохранены; уточнение диагноза на УЗИ, выявление антител в крови
Фасциолез	При остром - лихорадка, эозинофилия, увеличение и болезненность печени; при хроническом - холангит, билиарный фиброз; выявление - незрелые яйца в испражнениях или в пробах желчи
Клонорхоз	Проявляется холангитом, холелитиазом, холангиокарциномой
Токсокароз	Гепатомегалия, гранулемы, эозинофилия
Шистосомоз	Постепенное увеличение печени и селезенки, фиброз печени, синдром портальной гипертензии

Кроме перечисленных выше болезней, врачу необходимо знать о других наиболее часто встречающихся болезнях, сопровождающихся как печеночным, так и подпеченочным типом желтухи.

Печеночная желтуха в сочетании с асцитом, другими симптомами портальной гипертензии, кожными и эндокринными нарушениями обычно свидетельствует о хроническом процессе в печени. Среди хронических заболеваний печени, сопровождающихся синдромом желтухи, цирроз печени (класс В или С по Чайлд-Пью) является одним из наиболее распространенных.

Печеночный тип желтухи встречается при большом количестве неинфекционной природы заболеваний, в частности, при токсическом (алкогольном, лекарственном, при отравлении ядовитыми грибами), аутоиммунном гепатитах, первичном билиарном циррозе печени, склерозирующем холангите, болезни Вильсона-Коновалова, гемосидерозе и других. Кахексия и значительно увеличенная в размерах, болезненная, необычно твердая или бугристая печень чаще связаны с метастазами, первичным раком печени, альвеолярным эхинококкозом, а не с циррозом печени.

Генерализованная ЛАП у больного с остро развившейся желтухой может свидетельствовать не только об инфекционном мононуклеозе, но и лимфоме или лейкозе при длительно протекающей (хронической) форме болезни. Гепатоспленомегалия без других признаков хронической болезни может быть обусловлена инфильтративным поражением печени при лимфоме, амилоидозе, саркоидозе, хотя желтуха при таких состояниях обычно минимальна или отсутствует вовсе. Редким заболеванием неясной этиологии, развивающимся накануне родов, является жировой гепатоз беременных. Он характеризуется диспепсическими расстройствами, желтухой с быстро развивающейся печеночной недостаточностью; уровни трансаминаз, как правило, низкие. Клинический (кожный зуд) и биохимический (увеличение ЩФ, ГГТП, общего холестерина при отсутствии значительного повышения АЛТ, АСТ) синдром, развивающийся в результате нарушения поступления желчи в двенадцатиперстную кишку из-за патологического процесса на каком-либо участке от гепатоцита до фатерова соска называется холестазом. При подозрении на холестатический характер желтухи важно отличать внутри- и внепеченочный холестаз.

Внепеченочный холестаз (обтурационная желтуха) чаще всего обусловлен камнем общего желчного протока или раком головки поджелудочной железы, реже альвеококкозом и амёбным абсцессом печени. Реже причиной болезни являются доброкачественный стеноз общего протока (обычно связанный с предварительным оперативным вмешательством), рак протока, панкреатит или псевдокистозная форма хронического панкреатита. При склерозирующем холангите печеночная по происхождению желтуха превращается в обтурационную (холеста-тическую) в далеко зашедшей стадии болезни. О развитии внепеченочного холе-стаза будут свидетельствовать боль в животе постоянного характера, ригидность мышц брюшной стенки, пальпируемый желчный пузырь, появление желтухи после болевого синдрома, нередко с повышением температуры тела. При обтурационной желтухе общий билирубин представлен в сыворотке крови преимущественно прямой фракцией билирубина с повышением показателей ЩФ, ГГТП.

АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЖЕЛТУХИ

В клинической практике чаще всего встречается печеночный или подпеченоч-ный характер желтухи. Примерный алгоритм проведения дифференциальной диагностики у пациента с печеночным характером желтухи представлен на рис. 14.1.

Необходимо собрать сведения - жалобы, анамнез жизни, болезни, эпидемиологический анамнез, провести исследования - клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ИФА крови на HBsAg, анти-HBcor IgM, анти-HCV, анти-HAV IgM, анти-HEV IgM, анти-HDV IgM. Острое начало болезни, наличие симптомов преджелтушного периода, печеночный характер желтухи, активность АЛТ, АСТ выше 10-20 норм, обнаружение маркеров острой фазы вирусов гепатитов А-Е позволяет диагностировать острый ВГ у большинства пациентов с синдромом желтухи. Следует иметь в виду возможное развитие суперинфекции не только вирусом D больных ХГВ, но и вирусом А больных ХГВ и ХГС.

Примерный алгоритм обследования пациента с печеночным характером желтухи

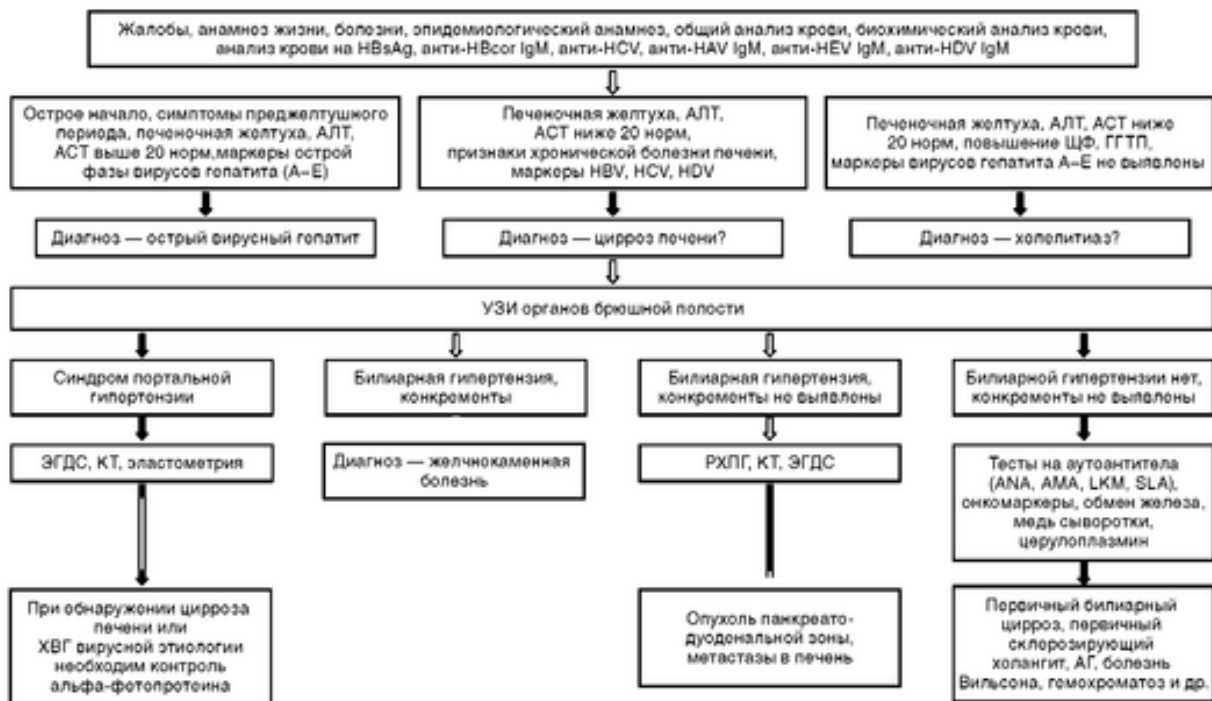


Рис. 14.1. Примерный алгоритм обследования пациента с печеночным характером желтухи

Если у пациента с печеночным характером желтухи активность АЛТ, АСТ ниже 10-20 норм, желтуха в сочетании с асцитом, другими симптомами портальной гипертензии, кожными и эндокринными нарушениями, обычно это свидетельствует о хроническом процессе в печени. Обнаружение сывороточных маркеров вирусов В, С и D докажет вирусную этиологию хронической болезни, однако для уточнения стадии болезни потребуется проведение дополнительных методов обследования - УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), эластометрии или пункционной биопсии печени. Определение качественных и количественных характеристик ДНК, РНК вирусов В, С, D необходимо при решении вопроса о начале противовирусной терапии.

При отрицательных результатах исследования на маркеры вирусного поражения у больных с печеночным характером желтухи необходимо исключить гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный, алкогольный или лекарственный гепатиты, пигментные гепатозы. Обычно у больных этой патологией активность АЛТ, АСТ ниже 10-20 норм, АСТ часто превышает активность АЛТ. Облегчает постановку диагноза анамнез болезни, жизни, прием гепатотоксических лекарственных препаратов до начала болезни, нередко выявляются одновременное повышение активности ЩФ и ГГТП, выявление различных аутоантител, маркеров нарушения обмена меди, железа. Острое начало болезни с тошноты и рвоты, боли в животе или ригидности мышц брюшной стенки, особенно у лиц зрелого или пожилого возраста, появление желтухи через короткое время после начала болезни могут указывать на подпеченочный, по механизму развития, характер желтухи (обтурация общего желчного протока камнем). В биохимическом анализе крови общий билирубин будет также представлен преимущественно прямой фракцией и будут увеличены параметры ЩФ и ГГТП, но не АЛТ, АСТ. Уточнению диагноза помогут результаты общего анализа крови, отрицательные результаты исследования крови на маркеры вирусов гепатита А-Е и данные инструментальных методов, в первую очередь УЗИ органов брюшной полости.

Надпеченочный характер желтухи (гемолитическая желтуха) может встречаться при сепсисе, лучевой болезни, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах, талассемии, переливании несовместимых групп крови, отравлении сульфаниламидами. Желтуха с преимущественным повышением концентрации неконъюгированного билирубина может развиваться при длительном голодании, правожелудочковой сердечной недостаточности. Частая разновидность надпеченочной желтухи - «физиологическая желтуха» новорожденных, появляющаяся в первые дни жизни ребенка. Причиной повышения концентрации непрямого билирубина в крови служит не только ускоренный гемолиз, но и недостаточность функции белков и ферментов в печени, ответственных за поглощение, конъюгацию и экскрецию прямого билирубина. Учитывая этот компонент патогенеза желтухи новорожденных, она может быть отнесена и к печеночной желтухе.

Небольшое увеличение неконъюгированного билирубина (превышающее 2-3 нормы) характерно для синдрома Жильбера, наиболее распространенной причины доброкачественных хронических гипербилирубинемий. На основании этого признака часто выставляется ошибочный диагноз хронического гепатита. Механизм развития синдрома до конца неясен. По-видимому, это состояние представляет собой сложное нарушение процесса поглощения печенью билирубина, уровень которого увеличивается при голодании, тяжелой физической нагрузке и других стрессовых ситуациях. Активность глюкуронилтрансферазы при этом синдроме несколько снижена. У многих больных, кроме того, снижена продолжительность жизни эритроцитов. Еще одно врожденное патологическое состояние, при котором повышен уровень неконъюгированного билирубина, называется синдромом Криглера-Найяра. Синдром Криглера-Найяра - редкое наследственное заболевание, обусловлено недостаточностью глюкуронилтрансферазы.

В заключение в данном разделе представлена информация о наиболее часто встречающихся в клинической практике болезнях, сопровождающихся развитием синдрома желтухи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биохимия: учебник для вузов / Под ред. Е.С. Северина - 5-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 768 с. (раздел 13).
2. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Н.Д. Ющук [и др.] - 2-е изд., пере-раб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 304 с. - Серия «Библиотека врача-специалиста».
3. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 2005. - 786 с.
4. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойлин В.Д. Тропические болезни: руководство для врачей. - М.: Издательство БИНОМ, 2015. - 640 с., ил.
5. Тейлор Р.Б. Трудный диагноз. - М.: Медицина, 1995. - С. 543-577.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - 864 с.
7. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 2016. изд. 4, т. 2.
8. Руководство по медицине. Диагностика и лечение: В 2 т. - Т. 1 / Под ред. Р. Беркоу, Э. Флетчера. - М.: Мир, 1997. - С. 587-622.
9. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] G. L. Mandell, J.E. Raphael Dolin. - 7th ed. - 2010. - Vol. 1-2.

Глава 15 Синдром поражения желудочно-кишечного тракта при инфекционных болезнях

Симптомы поражения ЖКТ (диспепсия, тошнота, рвота, диарея, боли в животе различной локализации) характерны для многих инфекционных заболеваний, при острых диарейных (острых кишечных) инфекциях они имеют основное значение для диагностики и оценки тяжести течения болезни.

ДИСПЕПСИЯ

В соответствии с современными рекомендациями синдром диспепсии определяют как ощущение боли или дискомфорта (тяжесть, переполнение, раннее насыщение), локализованное в эпигастраль-ной области (табл. 15.1).

Диспепсический синдром характерен для ПТИ, сальмонеллеза, эшерихиоза, гастроинтестинальной формы иерсиниоза, ротавирус-ного гастроэнтерита и других вирусных диарей, начального периода ботулизма, возможен в преджелтушном периоде ВГ.

Синдром диспепсии при различных органических поражениях и функциональных расстройствах ЖКТ (язвенная болезнь, гастроэ-зофагеальная рефлюксная болезнь, злокачественные опухоли, желчнокаменная болезнь и хронический панкреатит) обозначается как синдром органической диспепсии. Если при тщательном обследовании больного указанные заболевания не выявлены, правомерно ставить диагноз функциональной (неязвенной) диспепсии (рис. 15.1).

Таблица 15.1. Симптомы, входящие в синдром диспепсии

Симптом	Определение
Боли, локализованные в эпигастральной области	Боли субъективно воспринимаются как неприятные ощущения, ощущение повреждения тканей. При расспросе пациента необходимо отличать боль от чувства дискомфорта
Дискомфорт, локализованный в эпигастраль-ной области	Неприятное ощущение, которое не интерпретируется пациентом как боль и при более детальной оценке может включать в себя симптомы, указанные ниже
Раннее насыщение	Чувство переполнения желудка сразу после начала приема пищи независимо от ее объема, в результате чего прием пищи не может быть завершен
Переполнение	Неприятное ощущение задержки пищи в желудке, оно может быть связано или не связано с приемом пищи
Вздутие в эпигастральной области	Чувство распираания, его необходимо отличать от видимого вздутия живота
Тошнота	Ощущение дурноты и приближающейся рвоты



БОЛИ В ЖИВОТЕ

Боли в животе - один из основных симптомов острых диарейных инфекций. Локализация и характер их зависят от распространенности воспалительного процесса в кишечнике. Для острого энтерита характерны схваткообразные боли по всему животу. При остром колите боли схваткообразные, локализуются в подвздошных областях. При дистальном колите (проктосигмоидите) пациентов беспокоят боли в левой подвздошной области, пальпируется болезненная спазмированная сигмовидная кишка. При дифференциальной диагностике болевого синдрома наибольшее значение имеют острые хирургические и гинекологические заболевания. Под маской ОКИ могут протекать острые аппендицит, холецистит, панкреатит, кишечная непроходимость, тромбоз мезентериальных сосудов, перфорация полого органа, нарушенная внематочная беременность, перекрут ножки кисты яичника, пельвиоперитонит, апоплексия яичника.

Боли в эпигастриальной области возможны при инфаркте миокарда, чаще всего при его локализации в области задней стенки левого желудочка, при пневмонии, особенно нижнедолевой. В отличие от болей в животе другой этиологии при острых диарейных инфекциях боли схваткообразные, отсутствуют четкая локальная болезненность и симптомы раздражения брюшины.

Рвоту при острых диарейных инфекциях наблюдают довольно часто. Она может быть однократной, повторной или многократной; скудной или обильной («рвота полным ртом»); съеденной пищей, с желчью, с кровью. Рвота при острых диарейных инфекциях возникает в результате воспалительных изменений слизистой оболочки, увеличения проницаемости мембран клеток из-за действия эндотоксина-ЛПС возбудителя и значительного выделения жидкости в просвет верхних отделов ЖКТ, обратной перистальтики. Большую роль в возникновении рвоты играет синдром интоксикации, характерный для большинства острых диарейных инфекций. Рвоту в связи с интоксикацией часто отмечают в начальном периоде инфекций, не относящихся к группе острых диарейных (рожа, менингококковая инфекция, тропическая малярия). Рвота может быть симптомом острых хирургических и гинекологических заболеваний, раннего токсикоза беременности, декомпенсации сахарного диабета, абстинентного синдрома у больных хроническим алкоголизмом и наркоманией, отравления солями тяжелых металлов, ядовитыми грибами, фосфорорганическими соединениями и суррогатами алкоголя. Учет предшествующей тошноты и непосредственного облегчения после рвоты позволяет отличить гастритический ее генез от церебрального, когда эти два признака отсутствуют. Церебральная рвота характерна для гипертонического криза, менингита, субарахноидального кровоизлияния, острого нарушения мозгового кровообращения.

ДИАРЕЯ

Диарею наблюдают у большинства больных острыми диарейными инфекциями. Чаще всего она становится первой причиной обращения к врачу.

Различают четыре типа диареи, обусловленных различными патогенетическими механизмами: секреторную, гиперэкссудативную, гиперосмолярную, гипер- и гипокинетическую.

Секреторная диарея. Обусловлена усилением секреции натрия и воды в просвет кишки, реже - снижением всасывательной способности кишечника. Секреторная диарея характерна для холеры. Экзотоксин (холероген) проникает через рецепторные зоны в энтероциты и активирует аденилатциклазу, которая способствует усилению синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Это приводит к повышению секреции энтероцитами электролитов и воды в просвет кишки. Определенную роль отводят простагландинам, стимулирующим синтез цАМФ. Помимо холеры, секреторную диарею наблюдают при сальмонеллезе, эшерихиозе, клебсиеллезе. Она может возникать и при заболеваниях неинфекционной природы: терминальном илеите, постхолецистэктомическом синдроме, поражении поджелудочной железы (так называемая панкреатическая холера), ворсинчатой аденоме прямой кишки. При секреторной диарее осмотическое давление каловых масс ниже осмотического давления плазмы крови. Фекалии у больных водянистые, обильные, иногда зеленого цвета.

Гиперэкссудативная диарея обусловлена выделением слизи и пропотеванием плазмы крови и сывороточных белков в просвет кишки. Этот вид диареи характерен для воспалительных процессов в кишечнике, в том числе для шигеллеза, кампилобактериоза, сальмонеллеза. Гиперэкссудативная диарея возможна и при неинфекционных заболеваниях, в частности при язвенном колите, болезни Крона, лимфоме и карциноме кишечника. Осмотическое давление каловых масс выше такового плазмы крови. Фекалии у больных жидкие, с примесью слизи, крови и гноя. Гиперосмолярная диарея возможна при некоторых острых диарейных инфекциях из-за нарушения всасывания в тонкой кишке.

Гиперосмолярную диарею наблюдают при синдроме мальабсорбции, нарушении всасывания в тонкой кишке одного или нескольких питательных веществ и нарушении

обменных процессов. Основой развития синдрома мальабсорбции считают не только морфологические изменения слизистой оболочки, но и функциональные нарушения ферментных систем, моторики и транспортных механизмов, а также развивающийся дисбиоз. Мальабсорбция - патогенетическая основа развития диареи при ротавирусном гастроэнтерите. Гиперосмолярная диарея возможна при злоупотреблении солевыми слабительными. Осмотическое давление каловых масс выше такового плазмы крови. Фекалии у больных обильные, жидкие, с примесью полупереваренной пищи.

Гипер- и гипокинетическая диарея возникает при нарушениях транзита кишечного содержимого, обусловленных усилением или ослаблением моторики кишки. Ее часто наблюдают у больных с синдромом раздраженного кишечника, при неврозах и злоупотреблении слабительными и антацидами. Осмотическое давление каловых масс соответствует таковому плазмы крови. Фекалии у больных жидкие или кашицеобразные, необильные.

Обезвоживание (дегидратация) - важнейший синдром, развивающийся вследствие поражения ЖКТ при острых диарейных инфекциях, обусловленный потерей организмом жидкости и солей при рвоте и диарее. Обезвоживание различной степени возникает при большинстве ОКИ. У взрослых развивается изотонический тип обезвоживания. Происходит трансудация бедной белком изотонической жидкости, которая не может реабсорбироваться в толстой кишке. Нарастает гемо-концентрация. Происходит потеря не только воды, но и электролитов Na^+ , K^+ , Cl^- . Синдром обезвоживания при острых диарейных инфекциях часто приводит к метаболическому ацидозу. При преобладании рвоты возможен метаболический алкалоз в связи с потерей кислого содержимого желудка.

Согласно классификации В.И. Покровского, различают четыре степени обезвоживания: при I степени потеря массы тела не превышает 3%, при II степени - 4-6%, при III степени - 7-9%, при IV степени - 10% и более (табл. 15.2). При выраженном обезвоживании развивается гиповолемический шок. II степень обезвоживания соответствует I фазе шока (компенсированный), III степень - II фазе шока (субкомпенсированный), IV степень - III фазе шока (декомпенсированный).

Таблица 15.2. Клинико-лабораторная характеристика синдрома обезвоживания при острых диарейных инфекциях у взрослых (по В.И. Покровскому)

Показатели	Степень дегидратации			
	I	II	III	IV
Потери жидкости относительно массы тела	До 3%	4-6%	7-9%	10% и более
Рвота	До 5 раз	До 10 раз	До 20 раз	Множественная, без счета
Жидкий стул	До 10 раз	До 20 раз	Множественно	Без счета, под себя
Жажда, сухость слизистой оболочки полости рта	Умеренно выражены	Значительно выражены	Значительно выражены	Резко выражены
Цианоз	Отсутствует	Бледность кожи, цианоз носогубного треугольника	Акроцианоз	Диффузный цианоз
Эластичность кожи и тургор подкожной клетчатки	Не изменены	Снижены у пожилых	Резко снижены	Резко снижены
Изменение голоса	Отсутствует	Ослаблен	Осиплость голоса	Афония
Судороги	Отсутствуют	Икроножных мышц, кратковременные	Продолжительные и болезненные	Генерализованные клонические; «рука акушера», «конская стопа»
Пульс	Не изменен	До 100 в минуту	До 120 в минуту	Нитевидный или не определяется
Систолическое АД	Не изменено	До 100 мм рт.ст.	До 80 мм рт.ст.	Менее 80 мм рт.ст., в части случаев не определяется
Индекс гематокрита	0,40-0,46	0,46-0,50	0,50-0,55	Более 0,55
pH крови	7,36-7,40	7,36-7,40	7,30-7,36	Менее 7,30
Дефицит оснований в крови	Отсутствует	2-5 ммоль/л	5-10 ммоль/л	Более 10 ммоль/л
Состояние гемостаза	Не изменено	Не изменено	Легкая гипокоагуляция	Усиление I и II фазы свертывания и повышение фибринолиза, тромбоцитопения

Нарушение обмена электролитов	Отсутствует	Гипокалиемиия	Гипокалиемиия и гипонатриемия	Гипонатриемия и гипокалиемиия
Диурез	Не изменен	Олигурия	Олигоанурия	Анурия

Лечение поражений желудочно-кишечного тракта при диарейных инфекциях

Основу лечения острых инфекций, сопровождающихся обезвоживанием, составляет регидратационная терапия. Ее проводят в целях восстановления водно-электролитного и кислотно-основного состояния организма.

Регидратацию осуществляют полиионными кристаллоидными растворами [квартасоль^Р, калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид (Трисоль*), калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Хлосоль*), калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Ацесоль*)]. Коллоидные растворы [калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид + повидон-12,6 тыс. (Гемодез*), декстран [ср. мол. масса 35 000-45 000] (Реополиглюкин*)] можно использовать в целях дезинтоксикации лишь при отсутствии обезвоживания. У большинства больных с I-II степенями обезвоживания используют растворы оральных регидратационных солей: декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Цитраглюкосолан^Р), глюкосолан*, декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Регидрон*).

Регидратационная терапия - основа лечения острых инфекций, сопровождающихся синдромом обезвоживания.

Регидратационную терапию (внутривенную и пероральную) осуществляют в два этапа.

1. Ликвидация имеющихся потерь жидкости. Объем введенных растворов в процентах от массы тела соответствует степени обезвоживания, скорость введения также зависит от степени обезвоживания (от 30-40 мл/мин при

1 степени до 120-130 мл/мин при IV степени).

2. Коррекция продолжающихся потерь жидкости.

Помимо регидратации, применяют следующие группы препаратов для коррекции желудочно-кишечных нарушений при инфекционных болезнях.

- Сорбенты - в целях уменьшения интоксикации [лигнин гидролизный (Полифепан*) по 1 ст. ложке 3-4 раза в день, кремния диоксид коллоидный (Полисорб МП*), карболонг* и др.], полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель*) 30-40 г 3 раза в день (сорболонг*).

- Атоксил* 150 мг на 1 кг веса разделить на 3-4 р/сут, лигнин гидролизный (Фильтрум-СТИ*) - 2-3 таб. 3-4 р/сут. - Смектит диоктаэдрический (Смекта*) - препарат многоцелевого действия (сорбент и протектор, защищающий слизистую оболочку кишечника). Применяют по 3-4 пакета (9-12 г) в день.

- Эубиотики [Линекс* по 2 капсулы 3 раза в день, бифидобактерии бифидум (Пробифор*) 3 капсулы 2 р/сут, бифидобактерии бифидум (Бифидумбактерин форте*), лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (Аципол*), Биоспорин* и др.].

- Ферментные препараты - ораза*, сычужные ферменты (Абомин*), панкреатин и др. - по 1 таблетке (драже) 3 раза в день во время еды.

- Метоклопрамид - блокатор дофаминовых рецепторов - в целях уменьшения рвоты и диспепсических нарушений применяют по 10 мг 1-3 раза в день внутримышечно 1-2 дня.

- Спазмолитики при болевом синдроме: дротаверин по 0,04 г 3 р/сут внутрь или 1 мл 2% раствора внутримышечно 1-2 р/сут; папаверин; препараты красавки [белладонны

листьев экстракт + бензокаин (Белластезин*), белладонны листьев экстракт + фенилсалицилат (Бесалол*)].

- Индометацин - ингибитор биосинтеза простагландинов, способствующий купированию секреторной диареи. Назначают по 50 мг 3 раза с интервалом в 3 ч в течение 1 или 2 сут.

- Октреотид - ингибитор синтеза активных секреторных агентов, способствующий снижению секреции и моторной активности. Выпускается в ампулах по 0,05, 0,1 и 0,5 мг. Вводят подкожно 1-2 р/сут.

- Препараты кальция, активирующие фосфодиэстеразу, которая препятствует образованию цАМФ. Рекомендуют применение 0,5 г кальция глюконата *per os*

2 раза с интервалом в 12 ч.

- Кишечные антисептики, эффективные в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, дизентерийных амёб и грибов рода *Candida*:

- Интетрикс* по 1-2 капсуле 3 р/сут; - Энтерол* - противодиарейный препарат биологического происхождения (получают из дрожжей *Saccharomyces boulardii*) назначают по 1-2 капсулы 2 р/сут.

- Антибиотики и фторхинолоны используют для лечения четырех кишечных инфекций: холеры, шигеллезов, иерсиниозов и кампилобактериозов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рекомендации по обследованию и лечению больных с синдромом диспепсии / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. - М.: Литтерра, 2003. - 540 с.
2. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. - М.: Медицина, 2001. - 304 с.
3. Rome II: A multinational consensus Documents on functional gastrointestinal disorders // Gut. - 1999. - Vol. 45. - Suppl. 11. - P. 1137-1142.
4. Kosek M., Bern C., Guerrant R.L. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000 // Bull. World Health Organ. - 2003. - Vol. 81. - P. 197-204.
5. Mandell, Bennett, Dolin. Principles and Practice of Infectious Diseases. - 6th ed. // Copyright. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier, 2005. - 412 p.
6. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders. - 1999. - Vol. 45. - P. 1137-1142
7. Gregorio G.V., Gonzales M.L., Dans L.F., Martinez E.G. Polymer-based oral rehydration solution for treatin acute watery diarrhoea // Cochrane Database Syst Rev. - 2009.
8. Brandt K.G., de Castro Antunes M.M., da Silva G.A. Acute diarrhea: evidence-based management. // J. Pediatr (Rio J). - 2015. (6 Suppl 1). P. 36-43.

Глава 16 Гепатолиенальный синдром

Гепатолиенальный синдром - сочетанное увеличение селезенки и печени, обусловленное как защитной реакцией на микробную агрессию, так и специфическим совместным поражением этих органов. Сочетанная реакция печени и селезенки обусловлена их анатомо-физиологической общностью, в частности участием в системной воспалительной реакции, неспецифических защитных реакциях, формировании специфического иммунитета.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

При легкой степени выраженности гепатолиенального синдрома печень выступает из-под края реберной дуги на 1-2 см, селезенка пальпируется в подреберье или ее увеличение определяют перку-торно. При умеренной степени гепатолиенального синдрома печень выступает из-под края реберной дуги на 2-4 см, селезенка пальпируется у реберного края или выступает из-под него на 1-2 см. Резко выраженный гепатолиенальный синдром характеризуется увеличением печени более чем на 4 см, селезенки - более 2 см ниже реберного края. Мягкая консистенция органов характерна для острых инфекций, плотноватая - для острых и подострых инфекций, обычно протекающих с выраженной лихорадкой или органными поражениями (ВГ, малярия). Плотная консистенция печени и селезенки свойственна хроническим инфекциям (гепатитам, рецидивирующей или нелеченной малярии, бруцеллезу). Каменистая плотность органов, особенно печени, характерна для паразитарных (эхинококкоз) или опухолевых поражений [гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)]. Чаще печень и селезенка безболезненны или чувствительны при пальпации, более выраженная болезненность наблюдается при значительном и быстром увеличении органов, например при гемолизе. Резкая болезненность может указывать на местный нагноительный процесс (абсцесс печени при амебиа-зе, абсцесс селезенки при сепсисе). При инфекционных болезнях, сопровождающихся значительной спленомегалией (ИМ), следует соблюдать осторожность при осмотре и транспортировке больного в связи с опасностью разрыва селезенки. Гепатолиенальный синдром при многих распространенных инфекционных болезнях (табл. 16.1) имеет важное диагностическое значение (малярия, ИМ, бруцеллез, брюшной тиф и паратифы А и

В, сыпной тиф и другие риккетсиозы, сепсис). Гепатолиенальный синдром позволяет полностью исключить грипп и другие ОРВИ, кроме аденовирусной инфекции, холеру, дизентерию и ряд других заболеваний.

Таблица 16.1. Частота гепатолиенального синдрома при инфекционных и паразитарных болезнях

Регистрация гепатолие-нального синдрома	Нозологические формы
Постоянно встречается	Висцеральный лейшманиоз, ИМ, клещевой возвратный боррелиоз, малярия, эпидемический возвратный тиф
Часто встречается, характерен	Бруцеллез, брюшной тиф, ВИЧ-инфекция, мононуклеозоподобный синдром, ВГВ, ВГВ с дельта-антигеном, острый вирусный гепатит С (ОВГС), хронические ВГ, лептоспироз, листериоз (септическая форма), описторхоз (острая фаза), паратифы А, В, риккетсиозы, сепсис, сыпной тиф, трипаносомозы; фасциолез (острая фаза), ЦМВИ врожденная; чума (септическая форма)
Возможен	Аденовирусная инфекция, ВГА и ВГЕ, гистоплазмоз хронический диссемини-рованный; доброкачественный лимфоретикулез, иерсиниоз генерализованный, корь, краснуха, ку-лихорадка; лихорадка Марбург, орнитоз, псевдотуберкулез генерализованный,сальмонеллез генерализованный,токсоплазмоз острый приобретенный, трихинеллез, ЦМВИ приобретенная, шистосомозы (острый период)
Редко, не характерен	Ветряная оспа, ГЛПС, ВГС острый, герпес простой генерализованный, желтая лихорадка, КГЛ, геморрагическая лихорадка денге (ГЛД), лихорадка Ласса, лихорадка паппатачи, лихорадка Эбола, микоплазмоз легочный, натуральная оспа, омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ), опоясывающий герпес, ПТИ, стронгилоидоз, энтеровирусная инфекция
Не встречается	Амебиаз, анкилостомидоз, аскаридоз, балантидиаз, бешенство, ботулизм, грипп, дизентерия, иксодовый клещевой боррелиоз, кампилобактериоз, кандидоз, клещевой энцефалит, кожный лейшманиоз, кокцидиоидоз, корона-вирусная инфекция, лимфоцитарный хориоменингит, ЛЗН, паратиф, эпидемический паротит, полиомиелит, прионные болезни, реовирусная инфекция, респираторно-синцитиальная инфекция,

Помимо метода перкуссии и пальпации, увеличение печени и селезенки диагностируют с помощью УЗИ, КТ, МРТ. При метеоризме селезенка оттесняется в подреберье и может быть недоступна пальпации. При сепсисе, сыпном тифе селезенка мягкая, плохо определяется пальпаторно и слабозохогенна. При наличии свободного газа в брюшной полости (перфорация полого органа) затруднительно определение границ печени. КТ используют для детального исследования структуры органов в плане дифференциальной диагностики.

Глава 17 Поражение почек при инфекционных болезнях

Среди многообразия причин, вызывающих поражение различных структур почек, особое место занимают инфекционные болезни. Поражения почек наблюдаются при многих инфекционных болезнях, но, несмотря на их выраженность в острой стадии болезни, в большинстве случаев носят обратимый характер.

ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза поражения почек при инфекционных болезнях лежит интоксикация и, как следствие ее, расстройства гемодинамики, такие как снижение или резкое падение АД (коллапс, шок), нарушения микроциркуляции (повышение сосудистой проницаемости и развитие сладж-феномена), а также водно-электролитные и другие обменные, гормональные сдвиги. В результате действия бактериальных токсинов происходит активизация лимфоцитов, моноцитов, освобождение цитокинов, способствующие повышенному образованию тромбосана, лейкотриенов, что приводит к ишемии коркового слоя и эпителия канальцев почек. Патогенетической основой патологии почек при вирусных инфекциях является прямое действие возбудителя болезни с непосредственным повреждением клубочковых и канальцевых структур и опосредованное формированием иммунных комплексов в результате развития иммунопатологических реакций.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Выделены следующие клинические симптомы и синдромы, характеризующие поражение почек: мочевого синдром (бессимптомные отклонения в анализах мочи или с симптомами заболевания мочевых путей); нефротический синдром (отеки, массивная протеинурия, выше 3,0 г/сут, гипопроteinемия, гиперлипидемия); острый нефритический синдром (внезапное возникновение или нарастание отеков, артериальная гипертензия, гематурия, лейкоцитурия, протеинурия не более 3 г/сут, почечная недостаточность); гипертензионный синдром (артериальная гипертензия), синдром канальцевых дисфункций (тубулопатии), острое повреждение почек, хроническая почечная недостаточность.

К группе заболеваний, характеризующиеся воспалительными изменениями, преимущественно в клубочках почек в сочетании с изменениями тубулоинтерстициального пространства, относят гломерулонефриты. К инфекционно-воспалительным заболеваниям органов мочевой системы отнесен пиелонефрит (неспецифическое, острое или хроническое микробное воспаление в чашечно-лоханочной системе и интерстициальной ткани почек с вовлечением в патологический процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов), который по МКБ-10 относят к группе тубулоинтерстициальных нефритов (ТИН).

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР

Развитие инфекционного процесса в почечной ткани с вовлечением различных структур почек могут вызвать многие виды микроорганизмов (табл. 17.1, 17.2).

Таблица 17.1. Инфекционные агенты, вызывающие развитие тубулоинтерстициального нефрита

Инфекционные агенты	Возбудители инфекционных болезней
Вирусы	Возбудители ГЛ (ГЛПС, КГЛ, ОГЛ, БКЛ) желтой лихорадки, лихорадки денге, Эбола, Марбург, Ласса), вирус ЛЗН, ВПГ, ЭБВ, цитомегаловирус, вирус кори, краснухи, HBV, HCV, ВИЧ
Бактерии	Стрептококк, пневмококк, коринебактерия дифтерии, бруцелла, лептоспира, иерсиния, микобактерия туберкулеза, токсоплазма, трепонема
Другие	Шистосомы

Примечание: ГЛ - геморрагическая лихорадка; ГЛПС - геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; КГЛ - крымская геморрагическая лихорадка; ОГЛ - омская

геморрагическая лихорадка; БКЛ - болезнь Кьясанурского леса; ВИЧ - вирус иммунодефицита человека.

Таблица 17.2. Варианты поражений почек (гломерулопатии) при инфекционных болезнях

Название болезни	Варианты гломерулопатий (морфологические формы)
Стрептококковая ангина. Скарлатина. Острый и подострый инфекционный эндокардит. Брюшной тиф. Проказа. Токсоплазмоз. Тропическая малярия. Ветряная оспа. Эпидемический паротит. Корь. Энтеновирусная инфекция, вызванная вирусами Коксаки и ЕСНО. ИМ. ВИЧ-инфекция. Гепатиты В и С. Сифилис	Диффузный пролиферативный гломерулонефрит. Мезангиопротиферативный гломерулонефрит
Подострый инфекционный эндокардит. Гепатиты В и С. Тропическая малярия. Шистосомоз	Мезангиокапиллярный (мембранопротифератив-ный) гломерулонефрит
Гепатиты В и С. Тропическая малярия. Филяриоз. Эхинококкоз. Шистосомоз. Проказа. Сифилис. Энтерококковый эндокардит	Мембранозная нефропатия
ВИЧ-инфекция. Шистосомоз	Фокально-сегментарный гломерулосклероз

При анализе характера поражения почек при инфекции важно понимать, является ли патология почек проявлением основного заболевания; его осложнением, возможным, но не обязательным для основной патологии; обострением нефроурологической патологии, спровоцированным непочечным заболеванием.

Так, поражение почек при инфекционных болезнях может быть представлено как основной и ведущий синдром болезни (ГЛПС, лептоспироз), как возможное проявление (дифтерия, бруцеллез, малярия, генерализованная форма иерсиниозной инфекции, ВГ) и как редкое вовлечение в патологический процесс (ОРВИ, ветряная оспа, корь и др.).

При инфекционных болезнях выделяют функциональные нарушения почек интоксикационного генеза, наблюдаемые в острой стадии ряда инфекционных болезней; первичное поражение почек вирусной и бактериальной природы (ГЛПС, ВИЧ-инфекция, скарлатина, лептоспироз); вторичное поражение почек при основном патологическом процессе в печени (ВГ и вирусные циррозы печени); ОПН при ИТШ (менингококковая инфекция, сальмонеллез, сепсис, желтая лихорадка) и при гиповолемическом шоке (холера).

Вирусные инфекции. Наиболее ярким примером, при котором почки поражаются первично, может служить ГЛПС. Основными симптомами болезни являются остро развивающаяся лихорадка, гиперемия и одутловатость лица, инъекция сосудов конъюнктив, кратковременное снижение остроты зрения, боль в пояснице, возникновение с 3-4-го дня болезни геморрагического синдрома и нарушения функции почек в виде олигурии, массивной протеинурии, изогипостенурии, изменения мочевого осадка (гематурия, цилиндрурия) и гиперазотемии с последующей полиурией. ГЛПС характеризуется циклическим течением и многообразием клинических вариантов от abortивных лихорадочных форм до тяжелых форм с массивным геморрагическим синдромом и стойкой ОПН. В результате иммунных реакций (повышение титра антител, классов IgM и IgG, изменения активности лимфоцитов) и саногенных процессов патологические изменения в почках

регрессируют, что сопровождается полиурией вследствие снижения реабсорбционной способности канальцев и уменьшением азотемии с постепенным восстановлением функции почек в течение от 1 года до 4 лет. У больных ГЛПС наблюдается длительная изогипостенурия вследствие медленного восстановления концентрационной способности почек.

В результате развития множественных кровоизлияний в паренхиму почек, некроза почечных канальцев симптомы поражения почек занимают значительное место и при других ГЛ.

Спектр заболеваний почек, которые развиваются на фоне ВИЧ-инфекции, можно разделить на поражения, обусловленные и не связанные с воздействием ВИЧ (табл. 17.3). Поражения почек, обусловленные ВИЧ, могут быть классифицированы на ВИЧ-ассоциированную нефропатию с развитием особой морфологической формы фокально-сегментарного гломерулосклероза - коллапсирующей гломерулопатии, связанную с прямым действием вируса; ВИЧ-опосредованный иммунокомплексный гломерулонефрит (IgA-нефропатия, волчаночноподобный нефрит); ВИЧ-ассоциированную тромботическую микроангиопатию, в развитии которой ВИЧ является основным, но не единственным этиологическим фактором.

Таблица 17.3. Спектр поражения почек при ВИЧ-инфекции

Гломерулопатии, васкулопатии

ВИЧ-АН, коллабирующий ФСГС

Имунокомплексные поражения (IgA-нефропатия, люпусподобный нефрит, МПГН)

Тромботическая микроангиопатия

Мембранопролиферативный гломерулонефрит (криоглобулинемический) при ГС

Мембранозная нефропатия (при ГВ)

Постинфекционный гломерулонефрит

Классический ФСГС

Болезнь минимальных изменений

Диабетическая нефропатия

Амилоидоз

ANCA-ассоциированные васкулиты (2 случая) Синдром Гудпасчера (1 случай)

Тубулоинтерстициальные поражения

Пиелонефрит

Оппортунистические заболевания

(генерализованный туберкулез, криптококкоз, токсоплазмоз и др.)

Неоплазии (саркома Капоши, лимфомы)

Лекарственные поражения:

канальцевые дисфункции;

острый и хронический ТИН;

острый некроз канальцев;

кристаллурия/нефролитиаз

Примечание: ВИЧ-АН - ВИЧ-ассоциированная нефропатия; ФСГС - фокально-сегментарный гломерулосклероз; МПГН - мезангиопролиферативный гломерулонефрит; ANCA - антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

ВИЧ-ассоциированная нефропатия характеризуется отсутствием отеков, несмотря на наличие лабораторных признаков нефротического синдрома (протеинурия нефротического уровня, гипоальбуминемия, гиперлипидемия), нарушением выделительной функции почек с быстрым прогрессированием заболевания до терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН).

Установлена связь поражения почек с *хронической инфекцией вирусами гепатита С и В (ХГС, ХГВ, HCV-, HBV-инфекции)*. Смешанная криоглобулинемия (СКГ) II типа выявляется исключительно в ассоциации с HCV. Клинически поражение почек, связанное с СКГ, выявляется через несколько месяцев или лет после первых симптомов СКГ [кожная пурпура, синдром Мельтцера (слабость, пурпура, артралгии)]. Однако в 14% случаев они могут возникать одновременно с другими системными проявлениями (нейропатия, синдромы Рейно и Шегрена, поражение ЖКТ) и даже предшествовать им («нефритические маски» СКГ).

Криоглобулинемический нефрит проявляется умеренной протеинурией и гематурией. Начало болезни с нефротического или остронефритического синдрома.

Артериальная гипертензия, ранняя и нередко тяжелая, наблюдается у подавляющего большинства больных (у 80-86%), приводя к типичным сердечно-сосудистым осложнениям (церебральный инсульт, инфаркт миокарда).

При ХГВ патология почек встречается в 14% случаев и представлена преимущественно мембранозным гломерулонефритом, ТИН и в рамках васкулита при узелковом периартериите, ассоциированном с HBV-инфекцией. В клинической картине доминирует нефротический синдром с микрогематурией, в 50% случаев наблюдается артериальная гипертензия, в 20% - нарушение функции почек.

Среди герпесвирусных инфекций в развитии патологии почек *следует выделить ЭБВ-инфекцию и герпетическую (ВПГ-1)*, вызывающие остропротекающий гломерулонефрит, острое повреждение почек. В случае развития гломерулонефрита, ассоциированного с персистирующей герпесвирусной инфекцией ВПГ-1, чаще формируются затяжные и рецидивирующие варианты течения заболевания.

Формирование почечной патологии при *ЦМВИ* в основном наблюдается при *врожденной инфекции* и проявляется различными аномалиями (поликистоз, удвоение, гипоплазия почек, подковообразная почка, обструкция МВП), развитием дис-метаболических нефропатий, ТИН.

Клинически выраженные изменения со стороны почек при таких острых вирусных инфекциях (эпидемический паротит, корь, краснуха, ветряная оспа, грипп и другие ОРВИ, полиомиелит, болезни, вызываемые энтеровирусами группы Коксаки В, ЕСНО 6-го и 9-го типа) наблюдаются редко. Как правило, выявляют преходящее снижение функции почек и умеренно выраженные протеинурию, эритроцитурию.

Таким образом, несмотря на то, что острые вирусные инфекции могут вызывать почечную патологию, они редко становятся причиной прогрессирующего поражения почек, за исключением ГЛПС. При развитии бактериальных осложнений в остром периоде вирусных инфекций возможны проявления пиелонефрита, инфекции мочевых путей.

Бактериальные инфекции. Поражение почек при *лептоспирозе* относят к одним из основных проявлений инфекционного процесса. При легких формах заболевания клинические признаки нарушения функции почек могут быть незначительно выраженными при наличии лабораторных признаков. Поражение почек при лептоспирозе происходит по типу развития острого ТИН с нарушением практически всех функциональных параметров нефронов: клубочковой фильтрации, канальцевой

реабсорбции, концентрационной и секреторной активности. В восстановительном периоде отмечают ТИН и присоединение вторичной бактериальной инфекции с развитием пиелонефрита. В период ранней реконвалесценции болезни наблюдают умеренно выраженную протеинурию, лейкоцитурию, цилин-друрию и микрогематурию. Наблюдение в течение полутора лет за пациентами, перенесшими лептоспироз, позволило обнаружить более чем у половины обследованных признаки хронической патологии почек с латентной стадией хронической почечной недостаточности без тенденции к переходу в терминальную.

С высокой частотой выявлено вовлечение почек в патологический процесс при *бруцеллезе*. Основным синдром поражения почек при бруцеллезе - мочевого. При резидуальной и декомпенсированной фазе хронического бруцеллеза отмечен высокий уровень протеинурии. В большинстве случаев диагностирован вторичный гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом, в части случаев - с артериальной гипертензией.

Поражение почек при дифтерии ранее рассматривалось как *инфекционно-токсический нефроз*, в настоящее время - как острый ТИН без или с развитием ОПН при тяжелом течении болезни. Частота почечной патологии увеличивается по мере нарастания степени тяжести дифтерии и составляет при токсической форме II, III степени у взрослых и детей 80-100%.

Поражение почек при *иерсиниозной инфекции* наблюдается при генерализованной форме и проявляется в виде пиелонефрита, который, как правило, выявляется лабораторно (умеренно выраженная протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия, цилиндрурия).

При *менингококковой инфекции* поражение почек нередко возникает при развитии генерализованных форм менингококковой инфекции, осложненных ИТШ. Развивается ОПН преимущественно по преренальному типу. Возможны функциональные нарушения почек интоксикационного генеза с протеинурией, микрогематурией, лейкоцитурией и снижением клубочковой фильтрации.

Клиническое значение имеют поражения почек при очаговых эндогенных инфекциях (особенно при ангинах и синуситах), вызываемых потенциально патогенными бактериями. Хорошо известна роль стрептококков в развитии диффузных и очаговых гломерулонефритов. Выделяют типы «нефритогенных» стрептококков, например, типы 12 и 4, которые чаще, чем другие, вызывают поражение почек. Ведущую роль в этиологии нефрита играет стрептококковая интоксикация (ангина, скарлатина и т.п.). Поражение почек при скарлатине в виде диффузного гломерулонефрита развивается на 2-3-й неделе заболевания, имеет обратимый характер при быстрой ликвидации гнойного очага, при упорном течении гнойного процесса нефрит принимает затяжной характер.

Стафилококки являются частыми возбудителями пиелонефритов, циститов, почечных абсцессов (апостематозного пиелонефрита), гнойного воспаления околопочечной клетчатки (паранефрита). Энтеробактерии (клебсиеллы, эшерихии и др), а в последние годы особенно часто хламидии, уреаплазмы вызывают инфекции мочеполовых органов - пиелиты, циститы, сальпингиты, эпидидимиты и др., сочетающиеся иногда с поражением конъюнктивы и суставов (синдром Рейтера).

Протозойные и паразитарные болезни. Среди протозойных инфекций серьезные поражения почек наблюдаются при тропической и четырехдневной малярии с развитием ОПН при осложнениях. В 1/3 случаев тяжелая тропическая малярия сопровождается нефропатией, развивается острый некроз канальцев. Нефротический синдром наблюдается и при четырехдневной малярии. Отмечено развитие иммунокомплексных гломерулонефритов (мезангиокапиллярный, диффузный пролиферативный). При гемоглобинурийной лихорадке при малярии поражение почек

доминирует, возникает при выраженном гемолизе эритроцитов, наступающем часто при назначении хинина и других этиотропных лекарственных препаратов в связи с повышенной индивидуальной чувствительностью к ним организма.

Поражение органов мочевой системы наблюдается при кишечном и мочеполовом шистосомозе. Кишечный шистосомоз осложняется нефротическим синдромом в 5-10% случаев. При морфологическом исследовании почечной ткани выявляют мезангиокапиллярный или мезангиопролиферативный гломерулонефрит, реже - мембранозную нефропатию и амилоидоз. Патологические изменения в мочевой системе при мочеполовом шистосомозе развиваются в хроническую стадию болезни, наиболее ранним симптомом которого является появление гематурии (в конце мочеиспускания в моче возможно появление капли крови).

Вовлечение почек в патологический процесс наблюдается при инфекционных болезнях (холера, сальмонеллез, сепсис, малярия, лептоспироз, ГЛПС, желтая лихорадка, ВИЧ-инфекция, легионеллез и др.), при которых, наряду с ведущими клиническими симптомами, имеет место развитие почечной недостаточности. В группе ОКИ поражение почек в начале болезни, по сравнению с ведущими клиническими проявлениями, часто протекает субклинически и в разгар заболевания достигает клинической манифестации вплоть до развития тяжелого острого повреждения почек. При тяжелом течении инфекционных болезней развиваются как преренальный тип острого повреждения почек (ИТШ, дегидратационный шок), так и ренальный тип (ГЛПС и другие ГЛ, лептоспироз, малярия).

ДИАГНОСТИКА

Диагностика поражений почек при инфекционных болезнях базируется на клинических симптомах (боль в пояснице, отеки, олигоанурия, полиурия, дизурические явления), на изменениях в клиническом анализе мочи (протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия, цилиндрурия и др.) и биохимическом анализе крови (гиперкреатининемия, гиперазотемия, гиперкалиемия). При изменении этих показателей используют методы Нечипоренко, Каковского-Аддиса, пробу Зимницкого. Оценка результатов исследований учитывается в комплексе с имеющимися клинико-эпидемиологическими данными. Критериями отличия ряда хронических неинфекционных болезней (сахарный и несахарный диабет, синдром Шегрена, миеломная болезнь и др.), протекающих с поражением почек, от инфекционных является длительность течения, отсутствие лихорадки и общей интоксикации. Неинфекционные заболевания (дерматомиозит, системная красная волчанка), протекающие с лихорадкой, отличаются от инфекционных длительностью течения. Клинический анализ мочи имеет существенное значение для дифференциальной диагностики ряда инфекционных болезней. При ГЛ, лептоспирозе наблюдаются изменения в анализе мочи, характерные для ТИН (полиурия, снижение относительной плотности, протеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия), при сепсисе - изменения, характерные для пиелонефрита (щелочная реакция мочи, лейкоцитурия, бактериурия). Микробиологическое исследование мочи позволяет выделить возбудителей инфекционных болезней (брюшной тиф, иерсиниозы, лептоспироз и др.). Существенную помощь в дифференциальной диагностике оказывают УЗИ почек, КТ, радиоизотопное и ангиографическое исследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Проведение этиотропной (антибактериальной, противовирусной) терапии инфекционного заболевания уменьшает риск развития и прогрессирование повреждения почек. При почечной патологии лечение инфекционного заболевания сочетают с патогенетической терапией проявлений поражения почек (острого повреждения почек, отеков, нефротического синдрома, мочевого синдрома, артериальной гипертензии), в тяжелых случаях ОПН при ГЛПС, лептоспирозе, дегидратационном и

ИТШ используют методы экстракорпоральной детоксикации с учетом возможной нестабильной гемодинамики, нарушений в системе гемостаза, повышенной травматичности форменных элементов крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения // Терапевтический архив. - 2013. - № 4. - С. 106-110.
2. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика. - М.: Ньюдиамед, 2007. - 653 с.
3. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Острая почечная недостаточность: руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 240 с.
4. Краснова Е.И., Лоскутова С.А., Данченко С.В. Повреждение почек при инфекциях в педиатрической практике // Лечащий врач. - 2011. - № 6. - С. 16-20.
5. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С // Терапевтический архив. - 2000. - № 6. - С. 1-5.
6. Мухин Н.М., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. Диагностика и лечение болезней почек - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 383 с.
7. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / Под ред. Е.М. Шилова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 688 с.
8. Bagga A., Bakaloglu A., Devarajan P. et al. Acute Kidney Injury Network. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative // Pediatric nephrology. - 2007. - Vol. 22 (10). - P. 1655-1658.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // Kidney Int Suppl. - 2013. - Vol. 3. - P. 1-150.
10. Lucas G.M., Ross M.J., Stock P.G. et al. HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America // Clin Infect Dis. - 2014. - Vol. 59. № 9. - P. 96-138.

Глава 18 Поражение центральной нервной системы при инфекционных болезнях

Поражение ЦНС при инфекционных болезнях имеет большое значение, часто определяет тяжесть течения и исход болезни. Поражение ЦНС при нейроинфекциях обусловлено непосредственным поражением возбудителем различных отделов ЦНС (бактериальные менингиты и менингоэнцефалиты, вирусные менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты и миелиты, прион-ные болезни ЦНС). При ряде инфекционных болезней имеются полиорганные поражения, вследствие этого они не относятся к нейроинфекциям, но поражение ЦНС, обусловленное возбудителем, играет важную роль в их патогенезе и клинической картине (сыпной тиф и другие риккетсиозы, лептоспироз и другие спи-рохетозы, генерализованные формы чумы и сибирской язвы). При столбняке поражение ЦНС обусловлено специфическим действием основного токсина возбудителя - тетаноспазмина. При многих инфекционных болезнях причиной поражения ЦНС являются тяжелые органические поражения: поражения легких, сердца, приводящие к гипоксии мозга, поражения печени и почек, при которых в организме накапливаются нейротоксические продукты метаболизма. Развитие токсической энцефалопатии характерно для многих бактериальных, вирусных и протозойных инфекций. В основе токсической энцефалопатии лежит поражение сосудов оболочек и вещества головного мозга, проявляющееся расстройством микроциркуляции, диапедезными кровоизлияниями, повышением проницаемости ГЭБ, приводящим к развитию ОНГМ и ГЛБ с развитием ликворной гипертензии. Основные инфекционные болезни, которые сопровождаются менингеальным синдромом, и их дифференциальная диагностика представлены в табл. 18.1, 18.2.

Однако, несмотря на все многообразие поражений ЦНС при инфекционных болезнях, следует подчеркнуть, что клиническая картина поражения ЦНС в первую очередь определяется не характером патологии (воспаление, нарушение кровообращения, объемные образования), а его локализацией. Именно поэтому выделяют основные синдромы поражения ЦНС (менингеальный, общемозговой, очаговые синдромы и симптомы). Для установления характера поражения ЦНС используется комплекс лабораторных и инструментальных методов (СМЖ, МРТ, КТ, ЭЭГ) исследования.

Таблица 18.1. Основные инфекционные болезни, сопровождающиеся менингеальным синдромом

Нозоформа	Частоты менингеального синдрома	Выраженность менингеального синдрома	Примечание
Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) (менинго-кокковый, пневмококковый, гемофильный)	Постоянно	Резко	Развивается остро
Серозные бактериальные менингиты	Постоянно	Умеренно, резко	Развивается подостро, реже остро
Вторичные септические менингит	Часто	Умеренно, слабо	Доминирует очаговая симптоматика
Серозные вирусные менингиты, менингоэнцефалиты	Непостоянно	Слабо, умеренно	Могут исчезать и рецидивировать
Грибковые менингоэнцефа-литы	Непостоянно	Слабо, умеренно	Плеоцитоз в СМЖ может отсутствовать. Развиваются на фоне иммунодефицитов
Инфекции с нейротоксикозом	Редко	Слабо, умеренно	Менингизм, так как в СМЖ воспалительные изменения отсутствуют
Невоспалительные поражения ЦНС (инфаркт мозга, отравление психотропными препаратами, комы - печеночная, диабетическая)	Редко	Слабо	Воспалительные изменения в СМЖ отсутствуют
Субарахноидальные кровоизлияния	Постоянно	Резко, умеренно	В СМЖ - кровь, эритроциты. Возможен плеоцитоз

Менингеальный синдром характеризует поражения оболочек головного и спинного мозга, которые наблюдаются при многих заболеваниях ЦНС. Раннее выявление менингеального синдрома, особенно при нейроинфекциях, имеет важное значение

для ранней диагностики и своевременного оказания медицинской помощи (рис. 18.1). Острое развитие менингеального синдрома в сочетании с ЛИС является показанием для экстренной госпитализации в инфекционный стационар.

Менингеальный синдром - симптомокомплекс, характеризующий поражение оболочек головного и спинного мозга различного генеза и включает в себя ряд субъективных нарушений и выявляемых при осмотре объективных симптомов.

Головная боль при менингеальном синдроме интенсивная, диффузная, распирающего характера или пульсирующая, как правило, сопровождается тошнотой, часто рвотой, возникающей внезапно «фонтаном», не приносящей облегчения больному. Многократная рвота (чаще у детей) может приводить к обезвоживанию, что нужно учитывать при лечении больных.

Гиперпатия - повышение всех видов чувствительности. Звуковые, зрительные раздражители, перемена положения тела вызывают усиление головной боли, иногда рвоту. Особенно характерна гиперестезия кожи, в частности в области передней брюшной стенки, которая может имитировать картину «острого живота».

Таблица 18.2. Дифференциальная диагностика нозологических форм, протекающих с менингеальным синдромом

Нозоформа	Распространение	Сезонность	Возраст	Симптомы, предшествующие менингеальным	Выраженность менингеального синдрома	Характеристики СМЖ							
						внешний вид	плеоцитоз	клеточный состав	белок	глюкоза	лактат	специальные лабораторные тесты	люмбальное давление (ЛД)
Менингококковый менингит	Убиквадное, спорадическое, эпидемическое	Зимне-весенняя	70 % дети	Назофарингит, лихорадка, геморрагическая сыпь	Резко	Мутная, белая	2-3-значный -> 4-5-значный	Нейтрофильный	Повышен или норма	В первые часы - N -> повышение - >прогрессирующее снижение	Резко повышен с первых часов	Бактериоскопия, посев, реакция латекс-агглютинации (РЛА), ПЦР	Резко повышен
Пневмококковый менингит	Убиквадное, спорадическое, при вакцинации резко снижается	Зимне-весенняя	Дети и лица старше 60 лет	Ринит, отит, синусит, пневмония, эндокардит, септицемия	Резко	Мутная, желтая	2-4-значный	Нейтрофильный	Повышен или резко повышен	Снижен	Резко повышен	Бактериоскопия, посев, РЛА, ПЦР	Повышен
Гемофильный менингит (Hib)	Убиквадное, спорадическое, при вакцинации резко снижается	Осенне-весенняя	Дети до 5 лет	Ринофарингит	Резко или умеренно	Мутная	3-4-значный	Нейтрофильный	Повышен или норма	Снижен	Резко повышен	Бактериоскопия, посев, РЛА, ПЦР	Повышен
Стафилококковый менингит	Убиквадное	-	Любой	Эндокардит, сепсис, другие гнойные процессы	Умеренно, слабо	Опасцирующая, мутная	2-4-значный	Нейтрофильный, смешанный	Умеренно повышен	Умеренно снижен	Умеренно повышен	Бактериоскопия, посев, ПЦР	Слабо повышен

Другие бактериальные менингиты	Убикватное, спорадическое	-	Любой	Гнойно-септические процессы	Умеренно	Мутная, опалесцирующая	3-4-значный	Нейтрофильный смешанный	Повышен	Снижена	Повышен	Бактериоскопия, посев, ПЦР	Повышено
Туберкулезный менингит	Убикватное, спорадическое		Любой	Активные формы туберкулеза: могут отсутствовать	Умеренно, резко	Опалесцирующая	2-3-значный	Нейтрофильный - >лимфоцитарный	Повышено	Прогрессивно снижается	Повышен	Бактериологические, ИФА, ПЦР	Резко повышено
Вирусные нейрон-фекции	При трансмиссивной передаче в умеренном и жарком климате, спорадическое, эпидемическое	В умеренном климате теплее время года	Зависит от сезонных форм	Лихорадка; катаральный, диспепсический синдромы, первичный аффе́кт	Умеренно, слабо, при частых нозоформ - общемозговой синдром, очаговая симптоматика	Прозрачная, опалесцирующая	2-3-значный, может отсутствовать	Нейтрофильный - >лимфоцитарный	Повышен или норма	Нормали или повышена	Норма	Вирусологические, ПЦР, ИФА, другие иммунологические тесты	Умеренно, слабо повышено
Менингизм	Убикватно		Любой	Высокая лихорадка, выраженная интоксикация, возможен катарально-	Умеренно, слабо	Прозрачная	Отсутствует	Лимфоцитарный	Норма				

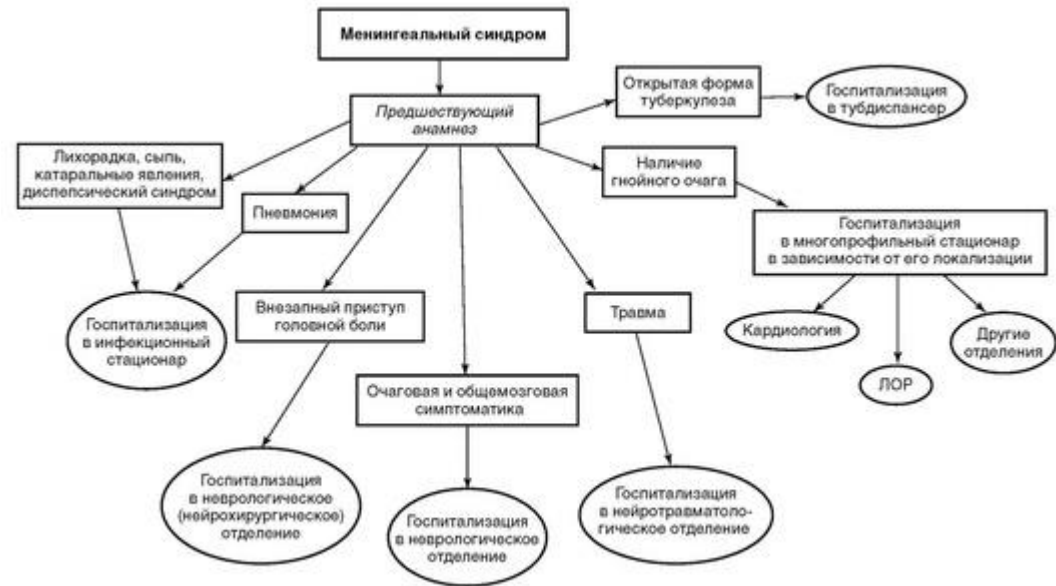


Рис. 18.1. Алгоритм диагностики и действий врача на догоспитальном уровне при выявлении менингеального синдрома

Наиболее важными диагностическими менингеальными симптомами являются нижеприведенные.

1. *Менингеальная поза* - на боку с запрокинутой головой, прижатыми к туловищу ногами и руками («поза легавой собаки»), характерна для относительно поздних сроков развития менингита (3-5-й дни болезни) - воспаления оболочек головного мозга. Другие менингеальные симптомы выявляются в положении больного на спине на ровной поверхности.
2. *Ригидность мышц затылка* - невозможность при сгибании головы достать подбородком (при закрытом рте) до грудины. Выраженность ригидности мышц затылка может быть слабой (подбородок не достает до грудины на 1-4 см), умеренной (подбородок не достает до грудины более чем на 4 см), выраженной (голова не сгибается вперед от вертикальной линии), резко выраженной (голова запрокинута назад). Проверка ригидности затылочных мышц не сопровождается болевыми ощущениями. Появление боли свидетельствует о вовлечении в процесс затылочных (симптом Нери) и верхнешейных корешков. Пальпация корешковых точек резко болезненна.
3. При проверке ригидности затылочных мышц следует обращать внимание на рефлексорное сгибание ног в коленных и тазобедренных суставах - верхний симптом Брудзинского.
4. Средний симптом Брудзинского выявляется путем надавливания ребром ладони на надлобковую область. При положительном симптоме ноги сгибаются в коленных и тазобедренных суставах.
5. Симптом Кернига проверяется путем сгибания ноги в коленном и тазобедренном суставах под прямым углом и затем разгибания ноги в коленном суставе. При положительном симптоме ногу полностью разогнуть не удастся. При появлении болей по задней поверхности бедра проверяют корешковый симптом Ласега - прямую ногу сгибают в тазобедренном суставе. При этом появляется резкая боль по задней поверхности ноги, точка корешка седалищного нерва резко болезненна.
6. У детей наиболее демонстративен симптом посадки (треножника, «горшка»). Если ребенка посадить на горизонтальную поверхность, он откидывается назад и опирается на руки, или сгибает ноги в коленных суставах. При посадке на горшок откидывается назад и падает с горшка. У детей до 1 года главными менингеальными симптомами являются: выбухание и прекращение пульсации большого родничка и симптом подвешивания (Лесажа): ребенок, поднятый за подмышки, прижимает ноги к животу, и выпрямить их не удастся. Существует более десяти второстепенных менингеальных симптомов, которые, как правило, бывают положительными только при наличии основных перечисленных симптомов.

В основе патогенеза менингеального синдрома лежат различные патологические процессы: быстрое повышение давления СМЖ в результате ее гиперпродукции при менингитах, увеличение давления СМЖ при кровоизлияниях в оболочки мозга различного генеза, расстройства микроциркуляции в оболочках мозга. Поражение оболочек мозга приводит к повышению тонуса мышц затылка, спины, сгибателей бедра. Если выявленные менингеальные симптомы обусловлены воспалительным процессом, они обозначаются термином «менингеальный синдром», при отсутствии воспаления употребляется термин менингизм. Следует отметить, что при преимущественном поражении оболочек головного мозга доминируют ригидности мышц затылка и верхний симптом Брудзинского, спинного мозга - симптом Кернига и нижний симптом Брудзинского. При наличии всех менингеальных симптомов используется термин «полный менингеальный синдром». При отсутствии части симптомов - «неполный менингеальный синдром».

Общемозговой синдром обусловлен поражением вещества головного мозга различного генеза:

1) энцефалит, менингоэнцефалит, сопровождающиеся ОНГМ, бактериальной, вирусной и другой этиологии;

2) тяжелая гипоксия мозга при шоке (ИТШ, геморрагический, дегидратацион-ный, анафилактический шок); при ДН: круп, РДС, пневмония, полинейропатия, миелит;

3) токсическая энцефалопатия (бактериальные токсины, аутоксины, отравления нейротропными ядами).

Основные патологические процессы: ОНГМ, снижение мозгового кровотока, расстройство микроциркуляции, нарушение биоэлектрической активности нейроцитов.

Клиническая характеристика:

1) нарушение сознания (ступор, сопор, кома с оценкой по шкале Глазго);

2) психические нарушения: бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение, дезориентация в пространстве и времени;

3) генерализованные судороги.

Очаговые синдромы. Для нейроинфекций характерны рефлекторно-двигательные нарушения, развивающиеся на фоне ЛИС, редко - нарушение кожной и глубокой чувствительности.

Наблюдаются: парезы и параличи черепных нервов, реже - мышц конечностей, тазовые расстройства, пирамидные знаки, нарушения сухожильных рефлексов (повышение, снижение, анизорефлексия), нарушение слуха (нейросенсорная тугоухость, атаксия).

Очаговая симптоматика зависит от локализации поражения, например при герпетическом энцефалите - лобно-теменные доли, при клещевом энцефалите - двигательные центры головного мозга, при полиомиелите - передние рога спинного мозга и т.д.

Глава 19 Поражение периферической нервной системы при инфекционных болезнях*

РАЗДЕЛ IV КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Глава 20. Бактериальные инфекции

Глава 21. Вирусные инфекции

Глава 22. Протозоозы

Глава 23. Гельминтозы

Глава 24. Болезни, вызываемые членистоногими

Глава 20 Бактериальные инфекции

20.1. САЛЬМОНЕЛЛЕЗЫ

Сальмонеллезы - группа инфекционных болезней человека и животных, возбудители которых - бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, рода *Salmonella*, представленного двумя видами - *S. enterica* и *S. bongori*, среди которых выделяют семь подвидов.

Сальмонеллы имеют три основных антигена:

- О-соматический (термостабильный);
- Н-жгутиковый (термолабильный);
- К-поверхностный (капсульный).

Кроме того, у некоторых серотипов сальмонелл описаны и другие антигены:

- Vi-антиген (один из компонентов О-антигена);
- М-антиген (слизистый).

В настоящее время известно более 2500 серологических вариантов сальмонелл. Серо- и фаготипирование сальмонелл осуществляют в национальных центрах по сальмонеллам, предоставляющих до 60 раз в год информацию о выделении новых серотипов сальмонелл и их эпидемиологии. Идентификацию новых сероваров сальмонелл подтверждает референс-центр ВОЗ по исследованию сальмонелл (Институт Пастера, Париж), который рекомендует для серотипирования и эпидемиологического надзора за сальмонелле-зами применять диагностическую антигенную схему Кауфмана-Уайта (2001), основанную на серологической идентификации сальмонелл с учетом их антигенной структуры (О, Н, Vi).

Сальмонеллы - грамотрицательные палочки 2-4x0,5 мкм; они подвижны, хорошо растут на простых питательных средах при температуре от 6 до 46 °С (оптимум роста 37 °С). Большинство сальмонелл патогенны как для человека, так и для животных и птиц, но в эпидемиологическом отношении наиболее значимы для человека лишь несколько серотипов, которые вызывают 85-91% сальмонеллезов человека на всех континентах мира: *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. panama*, *S. infantis*, *S. newport*, *S. agona*, *S. derby*, *S. london*.

В настоящее время сальмонеллезы принадлежат к числу наиболее распространенных зоонозов в развитых странах с повсеместной тенденцией к росту заболеваемости. Особенно это касается крупных городов с централизованной системой продовольственного снабжения.

Вспышки сальмонеллеза, обусловленные антибиотикоустойчивыми штаммами сальмонелл и характеризующиеся высокой летальностью, регулярно регистрируют в лечебных учреждениях, особенно в родильных, педиатрических, психиатрических и гериатрических отделениях. Этот вид сальмонеллеза приобрел черты госпитальной инфекции с контактно-бытовым путем передачи возбудителя.

Основные факторы патогенности сальмонелл - холероподобный энтеротоксин и ЛПС-эндотоксин. Некоторые штаммы обладают способностью к инвазии в эпителий толстой кишки (*S. enteritidis*).

Клинические проявления болезни, вызванной различными серотипами сальмонелл, существенно не отличаются друг от друга, поэтому в настоящее время в диагнозе указывают лишь клиническую форму болезни и серотип выделенной сальмонеллы, что имеет эпидемиологическое значение.

Брюшной тиф рассматривают отдельно от других сальмонеллезов ввиду строгой специфичности его возбудителя по отношению к хозяину (антропоз) и наличию клинических особенностей течения.

20.1.1. Брюшной тиф

Брюшной тиф - острая антропонозная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи, характеризующаяся циклическим течением, интоксикацией, бактериемией и язвенным поражением лимфатического аппарата тонкой кишки.

КОД ПО МКБ-10

A01.0 Брюшной тиф.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - *Salmonella typhi*, принадлежит к роду *Salmonella*, серологической группе D, семейству кишечных бактерий *Enterobacteriaceae*.

S. typhi имеет форму палочки с закругленными концами, спор и капсул не образует, подвижна, грамотрицательна, лучше растет на питательных средах, содержащих желчь. При ее разрушении происходит освобождение эндотоксина. Антигенная структура *S. typhi* представлена О-, Н- и Vi-антигенами, определяющими выработку соответствующих агглютининов.

S. typhi относительно хорошо сохраняется при низких температурах, чувствительна к нагреванию: при 56 °С погибает в течение 45-60 мин, при 60 °С - через 30 мин, при кипячении - за несколько секунд (при 100 °С почти мгновенно). Благоприятная среда для бактерий - пищевые продукты (молоко, сметана, творог, мясной фарш, студень), в которых они не только сохраняются, но и способны к размножению.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Брюшной тиф относят к группе кишечных инфекций и типичным антропонозам. Источник инфекции - только человек - больной или бактериовыделитель, из организма которого возбудители брюшного тифа выделяются во внешнюю среду, в основном с испражнениями, реже - с мочой. С испражнениями возбудитель выделяется с первых дней болезни, но массивное выделение начинается после 7-го дня, достигает максимума в разгар болезни и уменьшается в период реконвалесценции. Бактериовыделение в большинстве случаев продолжается не более 3 мес (острое бактериовыделение), но у 3-5% формируется хроническое кишечное или реже - мочевое бактериовыделение. Наиболее опасны в эпидемиологическом отношении мочевые носители в связи с массивностью бактериовыделения.

Для брюшного тифа характерен фекально-оральный механизм передачи возбудителя, который может осуществляться водным, пищевым и контактно-бытовым путем. Передача возбудителя брюшного тифа через воду, преобладавшая в прошлом, играет существенную роль и в настоящее время. Водные эпидемии нарастают бурно, но быстро завершаются, когда прекращают пользоваться зараженным источником воды. Если эпидемии связаны с употреблением воды из загрязненного колодца, заболевания носят обычно очаговый характер.

Спорадические заболевания в настоящее время нередко обусловлены употреблением воды из открытых водоемов и технической воды, используемой на различных промышленных предприятиях. Возможны вспышки, связанные с употреблением пищевых продуктов, в которых брюшнотифозные бактерии могут длительно сохраняться и размножаться (молоко). Заражение может происходить также контактно-бытовым путем, при котором факторами передачи становятся окружающие предметы. Восприимчивость к брюшному тифу значительная. Индекс контагиозности составляет 0,4. Наиболее часто заболевают люди в возрасте от 15 до 40 лет.

После перенесенного заболевания вырабатывается стойкий, обычно пожизненный иммунитет, однако в последние годы в связи с антибиотикотерапией больных и ее иммуносупрессивным действием, по-видимому, напряженность и длительность приобретенного иммунитета стали меньше, вследствие чего увеличилась частота повторных заболеваний брюшным тифом.

Для брюшного тифа при эпидемическом распространении характерна летне-осенняя сезонность.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ Специфические

По эпидемиологическим показателям (заболеваемость выше 25 на 100 тыс. населения, выезд в страны с высокой заболеваемостью, постоянный контакт с бактерионосителем в условиях, способствующих заражению) проводят вакцинацию Вакциной брюшнотифозной спиртовой* (Тифивак*). Вакцину применяют в возрасте 15-55 лет. Вводят подкожно в дозе 0,5 мл, вторая прививка - через 1 мес в дозе 1 мл, ревакцинация - через 2 года в дозе 1 мл. С 3-летнего возраста применяют вакцину брюшнотифозную Vi-полисахаридную жидкую* (Вианвак*) в дозе 0,5 мл подкожно однократно. Ревакцинация в той же дозе через 3 года.

Неспецифические

Неспецифическая профилактика включает контроль за водоснабжением, обеззараживание питьевой воды, дезинфекцию сточных вод, соблюдение правил приготовления, хранения и реализации продуктов питания, соблюдение личной гигиены, санитарно-просветительную работу с населением, благоустройство жилых мест. Работников пищевых предприятий, детских учреждений обследуют при поступлении на работу, чтобы своевременно выявить носительство (бактериологическое исследование кала, РПГА с О- и Vi-диагностикумами).

В очаге брюшного тифа проводят эпидемиологическое обследование с целью выявить источник возбудителя и факторы передачи. По каждому случаю болезни направляют экстренное извещение в органы Санэпиднадзора. Больных госпитализируют. В очаге проводят заключительную дезинфекцию. За контактными лицами устанавливают наблюдение на 21 день, их обследуют на бактерионосительство. Работников пищевых и детских учреждений, а также детей, посещающих их, не допускают в них, пока не получены результаты обследования (бактериологическое исследование кала, РПГА с Vi-антигеном).

ПАТОГЕНЕЗ

Для патогенеза брюшного тифа характерны цикличность и развитие определенных патофизиологических и морфологических изменений. Заражение происходит через рот, и первичным местом локализации возбудителей оказывается пищеварительный тракт. Особо следует отметить, что заражение не всегда влечет за собой развитие болезни. Возбудитель может погибнуть в желудке под влиянием бактерицидных свойств желудочного сока и даже в лимфоидных образованиях тонкой кишки. Преодолев желудочный барьер, возбудитель попадает в тонкую кишку, где происходят его размножение, фиксация солитарными и групповыми лимфоидными фолликулами с дальнейшим накоплением возбудителя, который по лимфатическим сосудам проникает в мезентериальные ЛУ. Эти процессы сопровождаются воспалением лимфоидных элементов тонкой, а нередко и проксимального отдела толстой кишки, лимфангитом и мезаденитом. Они развиваются в течение инкубационного периода, в конце которого возбудитель прорывается в кровяное русло, и развивается бактериемия, которая с каждым днем становится интенсивнее. Под влиянием бактерицидных систем крови лизируется возбудитель, высвобождаются ЛПС и развивается интоксикационный синдром, который проявляется лихорадкой, поражением ЦНС в виде адинамии, заторможенности, нарушений сна, поражением вегетативной нервной системы, характеризующимся бледностью кожных покровов, уменьшением частоты сердечных сокращений, парезом кишечника и задержкой стула. Этот период примерно соответствует первым 5-7 дням болезни. Воспаление лимфоидных элементов кишки достигает максимума и характеризуется как мозговидное набухание.

Бактериемию сопровождает обсеменение внутренних органов, прежде всего печени, селезенки, почек, костного мозга, в них формируются специфические воспалительные гранулемы. Этот процесс сопровождается нарастанием интоксикации и появлением новых симптомов: гепатоспленомегалией, усилением нейротоксикоза, характерными изменениями картины крови. Одновременно происходят стимуляция фагоцитоза, синтез бактерицидных антител, специфическая сенсibilизация организма, резко возрастает выделение возбудителя в окружающую среду через желчь и мочевыделительную систему. Сенсibilизация проявляется появлением сыпи, элементы которой - очаг гиперергического воспаления в месте скопления возбудителя в сосудах кожи. Повторное проникновение возбудителя в кишечник вызывает местную анафилактическую реакцию в виде некроза лимфоидных образований.

На третьей неделе отмечают тенденцию к снижению интенсивности бактериемии. Органные поражения сохраняются. В кишечнике происходит отторжение некротических масс и формируются язвы, с наличием которых связаны типичные осложнения брюшного тифа - перфорация язв с развитием перитонита и кишечное кровотечение. Следует подчеркнуть, что в развитии кровотечений существенную роль играют нарушения в системе гемостаза.

На 4-й неделе резко снижается интенсивность бактериемии, активируется фагоцитоз, регрессируют гранулемы в органах, уменьшается интоксикация, снижается температура тела. Происходит очищение язв в кишечнике и начинается их рубцевание, острая фаза болезни завершается. Однако в силу несовершенства фагоцитоза возбудитель может сохраняться в клетках системы моноцитарных фагоцитов, что при недостаточном уровне иммунитета приводит к обострениям и рецидивам болезни, а при наличии иммунологической недостаточности - к хроническому носительству, которое при брюшном тифе рассматривают как форму инфекционного процесса. При этом из первичных очагов в системе моноцитарных фагоцитов возбудитель проникает в кровь, а затем в желчь и мочевыделительную систему с формированием вторичных очагов. В этих случаях возможны хронический холецистит, пиелит.

Иммунитет при брюшном тифе длительный, но бывают повторные случаи заболевания через 20-30 лет. В связи с применением антибиотикотерапии и недостаточной прочностью иммунитета повторные случаи заболевания возникают в более ранние сроки.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период составляет от 3 до 21, чаще 9-14 дней, что зависит от дозы проникшего инфекта, его вирулентности, пути заражения (более короткий при пищевом и более длительный при заражении через воду и при прямом контакте) и состояния макроорганизма.

Классификация

- По характеру течения: - типичный;
 - атипичный (стертый, abortивный, амбулаторный; редко встречающиеся формы: пневмотиф, менинготиф, нефротиф, колотиф, тифозный гастроэнтерит).
- По длительности: - острый;
 - с обострениями и рецидивами.
- По тяжести течения: - легкий;
 - средней тяжести; - тяжелый.
- По наличию осложнений: - неосложненный;
 - осложненный:
 - специфические осложнения (кишечное кровотечение, перфорация кишечника);
 - неспецифические (пневмония, эпидемический паротит, холецистит, тромбофлебит, отиты и др.).

Основные симптомы и динамика их развития

Начальный период брюшного тифа характеризуется постепенным или острым развитием интоксикационного синдрома. При современном течении почти одинаково часто встречаются оба варианта.

При постепенном нарастании симптомов в первые дни больные отмечают повышенную утомляемость, нарастающую слабость, познабливание, усиливающуюся головную боль, ухудшение или отсутствие аппетита.

Температура тела ступенеобразно повышается и к 5-7-му дню болезни достигает 39-40 °С. При остром начале уже в первые 2-3 дня все симптомы интоксикации достигают полного развития, т.е. сокращается продолжительность начального периода, следствием чего становятся диагностические ошибки и поздняя госпитализация.

При обследовании больных в начальном периоде болезни обращают на себя внимание некоторая заторможенность и адинамия. Пациенты безучастны к окружающему, на вопросы отвечают односложно, не сразу. Лицо бледное или слегка гиперемированное, иногда немного пастозное. При более короткой инкубации чаще отмечают и более бурное начало болезни.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в начальном периоде характеризуются относительной брадикардией, артериальной гипотензией. У части больных отмечают кашель или заложенность носа. Аускультативно над легкими нередко выслушивают жесткое дыхание и рассеянные сухие хрипы, что свидетельствует о развитии диффузного бронхита.

Язык обычно утолщен, с отпечатками зубов на боковых поверхностях. Спинка языка покрыта массивным серовато-белым налетом, края и кончик свободны от налета, имеют насыщенно-розовый или красный цвет. Зев слегка гиперемирован, иногда наблюдают увеличение и гиперемию миндалин. Живот умеренно вздут. Пальпаторно в правой подвздошной области определяют грубое, крупнокалиберное урчание в слепой кишке и мелкокалиберное урчание и болезненность по ходу терминального отдела подвздошной кишки, свидетельствующие о наличии илеита. Определяют укорочение перкуторного звука в илеоцекальной области (симптом Падалки), что обусловлено наличием мезаденита. Об этом же свидетельствует и положительный «перекрестный» симптом Штернберга. Стул с наклоном к запору. К концу 1-й недели болезни увеличиваются и становятся доступными пальпации печень и селезенка.

Гемограмма в первые 2-3 дня характеризуется умеренным лейкоцитозом, а с 4-5-го дня болезни определяют лейкопению со сдвигом влево; их степень зависит от тяжести заболевания. Кроме того, наблюдают анэозинофилию, относительный лимфоцитоз и тромбоцитопению. СОЭ умеренно увеличена. Эти изменения в гемограмме - закономерное следствие специфического воздействия токсинов брюшнотифозных сальмонелл на костный мозг и скопления лейкоцитов в лимфатических образованиях брюшной полости. Отмечают олигурию. Определяют изменения в урограмме: протеинурию, микрогематурию, цилиндрурию, которые укладываются в синдром «инфекционно-токсической почки».

Все симптомы заболевания достигают максимального развития к концу первой - началу второй недели, когда наступает период разгара болезни. Этот период продолжается от нескольких дней до 2-3 нед и является самым тяжелым для больного. При современном течении этот период болезни значительно короче и легче, его характеризуют нарастание интоксикации и высокая лихорадка, изменения со стороны ЦНС. Больные находятся в состоянии ступора. В тяжелых случаях они не ориентируются в месте и времени, плохо узнают окружающих, сонливы днем и не спят ночью, ни на что не жалуются, иногда бредят. Эти изменения нервно-психического состояния характеризуют тифозный статус, который при современном течении встречаются редко.

У отдельных больных на 2-й неделе заболевания возникают небольшие изъязвления на передних нёбных дужках - ангина Дюге. Температура тела в этот период повышена до 39-40 °С и в дальнейшем может иметь постоянный или волнообразный характер.

У 55-70% заболевших брюшным тифом на 8-10-й день болезни на коже возникает характерная экзантема - розовато-красные розеола диаметром 2-3 мм, расположенные преимущественно на коже живота и нижней части груди, а в случаях обильного высыпания - охватывающие и конечности. Сыпь мономорфная; как правило, скудная; число элементов редко превышает 6-8. Розеола нередко слегка возвышаются над уровнем кожи (*roseola elevata*) и хорошо заметны на ее бледном фоне. При надавливании или растяжении кожи по краям от розеол они исчезают, после чего возникают вновь, что указывает на их воспалительный характер. При тяжелых формах сыпь может приобретать петехиальный характер. Длительность существования розеол от 1 до 5 дней, чаще 3-4 дня. После исчезновения сыпи остается едва заметная пигментация кожи. Характерен феномен подсыпания, что связано с волнообразным течением бактериемии. Розеола могут появиться и в первые дни периода реконвалесценции при нормальной температуре.

У части больных обнаруживают симптом Филипповича - желтушное окрашивание кожи ладоней и подошв стоп - эндогенную каротиновую гиперхромия кожи, возникающую вследствие того, что нарушается превращение каротина в витамин А как результат поражения печени.

В разгар болезни сохраняется относительная брадикардия, возникает дикротия пульса, еще более снижается артериальное и венозное давление, аускультативно - глухость тонов сердца, на верхушке и основании сердца выслушивают негрубый систолический шум.

У больных брюшным тифом наблюдают снижение сосудистого тонуса, а у 1,4% больных - острую сосудистую недостаточность. Внезапная тахикардия может свидетельствовать об осложнениях: кишечном кровотечении, прободении кишечника, коллапсе - и имеет плохое прогностическое значение.

Изменения со стороны органов дыхания в этом периоде выражены явлениями бронхита. Возможна и пневмония, обусловленная как самим возбудителем брюшного тифа, так и сопутствующей микрофлорой.

Изменения со стороны органов пищеварения в разгар заболевания достигают максимальной выраженности. Губы сухие, нередко покрыты корочками, с трещинами. Язык утолщен, густо обложен серо-коричневатым налетом, края и кончик его ярко-красного цвета с отпечатками зубов («тифозный», «поджаренный» язык). В тяжелых случаях язык становится сухим и принимает фулигинозный вид в связи с появлением кровоточащих поперечных трещин. Сухость языка - признак поражения вегетативной нервной системы. Живот вздут. Отмечают задержку стула, в некоторых случаях он жидкий, зеленоватого цвета, иногда в виде «горохового супа». Отчетливыми становятся урчание и болезненность при пальпации илеоцекального отдела кишечника, положительный симптом Падалки. Печень и селезенка увеличены. Иногда возникает холецистит, причем у женщин он бывает чаще.

В разгар болезни уменьшается количество мочи. Определяют протеинурию, микрогематурию, цилиндрурию. Возникает бактериурия, которая иногда приводит к пиелиту и циститу. В отдельных случаях могут развиваться мастит, орхит, эпидидимит, дисменорея, у беременных - преждевременные роды или аборт.

В период разгара болезни могут возникать такие опасные осложнения, как перфорация брюшнотифозных язв и кишечное кровотечение, которые встречаются соответственно у 1-8% и 0,5-8% больных брюшным тифом.

Период разрешения болезни не превышает одной недели и характеризуется снижением температуры, которая нередко перед нормализацией приобретает амфиболический характер, т.е. суточные колебания достигают 2,0-3,0 °С. Исчезает головная боль, нормализуется сон, улучшается аппетит, очищается и увлажняется язык, увеличивается диурез.

При современном течении брюшного тифа температура чаще снижается коротким лизисом без амфиболической стадии. Однако нормальную температуру не следует воспринимать как признак выздоровления. Длительно сохраняются слабость, повышенная раздражительность, лабильность психики, снижение массы тела. Возможна субфебрильная температура как результат вегетативно-эндокринных расстройств. В этом периоде могут быть поздние осложнения: тромбофлебит, холецистит.

В последующем нарушенные функции восстанавливаются, организм освобождается от возбудителей. Это период выздоровления, для которого характерен астеновегетативный синдром в течение 2-4 нед. В периоде выздоровления среди перенесших брюшной тиф 3-5% становятся хроническими бактерионосителями.

Обострения и рецидивы. На спаде болезни, но еще до нормализации температуры возможны обострения, характеризующиеся задержкой инфекционного процесса: нарастают лихорадка и интоксикация, появляются свежие розеолы, увеличивается селезенка. Обострения чаще бывают однократными, а при неправильном лечении и

повторными. В условиях антибиотикотерапии и при современном течении болезни обострения наблюдают редко.

Рецидивы, или возврат болезни, наступают уже при нормальной температуре и исчезнувшей интоксикации. В современных условиях частота рецидивов увеличилась, что, по-видимому, можно связать с использованием хлорамфеникола, обладающего бактериостатическим действием, и особенно - глюкокортикоидов. Предшественники рецидива - субфебрилитет, сохранение гепатоспленомегалии, анэозинофилии, низкий уровень антител. Клиническую картину рецидива, повторяющую картину брюшного тифа, все же отличают более легкое течение, более быстрый подъем температуры, раннее появление сыпи, менее выраженные симптомы общей интоксикации. Их продолжительность - от одного дня до нескольких недель; возможны два, три рецидива и более.

Осложнения

Кишечное кровотечение чаще возникает в конце второй и на третьей неделе болезни. Оно может быть профузным и незначительным в зависимости от величины ulcerированного кровеносного сосуда, состояния свертываемости крови, тромбообразования, величины АД и т.д. В ряде случаев имеет характер капиллярного кровотечения из кишечных язв.

Некоторые авторы указывают, что преходящее повышение АД, исчезновение дикротии пульса, учащение пульса, критическое снижение температуры, понос заставляют опасаться кишечного кровотечения. Кровотечению способствуют метеоризм и усиленная перистальтика кишечника.

Прямой признак кровотечения - мелена (дегтеобразный стул). Иногда в испражнениях отмечают наличие алой крови. Общие симптомы внутреннего кровотечения - бледность кожных покровов, падение АД, учащение пульса, критическое снижение температуры тела, что сопровождается прояснением сознания, активизацией больного и создает иллюзию, что его состояние улучшилось. При массивных кровотечениях может развиваться геморрагический шок, что имеет серьезный прогноз. Вследствие уменьшения объема циркулирующей крови за счет депонирования крови в чревных сосудах больные очень чувствительны к кровопотере, и общие симптомы кровотечения могут появиться при кровопотерях, значительно меньших, чем у здоровых. Наиболее опасны кровотечения из толстой кишки. Кровотечения могут быть однократными и повторными - до 6 раз и более, из-за нарушений свертываемости крови могут длиться по несколько часов.

Более грозное осложнение - прободение кишки, которое встречают у 0,5-8% больных. Наблюдения свидетельствуют, что зависимость между анатомическими изменениями и тяжестью интоксикации отсутствует, поэтому затрудняется возможность предсказать развитие перфорации. Чаще она возникает в терминальном отделе подвздошной кишки на расстоянии примерно 20-40 см от илеоцекального клапана. Обычно возникает одно (реже два или три и более) перфоративное отверстие размерами до 1,5 см. Изредка прободение возникает в толстой кишке, желчном пузыре, червеобразном отростке, лимфатический аппарат которого активно вовлекается в воспалительный процесс. Перфорации обычно бывают однократными, но встречаются трех- и пятикратные, и возникают они чаще у мужчин. Клинические проявления перфорации - острая боль в животе, локализующаяся в мезогастральной области несколько правее от срединной линии, мышечное напряжение брюшного пресса, положительный симптом Щеткина-Блюмберга. Пульс частый, слабого наполнения, лицо бледнеет, кожа покрыта холодным потом, дыхание учащено, в ряде случаев отмечают тяжелый коллапс. Наиболее важные клинические признаки прободения кишки - боль, мышечная защита, метеоризм, исчезновение перистальтики. Боль, особенно «кинжальная», не всегда выражена, особенно при

наличии тифозного статуса, из-за чего врачи зачастую совершают ошибки при постановке диагноза.

Важные симптомы - метеоризм в сочетании с икотой, рвотой, дизурией и отсутствием печеночной тупости. Независимо от интенсивности боли у больных определяют местную ригидность мышц в правой подвздошной области, но по мере прогрессирования процесса напряжение мышц живота становится более распространенным и выраженным.

Перфорации кишки способствуют метеоризм, повышенная перистальтика, травмы живота. Развитие перитонита возможно и при глубокой пенетрации брюшнотифозных язв, при некрозе мезентериальных ЛУ, нагноении инфаркта селезенки, тифозного сальпингита. Способствуют развитию кишечных кровотечений и перфораций поздняя госпитализация и поздно начатая специфическая терапия.

Картина перфорации и перитонита на фоне антибиотикотерапии часто бывает стертой, поэтому даже нерезкие боли в животе должны привлечь внимание врача, а нарастание лихорадки, интоксикации, метеоризма, тахикардия, лейкоцитоз крови даже при отсутствии локальных симптомов указывают на развитие перитонита.

У 0,5-0,7% больных, как правило, в периоде разгара болезни развивается ИТШ. Клиническую картину ИТШ характеризуют внезапное резкое ухудшение состояния, озноб, гипертермия, спутанность сознания, артериальная гипотензия, лейко-и нейтропения. Кожа становится бледной, влажной, холодной, нарастают цианоз, тахикардия, развиваются ДН («шоковое легкое»), олигурия. В крови отмечают азотемию (повышается концентрация мочевины и креатинина).

Летальность и причины смерти

При лечении антибиотиками летальность менее 1%, основные причины смерти - перитонит, ИТШ.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика брюшного тифа основана на эпидемиологических, клинических и лабораторных данных.

Клиническая диагностика

Из эпидемиологических данных существенны контакт с лихорадящими больными, употребление необеззараженной воды, немых овощей и фруктов, некипяченого молока и молочных продуктов, приготовленных из него и приобретенных у частных лиц, питание в предприятиях общественного питания с признаками санитарного неблагополучия, высокая заболеваемость кишечными инфекциями в месте пребывания больного. Из клинических данных наиболее важны высокая лихорадка, розеолезная сыпь, адинамия, характерный вид языка, метеоризм, увеличение печени и селезенки, задержка стула, заторможенность, нарушение сна, головная боль, анорексия. Все больные с лихорадкой неясного генеза должны быть обследованы амбулаторно на брюшной тиф.

Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Наиболее информативный метод - выделение гемокультуры возбудителя. Положительный результат может быть получен на протяжении всего лихорадочного периода, но чаще в начале болезни. Посев крови следует производить в течение 2-3 дней ежедневно, первый раз - желательно до назначения антимикробных препаратов. Кровь берут в количестве 10-20 мл и засевают соответственно на 100/200 мл среды Раппопорта или желчного бульона. Со второй недели болезни вплоть до выздоровления возможно выделение копро-, урино- и билиокультуры, однако при положительном результате исследования нужно исключить возможность

хронического носительства. Исследование желчи проводят на 10-й день после нормализации температуры тела. Посевы этих субстратов, а также скарификата розеол, мокроты, СМЖ производят на селективные среды (висмутсульфатный агар, среды Плоскирева, агары Эндо и Левина). Предварительный результат бактериологического исследования может быть получен через двое суток, окончательный, включая определение чувствительности к антибиотикам и фаготипирование, - через 4-5 сут.

Для подтверждения диагноза используют также РА (реакция Видаля), а также более чувствительную и специфическую РНГА с Н-, О- и Vi-антигеном, которая почти полностью вытеснила реакцию Видаля. Исследование проводят при поступлении и через 7-10 сут. Диагностическое значение имеет нарастание титра О-антител в четыре раза или титр 1:200 и выше. Положительная реакция с Н-антигеном свидетельствует о перенесенном ранее заболевании или вакцинации, с Vi-антигеном - о хроническом брюшнотифозном носительстве. В последние годы для диагностики брюшного тифа применяют также ИФА.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят со многими болезнями, протекающими с лихорадкой; чаще с гриппом, пневмонией, аденовирусной инфекцией, а также с малярией, бруцеллезом, лептоспирозом, орнитозом, риккетсиозом, трихинеллезом, генерализованной формой иерсиниозов, сепсисом, милиарным туберкулезом (табл. 20.1).

Таблица 20.1. Дифференциальная диагностика брюшного тифа

Признак	Нозологическая форма					
	брюшной тиф	грипп	пневмония	аденовирусная инфекция	милиарный туберкулез	малярия
Сезонность	Летне-осенняя	Зимняя	Холодное время года	Осенне-зимняя	Отсутствует	Отсутствует
Озноб	Редко	Часто	Часто	Не характерен	Характерен	Характерен
Головная боль	Умеренная	Сильная	Умеренная	Слабая	Умеренная	Сильная
Алгии	Не характерны	Выражены	Умеренные	Возможны	Возможны	Выражены
Длительность лихорадки	4- 6 дней, 5- 6 нед	До 5-6 дней	3-7 дней	3-14 дней	Длительная	До 3-4 нед
Максимум лихорадки (срок)	2-я неделя	1-2 дня	3-5-й день	Не определен	Не определен	Во время приступа
Кашель	Сухой, редкий	Сухой, затем продуктивный	Сухой, затем продуктивный	Сухой, продуктивный	Сухой	Не характерен
Одышка	Не характерна	Возможна	Характерна	Не характерна	Характерна	Во время приступа
Кожа лица	Бледная	Гиперемирована	Гиперемирована	Не изменена	Бледная	Гиперемирована во время приступа
Конъюнктивы, склеры	Не изменены	Склерит, конъюнктивит	Инъекция конъюнктив	Пленчатый конъюнктивит	Нет характерных изменений	Склерит, конъюнктивит
Лимфоузлы	Не увеличены	Не увеличены	Не увеличены	Увеличены	Возможна полиаденопатия	Не увеличены
Признак	Нозологическая форма					
	брюшной тиф	грипп	пневмония	аденовирусная инфекция	милиарный туберкулез	малярия
Физикальные данные	Жесткое дыхание, единичные сухие хрипы	Жесткое дыхание, единичные сухие хрипы	Укорочение перкуторного звука, влажные хрипы, крепитация	Жесткое дыхание, сухие хрипы	Жесткое дыхание, единичные сухие и влажные хрипы	Изменения не характерны
Частота сердечных сокращений	Относительная брадикардия	Относительная бради-кардия	Тахикардия	Изменения не характерны	Тахикардия	Тахикардия
Гепатоспленомегалия	Типична	Не наблюдают	Редко	Часто	Возможна	Постоянно

Картина крови	Лейко- и нейтропения со сдвигом влево,анэо- зинофилия, относительный лимфоцитоз	Лейкопения, лимфоцитоз	Нейтро- фильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ	Неспецифичная	Неспецифичная	Анемия, лейкопения

Показания к консультации других специалистов

Консультация хирурга - при подозрении на развитие кишечного кровотечения или перфорации кишечника.

Пример формулировки диагноза

A01.0 Брюшной тиф, тяжелое течение. Осложнение: кишечное кровотечение.

ЛЕЧЕНИЕ

Современное лечение больных брюшным тифом строят на комплексном применении этиотропной и патогенетической терапии (табл. 20.2).

Таблица 20.2. Схема лечения больных брюшным тифом

Основные направления терапевтических мероприятий	Препараты, схемы применения
Диетотерапия	Весь лихорадочный период - стол 4А, затем 4, 2 и 13
Антибактериальная терапия	В связи с широким распространением штаммов <i>S. typhi</i> , устойчивых к хлорамфениколу, ампициллину, Ко-тримоксазолу*, препаратами выбора стали фторхинолоны: ципрофлоксацин по 0,5-0,75 г 2 раза в день после еды; офлоксацин по 0,2-0,4 г 2 раза в день внутрь или в/в; пефлоксацин по 0,4 г 2 раза в день внутрь или в/в. Высокоэффективен цефтриаксон (альтернативный препарат) по 1,0-2,0 г внутривенно один раз в сутки. Антибиотикотерапию проводят до 10-го дня после нормализации температуры тела
Иммунотерапия - по показаниям (длительное бактериовыделение, обострения, рецидивы)	Пентоксил*, метацил ^Р , альфа-глутамил-триптофан (Тимоген*), брюшнотифозная вакцина
Дезинтоксикационная терапия - по показаниям (тифозный статус, артериальная гипотензия, гипертермия и другие проявления интоксикации)	Внутривенно полиионные растворы (трисоль, квартасоль), 5% раствор декстрозы (Глюкозы), Реополиглюкин ^г , меглюмина натрия сукцинат (Реамберин*) и др.
Витаминотерапия, антиоксидант-ная терапия по индивидуальным показаниям	Аскорбиновая кислота - в течение 20-30 дней по 0,05 г 3 раза в день; цитохром С - в/в по 5 мл, витамин Е по 0,05-0,1 г/сут, витамин Е + ретинол (Аевит*) - по 1 капсуле (0,2 мл) 3 раза в день, димеркаптопро-пансульфонат натрия (Унитиол*) - 0,25-0,5 г ежедневно или через день

По федеральным стандартам объема медицинской помощи, оказываемой больным брюшным тифом, средняя длительность госпитализации больных легкой формой составляет 25 дней, среднетяжелой - 30 дней, тяжелой - 45 дней. Терапию больных брюшным тифом, в соответствии с федеральными стандартами, проводят по следующим направлениям: антибактериальная, дезинток-сикационные и плазмозаменяющие растворы, десенсибилизирующие средства, витаминотерапия, спазмолитики, биопрепараты, симптоматические средства, аминокислоты, сахара и препараты для парентерального питания, гормоны и их аналоги (по показаниям) (см. табл. 20.2).

До 6-7-го дня нормальной температуры больному необходимо соблюдать постельный режим, с 7-8-го дня разрешают сидеть, а с 10-11-го дня нормальной температуры при отсутствии противопоказаний разрешают ходить.

Выписку переболевших из стационара производят после клинического выздоровления, но не ранее 21-23-го дня с момента нормализации температуры и после получения двукратного отрицательного бактериологического исследования кала и мочи и однократного - дуоденального содержимого.

Прогноз

В доантибиотический период летальность при брюшном тифе составляла 3-20%, при современной терапии - 0,1-0,3%.

Диспансеризация

Переболевшие брюшным тифом независимо от профессии и занятости после выписки из больницы подлежат диспансерному наблюдению в КИЗ поликлиники на протяжении 3 мес. Для своевременного выявления рецидива за реконвалесцентами устанавливают медицинское наблюдение с термометрией 1 раз в неделю в первые 2 мес и 1 раз в 2 нед в течение 3-го месяца.

У всех переболевших брюшным тифом (кроме работников пищевых предприятий и лиц, приравненных к ним) в течение 3-месячного диспансерного наблюдения ежемесячно производят однократное бактериологическое исследование кала и мочи, а к концу 3-го месяца дополнительно - посев желчи и реакцию Vi-гемагглютинации. Далее эти лица состоят на учете органов санитарно-эпидемического надзора на протяжении 2-х лет. За этот период у них 2 раза в год производят бактериологическое исследование кала и мочи, а в конце срока наблюдения - посев желчи. При отрицательных результатах бактериологических исследований переболевших снимают с учета.

Реконвалесцентов брюшного тифа из числа работников пищевых предприятий и лиц, приравненных к ним, не допускают к работе по специальности в течение месяца после выписки из больницы. В это время, помимо медицинского наблюдения, необходимо проводить пятикратное бактериологическое исследование кала и мочи с интервалом 1-2 дня, однократный посев желчи и реакцию Vi-гемагглютинации. Лиц с положительной реакцией Vi-гемагглютинации не допускают к работе. У них проводят дополнительное бактериологическое исследование выделений не менее пяти раз и желчи - один раз. Только при отрицательных результатах бактериологического исследования и хорошем самочувствии таких реконвалесцентов допускают к работе по специальности.

При получении отрицательных результатов реконвалесцентов допускают к работе в пищевые и приравненные к ним учреждения с обязательным ежемесячным бактериологическим исследованием кала и мочи в течение года и к концу третьего месяца - с посевом желчи и постановкой реакции Vi-гемагглютинации. В последующем эти лица состоят на учете в КИЗ в течение 5 лет с ежеквартальным бактериологическим исследованием кала и мочи, а затем на протяжении всей трудовой деятельности у них ежегодно двукратно производят бактериологическое исследование кала и мочи.

Хронические бактерионосители тифозных микробов пожизненно пребывают на учете органов санитарно-эпидемического надзора и в КИЗ и два раза в год подвергаются бактериологическому исследованию и клиническому обследованию.

На таком же учете состоят и подлежат аналогичному обследованию реконвалесценты брюшного тифа, у которых во время пребывания в стационаре были выделены брюшнотифозные микробы из желчи. Хронических бактерионосителей, а также проживающих вместе с ними лиц отстраняют от работы на предприятиях пищевой промышленности, общественного питания и торговли, в медицинских, санаторно-курортных учреждениях, аптеках и др.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Рекомендуется рациональное трудоустройство реконвалесцентов на 2-3 мес с освобождением от тяжелого физического труда, занятий спортом, командировок. Диетическое питание сроком на 2-3 мес с исключением острой пищи, алкоголя, животных жиров, соблюдение режима питания и правил личной гигиены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмедов Д.Р. Брюшной тиф. - СПб.: Изд-во СПбГТУ, 1992. - 48 с.
2. Богомолов Б.П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. - М.: Дизайн-Пресс, 2000. - 232 с.
3. Белозеров Е.С., Продолюбов Н.В. Брюшной тиф и паратифы. - Л.: Медгиз, 1978. - 192 с.
4. Борисова М.А., Зарицкий А.М., Цеюков С.П. Брюшной тиф, паратифы А и В. - Киев: Здоровье, 1990. - 192 с.
5. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И. и др. Инфекционные болезни и эпидемиология. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - 816 с.
6. Постовит В.А. Брюшной тиф и паратифы А и В. - Л.: АГМА, 1988. - 355 с.
7. Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. - СПб.: Фолиант, 2003. - 1036 с.
8. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е., Ахмедов Д.Р. Диагностика и дифференциальная диагностика острых кишечных инфекций. - М.: Медицина, 1998. - 256 с.
9. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 2007. - 1032 с.

20.1.2. Паратифы А, В и С

Паратиф - острые инфекционные болезни, сходные по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, морфологии и клинической картине с брюшным тифом. Выделяют паратифы А, В и С.

КОД ПО МКБ-10

A01 Тиф и паратиф.

ЭТИОЛОГИЯ

Паратифозные бактерии - самостоятельный вид микробов рода *Salmonella*, возбудитель:

паратифа А - *S. paratyphi A*;

паратифа В - *S. schotmuelleri*;

паратифа С - *S. hirschfeldii*. По форме, величине, тинкториальным свойствам они не имеют отличий от брюшнотифозных, биохимически более активны, особенно *S. schotmuelleri*, что находится в соответствии с меньшей патогенностью для человека. Имеют соматические (О-антиген) и жгутиковые (Н-антиген) антигены. Возбудители паратифов хорошо сохраняются во внешней среде, в том числе в воде, молоке, масле, сыре, хлебе, относительно устойчивы к действию физических и химических факторов, длительно сохраняются при низких температурах (во льду в течение нескольких месяцев). При кипячении погибают мгновенно.

В последнее время существует необходимость в дифференциации возбудителя паратифа В от *S. java*, которую относят к сальмонеллам группы В и которая имеет одинаковую антигенную структуру с *S. schotmuelleri*, но отличается от нее по биохимическим свойствам. *S. java* часто выделяется от животных, вызывает ПТИ у людей, которые ошибочно принимают за паратиф В.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На долю паратифов приходится около 10-12% всех тифопаратифозных заболеваний. Длительное время паратифы А и В описывали в качестве легкого варианта брюшного тифа, лишенного четкой клинической картины. При этом чаще ограничивались только данными об их дифференциации с брюшным тифом.

Паратифы А и В - типичные кишечные инфекции, антропонозы, встречающиеся повсеместно. До Первой мировой войны в нашей стране чаще встречали паратиф В, сейчас довольно распространены оба заболевания. Паратиф С как самостоятельное заболевание регистрируют редко, обычно у лиц с иммунодефицитными состояниями.

Основной источник и резервуар инфекции - больной или бактерионоситель, выделяющий возбудителей с испражнениями, мочой и слюной. Больной паратифом начинает выделять возбудителя в окружающую среду с испражнениями и мочой уже с первых дней заболевания, но наибольшей интенсивности бактерио-выделение достигает на 2-3-й неделе заболевания. После перенесенного паратифа может сформироваться острое (до 3 мес) или хроническое (свыше 6 мес) бактерионосительство. Хроническими носителями становятся 5-7% лиц, перенесших паратиф. Достоверных данных о заражении человека паратифами А и В от животных нет.

По мере снижения заболеваемости паратифом роль бактерионосителей как источников инфекции по сравнению с больными возрастает. Особенно опасными они становятся, если работают на предприятиях по производству пищевых продуктов, торговли, общественного питания, в лечебных и детских учреждениях, в системе водоснабжения.

Механизм передачи возбудителей паратифов фекально-оральный. Факторы передачи инфекции - пищевые продукты, вода, предметы обихода, зараженные больными или бактерионосителями, а также мухи. Встречают как спорадические случаи, так и эпидемические вспышки.

При нарушении санитарного содержания колодцев или других открытых водоемов они легко загрязняются, в том числе и сточными водами. Водные эпидемии паратифа могут возникать и в случае неисправности водопровода при подключении технического водоснабжения, чаще встречаются при паратифе А.

Пищевой путь распространения паратифов, особенно паратифа В, связан в первую очередь с употреблением инфицированных молочных продуктов, а также продуктов, не подвергшихся термической обработке после приготовления: салатов, студня, мороженого, кремов. Пищевые вспышки паратифа А встречаются реже, чем паратифа В.

Заражение контактно-бытовым путем возможно от хронических бактерионосителей, реже - от больных при нарушении санитарного режима.

Если в населенных пунктах отмечают повышенную заболеваемость паратифом, то обычно наблюдают ее летне-осеннюю сезонность, связанную в первую очередь с заражением через воду, плохо вымытые ягоды, фрукты, овощи. При невысоком уровне заболеваемости паратифом сезонный подъем ее сглажен или отсутствует вообще.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез паратифов А, В, С и брюшного тифа принципиальных различий не имеет.

При паратифах чаще, чем при брюшном тифе, поражается толстая кишка и в меньшей степени выражены деструктивные процессы в лимфатическом аппарате кишечника.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для паратифа А обычно характерны тифоидная (50-60% больных) или катаральная (20-25%) формы. В отличие от брюшного тифа, паратиф А протекает чаще в среднетяжелой форме и в начальном периоде проявляется гиперемией лица, инъекцией склер, кашлем, насморком. Эти симптомы делают начальный период паратифа А сходным с ОРВИ. Сыпь появляется на 4-7-й день болезни у 50-60% больных. Наряду с типичной розеолезной сыпью можно обнаружить макулопапулезные элементы, напоминающие коревую экзантему. У некоторых больных встречаются петехиальные элементы. Сыпь более обильна, чем при брюшном тифе. Какого-то характерного типа лихорадки при паратифе А нет, но все же чаще встречаются ремиттирующую лихорадку. Редко возникают рецидивы и осложнения.

При паратифе В чаще встречаются гастроинтестинальную форму (60-65% больных), реже - тифоидную (10-12%) и катаральную (10-12%). Отличительный признак паратифа В - симптомы гастроэнтерита, возникающие с первых дней болезни. В дальнейшем присоединяются лихорадка, экзантема, представленная розеолами, значительно более обильными и возвышающимися, чем при брюшном тифе. Температура нередко носит волнообразный характер, с большой суточной амплитудой. Тяжесть паратифа В может быть различной - от стертых и abortивных до очень тяжелых форм, но в целом он протекает легче, чем паратиф А и брюшной тиф. После перенесенного паратифа В формируется стойкий иммунитет, рецидивы возникают нечасто - у 1-2% больных. Изредка могут возникать такие грозные осложнения, как прободение кишки (0,2%) и кишечное кровотечение (0,4-2% больных). Встречают и неспецифические осложнения: бронхопневмонию, холециститы, циститы, паротиты и др.

Для паратифа С характерны симптомы интоксикации, мышечные боли, желтушность кожи, лихорадка.

ДИАГНОСТИКА

Основные методы диагностики - бактериологическое исследование испражнений, крови, мочи, рвотных масс и промывных вод желудка, а также выявление антител к сальмонеллам в РНГА, реакции Vi-агглютинации с типовыми сыворотками и/или линейной РА (реакция Видаля). В качестве антигенов используют монодиагностикумы к конкретным возбудителям. Исследования рекомендуют начинать с 7-х суток (время нарастания титра антител).

ПРОГНОЗ

При своевременном и адекватном лечении благоприятный. Лечение, меры профилактики, диспансеризация, рекомендации при выписке, список рекомендуемой литературы - см. «Брюшной тиф».

20.1.3. Сальмонеллез

Сальмонеллез - острая зоонозная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся преимущественным поражением ЖКТ, развитием интоксикации и обезвоживания.

КОДЫ ПО МКБ-10

A02 Другие сальмонеллезные инфекции. A02.0 Сальмонеллезный энтерит. A02.1 Сальмонеллезная септицемия. A02.2 Локализованная сальмонеллезная инфекция. A02.8 Другая уточненная сальмонеллезная инфекция. A02.9 Сальмонеллезная инфекция неуточненная.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители сальмонеллеза обладают общими для всех патогенных для человека сальмонелл вида *enterica* свойствами и факторами вирулентности. Важное

эпидемиологическое значение имеет способность сальмонелл длительно сохраняться в окружающей среде (в воде - до 5 мес, в почве - до 18 мес, в мясе - до 6 мес, в тушках птиц - больше года, на яичной скорлупе - до 24 дней и особенность размножаться в мясных и молочных продуктах, яйцах кур при температуре 20-40 °С, так как для развития болезни необходимо накопление в продуктах токсинов инфицирующей дозы. Более 90% случаев сальмонеллеза вызывается *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. paratyphi*, *S. infantis*, *S. newport*, *S. agona*, *S. derby*, *S. london*. В настоящее время учащается выявление антибиотикорезистентных штаммов сальмонелл и плазмидоваров с повышенной вирулентностью.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар и источник возбудителя инфекции - больные животные: крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, лошади, домашние птицы. У них болезнь протекает остро или в виде бактерионосительства. Человек (больной или бактерионоситель) может быть также источником *S. typhimurium*. Механизм передачи - фекально-оральный. Основной путь передачи - пищевой, через продукты животного происхождения. Инфицирование мяса происходит эндогенно при жизни животного, а также экзогенно в процессе транспортировки, переработки, хранения. В последние годы отмечен значительный рост заболеваемости (*S. enteritidis*), связанный с распространением возбудителя через мясо птицы и яйца, а также молочные продукты, причем продукты, инфицированные сальмонеллами, не изменяют внешнего вида и органолептических свойств. Водный путь передачи в основном играет роль в заражении животных. Контактным-бытовым путем (через руки и инвентарий), как правило, происходит передача возбудителя в лечебных учреждениях. Наибольший риск заражения сальмонеллезом - у детей первого года жизни и лиц с иммунодефицитом. В конце XX и начале XXI вв. имеется мировая тенденция к росту заболеваемости сальмонеллезом. Высокий уровень заболеваемости сальмонеллезом в крупных городах. В последние годы регистрируются вспышки сальмонеллеза в лечебных учреждениях (роддомах, детских, психиатрических, геронтологических отделениях), вызванные резистентными к антибиотикам штаммами сальмонелл. Случаи болезни регистрируют в течение всего года, но чаще - в летние месяцы в связи с худшими условиями хранения продуктов.

Наблюдают спорадическую и групповую заболеваемость. Восприимчивость людей к возбудителю высока. Постинфекционный иммунитет сохраняется менее года.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфические. Специфическая профилактика отсутствует.

Неспецифические. Ветеринарно-санитарный надзор за убоем скота и птицы, технологией обработки туш, приготовлением и хранением мясных блюд. Соблюдение санитарно-гигиенических и противоэпидемических норм на предприятиях торговли и общественного питания, соблюдение санэпидрежима в лечебных учреждениях.

ПАТОГЕНЕЗ

В просвете тонкой кишки сальмонеллы прикрепляются к мембранам энтероцитов, достигают собственной пластинки слизистой оболочки. Это приводит к дегенеративным изменениям энтероцитов и развитию энтерита. В собственной пластинке слизистой макрофаги поглощают сальмонеллы, однако фагоцитоз является незавершенным, и возможна генерализация инфекции. При разрушении бактерий высвобождается липополисахаридный комплекс (эндотоксин), который играет основную роль в развитии синдрома интоксикации. Кроме того, он активирует синтез простаноидов (тромбоксанов, простагландинов), запускающих агрегацию тромбоцитов в мелких капиллярах. Простагландины стимулируют секрецию электролитов и жидкости в просвет кишечника, вызывают сокращение гладкой мускулатуры и усиливают перистальтику. Основную роль в развитии диареи и

обезвоживания играет энтеротоксин, активирующий синтез цАМФ аденилатциклазой энтероцитов, благодаря чему усиливается секреция ионов Na^+ , Cl^- и воды в просвет кишки. Важную роль играет воздействие токсинов на нервно-мышечный аппарат кишечника, нарушающий перистальтику, вызывающий спастические боли. Следствием дегидратации и интоксикации является нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы, что выражается тахикардией и снижением АД. Нарушение секреции пищеварительных ферментов, а также прием антибиотиков приводит к дисбактериозу.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период от 6 ч до 3 сут (чаще 12-24 ч); при внутрибольничных вспышках удлиняется до 3-8 дней.

Клиническая картина обуславливает следующую классификацию.

I. Гастроинтестинальная форма:

- гастритический вариант; - гастроэнтеритический вариант: - гастроэнтероколитический вариант.

II. Генерализованная форма:

- тифоподобный вариант; - септический вариант.

III. Атипичные формы: - стертая;

- субклиническая.

IV. Бактериовыделение: - острое;

- хроническое; - транзитное.

Основные симптомы и динамика их развития

Для гастритического варианта характерны острое начало, повторная рвота и боль в эпигастрии. Синдром интоксикации выражен слабо. Длительность болезни от нескольких часов до 2 сут.

Гастроэнтеритический вариант наиболее распространен. Болезнь начинается остро, с симптомов интоксикации: повышения температуры тела, головной боли, озноба, чувства ломоты в мышцах, схваткообразной боли в животе. Присоединяются тошнота, рвота, диарея. Испражнения вначале носят каловый характер, но быстро становятся водянистыми, пенистыми, зловонными, иногда с зеленоватым оттенком и имеют вид «болотной тины». Отмечают бледность кожного покрова, в более тяжелых случаях - цианоз. Язык сухой, обложен налетом. Живот вздут, при пальпации болезнен во всех отделах, больше в эпи- и мезога-стрии, перистальтика усилена. Тоны сердца приглушены, тахикардия, АД снижено. Уменьшено выделение мочи. Возможны судороги.

При гастроэнтероколитическом варианте клиническая картина та же, но уже на 2-3-й день болезни уменьшается объем испражнений. В них появляется примесь слизи, иногда крови. При пальпации живота отмечают инфильтрацию и болезненность сигмовидной кишки. В отдельных случаях возможен колитический вариант болезни, трудно отличимый от шигеллеза.

Генерализованной форме болезни, как правило, предшествуют гастроинтестинальные расстройства. При тифоподобном варианте температурная кривая приобретает постоянный или волнообразный характер. Усиливаются головная боль, слабость, бессонница. Кожа бледная, к 6-7-му дню болезни на коже живота появляется розеолезная сыпь. Наблюдают относительную брадикардию. Живот вздут. К концу первой недели болезни отмечают увеличение печени и селезенки.

Длительность лихорадки составляет 1-3 нед. Рецидивы возникают редко. В первые дни болезни клинические проявления септического и тифоподобного вариантов схожи. В дальнейшем при септическом варианте болезни состояние больных ухудшается. Колебания температуры тела становятся неправильными, с большими суточными перепадами, повторным ознобом и обильным потоотделением, тахикардией, миалгией. Отмечают формирование гнойных очагов в легких, сердце, почках, печени, оболочек мозга и других органах. Прогноз без лечения неблагоприятный. После перенесенного заболевания часть больных становятся бактерионосителями. При остром бактериовыделении выделение сальмонелл заканчивается в течение 3 мес; если оно продолжается более 3 мес, его расценивают как хроническое. При транзиторном бактериовыделении однократный или двукратный высеив сальмонелл из испражнений не сопровождается клиническими проявлениями и образованием антител.

В отдельных случаях сальмонеллы могут вызывать локальные гнойно-воспалительные процессы (панкреатит, остеомиелит, пиелонефрит, парапроктит, абсцессы мягких тканей и пр.).

Осложнения

Дегидратационный и ИТШ, нарушение кровообращения в коронарных, мезентериальных и мозговых сосудах, ОПН, септические осложнения.

Летальность и причины смерти

Летальность составляет 0,2-0,6%. Причиной смерти может быть одно из приведенных выше осложнений.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая

Характерно острое начало с повышением температуры тела, тошнотой, рвотой, диареей, болью в животе, характерный вид испражнений.

Эпидемиологическая

Прием пищи, приготовленной и хранившейся с нарушением санитарных норм, употребление сырых яиц, групповые вспышки. В мегаполисах выявление групповых случаев заболевания представляет большие трудности, если загрязненный сальмонеллами продукт реализуется через торговую сеть или предприятия общественного питания. Без подтверждения диагноза лабораторными тестами дифференциальная диагностика сальмонеллеза с ПТИ представляет большие трудности.

Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Бактериологическое исследование кала (одноили двукратно), рвотных масс, крови, мочи, желчи, промывных вод желудка, остатков подозрительных продуктов.

Антигены сальмонелл могут быть обнаружены в крови и моче при помощи ИФА и РНГА. Для ретроспективной диагностики используют определение специфических антител (РНГА и ИФА). Исследуют парные сыворотки, взятые с интервалом 5-7 сут. Диагностическое значение имеет нарастание титров в четыре раза и более. При генерализованных формах важное значение имеет бактериологическое исследование крови и обнаружение фрагментов генома возбудителя методом ПЦР.

Дифференциальная диагностика

Проводят с инфекционными и неинфекционными болезнями (табл. 20.3, 20.4).

Таблица 20.3. Дифференциальная диагностика сальмонеллеза, дизентерии, холеры

Клинические признаки	Сальмонеллез	Шигеллез (дизентерия)	Холера
Стул	Водянистый, с неприятным запахом, часто цвета болотной тины	Часто скудный, бескаловый, с примесью слизи и крови - «ректальный плевок»	Обильный водянистый, цвета рисового отвара, без запаха
Дефекация	Болезненная при колити-ческом варианте	С тенезмами, ложными позывами	Безболезненная
Боль в животе	Умеренная схваткообразная, эпигастрии или мезогастрии	Сильная, схваткообразная, левой подвздошной области	Не характерна
Рвота	Множественная, предшествует диарее	Возможна при гастро-энтеритическом варианте	Множественная водянистая, появляется позже диареи
Спазм и болезненность сигмовидной кишки	Болезненность и инфильтрация	Характерны	Не отмечаются
Дегидратация	Умеренная	Не характерна	Типична, резко выражена
Температура тела	Повышенная	Повышенная	Нормальная, гипотермия
Озноб	Типичен	Возможен	Не отмечается

Таблица 20.4. Дифференциальная диагностика сальмонеллеза, острого аппендицита, тромбоза мезентериальных сосудов

Клинические признаки	Сальмонеллез	Острый аппендицит	Тромбоз мезентериальных сосудов
Анамнез	Употребление недоброкачественной пищи, возможность групповых вспышек	Без особенностей	Ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз
Начало болезни	Острое, с выраженной интоксикацией, клинической картиной острого гастроэнтерита	Боль в эпигастрии с перемещением в правую подвздошную область	Острое, реже - постепенное, с болей в животе
Характер боли в животе	Умеренная схваткообразная, в эпигастрии или разлитая. Исчезает раньше прекращения диареи или одновременно с ней	Сильная, постоянная, усиливающаяся при кашле, перемене положения. Сохраняется или усиливается при прекращении диареи	Резкая, невыносимая, постоянная или приступообразная, без определенной локализации
Стул	Жидкий, обильный, зловонный, с примесью зелени, многократный	Жидкий, каловый, без патологических примесей, до 3-4 раз, чаще запор	Жидкий, часто с примесью крови

Окончание табл. 20.4

Клинические признаки	Сальмонеллез	Острый аппендицит	Тромбоз мезентериальных сосудов
Судороги, обезвоживание, озноб	В период разгара болезни	Возможен озноб	Возможен озноб
Осмотр живота	Умеренно вздут, урчит при пальпации, болезненный в эпигастрии или мезогастрии, перистальтика усилена	Болезненность в правой подвздошной области с напряжением мышц. Симптомы раздражения брюшины	Вздут, разлитая болезненность, перистальтика ослаблена
Рвота	Множественная, в первые часы	Иногда, в начале болезни, 1-2 раза	Часто, иногда с примесью крови
Лейкоцитоз	Умеренный	Выражен, нарастает	Выражен, нарастает

Показания к консультации других специалистов

Консультация хирурга необходима при подозрении на аппендицит, тромбоз мезентериальных сосудов, кишечную непроходимость.

Консультацию гинеколога назначают при подозрении на внематочную беременность, апоплексию яичника, сальпингоофорит.

Консультация кардиолога - для исключения инфаркта миокарда, гипертонического криза, коррекции терапии при сопутствующей ИБС, гипертонической болезни.

Пример формулировки диагноза

A02.0 Сальмонеллез. Гастроинтестинальная форма. Гастроэнтеритический вариант. Среднетяжелое течение.

Показания к госпитализации

Тяжелое течение болезни, обезвоживание III-IV степени, генерализация осложнений, эпидемиологические показания.

ЛЕЧЕНИЕ

Режим. Диета

Постельный режим назначают при выраженной интоксикации и потере жидкости. Палатный - при среднетяжелом и легком течении.

Диета - механически-химически щадящая донормализация стула. Исключают тугоплавкие жиры, ограничивают углеводы. Показаны овсяная, рисовая, манные каши на воде, отварная рыба, курица, паровые котлеты, кисели, творог, мягкие сыры.

Медикаментозная терапия

Этиотропная терапия. Проводится при сохранении лихорадки в течение 3 и более дней, при генерализованной форме - рифаксимин 0,2-0,4 г в таблетках 2-3 раза в день, ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день; цефтриаксон 2 г 1 раз в день внутримышечно или внутривенно 7-14 дней. При всех формах бактерионосительства и декретированной категории лиц - бактериофаг сальмонеллезный по 2 таблетки 3 р/сут или по 50 мл 2 р/сут за 30 мин до еды в течение 5-7 дней.

Патогенетические средства составляют основу лечения. Лечение начинают с промывания желудка.

Регидратационная терапия. Пероральная (при дегидратации I-II степени и отсутствии рвоты): глюколан[®], декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Цитраглюколан[®]), декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Регидрон[®]). Регидратацию проводят в два этапа, длительность 1-го этапа - до 2 ч, 2-го - до 3 сут. Объем 30-70 мл/кг, скорость 0,5-1,5 л/ч, температура 37-40 °С. Парентеральная: калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Хлосоль[®]), калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид (Трисоль[®]), калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Ацесоль[®]). Регидратацию проводят в два этапа, длительность 1-го этапа - до 3 ч, 2-го - по показаниям (возможен переход на пероральное введение жидкости). Объем 55-120 мл/кг, средняя скорость 60-120 мл/мин. При сохранении ацидоза вводят 4% раствор натрия гидрокарбоната (Натрия бикарбонат[®]).

Дезинтоксикационная терапия. После ликвидации обезвоживания. Декстроза (Глюкоза[®]), декстран [ср. мол. масса 35 000-45 000] (Реополиглюкин[®]) 200-400 мл внутривенно капельно.

Эубиотики и биопрепараты: Бактисубтил[®] по одной капсуле 3-6 раз в день за 1 ч до еды, Линекс[®] по две капсулы 3 раза в день 2 нед; лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (Аципол[®]) по одной таблетке 3 раза в день; бифидобактерии бифидум (Бифидумбактерин[®]) по 5 доз 3 раза в день 1-2 мес. Хилак форте[®] по 40-60 капель 3 раза в день 2-4 нед.

Сорбенты: лигнин гидролизный (Полифепан[®]) по одной столовой ложке 3-4 раза в день 5-7 дней; активированный уголь (карболонг[®]) по 5-10 г три раза в день 3-15 дней; смектит диоктаэдрический (Неосмектин[®]) по одному порошку 3 раза в день на протяжении 5-7 дней.

Ферментотерапия: панкреатин по одному порошку 3 раза в день 2-3 мес; панкреатин (Мезим форте[®]) по одному драже 3 раза в день 1 мес; ораза[®] по одной чайной ложке 3 раза в день 2-4 нед во время еды.

Антидиарейные препараты: кальция глюконат по 1-3 г 2-3 раза в день, индометацин по 50 мг 3 раза в день через 3 ч в течение 1-2 дней 3 раза в день.

Спазмолитики: дротаверин (Но-шпа[®]) по 0,04 г 3 раза в день, папаверин по 0,04 г 3 раза в день.

Дополнительные методы лечения (хирургические, физиотерапевтические, санаторно-курортные)

Необходимо промывание желудка беззондовым методом, если позволяет состояние больного.

Примерные сроки нетрудоспособности

Длительность пребывания в стационаре при локализованной форме составляет до 14 дней, при генерализованной - 28-30 дней. Выписку осуществляют после клинического выздоровления и отрицательного результата бактериологического исследования кала, которое проводят через 2 дня после окончания лечения. Больных декретированной группы выписывают после двух контрольных исследований кала (первое - не ранее 3-го дня после окончания лечения, второе - через 1-2 дня).

Пациентов, не выделяющих возбудителя, допускают к работе.

Диспансеризация

Работники пищевой промышленности и предприятий общественного питания подлежат диспансеризации в течение 3 мес с ежемесячным однократным исследованием кала. Лиц, выделяющих сальмонеллы, не допускают к основной работе в течение 15 дней и устраивают на другую работу. В этот период им проводят 5-кратное исследование кала и однократное - желчи. Если бактериовыделение продолжается более 3 мес, их переводят на другую работу на срок не менее 1 года и обследуют один раз в 6 мес. По истечении этого срока проводят 5-кратное исследование кала и однократное - желчи с интервалом 1-2 дня. При отрицательных результатах таких больных снимают с учета и допускают к основной работе; при положительных - отстраняют от работы.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Соблюдение режима питания на протяжении 2-3 мес с исключением острой пищи, алкоголя, тугоплавких животных жиров, молока. После генерализованных форм необходимо ограничение физической нагрузки на 6 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бухарин О.В. и др. Сальмонеллы и сальмонеллез / О.В. Бухарин, О.Д. Каган, А.Л. Бурмистрова. - Екатеринбург, 2000. - 257 с.
2. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
3. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. - М.: Медицина, 2001. - 304 с.
4. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 2007. - 1032 с.
5. Armstrong D., Cohen J. // Infectious Diseases. - 1999. - Vol. 2. - 1555 p.
6. Hohmann E.L. Nontyphoidal salmonellosis // Clin. Infect. Dis. - 2001. - Vol. 32. - P. 263-269.

20.2. ШИГЕЛЛЕЗ

Шигеллез (бактериальная дизентерия, *Shigellosis dysenteria*) - острая инфекционная болезнь, вызываемая бактериями рода *Shigella* с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся картиной дистального колита и интоксикацией.

КОДЫ ПО МКБ-10

A03.0 Шигеллез, вызванный *Shigella dysenteriae*. A03.1 Шигеллез, вызванный *Shigella flexneri*. A03.2 Шигеллез, вызванный *Shigella boydii*. A03.3

Шигеллез, вызванный *Shigella sonnei*. A03.8 Другой шигеллез. A03.9 Шигеллез неуточненный.

ЭТИОЛОГИЯ

Шигеллез вызывается бактериями рода *Shigella* семейства *Enterobacteriaceae*. По современной классификации, род *Shigella* подразделяют на четыре вида:

- группа A: *Shigella dysenteriae* 1 - Григорьева-Шиги, *Shigella dysenteriae* 2 - Штутцера-Шмитца и *Shigella dysenteriae* 3-7 - Ларджа-Сакса;
- группа B: *Shigella flexner* с подвидом *Shigella flexneri* 6 - Newcastle; серовары 1-6, каждый из которых подразделяют на подсеровары а и b, а также серовары X и Y;
- группа C: *Shigella boydi*, серовары 1-18; - группа D: *Shigella sonnei*.

Шигеллы - грамотрицательные неподвижные палочки, факультативные аэробы. Палочка Григорьева-Шиги образует шигитоксин (экзотоксин), остальные виды содержат термолабильный эндотоксин - ЛПС. Наименьшая заражающая доза характерна для бактерий Григорьева-Шиги, большая - для бактерий Флекснера и наибольшая - для бактерий Зонне. Представители последних двух видов наиболее устойчивы в окружающей среде: на посуде и влажном белье они могут сохраняться в течение месяцев, в почве - до 3 мес, на продуктах питания - несколько суток, в воде - до 3 мес. При нагревании до 60 °С они гибнут через 10 мин, при кипячении - немедленно, в дезинфицирующих растворах - в течение нескольких минут. Из антибактериальных препаратов наибольшая чувствительность *in vitro* отмечена к фторхинолонам (100%).

Заболеваемость шигеллезами в мире превышает 100 млн случаев в год по данным ВОЗ, но реальное количество заболевших гораздо выше, поскольку значительная часть из них, в основном в развивающихся странах, не обращаются за медицинской помощью.

В РФ с 2009 по 2015 гг. по данным Федерального центра Госсанэпиднадзора заболеваемость шигеллезами имеет тенденцию к снижению.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Единственный источник возбудителя - человек, больной манифестной или стертой формой болезни, а также бактериовыделитель. Наибольшую опасность представляют больные, которые по роду своей работы связаны с приготовлением пищи, хранением, транспортировкой и продажей пищевых продуктов. Шигеллез распространяется с помощью фекально-орального механизма передачи возбудителя. Этот механизм включает передачу возбудителя контактно-бытовым, водным, пищевым путем. Болезнь распространена повсеместно, но заболеваемость преобладает в развивающихся странах среди контингента населения с неудовлетворительным социально-экономическим и санитарно-гигиеническим статусом. Для стран с умеренным климатом характерна летне-осенняя сезонность.

Восприимчивость населения к шигеллезу высока во всех возрастных группах, наиболее часто болеют дети. После перенесенного заболевания формируется непродолжительный типоспецифический иммунитет.

ПРОФИЛАКТИКА

Специфическая профилактика: разработана для шигеллеза *S. sonnei*. Сегодня в РФ зарегистрирована вакцина Шигеллвак. Она представляет из себя очищенный ЛПС культуры *S. sonnei*. Фенол является консервантом этой вакцины. Вакцинирование Шигеллваком обеспечивает защиту от инфекции в течение одного года. Вакцинации подлежат: работники инфекционных стационаров и бактериологических лабораторий,

лица, занятые в сфере общественного питания и коммунального благоустройства, дети, посещающие детские учреждения и выезжающие в оздоровительные лагеря (по показаниям). По эпидемическим показаниям прививки проводят при угрозе возникновения эпидемии или вспышки (стихийные бедствия, крупные аварии на водопроводной и канализационной сети), а также в период эпидемии, при этом в угрожаемом районе проводят массовую иммунизацию населения. Профилактические прививки предпочтительно проводить перед сезонным подъемом заболеваемости шигеллезами.

Меры неспецифической профилактики состоят в повышении санитарной культуры населения, обеззараживании питьевой воды (хлорирование, кипячение и др.), а также в соблюдении правил приготовления, хранения и реализации пищевых продуктов. Работники пищевых предприятий и лица, к ним приравненные, допускаются к работе только после отрицательного бактериологического анализа на шигеллез, а после перенесенного заболевания шигеллезом - после двух отрицательных результатов анализов, взятых не ранее чем на 3-й день после лечения, и отсутствии клинических проявлений. В случае пребывания больного в домашних условиях в квартире проводят текущую дезинфекцию. За лицами, находившимися в контакте с больными, устанавливают медицинское наблюдение в течение 7 дней.

ПАТОГЕНЕЗ

В течение суток (иногда и дольше) шигеллы могут находиться в желудке. При этом некоторые из них здесь же распадаются, выделяя эндотоксин. Оставшиеся бактерии попадают в тонкую кишку, где могут задерживаться до нескольких суток и даже размножаться. Далее шигеллы продвигаются в толстую кишку, где интенсивно размножаются. Определяющий момент в развитии инфекционного процесса при шигеллезе - способность шигелл к внутриклеточной инвазии. Первостепенное значение среди защитных механизмов имеет состояние естественных факторов резистентности, особенно местных (лизоцим и β-лизины слизи оболочки дистального отдела толстой кишки). Вместе с гуморальными факторами (бактерицидная активность, комплемент крови) они реагируют на развитие инфекционного процесса на протяжении всего заболевания.

Степень неспецифической резистентности в известной мере определена генетически, но в то же время она зависит от ряда факторов: возраста больного, полноценности питания, сопутствующих заболеваний.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при остром шигеллезе в большинстве случаев ограничивается 2-5 сут. Продолжительность заболевания составляет от нескольких дней до 3 мес, шигеллез длительностью свыше 3 мес расценивается как хронический.

Классификация шигеллеза, принятая в настоящее время, учитывает выраженность основных синдромов, характер течения болезни, вид возбудителя (табл. 20.5).

Таблица 20.5. Классификация форм и клинических вариантов инфекционного процесса при шигеллезе

Форма	Клинический вариант	Тяжесть течения	Особенности течения	Этиология
Острый шигеллез	Колитический Гастроэнтероколитический Гастроэнтеритический	Легкое, среднетяжелое, тяжелое. Легкое, среднетяжелое с обезвоживанием I-II степени, тяжелое с обезвоживанием III-IV степени. Легкое, среднетяжелое с обезвоживанием I-II степени, тяжелое с обезвоживанием III-IV степени	Стертое, затяжное	Шигеллы любого из перечисленных видов: Зонне, Флекснера, Бойда, Григорьева-Шиги, Ларджа-Сакса, Штутцера-Шмитца
Хронический шигеллез	-	-	Рецидивирующее, непрерывное	-

Шигеллезное бактерионосительство			Субклиническое, реконвалесцент- ное	

Клиническая картина колитического варианта острого шигеллеза

Этот вариант течения заболевания диагностируют чаще всего в клинической практике. При нем определяют характерные признаки шигеллеза, особенно при тяжелом и среднетяжелом течении. Заболевание, как правило, начинается остро, у некоторых больных удается установить кратковременный продромальный период, проявляющийся непродолжительным чувством дискомфорта в животе, легким ознобом, головной болью, слабостью. После продромального периода (а чаще на фоне полного здоровья) появляются характерные симптомы заболевания: схваткообразные боли в нижней части живота, преимущественно в левой подвздошной области; иногда боль имеет разлитой характер, атипичную локализацию (эпигастральная, умбиликальная, правая подвздошная область). Особенность болевого синдрома - его уменьшение или кратковременное исчезновение после дефекации. Позывы к дефекации появляются одновременно с болью или несколько позже. Стул первоначально каловый, постепенно объем каловых масс уменьшается, появляется примесь слизи и крови, частота дефекаций нарастает. В разгаре болезни испражнения могут терять каловый характер и имеют вид «ректального плевка», т.е. состоят лишь из скудного количества слизи и крови. Дефекация может сопровождаться тенезмами (тянущими судорожными болями в заднем проходе), часто возникают ложные позывы. Примесь крови чаще всего незначительна (в виде кровавых точек или прожилок). При пальпации живота отмечают спазм, через несколько дней инфильтрацию, болезненность сигмовидной кишки. Живот чаще втянут, реже - вздут. С первого дня появляются признаки интоксикации: лихорадка, недомогание, головная боль, головокружение. Возможны сердечно-сосудистые расстройства, тесно связанные с синдромом интоксикации (экстрасистолия, систолический шум на верхушке, приглушенность тонов сердца, снижение АД, наличие изменений на электрокардиограмме, свидетельствующие о диффузных изменениях миокарда левого желудочка, перегрузке правых отделов сердца).

Длительность клинической симптоматики при неосложненном течении острого шигеллеза - 5-10 дней. У большинства больных сначала нормализуется температура и исчезают другие признаки интоксикации, а затем нормализуется стул. Более длительно сохраняются боли в животе. Критерий тяжести течения у больных колитическим вариантом шигеллеза - выраженность интоксикации, поражения ЖКТ, а также состояние сердечно-сосудистой, ЦНС и характер поражения дистального отдела толстой кишки.

Гастроэнтероколитический вариант острого шигеллеза

Клинические особенности этого варианта заключаются в том, что начало болезни напоминает ПТИ, а в разгар заболевания появляются и выходят на первый план симптомы колита. Гастроэнтеритический вариант острого шигеллеза по течению соответствует начальному периоду гастроэнтероколитического варианта. Отличие состоит в том, что в более поздние сроки симптомы энтероколита не доминируют, и клинически этот вариант течения более сходен с ПТИ. При ректороманоскопии обычно наблюдают менее выраженные изменения.

Стертое течение острого шигеллеза

Характеризуется кратковременными и невыраженными клиническими симптомами (1-2-кратное расстройство стула, кратковременные боли в животе), отсутствием симптомов интоксикации. Подобные случаи заболевания диагностируют при определении ректороманоскопических изменений (как правило, катаральных) и выделении шигелл из испражнений. О затяжном течении острого шигеллеза говорят,

когда основные клинические симптомы не исчезают или возобновляются после кратковременной ремиссии в течение 3 нед - 3 мес.

Бактерионосительство

К этой форме инфекционного процесса относят случаи, когда отсутствуют клинические симптомы на момент обследования и в предшествовавшие 3 мес, при ректороманоскопии не выявляют изменений слизистой оболочки толстой кишки. Бактерионосительство может быть реконвалесцентным (сразу после перенесенного острого шигеллеза) и субклиническим, если шигеллы выделяют у лиц, не имеющих клинических проявлений и изменений в слизистой оболочке дистального отдела толстой кишки.

Хронический шигеллез

Хроническое заболевание регистрируют в тех случаях, когда патологический процесс продолжается более 3 мес. Хронический шигеллез по клиническому течению подразделяют на две формы - рецидивирующую и непрерывную. При

рецидивирующей форме периоды обострений сменяются ремиссией. Обострения характеризуются клинической симптоматикой, характерной для колитического или гастроэнтероколитического варианта острого шигеллеза, но слабой выраженностью интоксикации. При непрерывном течении колитический синдром не стихает, отмечают гепатомегалию. При хроническом шигеллезе на ректороманоскопии обнаруживают также умеренные воспалительные и атрофические изменения слизистой оболочки сигмовидной и прямой кишки.

Особенности шигеллеза Григорьева-Шиги

Протекает в основном тяжело, характеризуется острым началом, интенсивными схваткообразными болями в животе, ознобом, повышением температуры тела до 40 °С. Стул в первые сутки по внешнему виду напоминает мясные помои, затем объем испражнений уменьшается, появляется примесь крови и гноя. Отмечают тенезмы. В ряде случаев наблюдают ИТШ, сепсис с высевом возбудителя из крови, может развиваться гемолитико-уремический синдром. Гиповолемический шок встречается при обильном стуле и раннем присоединении рвоты.

ОСЛОЖНЕНИЯ

ИТШ, серозный (пропотевание кишечной стенки) или перфоративный (при циркулярных некрозах или глубоких язвенных дефектах) перитониты, острый панкреатит. Расстройства моторики могут привести к развитию инвагинации кишечника. Описаны кишечные и желудочные кровотечения, миокардит, полиартрит, нефрит, иридоциклит, полиневрит, токсический гепатит. У больных с неблагоприятным преморбидным фоном и тяжелым течением шигеллеза развиваются пневмония и острая сердечно-сосудистая недостаточность, представляющие собой одну из основных причин летальных исходов.

ЛЕТАЛЬНОСТЬ

Летальность в России в 70-80-х гг. прошлого века не превышала 0,2%, в 90-е гг. за счет преобладания высокопатогенного возбудителя шигеллы Флекснера 2А летальность возросла в пять раз, а во время отдельных вспышек (Санкт-Петербург, 1992-1994) достигала 6%. С конца 90-х гг. отмечают снижение летальности. В развивающихся странах Азии, Африки и Латинской Америки регистрируется основное количество летальных исходов при шигеллезе в мире, хотя в последние 10 лет летальность, по данным ВОЗ, также снижается в разы. В значительной степени это обусловлено уменьшением распространенности заболеваний, вызванных *Shigella dysenteriae*.

ДИАГНОСТИКА

Клинически диагноз шигеллеза можно установить только в случаях типичного колитического варианта течения болезни. Для уточнения диагноза в не подтвержденных лабораторно случаях проводят ректороманоскопию, которая во всех случаях шигеллеза выявляет картину колита (катарального, геморрагического или эрозивно-язвенного) с преимущественным поражением слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки, часто сфинктерит. Гастроэнтеритический и гастроэнтероколитический варианты диагностируют только в случае лабораторного подтверждения. Наиболее достоверный метод лабораторной диагностики шигеллеза - выделение копрокультуры шигелл. Для исследования проводят забор частиц испражнений, содержащих слизь и гной (но не кровь), возможен забор материала из прямой кишки ректальной трубкой и при ректороманоскопии. Для посева используют 20% желчный бульон, комбинированную среду Кауфмана, селенитовый бульон. Результаты бактериологического исследования можно получить не ранее чем через 3-4 дня от начала заболевания. Выделение гемокультуры имеет значение при шигеллезе Григорьева-Шиги. В некоторых случаях гастроэнтеритов, предположительно шигеллезной этиологии, проводят бактериологическое исследование промывных вод желудка. Диагноз может быть подтвержден также серологическими методами. Из них наиболее распространен метод со стандартными эритроцитарными диагностикумами. Диагностическим считают нарастание антител в парных сыворотках, взятых в конце первой недели болезни и через 7-10 сут, и увеличение титра в четыре раза. Используют также ИФА, реакцию коаггутинации (РКА), возможно применение реакции агрегатгемагглютинации и РСК. Все большее значение приобретает ПЦР. Метод позволяет выявить ДНК шигелл в крови, кале и моче больного. Вспомогательный метод диагностики - копрологическое исследование, при котором обнаруживают повышенное содержание нейтрофилов, их скопления, наличие эритроцитов и слизи в мазке.

Из инструментальных методов основное значение имеют эндоскопические (ректороманоскопия и колонофиброскопия), которые подтверждают характерные изменения слизистой оболочки толстой кишки.

УЗИ и рентгенологические методы исследования применяются с целью дифференциальной диагностики.

Дифференциальная диагностика

Чаще всего проводят с другими диарейными инфекциями, острой хирургической патологией органов живота, язвенным колитом, опухолями дистального отдела толстой кишки. Наиболее актуальна дифференциальная диагностика с болезнями, представленными в табл. 20.6.

Таблица 20.6. Дифференциальная диагностика шигеллеза

Признак	Нозоформа					
	острый шигеллез	сальмонеллез с коли-тическим синдромом	острый аппендицит	мезентериальный тромбоз	язвенный колит, острая/подострая форма	рак дистального отдела толстой кишки
Эпидемический анамнез	Контакт с больным, употребление необеззараженной воды	Групповой характер заболевания, нарушение правил хранения и приготовления пищи		Возможно переедание		
Возраст, анамнез жизни	Любой	Любой	Любой	60 лет и старше, ИБС, атеросклероз	Молодой, средний, эпизоды диареи с тенденцией к утяжелению	Средний, старший, примесь крови в кале
Развитие болезни	Острое, одновременно	Острое, одновременно	Острое, боли в животе, затем	Острое, разлитые боли в животе,	Острое, диарея, лихорадка	Боли в животе, диарея,

	боли в животе, диарея, лихорадка	боли в эпигастрии, рвота, лихорадка, затем диарея	рвота, задержка стула, режущая диарея, лихорадка	рвота, диарея, стул с примесью крови, лихорадка через 1-2 дня		лихорадка непостоянно
Признак	Нозоформа					
	острый шигеллез	сальмонеллез с колитическим синдромом	острый аппендицит	мезентериальный тромбоз	язвенный колит, острая/подострая форма	рак дистального отдела толстой кишки
Боли в животе	Схваткообразные в левой подвздошной области	Схваткообразные в эпигастрии, затем смещаются в нижнюю часть живота	Постоянные усиливаются при кашле, движении, в правой подвздошной области, иногда в нижней части живота	Разлитые, преимущественно слева, режущие	Слабо выражены, разлитые	В левой половине живота, тупые, непостоянные
Рвота	Возможна в первые дни	Постоянно, многократная	Возможна вначале 1-2 раза	Часто, возможна примесь крови	Не характерна	Не характерна
Стул	Скудный, со слизью и кровью, частый	Обильный, зеленый, с резким запахом, иногда со слизью, частый	Кашицеобразный, без примесей, до 4-6 раз	Кашицеобразный, жидкий, с примесью алой крови	Обильный, частый, жидкий, с кровью («мясные помои»)	Жидкий, со слизью, кровью и гноем, которые сохраняются после оформления стула, смена запора и поноса
Тенезмы, ложные позывы	Характерны	Не характерны	Не наблюдаются	Не характерны	Не характерны	Не характерны
Живот	Мягкий, втянут	Вздут	Напряжен, локальная болезненность, симптомы раздражения брюшины	Вздут, разлитая болезненность	Вздут, безболезненный	Мягкий, болезненность слева
Сигма	Спазмирована, болезненна, с 3-5-го дня инфильтрирована	Болезненная	Не изменена	Не изменена	Слабо болезненна	Плотная, утолщенная, неподвижная
Эндоскопия	Изменения, типичные для шигеллеза	Катаральный, катарально-геморрагический колит	Норма	Кольцевидные геморрагии, некроз	Резкий отек, кровоточивость, налет фибрина, эрозии, язвы	Опухоль с некрозом, кровотечением, перифокальным воспалением

Сальмонеллез представляет трудности для дифференциальной диагностики при наличии колитического синдрома, острый аппендицит - при атипичном течении (диарея, необычная локализация боли), мезентериальный тромбоз - при наличии крови в испражнениях, острый или подострый варианты язвенного колита - в случаях с лихорадкой, быстрым нарастанием диареи и появлением крови в испражнениях, при раке дистального отдела толстой кишки - при мало-симптомном течении болезни, если диарея и интоксикация развиваются в связи с инфицированием опухоли.

Показания к консультации других специалистов

Срочная консультация хирурга и/или гинеколога - при подозрении на острую хирургическую и гинекологическую патологию органов живота, срочная консультация реаниматолога - при признаках ИТШ, консультации других специалистов - при обострении сопутствующих заболеваний.

Пример формулировки диагноза

A03.9 Неуточненный шигеллез, колитический вариант, течение средней тяжести.

Показания к госпитализации

- Клинические: тяжелое и среднетяжелое течение болезни, наличие выраженных сопутствующих заболеваний.

- Эпидемиологические: лица декретированных групп.

ЛЕЧЕНИЕ Режим. Диета

При тяжелом и среднетяжелом течении показан постельный, при легком - палатный режим. В остром периоде при значительных кишечных расстройствах назначают стол № 4 по Певзнеру. При улучшении состояния, уменьшении дисфункции кишечника и появлении аппетита больных переводят на стол № 2 или № 13, а за 2-3 дня до выписки из стационара - на общий стол № 15.

Медикаментозная терапия

Этиотропная терапия

- Назначать больному антибактериальный препарат необходимо с учетом данных регионарного мониторинга лекарственной устойчивости штаммов шигелл, выделяемых от больных в данной местности.
- Продолжительность курса этиотропной терапии при среднетяжелой форме 3-4 дня, при тяжелой - 5-7 дней.
- Комбинации из двух и более антибиотиков (химиопрепаратов) должны быть строго ограничены тяжелыми случаями заболевания.
- При гастроэнтеритическом варианте шигеллеза этиотропное лечение не показано.

Больным с легкой формой шигеллеза в разгаре заболевания назначают фуразолидон в дозе 0,1 г 4 р/сут. При среднетяжелом течении шигеллеза у взрослых назначают препараты группы фторхинолонов: офлоксацин в дозе 0,2-0,4 г 2 р/сут или ципрофлоксацин в дозе по 0,25-0,5 г 2 р/сут; при тяжелом течении - офлоксацин в дозе по 0,4 г 2 р/сут или ципрофлоксацин по 0,5 г 2 р/сут; фторхинолоны в комбинации с ЦС II поколения (цефуроксим в дозе 1 г 3 р/сут) или III поколения (цефтазидим или цефоперазон по 1 г 3 р/сут). В первые 2-3 дня лечения препараты вводят парентерально, затем переходят на прием внутрь. Рифаксимин взрослым и детям старше 12 лет 200 мг 3 раза или 400 мг 2-3 р/сут до 7 сут.

Для лечения шигеллеза Григорьева-Шиги рекомендуют ампициллин и налидиксовую кислоту. Ампициллин вводят внутримышечно в суточной дозе 100-150 мг/кг каждые 4-6 ч в течение 5-7 дней. Налидиксовую кислоту назначают в дозе 1 г 4 р/сут в течение 5-7 дней.

При шигеллезе Флекснера и Зонне эффективен бактериофаг дизентерийный (Бактериофаг дизентерийный поливалентный*). Препарат выпускают в жидком виде и в таблетках с кислотоустойчивым покрытием. Принимают за 1 ч до еды внутрь в дозе 30-40 мл 3 р/сут или по 2-3 таблетки 3 р/сут. Возможно ректальное введение жидкого бактериофага. При тяжелом течении препарат не показан из-за опасности массивного лизиса шигелл и утяжеления интоксикации.

Патогенетические средства

- Проводят регидратационную терапию. При легкой форме - пероральное применение растворов оралит*, декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Регидрон*), циклоглюкосолан*. Скорость введения растворов 1-1,5 л/ч. При среднетяжелом и тяжелом течении применяют внутривенное введение кристаллоидных растворов калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Хлосоль*), квартасоль*, калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид (Трисоль*) с учетом степени обезвоживания и массы тела больного со скоростью 60-100 мл/мин и выше.
- При отсутствии выраженного обезвоживания и признаках интоксикации применяют 5% раствор декстрозы (Глюкоза*) и декстран [ср. мол. масса 35 000-45 000]

(Реополиглюкин*). При гастроэнтеритическом варианте острого шигеллеза оказание медицинской помощи следует начинать с промывания желудка водой или 0,5% раствором натрия гидрокарбоната.

- Для связывания и выведения токсинов из кишечника назначают энтеросорбенты: лигнин гидролизный (Полифепан*) по одной столовой ложке 3 р/сут, активированный уголь в дозе 15-20 г 3 р/сут, повидон (Энтеродез*) по 5 г 3 р/сут, кремния диоксид коллоидный (Полисорб МП*) по 3 г 3 р/сут, смектит диоктаэдрический (Смекта*) по одному пакету 3 р/сут.
- Кишечные антисептики: оксихинолин (по одной таблетке 3 р/сут), Энтерол* - противодиарейный препарат биологического происхождения (из дрожжей *Saccharomyces boulardii*) назначают по 1-2 капсулы 2 р/сут.
- Для коррекции и компенсации пищеварительной недостаточности применяют ферментные препараты: бетаин + пепсин (Ацидин-пепсин*), панкреатин, Панзинорм 10 000* в сочетании с препаратами кальция (в дозе 0,5 г 2 р/сут).
- В остром периоде для купирования спазма толстой кишки назначают дропта-верин (Но-шпа*) по 0,04 г 3 р/сут, препараты красавки [белладонны листьев экстракт + бензокаин (Белластезин*), белладонны листьев экстракт + фенил-салицилат (Бесалол*)].
- В течение всего периода лечения рекомендуют комплекс витаминов, состоящий из аскорбиновой (500-600 мг/сут), никотиновой кислоты (60 мг/сут), тиамина и рибофлавина (по 9 мг/сут).
- С целью коррекции биоценоза кишечника больным с выраженным колитическим синдромом при поступлении назначают препараты на основе микроорганизмов рода *Bacillus*: Биоспорин*, бациллюс субтилис (Бактиспорин**) по две дозы 2 раза в день в течение 5-7 дней. При выборе препарата предпочтение следует отдавать современным комплексным препаратам: бифи-добактериям бифидум (Пробифор*), Линексу*, бифидобактериям бифидум (Бифидумбактерин форте*), Флорину форте* и др.

Примерные сроки нетрудоспособности

При легкой форме - 7-10 дней, при среднетяжелой - до 16-18 дней, при тяжелой форме и осложнениях - до месяца и более. Пациентов из декретированной группы не допускают к работе, пока не получат двух отрицательных результатов бактериологического исследования испражнений.

Диспансерное наблюдение

Диспансерному наблюдению подлежат больные хронической дизентерией, работники пищевых предприятий и лица, к ним приравненные (в течение 3 мес, а при хронической дизентерии - в течение 6 мес).

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Шигеллез (дизентерия) - инфекционная болезнь, передающаяся пищевым, водным или контактно-бытовым путем. Для ее профилактики необходимо соблюдать санитарно-гигиенические нормы, воздерживаться от употребления недоброкачественной пищи, сырой воды. Для шигеллеза характерны подъем температуры, недомогание, жидкий стул, часто с примесью слизи и крови, боли в животе. При появлении этих симптомов необходимо немедленно обратиться к врачу и начать лечение. Прекращение лечения и выход на работу возможны после нормализации состояния и получения отрицательного бактериологического анализа кала, а для работников пищевой промышленности, предприятий общественного питания и водоснабжения, детских учреждений - двух отрицательных результатов бактериологических анализов.

1. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. - М., 2001.
2. Кожухова Е.А., Иващенко В.Д. Возможности и проблемы верификации шигеллеза и сальмонеллеза при острых диареях у взрослых // Инфекция и иммунитет. - 2015. - Т. 5, № 2. - С. 137-142.
3. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 4 изд. Т. 1. - 639 с.
4. Ferri F.F. Shigellosis. In: Ferri's Clinical Advisor 2016. - Philadelphia, Pa.: Mosby Elsevier; 2016. - Accessed June 17, 2015.
5. DuPont H.L. Bacillary dysentery. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. - Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier; 2015. - Accessed June 17, 2015.
6. Shigella - shigellosis. Centers for Disease Control and Prevention. Accessed June 17, 2015.
7. Gordon J., Behar M., Scrimsha N. Acute diarrheal disease in less developed countries: I. An epidemiological basis for control // Control of Gastrointestinal Diseases. - Pan-American Health Organization, Technical Discussion, Science Publication, 1963. - P. 100-126.

20.3. ЭШЕРИХИОЗЫ

Эшерихиозы {*Escherichioses*, коли-инфекция, коли-энтерит, диарея путешественников) - группа бактериальных инфекционных болезней, вызываемых патогенными (диареегенными) штаммами кишечной палочки, протекающих с симптомами общей интоксикации и поражением ЖКТ с развитием гастроэнтерита или энтероколита, в редких случаях - как генерализованная форма болезни с внекишечными проявлениями.

КОДЫ ПО МКБ-10

A04.0 Энтеропатогенный эшерихиоз. A04.1 Энтеротоксигенный эшерихиоз. A04.2 Энтероинвазивный эшерихиоз. A04.3 Энтерогеморрагический эшерихиоз. A04.4 Эшерихиоз других патогенных серогрупп.

ЭТИОЛОГИЯ

Эшерихии - подвижные грамотрицательные палочки, аэробы, относятся к виду *Escherichia coli*, роду *Escherichia*, семейству *Enterobacteriaceae*. Растут на простых питательных средах, выделяют бактерицидные вещества - колицины. Морфологически серовары не отличаются друг от друга. Эшерихии содержат соматические антигены (O-Ag-173 серотипа), капсульные (K-Ag-97 сероваров) и жгутиковые (H-Ag-56 серотипов). Капсульные антигены у эшерихий представлены 3 антигенами - A, B, L, которые отличаются чувствительностью к температурному воздействию: B- и L-антигены термостабильны, разрушаются при кипячении, A-антиген инактивируется лишь при 120 °С. Диареегенные кишечные палочки подразделяются на 5 типов:

- энтеротоксигенные (ЭТКП - ETEC);
- энтеропатогенные (ЭПКП - EPEC);
- энтероинвазивные (ЭИКП - EIEC);

энтерогеморрагические (ЭГКП - EHEC); ^ энтероадгезивные (ЭАКП - EAEC).

Факторы патогенности ЭТКП (пили или фимбриальные факторы) определяют способность к адгезии и колонизации нижних отделов тонкого кишечника, а также к токсинообразованию. Термолабильный и термостабильный энтеротоксины ответственны за повышенную экскрецию жидкости в просвет кишки. ЭИКП с помощью плазмид способны проникать в клетки кишечного эпителия и размножаться в них. Патогенность ЭПКП обусловлена способностью к адгезии. ЭГКП выделяют цитотоксин, шигоподобные токсины 1-го и 2-го типов, содержат плазмиды, которые облегчают адгезию к энтероцитам. Факторы патогенности энтероадгезивных кишечных палочек изучены недостаточно.

Эшерихии устойчивы в окружающей среде, могут месяцами сохраняться в почве, испражнениях. Сохраняют жизнеспособность в водопроводной воде от 2 до 262 дней, в речной - от 21 до 183 дней, в молоке - до 34 дней, в детских питательных смесях - до 92 дней, на игрушках - до 3-5 мес. Хорошо переносят высушивание. Обладают способностью размножаться в пищевых продуктах, особенно в молоке. Быстро погибают при воздействии дезинфицирующих средств, мгновенно - при кипячении, при 60 °С - через 10 мин. У многих штаммов *E. coli* отмечается полирезистентность к антибиотикам. Устойчивость к антибиотикам выявлена у 13-35,1% штаммов патогенных эшерихий.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эшерихиоз - повсеместно распространенное заболевание, чаще диагностируется у детей до года, а у взрослых часто регистрируется как «диарея путешественников». Групповые вспышки зарегистрированы в последние годы в Германии, США, Швеции, Франции, России и других странах. В тропических странах более 200 млн случаев диареи в год вызывают эшерихии. ЭТКП у детей вызывают летальный исход более в 380 тыс. случаев. В России ежегодно регистрируется от 17 до 20 тыс. случаев ОКИ, вызванных эшерихиями. Подавляющее большинство заболевших эшерихиозами (75%) - дети в возрасте до 14 лет. За последние 10 лет летальных исходов нет. В России в 2008 г. показатель заболеваемости 10,3 на 100 тыс. населения, в 2009 г. - 11,75, в 2010 г. - 11,90, в 2011 г. - 10,77, в 2012 г. - 10,55, в 2013 г. - 10,2, в 2014 г. - 9,85. По данным ВОЗ, в 2010-2012 г. в 24 странах Европы и Северной Америки зарегистрированы вспышки заболевания эшерихиозом, в том числе 52 случая - со смертельным исходом. Наибольшее число заболевших выявлено в Германии, Швеции, Нидерландах, Англии. Эпидемический подъем заболеваемости в этих странах был вызван энтерогеморрагической кишечной палочкой *E. coli* O104-H4, которая является высокоустойчивой к антибиотикам. Наибольшее число заболевших отмечено в 2011 г. Так, в Германии зарегистрировано 5558 случаев заболевания, в Нидерландах - 845, в Англии - 1501, в Швеции - 477. Но причина и условия возникновения очагов так и не были установлены.

Основной источник эшерихиозов - больные стертыми формами заболевания, меньшую роль играют реконвалесценты и носители. Значимость последних возрастает, если они работают на предприятиях по приготовлению и реализации пищевых продуктов. По некоторым данным, источником возбудителя при энтерогеморрагических эшерихиозах (O157) может быть крупный рогатый скот и другие жвачные животные (овцы, козы, олени), а также другие млекопитающие (свиньи, лошади, кролики, собаки, кошки) и птицы (куры, индейки). Инфицирование людей происходит при употреблении продуктов, недостаточно термически обработанных. Зарегистрированы групповые вспышки заболеваний эшерихиозом O157 в США, Канаде, Японии, которые были связаны с употреблением в пищу гамбургеров. Это основание рассматривать эшерихиоз O157 как антропозоонозное заболевание. Механизм передачи - фекально-оральный, который реализуется пищевым путем, реже - водным и бытовым. По данным ВОЗ, пищевой путь характерен для

энтеротоксигенных и энтероинвазивных эшерихий, а для энтеро-патогенных - бытовой.

Из пищевых продуктов эшерихии чаще передаются через молочные изделия, готовые мясные продукты, напитки (квас, компоты и др.). Все большее число вспышек эшерихиоза связано с употреблением в пищу фруктов и овощей (ростков шпината, латука, капусты, салата), инфицирование которых возможно в результате контакта с фекалиями домашних или диких животных на какой-либо стадии их обработки или выращивания. В детских коллективах и среди лиц, пренебрегающих правилами гигиены, возможно распространение кишечной палочки контактно-бытовым путем через загрязненные руки, предметы, игрушки. Реже регистрируется водный путь передачи эшерихиозов. Наиболее опасно загрязнение открытых водоемов, которое происходит в результате сброса необезвреженных хозяйственно-бытовых и сточных вод, особенно из детских учреждений и инфекционных больниц. Восприимчивость к эшерихиозам высокая, особенно среди новорожденных и ослабленных детей. Около 35% детей, которые общались с источником инфекции, становятся носителями. У взрослых восприимчивость повышается в связи с переездом в другую климатическую зону, изменением характера питания и т.д. («диарея путешественников»).

Эпидемический процесс, вызванный разными возбудителями *E. coli*, может различаться. Заболевания, вызванные эшерихиями ЭТКП, чаще регистрируются в развивающихся странах тропических и субтропических регионов в виде спорадических случаев, а групповые случаи - среди детей 1-3 лет. Эшерихиозы, вызванные ЭТКП, хотя и регистрируются во всех климатических зонах, но выявляются больше в развивающихся странах тропического пояса. Чаще заболевания носят групповой характер среди детей 1-2 лет в летне-осенний период. ЭПКП вызывает спорадическую заболеваемость во всех климатических зонах, чаще среди детей до года, которые находились на искусственном вскармливании. Эшерихиозы, вызванные ЭГКП и ЭАКП, выявлены в странах Северной Америки и Европы среди взрослых и детей старше 1 года, характерна их летне-осенняя сезонность. Вспышки среди взрослых чаще отмечались в домах для престарелых

ИММУНИТЕТ

После перенесенного заболевания формируется кратковременный, непрочный, типоспецифический иммунитет. Пассивный иммунитет сохраняется у ребенка в первые 3-5 мес жизни.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Основу профилактики эшерихиозов составляют меры по пресечению путей передачи возбудителя. Особенно важно соблюдать санитарно-гигиенические требования на всех стадиях производственной цепи - от производства сельскохозяйственной продукции на фермах до переработки, обработки и приготовления пищевых продуктов как на коммерческих предприятиях, так и в домашних условиях, соблюдать условия и сроки хранения, для сведения до минимума заражения важно проводить обучение гигиеническим навыкам при обращении с пищевыми продуктами среди работников ферм, скотобоен и предприятий по производству пищевых продуктов. Способом уничтожения бактерий в пищевых продуктах являются тепловая обработка, кипячение или пастеризация. Овощи и фрукты необходимо тщательно мыть, особенно если они употребляются в сыром виде. По возможности овощи и фрукты следует чистить. Предупреждать контактно-бытовой путь заражения в детских учреждениях, родильных домах, стационарах (использование индивидуальных стерильных пеленок, обработка рук дезинфицирующими растворами после работы с каждым ребенком, дезинфекция посуды, пастеризация, кипячение молока, молочных смесей). Продукты, готовые к употреблению, и сырые нужно разделять на разных

досках отдельными ножами, посуду, в которой транспортируют пищу, необходимо обрабатывать кипятком. Необходимо прививать гигиенические навыки матерям и персоналу, ухаживающему за младенцами, а также детям более старшего возраста, в том числе в учреждениях системы общественного воспитания и обучения и в целом населению.

Мероприятия в очаге эшерихиозов определены санитарно-эпидемиологическими правилами «Профилактика острых кишечных инфекций» СПЗ.1.1.1117-02. Для выявления источника возбудителя инфекции применяется комплекс клинико-эпидемиологических и лабораторных методов исследования. Госпитализация больного проводится по клиническим и эпидемиологическим показаниям. В очаге заболевания проводят текущую и заключительную дезинфекцию. Контактных лиц наблюдают в очаге заболевания в течение 7 дней (осмотр, опрос, наблюдение за характером стула, термометрия). Среди контактных лиц однократному бактериологическому обследованию подлежат работники декретированных профессий, дети, посещающие детские дошкольные учреждения, школы-интернаты, летние оздоровительные учреждения, а также дети в возрасте до 2 лет. При подозрении на эшерихиоз необходимо обследовать беременных до родов, рожениц, родильниц и новорожденных. Дети, контактирующие с больным эшерихиозом по месту жительства, допускаются в детские учреждения после разобщения с больным и получения трехкратных отрицательных результатов бактериологического исследования кала.

При выявлении больных эшерихиозом в детских учреждениях и родильных домах прекращается прием поступающих детей и рожениц. Персонал, матери, дети, бывшие в контакте с больным, а также дети, выписанные домой незадолго до заболевания, обследуются трехкратно (бактериологическое исследование кала). Лиц с положительными результатами обследования изолируют. Специфическая профилактика эшерихиозов не разработана.

Во время вспышек эшерихиоза, таких как вспышки, имевшие место в Европе в 2011 г., ВОЗ рекомендует следующие меры по профилактике заболевания:

- поддержка координации в области обмена информацией и сотрудничества с помощью Международных медико-санитарных правил и в рамках Международной сети органов по безопасности пищевых продуктов (ИНФОСАН) во всем мире;

- тесное сотрудничество с национальными органами здравоохранения и международными партнерами, обеспечение технической помощи и предоставление последней информации о вспышках болезни. В отношении профилактики ВОЗ разработала стратегию для снижения заболеваемости пищевого происхождения «Пять основных правил для обеспечения более безопасных пищевых продуктов».

1. Поддерживайте чистоту; мойте руки, перед тем как брать продукты и приготовить пищу; мойте руки после туалета; вымойте и продезинфицируйте все поверхности и кухонные принадлежности, используемые для приготовления пищи; предохраняйте кухню и продукты от насекомых, грызунов и других животных.

2. Отделяйте сырое и приготовленное; отделяйте сырое мясо, птицу и морские продукты от других пищевых продуктов; для обработки сырых продуктов пользуйтесь отдельными ножами и разделочными досками; храните продукты в закрытой посуде, чтобы предотвратить контакт между сырыми и готовыми продуктами.

3. Хорошо прожаривайте или проваривайте продукты, особенно мясо, птицу, яйца и морские продукты; доводите такие блюда, как супы и жаркое, до кипения, чтобы быть уверенными, что они достигли 70 °С. При готовке мяса или птицы их соки должны быть прозрачными; тщательно подогревайте приготовленные продукты.

4. Храните продукты при безопасной температуре; не оставляйте приготовленную пищу при комнатной температуре более чем на 2 ч; охлаждайте без задержки все приготовленные и скоропортящиеся пищевые продукты; держите приготовленные продукты горячими (выше 60 °C) вплоть до сервировки; не храните пищу долго, даже в холодильнике; не размораживайте продукты при комнатной температуре.
5. Используйте безопасную воду и безопасные сырые продукты; используйте безопасную воду или обеспечьте ее безопасность в результате обработки; выбирайте продукты, подвергнутые обработке в целях повышения их безопасности; например пастеризованное молоко; мойте фрукты и овощи, особенно когда они подаются в сыром виде; не употребляйте продукты с истекшим сроком годности.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Патоморфологические данные определяются локализацией патологического процесса и мало характерны.

Патогенетические звенья эшерихиозов представлены проникновением бактерий в организм с дальнейшим развитием патологического процесса в ЖКТ. Клиническая картина и морфологические изменения ЖКТ во многом зависят от штамма возбудителя. Энтеротоксигенные штаммы способны вырабатывать энте-ротоксины, факторы адгезии и колонизации.

Энтеротоксины - это термолабильные или термостабильные вещества, которые воздействуют на биохимические функции крипт без видимых морфологических изменений. Энтеротоксины усиливают активность аденилатциклазы и гуанилатциклазы. При их участии и под действием стимулирующего действия простагландинов увеличивается образование цАМФ. В результате в просвет кишки секретируется большое количество воды и электролитов, которые не успевают реабсорбироваться в толстой кишке, развивается водянистая диарея с последующими нарушениями водно-электролитного баланса и развитием обезвоживания.

Инфицирующая доза ЭТКП - 10^8 - 10^{10} микробных клеток.

ЭИКП цитотоксичны, способны к внутриклеточному паразитированию в клетках эпителия толстой кишки. Проникновение ЭИКП в слизистую оболочку приводит к развитию воспалительной реакции и образованию эрозий кишечной стенки. Повреждение эпителия способствует увеличению всасывания в кровь эндотоксинов. У больных в испражнениях появляются слизь, кровь и полиморфноядерные лейкоциты.

Заражающая доза ЭИКП - 5×10^5 микробных тел.

Механизм патогенности ЭПКП изучен недостаточно. У штаммов (055, 086, 0111 и др.) выявлен фактор адгезии к клеткам Нер-2, за счет которого обеспечивается колонизация тонкого кишечника. У других штаммов (018, 044, 0112 и др.) этот фактор не обнаружен. Видимо, они имеют иные факторы патогенности, которые пока неизвестны. Заражающая доза ЭПКП - 10^8 - 10^{10} микробных тел.

ЭГКП продуцируют цитотоксин SLT (Shiga-like toxin), который вызывает разрушение клеток эндотелия мелких кровеносных сосудов кишечной стенки проксимальных отделов толстой кишки. Сгустки крови и фибрин приводят к нарушению кровоснабжения кишки, появлению в кале крови. Развивается ишемия кишечной стенки, вплоть до некроза. У некоторых больных наблюдаются осложнения с развитием ДВС-синдрома, ИТШ и ОПН. Наиболее тяжело протекает заболевание, вызванное штаммом 0157, при котором возможно развитие гемолитико-уремического синдрома (синдрома Гассера), проявляющегося гемолитической анемией, тромбоцитопенией, ОПН, а в некоторых случаях токсической энцефалопатией (судороги, сопор, кома). Летальность в этих случаях может составлять 3-7%.

Причиной смерти больных эшерихиозом может быть развитие особенно часто у недоношенных, а также у детей с иммунодефицитными состояниями генерализованных форм заболевания.

ЭАКП способны к колонизации эпителия тонкой кишки. Вызванные ими заболевания взрослых и детей протекают длительно, но легко. Это связано с тем, что бактерии прочно закрепляются на поверхности эпителиальных клеток.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления эшерихиозов зависят от типа возбудителя, возраста больного, иммунного статуса.

Клиническая классификация эшерихиозов: - *по этиологическим признакам*:

- 1) энтеропатогенные эшерихиозы;
- 2) энтеротоксигенные эшерихиозы;
- 3) энтероинвазивные эшерихиозы;
- 4) энтерогеморрагические эшерихиозы.
- 5) энтероадгезивные эшерихиозы; - *по форме заболевания*:

- 1) гастроэнтеритическая;
- 2) энтероколитическая;
- 3) гастроэнтероколитическая;
- 4) генерализованная (коли-сепсис, менингиты, пиелонефриты, холециститы);

- *по тяжести течения*:

- 1) легкое;
- 2) средней тяжести;
- 3) тяжелое.

При эшерихиозе, вызванном энтеротоксигенными штаммами, инкубационный период - от 12 ч до 2-3 дней, для него характерно холероподобное течение болезни, протекающее с поражением тонкой кишки без выраженного синдрома интоксикации («диарея путешественников»).

Заболевание начинается остро, больных беспокоят слабость, головокружение температура нормальная или субфебрильная. Появляются тошнота, повторная рвота, боли в животе схваткообразного характера, разлитые; стул частый, жидкий, обильный, водянистый, нередко напоминающий «рисовый отвар», до 10-15 р/сут. Живот - вздут, при пальпации определяются урчание, небольшая болезненность.

Заболевание может иметь как легкое, так и тяжелое течение. Тяжесть течения определяется степенью дегидратации. Возможно обезвоживание I-II степени, в редких случаях - III степени в основном за счет упорной и обильной рвоты. Возможно (у детей) развитие молниеносной формы заболевания с быстрым развитием эксикоза. Интоксикация, лихорадка не характерны, длительность болезни 5-10 дней.

Энтероинвазивные эшерихии вызывают дизентериеподобное заболевание, которое протекает с симптомами общей интоксикации и преимущественным поражением толстой кишки. Инкубационный период - от 6 ч до 2-3 дней. Начало острое, характерны симптомы интоксикации - слабость, озноб, головная боль, мышечные боли, снижение аппетита, возможно повышение температуры до 38-39 °С, но у большей части больных температура нормальная или субфебрильная. Через

несколько часов присоединяются симптомы поражения ЖКТ (боли в животе схваткообразного характера, преимущественно в нижней части живота, ложные позывы, тенезмы, жидкий стул до 10 раз и больше с примесью слизи и крови). При более тяжелом течении болезни стул в виде «ректального плевка». Сигма спазмирована, уплотнена и болезненна. Печень и селезенка не увеличены. При ректороманоскопии - катарально-геморрагический, эрозивный, иногда язвенный проктосигмоидит.

Течение болезни доброкачественное. Лихорадка длится 1-2 дня, реже 3-4 дня. Длительность болезни 5-7 дней. Через 1-2 дня стул нормализуется, спазм и болезненность толстой кишки сохраняются 5-7 дней болезни. Восстановление слизистой оболочки толстой кишки наступает к 7-10-му дню болезни.

У детей энтеропатогенный эшерихиоз, вызываемый *E. coli* I класса, протекает в виде различной тяжести энтеритов, энтероколитов, а у новорожденных и недоношенных детей - в септической форме. Для детей характерно острое начало болезни, температура 38-39 °С, слабость, рвота, водянистая диарея, стул желтого или оранжевого цвета, быстрое развитие токсикоза и эксикоза, снижение массы тела. Септическая форма заболевания протекает с выраженными симптомами интоксикации (повышение температуры, анорексия, срыгивание, рвота). Возникают множественные гнойные очаги.

Энтеропатогенный эшерихиоз, вызываемый *E. coli* 2 класса, регистрируется у взрослых и детей. Инкубационный период - 1-5 дней. Характерно острое начало заболевания (температура - 38-38,5 °С, озноб, нечастая рвота, боли в животе, стул без патологических примесей жидкий до 5-8 р/сут), течение доброкачественное. У некоторых больных отмечаются гипотония, тахикардия.

При эшерихиозе, вызванном энтерогеморрагическими штаммами, заболевание характеризуется синдромами общей интоксикации и поражением проксимального отдела толстой кишки. Инкубационный период - 1-7 дней, чаще от 2 до 4 сут. Заболевание начинается остро, с болей в животе, тошноты, рвоты, жидкого стула. Температура субфебрильная или нормальная, стул жидкий, до 4-5 раз в день, без примеси крови. Состояние больных ухудшается на 2-4-й день болезни - стул частый с примесью крови, утрачивает каловый характер, появляются тенезмы. При эндоскопическом исследовании выявляется катарально-геморрагический или фибринозно-язвенный колит. Более выражены изменения в области слепой кишки. Наиболее тяжело протекает заболевание, вызванное штаммом 0157:H7.

Инкубационный период от 1 до 4 сут, иногда удлиняется до 12 дней. Заболевание начинается остро, с болей схваткообразного характера в животе, которые локализуются больше в правой подвздошной области. Больных беспокоят тошнота, многократная рвота; повышение температуры тела не характерно. В первые дни болезни стул жидкий, без патологических примесей, до 15 р/сут. Затем на 2-3-е сутки появляется примесь крови, боли в животе усиливаются. Длительность болезни 7-8 дней. У 35% больных через 6-8 дней от начала заболевания развивается гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера), который проявляется гемолитической анемией, тромбоцитопенией, развитием ОПН и токсической энцефалопатией (судороги, парезы, сопор, кома). Летальность в этих случаях может быть 3-7%.

Синдром Гассера чаще регистрируется у детей до 5 лет.

Особенности эшерихиоза, вызванного энтероадгезивными штаммами, изучены мало. Заболевание регистрируется у пациентов с ослабленной иммунной системой. Чаще выявляются внекишечные формы - поражение мочевыводящих (пиелонефрит, цистит) и желчевыводящих (холецистит, холангит) путей. Возможны сепсис, менингит.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Чаще эшерихиозы протекают доброкачественно, заканчиваются выздоровлением, но возможны осложнения.

Осложнения условно делят на специфические, обусловленные действием возбудителя и его токсинами, а также неспецифические, вызванные сопутствующей микрофлорой.

Специфические осложнения: дегидратация 3-4-й степени, колисепсис.

Неспецифические осложнения: ИТШ, пневмония, пиелостит, пиелонефрит, холецистит, холангит.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика эшерихиозов затруднена в связи с большим сходством с другими кишечными инфекциями (шигеллезом, сальмонеллезом, холерой, иерсиниозом и др.), а при генерализованных формах болезни, поражении желчевыводящих и МВП не имеет каких-либо особенностей, поэтому основу подтверждения диагноза составляют анамнез, данные эпиданамнеза и лабораторные методы исследования. Необходимо выяснить, остро ли началось заболевание, последовательность появления симптомов: тошноты, рвоты, болей в животе, жидкого стула, сухости во рту, жажды, ложных позывов, тенезмов, лихорадки, озноба. Клиническая картина заболевания во многом определяется принадлежностью возбудителя к определенной серогруппе эшерихий. Энтеротоксигенные эшерихии вызывают холероподобное течение заболевания с обезвоживанием, энтероинвазивные эшерихиозы протекают как шигеллез с лихорадкой, синдромом колита. Энтеропатогенные эшерихии чаще вызывают ОКИ у детей первого года жизни и взрослых. Для них характерно острое начало заболевания с лихорадкой, ознобом, болями в животе, частым стулом до 5-8 раз без патологических примесей. Энтерогеморрагические эшерихиозы протекают по типу геморрагического колита, в части случаев с выраженным токсикозом, эксикозом, осложненные ИТШ.

При выяснении эпидемиологического анамнеза необходимо установить наличие контактов с больными ОКИ, факт употребления некипяченой воды, сроки и условия хранения и употребления молочных и мясных продуктов, выезд в регионы с высоким уровнем заболеваемости ОКИ, а также другими климатическими условиями (диарея путешественников).

При осмотре больного обращают внимание на цианоз, снижение тургора кожи, сухость слизистых оболочек. При обезвоживании 2-3-й степени могут наблюдаться судороги тонического характера.

При тяжелом токсикозе возможна одышка. Заболевание может осложниться пневмонией.

В тяжелых случаях наблюдаются тахикардия и артериальная гипотензия. Возможное осложнение - ИТШ с нарушением гемодинамики, кислотно-основного состояния.

При обследовании органов пищеварения важно выявить болезненность по ходу тонкой и толстой кишки, наличие ложных позывов и тенезмов, оценить характер испражнений (кровянисто-слизистые, водянистые, типа «рисового отвара»); функциональное состояние почек (снижение диуреза).

Для оценки состояния больного важно выявить признаки сгущения крови, исследовать водно-электролитный обмен и кислотно-основное состояние крови больного. Для подтверждения диагноза проводят бактериологическое исследование рвотных масс, испражнений, мочи, ликвора, желчи, промывных вод желудка в первые дни болезни до назначения больным этиотропной терапии. Посевы производят на среды Эндо, Плоскирева, Левина, а также на среду обогащения Мюллера.

Используются иммунологические методы исследования: РА, РНГА в парных сыворотках. Перспективным методом диагностики является ПЦР.

При серологическом исследовании возможны ложноположительные результаты из-за антигенного сходства с другими энтеробактериями и шигеллезными и сальмонеллезными антигенами, поэтому эти методы исследования не убедительны.

Инструментальные методы исследования (ректороманоскопия, колоноскопия) малоинформативны.

При развитии гемолитико-уремического синдрома (синдром Гассера) появляются признаки гемолитической анемии, тромбоцитопении, повышения в крови уровней креатина и мочевины, в моче - протеинурия, лейкоцитурия, гематурия.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику эшерихиозов проводят с другими острыми диарейными инфекциями: холерой, шигеллезом, сальмонеллезом, кампилобактериозом, пищевыми токсикоинфекциями стафилококковой этиологии и вирусными диареями: ротавирусной, энтеровирусной, норволквиральной инфекцией, хирургическими заболеваниями и др. (табл. 20.7).

Таблица 20.7. Дифференцируемые заболевания

Клинические признаки	Эшерихиоз	Холера	Шигеллез, колитический вариант	Бактериальные пищевые отравления, сальмонеллез	Острый аппендицит	Острый холецистит, острый панкреатит
Начало болезни	Острое	Бурное	Острое	Острое	Острое	Острое
Интоксикация	Умеренная	Не выражена	Выражена в разгар болезни	Кратковременная	Незначительная	Умеренная
Обезвоживание	Характерны при энтеро-токсигенном эшерихиозе	Характерны (чаще 2-4-й степени)	Возможны (обычно 1-2-й степени)	Характерно 1-3-й степени	Отсутствуют	Возможно при частой рвоте
Лихорадка	Умеренная в течение 2-3 дней	Отсутствует	Может быть высокая, до 3-4 сут	Чаще умеренная, может быть высокая, кратковременная	Типична, нарастает	Умеренная, длительная
Рвота	Редко	Типична	Редко	Характерна	Не характерна	Часто
Боль в животе	Нижние отделы, схваткообразные	Не характерна	Схваткообразная, чаще в левой подвздошной области	В околопупочной, эпи-гастральной областях, может быть разлитой, схваткообразного характера	Интенсивная, в правой подвздошной области	Сильная в верхних отделах живота, с иррадиацией в спину
Кожа и слизистые оболочки	Изменения соответствуют степени обезвоживания	В зависимости от степени обезвоживания	Возможно снижение тургора	В зависимости от степени обезвоживания	Не изменены	Не изменены, возможна иктеричность
Пальпация живота	Умеренная болезненность по ходу толстой кишки	Безболезненная	Болезненная спазмированная сигма	Болезненность в эпигастрии и средней части	Резкая болезненность в правой подвздошной области	Болезненность в правом и левом подреберьях, точке желчного пузыря

Окончание табл. 20.7

Клинические признаки	Эшерихиоз	Холера	Шигеллез, колитический вариант	Бактериальные пищевые отравления, сальмонеллез	Острый аппендицит	Острый холецистит, острый панкреатит
Симптомы раздражения брюшины	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Положительные	Могут быть
Характер стула	Жидкий, с примесью слизи и крови, может	Обильный, типа «рисового отвара»	Жидкий, со слизью, может быть кровь, «рек-	Обильный, зловонный, зеленоватого цвета	Характерна задержка стула. При атипичном	Нормальный, может быть кашицеобраз-

	быть типа		тальный		расположе-	ным, при
	«рисового		плевок»		нии отност-	панкреати-
	отвара»				ка стул	те - жидкий
					может быть	
					жидкий	
Эпиданамнез	Употребление	Пребы-	Употребле-	Употребле-	Без осо-	Без осо-
	сырой воды,	вание в	ние сырой	ние мясных,	бенностей	бенностей.
	некипяченого	регионах,	воды, молоч-	молочных		Связь забо-
	молока, пре-	эндемич-	ных продук-	продуктов,		левания с
	бывание в	ных по	тов, контакт	яиц, приго-		нарушени-
	развивающих-	холере	с больным	товленных с		ем диеты
	ся странах		шигеллезом	нарушением		
				технологии		

При проведении дифференциальной диагностики эшерихиозов с кампилобак-териозом также выявляются определенные различия. Для кампилобактериоза более характерно начало заболевания с продромального периода (артралгий, слабости, озноба). Боли в животе, диарея присоединяются на 2-3-й день болезни. Боль в животе локализуется чаще в левой подвздошной области. Могут быть сыпь, увеличение печени. Заражение чаще всего происходит при употреблении в пищу инфицированного мяса (свинины, говядины, мяса птиц).

Для пищевых токсикоинфекций стафилококковой этиологии в отличие от эшерихиозов характерно острое, бурное начало заболевания, короткий инкубационный период (30-60 мин), более выражены симптомы интоксикации, рвота неукротимая. Боли в животе - режущего характера с локализацией в эпигастральной и околопупочной областях. Характерен групповой характер заболевания, связь заболевания с пищевым фактором, быстрый регресс болезни.

Ротавирусному гастроэнтериту, в отличие от эшерихиозов, свойственны катаральные явления, изменения слизистой ротоглотки (гиперемия, зернистость), слабость, адинамия. Боли в животе диффузные, стул жидкий, «пенистый» с резким кислым запахом, позывы на дефекацию носят императивный характер. При пальпации отмечается урчание (крупнокалиберное) в области слепой кишки, реже сигмовидной. При проведении дифференциальной диагностики эшерихиозов с энтеровирусной инфекцией также можно выявить определенные отличия. Для энтеровирусной инфекции характерны катаральные явления, субфебрильная температура до недели, многократная рвота мучительная, продолжительность диареи до 2 нед, увеличение печени и селезенки.

Для норовирусной инфекции, в отличие от эшерихиозов, характерны короткий инкубационный период от 10 ч до 2 сут, ломота в мышцах, головокружение, боли в животе локализуются в эпигастральной и околопупочной области. Продолжительность заболевания короткая, от нескольких часов до 3 сут.

Стандарты лабораторной диагностики и лечения

- Обязательная диагностика:
 - общий анализ крови - 2; - кальций крови - 1;
 - мочевина - 2; - глюкоза - 1; - натрий крови - 1; - хлориды крови - 1; - КЩС - 1;
 - гематокрит - 1; - серологическое исследование крови - 2; - бактериологическое исследование крови - 1; - копрограмма - 2; - бактериологический анализ кала - 2; - креатинин крови - 3; - глюкоза крови - 1;
 - анализ крови на мочевину.
- Инструментальная диагностика:

- электрокардиография (ЭКГ) - 1; - ректороманоскопия или колоноскопия.

• Консультации специалистов (обязательные): - хирурга - 1.

Лечение:

- этиотропная терапия (антибиотики и фторхинолоны);

- патогенетическая;

- энтеросорбенты;

• Ферментные средства:

- пробиотики.

Показания к дополнительным методам диагностики и консультациям специалистов

Рентгенография легких, спинномозговая пункция, УЗИ органов брюшной полости, анализы мочи по Нечипоренко и Аддис-Каковскому при возникновении осложнений.

Дополнительные консультации специалистов по показаниям: реаниматолога, терапевта, эндокринолога, нефролога, невролога, хирурга.

ЛЕЧЕНИЕ

Госпитализация больных с эшерихиозами проводится по клинико-эпидемиологическим показаниям. Больные при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания госпитализируются в инфекционные больницы. В легких случаях заболевания больные могут лечиться амбулаторно при наличии благоприятных бытовых, санитарно-гигиенических условий.

По эпидемиологическим показаниям госпитализации подлежат лица из декретированных групп, больные из организованных коллективов, а также пациенты, проживающие в коммунальной квартире, общежитии.

Госпитализируются больные, если в семье есть лица, относящиеся к декретированным группам.

В остром периоде болезни больным рекомендуется щадящая терапия (стол № 4, при нормализации стула - № 2, в период реконвалесценции - № 13).

В легких случаях заболевания при лечении на дому достаточно назначения оральной регидратационной терапии [глюкосолан^{*8}, декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Цитраглюкосолан^{**}), декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Регидрон^{*}) и др.], количество растворов должно в 1,5 раза превышать потери воды с испражнениями. Лицам, которые находятся в дороге, лучше использовать О.Р.С. Алвоген первая помощь^{*}, который выпускается в таблетках, его удобно развести в стакане воды, выпить, а при необходимости приготовить следующую порцию.

Показаны ферменты [панзинорм по 1 драже во время еды 3 р/сут; гемицеллюлаза + желчи компоненты + панкреатин (Фестал^{*}) по 1-2 драже 3 р/сут во время еды; панкреатин (Мезим форте^{*}) по 1 драже 3 р/сут во время еды; гемицеллюлаза + желчи компоненты + панкреатин (Энзистал^{*}) по 1-2 таблетки во время еды 3 р/сут; Креон^{*} по 1-2 капсулы во время еды, дневную дозу можно увеличить до 3-15 капсул) и др.].

Энтеросорбенты [полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель^{*}), повидон (Энтеродез^{*}), лигнин гидролизный (Полифепан^{*}), кремния диоксид коллоидный (Полисорб МП^{*}) - в течение 1-3 дней]. При легком течении болезни целесообразно использование кишечных антисептиков (энтеро-сидив^р по 1 таблетке 3-4 раза в день, Интетрикс^{*} по 2 капсулы 3 раза в день, Неоинтестопан^{**}

после каждого акта дефекации по 2 таблетке до 14 в сутки, Энтерол* по 2 капсулы 2 раза в день) в течение 5-7 дней. Легкие и стертые формы эшерихиозов не требуют назначения этиотропных препаратов.

При лечении больных в условиях стационара показан постельный режим в первые 2-3 дня. Назначается этиотропная терапия. С этой целью при среднетяжелых формах используется один из следующих препаратов: ко-тримоксазол [сульфаме-токсазол + триметоприм] (Бактрим*, Бисептол*, Септрин**) по 2 таблетки х 2 раза в день или препараты фторхинолонового ряда: ципрофлоксацин (Ципробай*, Ципросол*, Ципролет*) по 0,75 х 2 р/сут перорально, левофлоксацин (Абактал*) по 0,4 х 2 р/сут, офлоксацин (Таривид*, Заноцин ОД*) по 0,2 х 2 р/сут, длительность терапии - 5-7 дней, рифаксимин (Альфа нормикс*) по 0,2-0,4 3 р/сут.

В тяжелых случаях фторхинолоны применяются вместе с ЦС [цефтриаксон (Азаран*, Офрамекс*, Роцефин*) 1 х 1 раз внутривенно, цефтазидим (Фортум*) 2 х 2 раза внутримышечно или внутривенно]. Длительность лечения 7 дней.

При эшерихиозах проводится патогенетическая терапия. Больным при дегидратации 2-4-й степени назначают регидратационную терапию внутривенно кристаллоидными растворами [калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Хлосоль*), калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Ацесоль*), калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия лактат + натрия хлорид (Лактосол*, квартасоль*)]. Объем и скорость введения растворов зависят от степени дегидратации.

Объем регидратационной терапии определяется на основании учета степени обезвоживания и массы тела больного. Лечение проводят в 2 этапа:

1-й этап - ликвидация имеющегося обезвоживания;

2-й этап - коррекция продолжающихся потерь жидкости.

При дегидратации III-IV степени объем 60-120 мл на кг массы тела.

Скорость введения полиионных растворов составляет от 70 до 90 мл/мин в зависимости от степени дегидратации.

Контроль эффективности внутривенной регидратационной терапии предусматривает: исчезновение клинических признаков обезвоживания; прибавление массы тела;

мониторинг вводимой и теряемой жидкости с определением водного баланса; положительную динамику в содержании электролитов плазмы, мочевины и показателей кислотно-основного содержания (КОС);

изменение гемоконцентрации в положительную сторону, особенно снижение гематокрита;

^ динамические показатели центрального венозного давления с определением каждые 6 ч.

При эшерихиозах средней степени тяжести регидратация проводится комбинированным методом - внутривенно с переходом на оральную. Объем 55-75 мл на кг массы тела, объемная скорость 60-80 мл в минуту. При выраженных симптомах интоксикации после восполнения потерь жидкости используются коллоидные растворы: декстран (Реополиглюкин*, мол. масса 35 000-45 000) и др. в объеме 400-800 мл в сутки.

После приема антибактериальных препаратов, при продолжающейся диарее используют эубиотики для коррекции дисбактериозов [бифидобактерии лонгум + энтерококкус фэциум (Бифиформ*), бифидобактерии бифидум (Бифидумбактерин форте*), Хилак форте*, бифидобактерии бифидум (Пробифор*), бифидобактерии бифидум + лактобактерии плантарум (Флорин форте*) и др.] 7-10 дней.

После постановки диагноза гемолитико-уремического синдрома (или при подозрении на него) ребенка необходимо госпитализировать в отделение интенсивной терапии.

Необходимо проведение дезинтоксикационной терапии под контролем гемодинамических показателей.

Переливание отмытых одноклеточных эритроцитов для коррекции тяжелой анемии (гемоглобин менее 50 г/л); при развитии ОПН используют гемодиализ, плазмаферез.

Сроки госпитализации

Больные со среднетяжелой формой заболевания находятся на лечении 12-14 дней, при тяжелой форме - 3-4 нед. Сроки восстановления трудоспособности при легкой форме - 5-7 дней, среднетяжелой - 12-14 дней и при тяжелой - 3-4 нед. Реконвалесцентов выписывают после полного клинического выздоровления при отрицательных результатах бактериологического исследования кала. Для больных из декретированных групп необходимо наличие трехкратного отрицательного бактериологического исследования кала, проведенного через 2 дня после окончания этиотропной терапии.

Диспансерное наблюдение

После выписки из стационара больные находятся на диспансерном наблюдении в КИЗ поликлиник в течение 1 мес. В конце срока наблюдения проводят двукратное бактериологическое исследование кала с интервалом 2-3 дня (лицам, относящимся к декретированным группам).

Дети, которые общались с больным эшерихиозом по месту жительства, допускаются в детские учреждения после разобщения с больным и получения отрицательных результатов трехкратного бактериологического исследования кала.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение через 6 мес после заболевания в санаториях общего профиля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аликеева Г.К., Ющук Н.Д., Сафиуллина Н.Х., Сундуков А.В., Кожевникова Г.М. // Инфекционные болезни. - 2013. - № 4. - С. 15-22.2.
2. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М., 2007. - С. 114-118.
3. Бактериальные болезни: Учебное пособие / Под редакцией акад. РАМН Н.Д. Ющука. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 968 с.
4. Острые кишечные инфекции: руководство / Н.Д. Ющук, Ю.В. Мартынов, М.Г. Кулагина, Л.Е. Бродов. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 400 с.
5. Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости, в том числе вспышечной, и своевременности иммунизации населения в Российской Федерации в 2011-2012 гг. - информационный сборник статистических и аналитических материалов. - М.: «Федеральный центр Гигиены и Эпидемиологии», 2013.
6. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Тропические болезни. Руководство для врачей. - М.: Бином, 2015.
7. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор).
URL: <http://rospotrebnadzor.ru/epidemiologic-situation>

8. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

9. Ющук Н.Д., Еремушкина Я.М. Диарея путешественников - важная проблема современной медицины. Поиск новых средств для пероральной регидратации // Инфекционные болезни. - 2015. - № 3. - С. 87-93.

20.4. ПИЩЕВЫЕ ТОКСИКОИНФЕКЦИИ

Пищевые токсикоинфекции (ПТИ) (пищевые бактериальные отравления; лат. *toxicoinfectiones alimentariae*) - полиэтиологическая группа ОКИ, возникающих после употребления в пищу продуктов, загрязненных условно-патогенными бактериями, в которых произошло накопление микробной массы возбудителей и их токсинов.

КОДЫ ПО МКБ-10

A05 Другие бактериальные пищевые отравления. A05.0 Стафилококковое пищевое отравление.

A05.2 Пищевое отравление, вызванное *Clostridium perfringens* (*Clostridium welchii*).

A05.3 Пищевое отравление, вызванное *Vibrio parahaemolyticus*. A05.4 Пищевое отравление, вызванное *Bacillus cereus*. A05.8 Другие уточненные бактериальные пищевые отравления. A05.9 Бактериальное пищевое отравление неуточненное.

ЭТИОЛОГИЯ

ПТИ объединяют большое количество этиологически различных, но патогенетически и клинически сходных болезней. Объединение ПТИ в отдельную нозологическую форму вызвано необходимостью унифицировать меры по борьбе с их распространением и эффективностью синдромального подхода к лечению. Наиболее часто регистрируют ПТИ, вызываемые следующими условно-патогенными микроорганизмами:

семейство *Enterobacteriaceae* род *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Edwardsiella*, *Erwinia*;

семейство *Micrococcaceae* род *Staphylococcus*;

семейство *Bacillaceae* род *Clostridium*, род *Bacillus* (в том числе вид *B. cereus*);

семейство *Pseudomonaceae* род *Pseudomonas* (в том числе вид *Aeruginosa*);

семейство *Vibrionaceae* род *Vibrio*, вид НАГ-вибрионы (неагглютинирующие вибрионы), *V. parahaemolyticus*. Большинство вышеперечисленных бактерий обитают в кишечнике практически здоровых людей и многих представителей животного мира. Возбудители устойчивы к действию физических и химических факторов окружающей среды; способны к размножению как в условиях живого организма, так и вне его, например в пищевых продуктах (в широком диапазоне температур).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источниками возбудителей могут быть люди и животные (больные, носители), а также объекты окружающей среды (почва, вода). По эколого-эпидемиологической классификации ПТИ, вызванные условно-патогенной микрофлорой, относят к группе антропонозов (стафилококкоз, энтерококкоз) и сапронозов - водных (аэромоназ, плезиомоназ, НАГ-инфекция, парегмолитическая и альбинолитическая инфекции, эдвардсиеллез) и почвенных (цереус-инфекция, клостридиозы, псевдомоназ, клебсиеллез, протеоз, морганеллез, энтеробактериоз, эрвиниоз, гафния- и провиденция-инфекции).

Механизм передачи возбудителя - фекально-оральный; путь передачи - пищевой. Факторы передачи разнообразны. Обычно болезнь возникает после употребления пищи, контаминированной микроорганизмами, занесенными грязными руками в процессе приготовления; необеззараженной воды; готовой продукции (при нарушении правил хранения и реализации в условиях, способствующих размножению возбудителей и накоплению их токсинов). Протей и клостридии способны к активному размножению в белковых продуктах (холодце, заливных блюдах), *B. cereus* - в овощных супах, мясных и рыбных изделиях. В молоке, картофельном пюре, котлетах происходит быстрое накопление энтерококков. Галофильные и парагемолитические вибрионы, выживающие в морском осадке, инфицируют многих морских рыб и моллюсков. Стафилококк попадает в кондитерские изделия, молочные продукты, мясные, овощные и рыбные блюда от лиц, больных пиодермией, ангиной, хроническим тонзиллитом, заболеваниями дыхательных путей, пародонтозом и работающих на предприятиях общественного питания. Зоонозный источник стафилококка - животные, больные маститом.

Практика показала, что, несмотря на разнообразную этиологию ПТИ, фактор пищи имеет решающее значение в поддержании высокого уровня заболеваемости. ПТИ - это болезни «грязной пищи» (Васильев В.С., 2001).

Вспышки ПТИ имеют групповой, взрывной характер, когда в течение короткого времени заболевают большинство людей (до 90-100%), употреблявших инфицированный продукт. Часты семейные вспышки, групповые заболевания пассажиров морских судов, туристов, членов детских и взрослых организованных коллективов. Заболевания чаще всего регистрируют в теплое время года.

Естественная восприимчивость людей высокая. Более восприимчивы новорожденные, пациенты после хирургических вмешательств, длительно получающие антибиотики, больные, страдающие нарушениями желудочной секреции. Иммуитет после перенесенных заболеваний кратковременный и видоспецифичный.

ПРОФИЛАКТИКА

Основное профилактическое и противоэпидемическое мероприятие - санитарно-гигиенический мониторинг за эпидемиологически значимыми объектами: источниками водоснабжения, водопроводной и канализационной сетями, очистными сооружениями; предприятиями, связанными с приготовлением, хранением, транспортировкой и реализацией пищевых продуктов. Необходимо внедрение современных методов обработки и хранения продуктов; усиление санитарного контроля над соблюдением технологии приготовления (от переработки до реализации), сроков и условий хранения скоропортящихся продуктов, медицинского контроля за состоянием здоровья работников общественного питания. Особое внимание следует уделять санитарно-ветеринарному контролю на предприятиях мясомолочной промышленности.

В очаге ПТИ для выявления источника инфекции обязательно нужно проводить бактериологические и серологические исследования у лиц декретируемых профессий.

ПАТОГЕНЕЗ

Для возникновения болезни имеет значение: инфицирующая доза - не менее 10^5 - 10^6 микробных тел в 1 г субстрата; вирулентность и токсигенность штаммов микроорганизмов; достаточный период времени для накопления в пищевом продукте возбудителя и его токсинов.

Основное значение имеет интоксикация бактериальными экзо- и эндотоксинами возбудителей, содержащимися в продукте.

При разрушении бактерий в пищевых продуктах в ЖКТ происходит высвобождение эндотоксина, который, стимулируя продукцию цитокинов, активирует гипоталамический центр, способствует возникновению лихорадки, нарушению сосудистого тонуса, изменениям в системе микроциркуляции. Аналогичный эффект оказывают накопившиеся в продукте экзотоксины.

Комплексное воздействие микроорганизмов и их токсинов, продуктов распада возбудителя, медиаторов воспаления приводит к возникновению местных (гастрит, гастроэнтерит) и общих (лихорадка, миалгия и др.) симптомов болезни. Имеет значение возбуждение хеморецепторной зоны рвотного центра, расположенных в нижней части дна IV желудочка, импульсами с блуждающего и симпатического нервов. Рвота - защитная реакция, направленная на удаление из желудка токсичных веществ. При продолжительной рвоте возможно развитие гипохлоремического алкалоза.

Энтерит вызывают энтеротоксины, выделяемые следующими бактериями: *Proteus*, *B. cereus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Aeromonas*, *Edwardsiella*, *Vibrio*. Вследствие нарушения синтеза и равновесия биологически активных веществ в энтероцитах, повышения активности аденилатциклазы происходит усиление синтеза цАМФ. Энергия, высвобождаемая при этом, стимулирует секреторную функцию энтеро-цитов, в результате усиливается выход изотонической, бедной белком жидкости в просвет тонкой кишки. Возникает профузная диарея, ведущая в сочетании с рвотой к нарушениям водно-электролитного баланса, изотонической дегидратации. В тяжелых случаях возможно развитие дегидратационного (гиповолемического) шока. Колитический синдром появляется обычно при микст-инфекциях с участием патогенной флоры. В патогенезе стафилококковых пищевых отравлений имеет значение действие энтеротоксинов А, В, С1, С2, D и Е. Сходство патогенетических механизмов при ПТИ различной этиологии обуславливает общность клинических симптомов и определяет схему терапевтических мероприятий.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период - от 2 ч (при ПТИ стафилококковой этиологии - от 30 мин) до 1 сут. Острый период болезни - от 12 ч до 5 сут, после чего наступает период реконвалесценции. В клинической картине на первый план выступают общая интоксикация, обезвоживание и гастроинтестинальный синдром.

Классификация ПТИ (Зубик Т.М., 2001).

- По распространенности поражения:

гастритический вариант; гастроэнтеритический вариант; гастроэнтероколитический вариант.

- По тяжести течения: ^ легкое;

^ среднетяжелое; тяжелое.

- По осложнениям:

неосложненное; осложненное.

Первые симптомы ПТИ - озноб, повышение температуры тела, боль в животе, тошнота, рвота, жидкий стул. О развитии острого гастрита свидетельствуют обложенный белым налетом язык, рвота (иногда неукротимая) съеденной пищей, затем - слизью с примесью желчи, тяжесть и боль в эпигастральной области.

У 4-5% больных обнаруживают только признаки острого гастрита. Боль в животе может носить разлитой характер, быть схваткообразной, реже - постоянной. О развитии энтерита свидетельствует диарея, возникающая у 95% больных.

Испражнения обильные, водянистые, зловонные, светло-желтого или коричневого цвета; имеют вид болотной тины. Живот при пальпации мягкий, болезненный не только в эпигастральной области, но и в средней части. Частота актов дефекации отражает тяжесть течения болезни. Признаки колита: мучительная схваткообразная боль в нижних отделах живота (чаще слева), примесь слизи, редко - крови в испражнениях обнаруживают у 5-6% больных. В этом случае развивается гастроэнтероколитический вариант заболевания, при котором наблюдают последовательное вовлечение в патологический процесс желудка, тонкой и толстой кишки.

Лихорадка наблюдается у 60-70% больных, чаще субфебрильная; у части больных достигает 38-39 °С, редко - 40 °С. Продолжительность лихорадки - от нескольких часов до 2-4 дней. Иногда (при стафилококковой ПТИ) наблюдают гипотермию. Клинические признаки интоксикации - бледность кожного покрова, одышка, мышечная слабость, озноб, головная боль, боли в суставах и костях, тахикардия, артериальная гипотензия.

О развитии обезвоживания свидетельствуют жажда, сухость кожного покрова и слизистых оболочек, снижение тургора кожи, заостренность черт лица, западение глазных яблок, бледность, цианоз (акроцианоз), снижение диуреза, судороги мышц конечностей. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечают глухость сердечных тонов, тахикардию (реже - брадикардию), артериальную гипотензию, диффузные изменения дистрофического характера на ЭКГ (снижение зубца *T* и депрессию сегмента *ST*). Изменения почек обусловлены как токсическим их повреждением, так и гиповолемией. В тяжелых случаях возможно развитие ОПН с олигоанурией, азотемией, гиперкалиемией и метаболическим ацидозом. Изменения величины гематокрита и удельного веса плазмы позволяют оценить степень обезвоживания. Бактериальные пищевые отравления имеют особенности в зависимости от вида возбудителя.

Стафилококковое пищевое отравление вызывают энтеротоксигенные штаммы патогенных стафилококков. Они устойчивы к воздействию факторов окружающей среды, переносят высокие концентрации соли и сахара. Энтеротоксины стафилококка выдерживают прогревание до 100 °С в течение 1-2 ч. По внешнему виду, вкусу и запаху продукты, загрязненные стафилококком, неотличимы от доброкачественных. Энтеротоксин устойчив к действию пищеварительных ферментов, что делает возможным его всасывание в желудке. Он влияет на парасимпатическую нервную систему, способствует значительному снижению АД, активирует моторику желудка и кишечника. Начало заболевания острое, бурное. Инкубационный период - от 30 мин до 4-6 ч. Интоксикация резко выражена, температура тела обычно повышена до 38-39 °С, но может быть нормальной или пониженной. Характерна интенсивная боль в животе, локализуемая в эпигастральной области. Отмечают также слабость, головокружение, тошноту. У 50% больных наблюдают многократную рвоту (в течение 1-2 сут), диарею (на протяжении 1-3 сут). При тяжелом течении возникает острейший гастроэнтерит (острый гастроэнтероколит). Характерны тахикардия, глухость тонов сердца, артериальная гипотензия, олигурия. Возможна кратковременная потеря сознания. Длительность заболевания от нескольких часов до 2-3 сут. У подавляющего большинства больных заболевание заканчивается выздоровлением, но у ослабленных пациентов и лиц старческого возраста возможно развитие псевдомембранозного колита и стафилококкового сепсиса. Наиболее тяжелое осложнение - ИТШ.

Пищевое отравление токсином клостридий возникает после употребления продуктов, обсемененных клостридиями и содержащих их токсины. Клостридии обнаруживают в почве, испражнениях людей и животных. Отравления обусловлены употреблением

загрязненных мясных продуктов домашнего приготовления, мясных и рыбных консервов. В консервах, инфицированных клостридиями (*Cl. perfringens*), происходит накопление газа - «бомбаж», они приобретают запах и привкус прогорклого масла. Заболеванию свойственны тяжелое течение, высокая летальность. Токсины повреждают слизистую оболочку кишечника, нарушают всасывание. При попадании в кровь происходит связывание токсинов с митохондриями клеток печени, почек, селезенки, легких, повреждается сосудистая стенка и развиваются геморрагии.

Клостридиоз протекает в виде острого гастроэнтероколита с признаками интоксикации и обезвоживания. Инкубационный период 2-24 ч. Заболевание начинается с интенсивных, колющих болей в животе. При легком и среднетяжелом течении отмечают повышение температуры тела, многократную рвоту, жидкий стул (до 10-15 раз) с примесью слизи и крови, болезненность живота при пальпации. Продолжительность заболевания 2-5 сут.

Возможны следующие варианты тяжелого течения.

- Острейший гастроэнтероколит: выраженные признаки интоксикации, жел-тушность кожного покрова, рвота, диарея (более 20 р/сут), примесь слизи и крови в испражнениях, резкая болезненность живота при пальпации, увеличение печени и селезенки, уменьшение количества эритроцитов и содержания гемоглобина, увеличение концентрации свободного билирубина. При про-грессировании заболевания - тахикардия, артериальная гипотензия, анаэробный сепсис, ИТШ.
- Холероподобное течение - острейший гастроэнтероколит в сочетании с обезвоживанием I-III степени.
- Развитие некротических процессов в тонкой кишке, перитонита на фоне острого гастроэнтероколита с характерным стулом типа мясных помоев.

Цереоз у большинства больных протекает легко. В клинической картине преобладают симптомы гастроэнтерита. Тяжелое течение возможно у лиц преклонного возраста и при иммунодефицитных состояниях. Известны отдельные случаи ИТШ с летальным исходом.

Клебсиеллезу свойственно острое начало с повышением температуры тела (в течение 3 сут) и признаками интоксикации. В клинической картине доминирует острый гастроэнтероколит, реже - колит. Продолжительность диареи - до 3 сут. Преобладает среднетяжелое течение болезни. Наиболее тяжело она протекает у лиц с сопутствующими заболеваниями (сепсисом, менингитом, пневмонией, пиелонефритом).

Протеоз в большинстве случаев протекает легко. Инкубационный период - от 3 ч до 2 сут. Основные симптомы - слабость, интенсивная, нестерпимая боль в животе, резкая болезненность и громкое урчание, зловонные испражнения. Возможны холероподобный и шигеллезоподобный варианты течения болезни, ведущие к развитию ИТШ.

Стрептококковой ПТИ свойственно легкое течение. Основные симптомы - диарея, боли в животе.

Малоизученная группа ПТИ - аэромоназ, псевдомоназ, цитробактериоз. Основным симптом - гастроэнтерит различной степени тяжести.

Осложнения.

- Дегидратационный шок, ИТШ.

- Регионарные расстройства кровообращения: коронарного (инфаркт миокарда); мезентериального (тромбоз мезентериальных сосудов); мозгового (острые и преходящие нарушения мозгового кровообращения), мезентери-альный тромбоз.
- Пневмония.
- ОПН.

Летальность низкая. Основные причины летальных исходов - инфаркт миокарда и острая коронарная недостаточность, тромбоз мезентериальных артерий, ишемический инфаркт мозга, пневмония, дегидратационный шок, ИТШ.

ДИАГНОСТИКА

Основана на клинической картине болезни, групповом характере заболевания, связи с употреблением определенного продукта при нарушении правил его приготовления, хранения или реализации (табл. 20.8).

Таблица 20.8. Стандарт обследования пациентов с подозрением на пищевую токсикоинфекцию

Исследование	Изменения показателей
Гемограмма	Умеренный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом влево. При обезвоживании - увеличение содержания гемоглобина и количества эритроцитов
Анализ мочи	Протеинурия
Гематокрит	Повышение
Электролитный состав крови	Гипокалиемиия и гипонатриемия
Кислотно-основное состояние (при обезвоживании)	Метаболический ацидоз, в тяжелых случаях - декомпенсированный
Бактериологическое исследование крови (при подозрении на сепсис), рвотных масс, кала и промывных вод желудка, фильтрата подозрительного пищевого продукта	Выделение культуры условно-патогенных возбудителей. Исследования проводят в первые часы болезни и до начала лечения. Изучение фаговой и антигенной однотипности культуры условно-патогенной флоры, полученной от больных и при исследовании подозрительных продуктов. Идентификация токсинов при стафилококкозе и клостридиозе
Серологическое исследование в парных сыворотках	РА и РПГА с 7-8-го дня болезни. Диагностический титр 1:200 и выше; рост титра антител при исследовании в динамике. Постановка РА с аутоштаммом микроорганизма, выделенного от больного ПТИ, вызванной условно-патогенной флорой

Решение о госпитализации больного принимают на основании эпидемиологических и клинических данных. Во всех случаях следует провести бактериологическое исследование, чтобы исключить шигеллез, сальмонеллез, иерсиниоз, эшерихиоз и другие ОКИ, вызванные патогенными возбудителями. Острая необходимость в бактериологическом и серологическом исследованиях возникает при подозрении на холеру, при групповых случаях заболевания и возникновении внутрибольничных вспышек.

Для подтверждения диагноза ПТИ необходимо выделить один и тот же микроорганизм из испражнений больного и продуктов, являющихся предполагаемым источником инфекции. При этом учитывают массивность роста, фаговую и антигенную однотипность, антитела к выделенному штамму микроорганизмов, обнаруженные у реконвалесцентов. Диагностическую ценность имеет постановка РА с аутоштаммом в парных сыворотках и 4-кратным нарастанием титра (при протеозе, цереозе, энте-рококкозе), однако эти исследования имеют ретроспективное значение.

При подозрении на стафилококкоз и клостридиоз проводят идентификацию токсинов в рвотных массах, испражнениях и подозрительных продуктах. Энтеротоксические свойства выделенной культуры стафилококка определяют при помощи биопробы.

Бактериологическое подтверждение требует 2-3 сут. Серологическую диагностику проводят в парных сыворотках для определения этиологии ПТИ ретроспективно (с 7-8-го дня). Общий анализ крови, мочи, инструментальная диагностика (ректо- и колоноскопия) малоинформативны.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими острыми диарейными инфекциями, отравлениями химическими веществами, ядами и грибами, острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, терапевтическими заболеваниями.

При дифференциальной диагностике ПТИ с острым аппендицитом трудности возникают с первых часов болезни, когда симптом Кохера (боль в эпигастральной области) наблюдают в течение 8-12 ч. Затем происходит смещение боли в правую подвздошную область; при атипичном расположении отростка локализация боли может быть неопределенной. Возможны диспепсические явления: рвота, диарея различной степени выраженности. При остром аппендиците боль предшествует повышению температуры тела, носит постоянный характер; больные отмечают усиление боли при покашливании, ходьбе, перемене положения тела. Диарейный синдром при остром аппендиците выражен менее ярко: испражнения кашицеобразные, калового характера. При пальпации живота возможна локальная болезненность, соответствующая расположению червеобразного отростка. В общем анализе крови - нейтрофильный лейкоцитоз. Для острого аппендицита характерен непродолжительный период «затишья», после которого через 2-3 дня возникает деструкция отростка и развивается перитонит.

Мезентеральный тромбоз - осложнение ишемической болезни кишечника. Его возникновению предшествует ишемический колит: периодически коликообразная боль в животе, иногда рвота, чередование запора и поноса, метеоризм. При тромбозе крупных ветвей брыжеечных артерий возникает гангрена кишечника: лихорадка, интоксикация, интенсивная боль, повторная рвота, жидкий стул с примесью крови, вздутие живота, ослабление и исчезновение перистальтических шумов. Боль в животе разлитая, постоянного характера. При осмотре обнаруживают симптомы раздражения брюшины; при колоноскопии - эрозивно-язвенные дефекты слизистой оболочки неправильной, иногда кольцевой формы. Окончательный диагноз устанавливают при селективной ангиографии.

Для странгуляционной непроходимости характерна триада симптомов: схваткообразная боль в животе, рвота и прекращение отхождения кала и газов. Диарея отсутствует. Типичны вздутие живота, усиление перистальтических шумов. Лихорадка и интоксикация возникают позже (при развитии гангрены кишки и перитонита).

Острый холецистит или холецистопанкреатит начинается с приступа интенсивной коликообразной боли, рвоты. В отличие от ПТИ, боль смещена в правое подреберье, иррадирует в спину. Диарея обычно отсутствует. Вслед за приступом возникают озноб, лихорадка, потемнение мочи и обесцвечивание кала, иктеричность склер, желтуха, вздутие живота. При пальпации - болезненность в правом подреберье, положительный симптом Ортенера и френikus-симптом. Больной предъявляет жалобы на боль при дыхании, болезненность слева от пупка (панкреатит). При исследовании крови - нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ; увеличение активности амилазы и липазы.

Дифференциальная диагностика ПТИ с ИМ у пожилых больных, страдающих ИБС, представляет большие трудности, так как возможно осложнение ПТИ инфарктом миокарда. При ПТИ боль не иррадирует за пределы брюшной полости, носит приступообразный, коликообразный характер, в то время как при ИМ боль тупая, давящая, постоянная, с характерной иррадиацией. При ПТИ температура тела повышается с первого дня (в сочетании с другими признаками интоксикационного синдрома), а при ИМ - на 2-3-й день болезни. У лиц с отягощенным кардиологическим анамнезом при ПТИ в остром периоде болезни возможно возникновение ишемии, нарушений ритма в виде экстрасистол, мерцательной аритмии (не характерны политопная экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, смещение интервала S-

Т на ЭКГ). В сомнительных случаях исследуют активность кардиоспецифических ферментов (тропонин, ККФК), проводят ЭКГ в динамике, эхокардиографию. При шоке у больных ПТИ всегда обнаруживают дегидратацию, поэтому свойственные кардиогенному шоку признаки застоя в малом круге кровообращения (отек легких) отсутствуют до начала инфузионной терапии.

Гиперкоагуляция, нарушение гемодинамики и микроциркуляторные расстройства вследствие повреждения токсинами эндотелия сосудов при ПТИ способствуют развитию ИМ у больных хронической ИБС, если он развивается в периоде стихания ПТИ. При этом возникают рецидив боли в эпигастральной области с характерной иррадиацией, гемодинамические нарушения (артериальная гипотензия, тахикардия, аритмия). В этой ситуации необходимо провести весь комплекс исследований для диагностики ИМ. Базальные атипичные пневмонии, пневмонии у детей первого года жизни, а также у лиц, страдающих нарушениями секреторной функции желудка и кишечника, алкоголизмом, циррозом печени, могут протекать под маской ПТИ. Основным симптом - водянистый стул; реже - рвота, боль в животе. Характерны резкое повышение температуры тела, озноб, кашель, боли в грудной клетке при дыхании, одышка, цианоз. Рентгенологическое исследование (в положении стоя или сидя, так как в положении лежа базальные пневмонии трудно обнаружить) помогает подтвердить диагноз пневмонии. Гипертонический криз сопровождается повторной рвотой, повышением температуры тела, высоким АД, головной болью, головокружением, болью в области сердца. Диагностические ошибки обычно связаны с фиксацией внимания врача на доминирующем симптоме, которым является рвота.

В дифференциальной диагностике ПТИ и алкогольных энтеропатий нужно учитывать связь заболевания с употреблением алкоголя, наличие периода воздержания от алкоголя, большую продолжительность заболевания, неэффективность регидратационной терапии. Сходную с ПТИ клиническую картину можно наблюдать у лиц, страдающих наркотической зависимостью (при абстиненции или передозировке наркотического вещества), но при последней имеет значение анамнез, характерны меньшая выраженность диарейного синдрома и преобладание нервно-вегетативных расстройств над диспепсическими. ПТИ и декомпенсированный сахарный диабет обладают рядом общих признаков (тошнота, рвота, диарея, озноб, лихорадка). Как правило, подобную ситуацию наблюдают у лиц молодого возраста с недиагностированным сахарным диабетом 1-го типа. При обоих состояниях возникают расстройства водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния, нарушения гемодинамики при тяжелом течении. Вследствие отказа от приема сахароснижающих препаратов и пищи, наблюдающегося при ПТИ, быстро ухудшается состояние и развивается кетоацидоз у больных диабетом. Диарейный синдром у больных диабетом менее выражен или отсутствует. Решающую роль играет определение уровня глюкозы в сыворотке крови и ацетона в моче. Имеет значение анамнез: жалобы больного на сухость во рту, возникшую за несколько недель или месяцев до заболевания; похудание, слабость, кожный зуд, усиление жажды и диуреза. При идиопатическом (ацетонемическом) кетозе основным симптом - частая до (10-20 р/сут) рвота. Заболеванием чаще страдают молодые женщины 16-24 лет, перенесшие психические травмы, эмоциональное перенапряжение. Характерны запах ацетона изо рта, ацетонурия. Диарея отсутствует. Положительный эффект от внутривенного введения 5-10% раствора декстрозы (Глюкозы*) подтверждает диагноз идиопатического (ацетонемическо-го) кетоза.

Основные симптомы, позволяющие отличить нарушенную трубную беременность от ПТИ, - бледность кожного покрова, цианоз губ, холодный пот, головокружение, возбуждение, расширение зрачков, тахикардия, гипотония, рвота, понос, острая боль в нижней части живота с иррадиацией в прямую кишку, коричневатые выделения из

влагалища, симптом Щеткина; в анамнезе - задержка менструаций. В общем анализе крови - снижение содержания гемоглобина.

В отличие от ПТИ, при холере отсутствуют лихорадка и боли в животе; диарея предшествует рвоте; испражнения не имеют специфического запаха и быстро теряют каловый характер.

У больных острым шигеллезом доминирует синдром интоксикации, обезвоживание наблюдают редко. Типична схваткообразная боль в нижних отделах живота, «ректальный плевок», тенезмы, спазм и болезненность сигмовидной кишки. Характерно быстрое прекращение рвоты.

При сальмонеллезе более выражены признаки интоксикации и обезвоживания. Стул жидкий, обильный, часто зеленоватого цвета. Продолжительность лихорадки и диарейного синдрома - свыше 3 сут.

Ротавирусному гастроэнтериту свойственны острое начало, боль в эпигастраль-ной области, рвота, понос, громкое урчание в животе, повышение температуры тела. Возможно сочетание с катаральным синдромом.

Эшерихиоз протекает в различных клинических вариантах и может напоминать холеру, сальмонеллез, шигеллез. Наиболее тяжелое течение, нередко осложняющееся гемолитико-уремическим синдромом, свойственно энтерогеморрагической форме, вызванной кишечной палочкой 0-157.

Окончательный диагноз в случаях дифференциальной диагностики с другими ОКИ возможен лишь после проведения бактериологического исследования.

При отравлениях химическими соединениями (дихлорэтан, фосфорорганические соединения) также возникают жидкий стул и рвота, однако этим симптомам предшествуют головокружение, головная боль, атаксия, психомоторное возбуждение. Клинические признаки возникают через несколько минут после приема отравляющего вещества. Характерны потливость, гиперсаливация, бронхорея, брадипноэ, патологические типы дыхания. Возможно развитие комы. При отравлении дихлорэтаном вероятно развитие токсического гепатита (вплоть до острой дистрофии печени) и ОПН.

При отравлениях суррогатами алкоголя, метиловым спиртом, ядовитыми грибами характерны более короткий, чем при ПТИ, инкубационный период и преобладание гастритического синдрома в начале болезни. Во всех этих случаях необходима консультация токсиколога.

Показания к консультации других специалистов

Для дифференциальной диагностики и выявления возможных осложнений ПТИ необходимы консультации:

- хирурга (подозрение на острую хирургическую патологию органов живота);
- терапевта (ИМ, пневмония);
- гинеколога (нарушенная трубная беременность); - невропатолога (острое нарушение мозгового кровообращения);
- токсиколога (острые отравления химическими веществами); - эндокринолога (сахарный диабет, кетоацидоз); - реаниматолога (шок, ОПН).

Пример формулировки диагноза

A05.9 Бактериальное пищевое отравление неуточненное. Гастроэнтеритическая форма, течение средней тяжести.

ЛЕЧЕНИЕ

Больным с тяжелым и среднетяжелым течением, социально неустроенным лицам при течении ПТИ любой степени тяжести (табл. 20.9) показана госпитализация в инфекционный стационар.

Рекомендована щадящая диета (стол № 2, 4, 13) с исключением из рациона молока, консервированных продуктов, копченостей, острых и пряных блюд, сырых овощей и фруктов.

Таблица 20.9. Стандарт лечения больных с пищевой токсикоинфекцией

Клинические формы болезни	Этиотропное лечение	Патогенетическое лечение
ПТИ легкого течения (интоксикация не выражена, обезвоживание I-II степени, диарея до пяти раз, 2-3-кратная рвота)	Не показано	Промывание желудка 0,5% раствором натрия гидрокарбоната (Натрия бикарбонат*); оральная регидратация (объемная скорость 1-1,5 л/ч); сорбенты (активированный уголь); вяжущие и обволакивающие средства (Вика-лин*, висмута субгаллат); кишечные антисептики (Интетрикс*, Энтерол*); спазмолитики [дротаверин, папаверин (Папаверина гидрохлорид*) - по 0,04 г]; ферменты (панкреатин и др.); пробиотики (сорбированные бифидосо-держащие и др.)
ПТИ средней тяжести (лихорадка, обезвоживание II степени, диарея до 10 раз, рвота - 5 раз и более)	Антибиотики не показаны. Их назначают при продолжительной диарее и интоксикации лицам пожилого возраста, детям	Регидратация комбинированным методом (внутривенно с переходом на прием внутрь): объем 55-75 мл/кг массы тела, объемная скорость 60-80 мл/мин. Сорбенты (активированный уголь); вяжущие и обволакивающие (Викалин* висмута субгаллат); кишечные антисептики (Интетрикс*, Энтерол*); спазмолитики [дротаверин, папаверин (Папаверина гидрохлорид*) - по 0,04 г]; ферменты (панкреатин и др.); пробиотики (сорбированные бифидосо-держащие и др.)
ПТИ тяжелого течения (лихорадка, обезвоживание III-IV степени, рвота и диарея без счета)	Антибиотики показаны при длительности лихорадки более 3 сут больным, пожилого возраста, детям, лицам, страдающим иммунодефицитом при длительных проявлениях интоксикации и угрозе сопутствующих бактериальных осложнений. Фторхино-лоны (норфлоксацин, офлокса-цин, пефлоксацин - по 0,4 г в/в через 12 ч). Цефтриаксон по 3 г в/в через 24 ч в течение 3-4 дней до нормализации температуры. При клостридиозе - метронида-зол (по 0,5 г 3-4 р/сут в течение 7 дней)	Внутривенная регидратация (объем 60-120 мл/кг массы тела, объемная скорость 70-110 мл/мин). Дезинтоксикация - декстран [ср. мол. масса 35 000-45 000] (Реополиглю-кин*) по 400 мл в/в после прекращения диареи и ликвидации обезвоживания. Сорбенты (активированный уголь); вяжущие и обволакивающие (Викалин*, висмута субгаллат); кишечные антисептики (Интетрикс*, Энтерол*); спазмолитики [дротаверин, папаверин (Папаверина гидрохлорид*) - по 0,04 г]; ферменты (панкреатин и др.); пробиотики (сорбированные бифидосо-держащие и др.)

Примечание. Патогенетическая терапия зависит от степени дегидратации и массы тела больного, проводится в два этапа: I - ликвидация обезвоживания; II - коррекция продолжающихся потерь.

Лечение начинают с промывания желудка теплым 2% раствором натрия гидрокарбоната (Натрия бикарбонат*) или водой. Процедуру проводят до отхождения чистых промывных вод. Промывание желудка противопоказано при высоком АД, лицам, страдающим ИБС, язвенной болезнью желудка, при наличии симптомов шока, подозрении на ИМ.

Основа лечения больных ПТИ - регидратационная терапия, способствующая дезинтоксикации, нормализации водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния, восстановлению нарушенной микроциркуляции и гемодинамики, ликвидации гипоксии.

Регидратационную терапию для ликвидации существующих и коррекции продолжающихся потерь жидкости проводят в два этапа.

Для оральной регидратации (при I-II степени обезвоживания и отсутствии рвоты) применяют:

- глюкосолан^Р (оралит*);
- декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Цитраглюко-солан**);

- декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Регидрон*) и его аналоги.

Наличие декстрозы (Глюкоза*) в растворах необходимо для активации всасывания электролитов и воды в кишечнике.

Перспективно использование растворов II поколения, изготовленных с добавлением флавонов, аминокислот, дипептидов, мальтодекстрина, рисовой основы.

Объем вводимой внутрь жидкости зависит от степени обезвоживания и массы тела пациента. Объемная скорость введения оральных регидратационных растворов составляет 1-1,5 л/ч; температура растворов - 37 °С.

Первый этап оральной регидратационной терапии продолжают 1,5-3 ч (достаточно для получения клинического эффекта у 80% пациентов). Например, больному ПТИ с обезвоживанием II степени и массой тела 70 кг следует выпить 3-5 л регидратационного раствора за 3 ч (первый этап регидратации), так как при II степени обезвоживания потеря жидкости составляет 5% массы тела больного.

На втором этапе количество вводимой жидкости определяют по величине продолжающихся потерь.

При обезвоживании III-IV степени и наличии противопоказаний к оральной регидратации проводят внутривенную регидратационную терапию изотоническими полиионными растворами: [калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид (Трисоль*), квартасоль*, калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Хлосоль*), калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Ацесоль*), при гипер-калиемии - натрия ацетат + натрия хлорид (Дисоль*)].

Внутривенную регидратационную терапию также осуществляют в два этапа. Объем вводимой жидкости зависит от степени обезвоживания и массы тела пациента.

Объемная скорость введения при тяжелом течении ПТИ составляет 90-110 мл/мин, при среднетяжелом - 60-80 мл/мин. Температура вводимых растворов 37 °С.

При скорости введения менее 50 мл/мин и объеме введения менее 60 мл/кг длительно сохраняются симптомы обезвоживания и интоксикации, развиваются вторичные осложнения (ОПН, ДВС крови, пневмония).

Пример расчета. У пациента с ПТИ - III степень обезвоживания, масса тела - 80 кг. Процент потерь составляет в среднем 8% массы тела. Следует ввести внутривенно 6400 мл раствора. Этот объем жидкости вводят на первом этапе регидратационной терапии.

С целью дезинтоксикации (только после ликвидации обезвоживания) можно использовать коллоидный раствор - декстран [ср. мол. масса 35 000-45 000] (Реополиглюкин*).

Медикаментозная терапия

- Вяжущие средства: *Dermatoli* - 0,3 г, *calcium carbonici* - 1,0 г по одному порошку три раза в день; висмута субсалицилат* - по две таблетки 4 раза в день.

- Препарат смешанного действия: сорбент и протектор кишечной стенки смек-тит диоктаэдрический - по 9-12 г/сут (растворить в воде).

- Энтеросорбенты: лигнин гидролизный (Полифепан*) по одной столовой ложке 3 р/сут, активированный уголь в дозе 15-20 г 3 р/сут, повидон (Энтеродез*) по 5 г 3 р/сут, кремния диоксид коллоидный (Полисорб МП*) по 3 г 3 р/сут.

- Ингибиторы синтеза простагландинов: индометацин (купирует секреторную диарею) - по 50 мг 3 раза в день с интервалом 3 ч.

- Средства, способствующие увеличению скорости всасывания воды и электролитов в тонкой кишке: октреотид - по 0,05-0,1 мг подкожно 1-2 раза в день.
- Препараты кальция (активируют фосфодиэстеразу и тормозят образование цАМФ): кальция глюконат по 5 г внутрь 2 раза в день через 12 ч.
- Пробиотики: лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (Аципол*), Линекс*, лактобактерии ацидофильные (Ацилакт*), бифидобактерии бифидум (Бифидумбактерин форте*), бифидобактерии бифидум + лактобактерии плантарум (Флорин форте*), бифидобактерии бифидум (Пробифор*).
- Ферменты: ораза*, панкреатин, сычужные ферменты (Абомин*).
- При выраженном диарейном синдроме - кишечные антисептики в течение 5-7 дней: интестопан* (1-2 таблетки 4-6 раз в день), Интетрикс* (по 1-2 капсулы 3 раза в день).

Лечение больных с гиповолемическим, ИТШ проводят в ОРИТ.

Прогноз

Прогноз в большинстве случаев благоприятный при своевременном оказании медицинской помощи. Причины редких летальных исходов - шок и ОПН.

Осложнения

Мезентериальный тромбоз, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, дегидратационный и ИТШ, ОПН.

Примерные сроки нетрудоспособности

Пребывание в стационаре - 5-12 дней. При необходимости продления сроков - обоснование. При отсутствии клинических проявлений и отрицательном бактериологическом анализе - выписка на работу и учебу. При наличии остаточных явлений - наблюдение в поликлинике.

Диспансеризация

Не предусмотрена.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Прием эубиотиков и соблюдение диеты с исключением из рациона алкоголя, острой, жирной, жареной, копченой пищи, сырых овощей и фруктов (кроме бананов) в течение 2-5 нед. Лечение хронических болезней ЖКТ проводят в поликлинике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов А.И. Острые кишечные инфекции. - М.: Медицина, 1982. - 178 с.
2. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник для студентов лечебных факультетов медицинских вузов. - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 814 с.
3. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые инфекционные диареи // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, проктологии. - 2000. - № 6. - С. 22-27.
4. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции. Диагностика и лечение. - М.: Медицина, 2001. - 304 с.
5. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 1.

6. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Московские городские стандарты медицинской помощи для взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 686, 30.12.1998 г.

7. Musher D.M., Musher B.L. Contagious acute gastrointestinal infections // N Engl J Med. - 2004. Vol. 351. - 2417 p.

8. Thielman N.M., Guerrant R.L. Clinical practice. Acute infectious diarrhea //N Engl J Med/ - 2004. Vol. 350. - 38 p.

20.5. ХОЛЕРА

Холера (*cholera*) - острая антропонозная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, для которой типична обильная диарея с быстрым развитием обезвоживания. В связи с возможностью массового распространения относится к карантинным, опасным инфекциям.

КОДЫ ПО МКБ-10

A00 Холера.

A00.0 Холера, вызванная холерным вибрионом 01, биовар *cholerae*. A00.1 Холера, вызванная холерным вибрионом 01, биовар *eltor*. A00.9 Холера неуточненная.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель холеры *Vibrio cholerae* относится к роду *Vibrio* семейства *Vibrio-naceae*.

Холерный вибрион представлен двумя биоварами, сходными по морфологическим и тинкториальным свойствам (биовар собственно холеры и биовар Эль-Тор).

Возбудители холеры представляют собой короткие изогнутые грамотрицательные палочки (1,5-3 мкм длиной и 0,2-0,6 мкм диаметром), высокоподвижные благодаря наличию полярно расположенного жгутика. Спор и капсул не образуют, располагаются параллельно, в мазке напоминают стаю рыб, культивируются на щелочных питательных средах. Холерные вибрионы Эль-Тор, в отличие от классических биологических вариантов, способны гемолизировать эритроциты барана.

Вибрионы содержат термостабильные О-антигены (соматические) и термолабильные Н-антигены (жгутиковые). Последние являются групповыми, а по О-антигенам холерные вибрионы разделены на три серологических типа: Огава (содержит антигенную фракцию В), Инаба (содержит фракцию С) и промежуточный тип Гикошима (содержит обе фракции - В и С). По отношению к холерным фагам делятся на пять основных фаготипов.

Факторы патогенности.

- Подвижность.

- Хемотаксис, с помощью которого вибрион преодолевает слизистый слой и вступает во взаимодействие с эпителиальными клетками тонкой кишки.

- Факторы адгезии и колонизации, с помощью которых вибрион прилипает к микроворсинкам и колонизирует слизистую оболочку тонкой кишки.

- Ферменты (муциназа, протеаза, нейраминидаза, лецитиназа), которые способствуют адгезии и колонизации, так как разрушают вещества, входящие в состав слизи.

- Экзотоксин холероген - главный фактор, который определяет патогенез заболевания, а именно распознает рецептор энтероцита и связывается с ним, формирует внутримембранный гидрофобный канал для прохождения субъединицы А,

которая взаимодействует с никотинамидадениндинуклеотидом, вызывает гидролиз аденозинтрифосфата с последующим образованием цАМФ.

- Факторы, повышающие проницаемость капилляров.

- Эндотоксин - термостабильный ЛПС, который в развитии клинических проявлений болезни существенной роли не играет. Антитела, образующиеся против эндотоксина и обладающие выраженным вибриоцидным действием, - важный компонент постинфекционного и поствакцинального иммунитета. Холерные вибрионы хорошо выживают при низкой температуре; во льду сохраняются до 1 мес, в морской воде - до 47 сут, в речной воде - от 3-5 дней до нескольких недель, в почве - от 8 дней до 3 мес, в испражнениях - до 3 сут, на сырых овощах - 2-4 дня, на фруктах - 1-2 дня. Холерные вибрионы при 80 °С погибают через 5 мин, при 100 °С - моментально; высокочувствительны к кислотам, высушиванию и действию прямых солнечных лучей, под действием хлорамина и других дезинфектантов погибают через 5-15 мин, долго сохраняются и даже размножаются в открытых водоемах и сточных водах, богатых органическими веществами.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя инфекции - человек (больной и вибрионосоитель). Особенно опасны сохраняющие социальную активность больные со стертой и легкой формами болезни.

Механизм передачи инфекции - фекально-оральный. Пути передачи - водный, алиментарный, контактно-бытовой. Водный путь имеет решающее значение для быстрого эпидемического и пандемического распространения холеры. При этом не только питье воды, но также использование ее для хозяйственных нужд (мытьё овощей, фруктов и т.п.), купание в зараженном водоеме, а также употребление рыбы, раков, креветок, устриц, выловленных там и не прошедших термической обработки, могут приводить к заражению холерой.

Восприимчивость к холере всеобщая. Наиболее подвержены заболеванию люди со сниженной кислотностью желудочного сока (хронический гастрит, пернициозная анемия, глистные инвазии, алкоголизм).

После перенесенной болезни вырабатывается кратковременный антимикробный и антитоксический иммунитет продолжительностью 1-3 года.

Эпидемический процесс характеризуется острыми взрывными вспышками, групповыми заболеваниями и отдельными завозными случаями. Благодаря широким транспортным связям систематически происходит занос холеры на территорию свободных от нее стран. Описано шесть пандемий холеры. В настоящее время продолжается седьмая пандемия, вызванная вибрионом Эль-Тор. *V. Parahaemolyticus*.

Классическая холера распространена в Индии, Бангладеше, Пакистане, холера Эль-Тор - в Индонезии, Таиланде и других странах Юго-Восточной Азии, *V. parahaemolyticus* - в Европе, Азии, Америке, Африке, Австралии и Новой Зеландии, *V. vulnificus* широко распространена в прибрежных морских водах. *V. cholerae* 01/O139 широко распространены в природе, являются естественными обитателями пресных и умеренно соленых водоемов, их обнаруживают в различных климатических регионах, но наиболее часто в Южном, Юго-Восточном и Юго-Западном регионах с жарким, тропическим и умеренным климатом, *Vibrio cholerae* 01 Ogawa.

На территории России регистрируются завозные случаи. За последние 20 лет отмечено более 100 случаев завоза в семь регионов страны. Главная причина этого - туризм (85%). Отмечены случаи холеры среди иностранных граждан. Наиболее тяжелой была эпидемия холеры в Дагестане в 1994 г., где было зарегистрировано

2359 случаев. Инфекцию занесли паломники, совершавшие хадж в Саудовскую Аравию.

Общее количество случаев заболевания холерой и летальность в мире за период с 2008 по 2015 гг. представлено на рис. 20.1 и 20.2.

Как и для всех кишечных инфекций, для холеры в странах с умеренным климатом свойственна летне-осенняя сезонность.

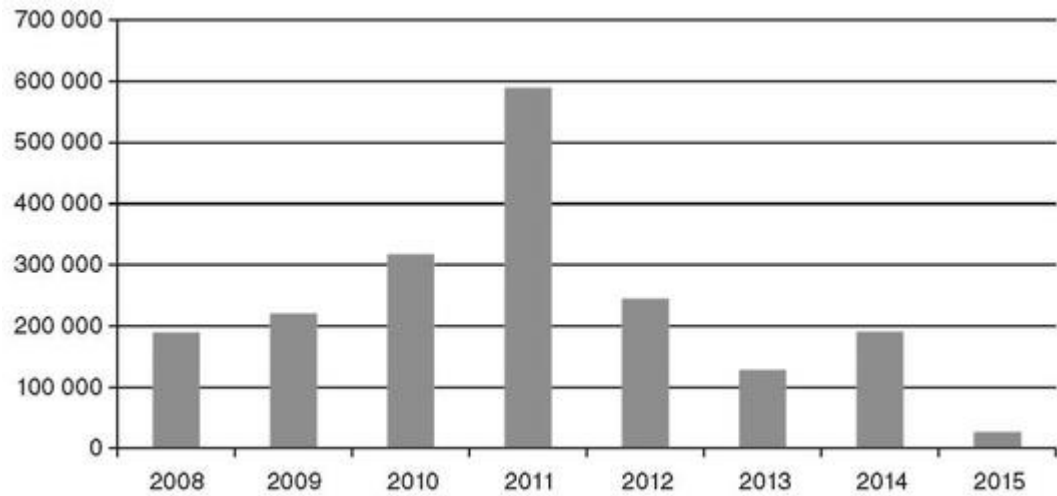


Рис. 20.1. Общее количество случаев заболевания холерой в мире с 2008 по 2015 гг.

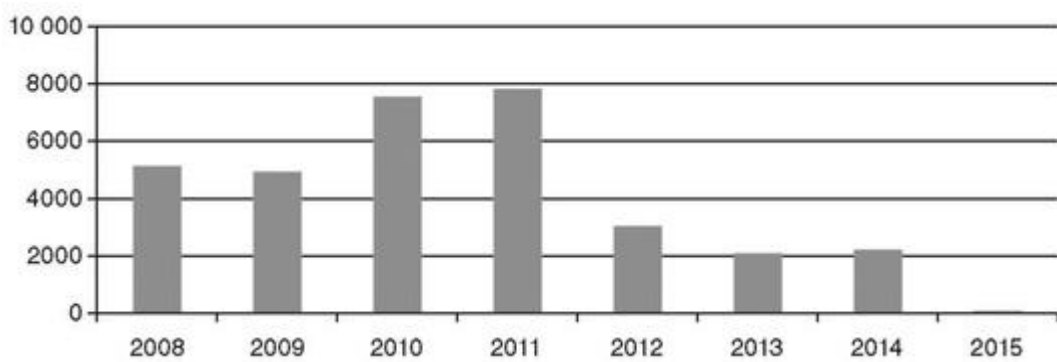


Рис. 20.2. Общее количество случаев заболеваний холерой в мире с летальным исходом за 20082015 гг.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Неспецифическая профилактика

Направлена на обеспечение населения доброкачественной питьевой водой, обеззараживание сточных вод, санитарную очистку и благоустройство населенных мест, информирование населения. Сотрудники системы эпидемиологического надзора проводят работу по предупреждению заноса возбудителя и распространения его на территории страны в соответствии с правилами санитарной охраны территории, а также плановое исследование воды открытых водоемов на наличие холерного вибриона в зонах санитарной охраны водозаборов, местах массового купания, акваториях портов и т.д.

Проводятся анализ данных о заболеваемости холерой, осмотр и бактериологическое обследование (по показаниям) граждан, прибывших из-за рубежа.

Согласно международным эпидемиологическим правилам, за лицами, прибывающими из неблагополучных по холере стран, устанавливается пятидневное наблюдение с однократным бактериологическим обследованием.

В очаге проводятся комплексные противоэпидемические мероприятия, включающие госпитализацию заболевших и вибрионосителей, изоляцию контактировавших и медицинское наблюдение за ними в течение 5 дней с 3-кратным бактериологическим обследованием. Проводят текущую и заключительную дезинфекцию.

Экстренная профилактика включает применение антибактериальных препаратов (табл. 20.10).

Таблица 20.10. Схемы применения антибактериальных препаратов при экстренной профилактике холеры

Препарат	Разовая доза внутри, г	Кратность применения в сутки	Суточная доза, г	Курсовая доза, г	Продолжительность курса, сут
Доксициклин	0,2 в 1-й день, затем по 0,1	1	0,2 в 1-й день, затем по 0,1	0,5	4
Тетрациклин	0,3	4	1,2	4,8	4
Ципрофлоксацин	0,5	2	1,0	3,0-4,0	3-4
Офлоксацин	0,2	2	0,4	1,6	4
Пефлоксацин	0,4	2	0,8	3,2	4
Норфлоксацин	0,4	2	0,8	3,2	4
Хлорамфеникол (Левомецетин*)	0,5	4	2,0	8,0	4
Сульфаметоксазол/бисептол	0,8/0,16	2	1,6/0,32	6,4/1,28	4
Фуразолидон + канамицин	0,1 + 0,5	4	0,4 + 2,0	1,6 + 8,0	4

Примечание. При выделении холерных вибрионов, чувствительных к сульфаметоксазолу + триметоприму и фуразолидону, беременным назначают фуразолидон, детям - ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (Бисептол*).

Специфическая профилактика

Для специфической профилактики применяют холерную вакцину и холероген-анатоксин. Вакцинацию проводят по эпидемическим показаниям. Вакцину, содержащую 8-10 вибрионов в 1 мл, вводят под кожу, первый раз - 1 мл, второй раз (через 7-10 дней) - 1,5 мл. Детям 2-5 лет вводят 0,3 и 0,5 мл, 5-10 лет - 0,5 и 0,7 мл, 10-15 лет - 0,7-1 мл соответственно. Холероген-анатоксин вводят однократно ежегодно строго под кожу ниже угла лопатки. Ревакцинацию проводят по эпидемическим показаниям не ранее чем через 3 мес после первичной иммунизации. Взрослым вводят при вакцинации и ревакцинации 0,5 мл препарата, детям от 7 до 10 лет - 0,1 и 0,2 мл соответственно, 11-14 лет - 0,2 и 0,4 мл, 15-17 лет - 0,3 и 0,5 мл. Международное свидетельство о вакцинации против холеры действительно в течение 6 мес после вакцинации или ревакцинации.

ПАТОГЕНЕЗ

Входными воротами возбудителя является пищеварительный тракт. Заболевание развивается лишь тогда, когда возбудители преодолевают желудочный барьер (обычно это наблюдается в периоде базальной секреции, когда pH желудочного содержимого близок к 7), достигают тонкой кишки, где начинают интенсивно размножаться и выделять экзотоксин. Энтеротоксин (холероген) определяет возникновение основных проявлений холеры. Холероген связывается со специфическим рецептором энтероцитов - ганглиозидом. Под действием нейраминидазы из ганглиозидов образуется специфический рецептор. Холерогенспецифический рецептор активирует аденилат-циклазу, которая инициирует синтез цАМФ. Аденозинтрифосфат регулирует посредством ионного насоса секрецию воды и электролитов из клетки в просвет кишечника.

8 результате слизистая оболочка тонкой кишки начинает секретировать огромное количество изотонической жидкости, которая не успевает всасываться в толстой кишке, - развивается изотоническая диарея. С 1 л испражнений организм теряет 5 г хлорида натрия, 4 г гидрокарбоната натрия, 1 г хлорида калия. Присоединение рвоты увеличивает объем потерь жидкости.

Сокращается объем циркулирующей крови, происходит ее сгущение. Жидкость перераспределяется из интерстициального во внутрисосудистое пространство.

Возникают гемодинамические расстройства, нарушения микроциркуляции, следствием которых становятся дегидратационный шок и ОПН. Развивается метаболический ацидоз, который сопровождается судорогами. Гипокалиемиия вызывает аритмию, гипотензию, изменения в миокарде и атонию кишечника.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период от нескольких часов до 5 сут, чаще 2-3 дня.

Классификация

По выраженности клинических проявлений различают стертую, легкую, средней тяжести, тяжелую и очень тяжелую формы, определяющиеся степенью обезвоживания.

В.И. Покровский выделяет следующие степени обезвоживания:

I степень, когда больные теряют объем жидкости, равный 1-3% массы тела (стертые и легкие формы);

II степень - потери достигают 4-6% (форма средней тяжести);

III степень - 7-9% (тяжелая);

IV степень обезвоживания с потерей свыше 9% соответствует очень тяжелому течению холеры.

В настоящее время I степень обезвоживания встречается у 50-60% больных, II - у 20-25%, III - у 8-10%, IV - у 8-10% (табл. 20.11).

Таблица 20.11. Оценка тяжести дегидратации у взрослых и детей

Признак	Степень обезвоживания, % потери массы тела			
	стертая и легкая	средней тяжести	тяжелая	очень тяжелая
	1-3	4-6	7-9	10 и более
Стул	До 10 раз	До 20 раз	Более 20 раз	Без счета
Рвота	До 5 раз	До 10 раз	До 20 раз	Множественная (неукротимая)
Жажда	Слабая	Умеренно выраженная	Резко выраженная	Неутолимая (или не может пить)
Диурез	Норма	Снижен	Олигурия	Анурия
Судороги	Нет	Икроножных мышц, кратковременные	Продолжительные и болезненные	Генерализованные клонические
Состояние	Удовлетворительное	Средней тяжести	Тяжелое	Очень тяжелое
Глазные яблоки	Норма	Норма	Запавшие	Резко запавшие
Слизистые оболочки рта, язык	Влажные	Суховатые	Сухие	Сухие, резко гиперемизированы
Дыхание	Норма	Норма	Умеренноэтакхип-ноз	Тахипноз
Цианоз	Нет	Носогубного треугольника	Акроцианоз	Резко выражен, диффузный
Тургор кожи	Норма	Норма	Снижен (кожная складка расправляется >1 с)	Резко снижен (кожная складка расправляется >2 с)
Пульс	Норма	До 100 в минуту	До 120 в минуту	Выше 120 в минуту, нитевидный
АД сист., мм рт.ст.	Норма	До 100	60-100	Меньше 60
рН крови	7,36-7,40	7,36-7,40	7,30-7,36	Менее 7,3
Голосовое звучание	Сохранено	Сохранено	Охриплость голоса	Афония
Относительная плотность плазмы	Норма (до 1025)	1026-1029	1030-1035	1036 и более
Гематокрит, %	Норма (40-46%)	46-50	50-55	Выше 55

Основные симптомы и динамика их развития

Заболевание начинается остро, без лихорадки и продромальных явлений. Первыми клиническими признаками являются внезапный позыв на дефекацию и отхождение кашицеобразных или с самого начала водянистых испражнений.

В последующем эти императивные позывы повторяются. Испражнения теряют каловый характер и часто имеют вид рисового отвара: полупрозрачные, мутновато-белой окраски, иногда с плавающими хлопьями серого цвета, без запаха или с рыбным запахом. Больной отмечает урчание и неприятные ощущения в пупочной области.

У больных легкой формой холеры дефекация повторяется не чаще 3-5 р/сут, общее самочувствие остается удовлетворительным, незначительны ощущения слабости, жажды, сухости во рту. Длительность болезни ограничивается 1-2 днями.

При средней тяжести (обезвоживание II степени) болезнь прогрессирует, к диарее присоединяется рвота, нарастающая по частоте. Рвотные массы имеют такой же вид рисового отвара, как и испражнения. Характерно, что рвота не сопровождается каким-либо напряжением и тошнотой. С присоединением рвоты экзикоз быстро прогрессирует. Жажда становится мучительной, язык сухим, с «меловым налетом», кожа, слизистые оболочки глаз и ротоглотки бледнеют, тургор кожи снижается. Стул до 10 р/сут, обильный, в объеме не уменьшается, а увеличивается. Возникают единичные судороги икроножных мышц, кистей, стоп, жевательных мышц, нестойкий цианоз губ и пальцев рук, охриплость голоса. Развиваются умеренная тахикардия, гипотензия, олигурия, гипокалиемия. Заболевание в этой форме длится 4-5 дней.

Тяжелая форма холеры (III степень обезвоживания) характеризуется резко выраженными признаками экзикоза вследствие обильного (до 1-1,5 л за одну дефекацию) стула, который становится таким уже с первых часов болезни, и такой же обильной и многократной рвоты. Больных беспокоят болезненные судороги мышц конечностей и живота, которые по мере развития болезни переходят от редких клонических в частые и даже сменяются тоническими судорогами. Голос хриплый, тихий. Тургор кожи снижается, собранная в складку кожа долго не расправляется. Кожа кистей и стоп становится морщинистой («рука прачки»). Лицо принимает характерный вид: заострившиеся черты, запавшие глаза, цианоз губ, ушных раковин, мочек ушей, носа.

При пальпации живота определяют переливание жидкости по кишечнику, шум плеска жидкости. Пальпация безболезненна. Появляется тахипноэ, нарастает тахикардия до 110-120 в минуту. Пульс слабого наполнения («нитевидный»), тоны сердца глухие, АД прогрессивно падает ниже 90 мм рт.ст., сначала систолическое, затем диастолическое и пульсовое. Температура тела нормальная, мочеотделение уменьшается и вскоре прекращается. Сгущение крови выражено умеренно. Показатели относительной плотности плазмы, индекса гематокрита и вязкости крови на верхней границе нормы или умеренно увеличены. Выражены гипокалиемия плазмы и эритроцитов, гипохлоремия, умеренная компенсаторная гипернатриемия плазмы и эритроцитов.

Очень тяжелая форма холеры (ранее называвшаяся алгидной) отличается бурным внезапным развитием болезни, начинающейся с массивных непрерывных дефекаций и обильной рвоты. Через 3-12 ч у больного развивается тяжелое состояние алгиды, которое характеризуется снижением температуры тела до 34-35,5 °С, крайним обезвоживанием (больные теряют до 12% массы тела - дегидратация IV степени), одышкой, анурией и нарушениями гемодинамики по типу гиповолемического шока. К моменту поступления больных в стационар у них развивается парез мышц желудка и кишечника, вследствие чего прекращаются рвота (сменяется судорожной икотой), появляется зияние ануса, свободное истечение кишечного содержимого из ануса при легком надавливании на переднюю брюшную стенку.

Понос и рвота возникают вновь на фоне или после окончания регидратации. Больные находятся в состоянии прострации. Дыхание частое, поверхностное, в некоторых случаях наблюдается дыхание Кулссмауля. Окраска кожи приобретает пепельный оттенок (тотальный цианоз), появляются «темные очки вокруг глаз», глаза запавшие,

склеры тусклые, взгляд немигающий, афония. Кожа холодная и липкая на ощупь, легко собирается в складку и длительное время (иногда в течение часа) не расправляется («холерная складка»).

Тяжелые формы чаще отмечаются в начале и в разгаре эпидемии. В конце вспышки и в межэпидемическое время преобладают легкие и стертые формы, малоотличимые от форм диареи другой этиологии. У детей в возрасте до 3 лет холера протекает наиболее тяжело: они хуже переносят обезвоживание. Кроме того, у детей возникает вторичное поражение ЦНС: наблюдаются адинамия, клонические судороги, нарушение сознания, вплоть до развития комы. Трудно определить первоначальную степень дегидратации у детей. В таких случаях нельзя ориентироваться на относительную плотность плазмы вследствие большого внеклеточного объема жидкости. Целесообразно поэтому в момент поступления взвешивать пациентов, чтобы наиболее достоверно определить у них степень дегидратации. Клиническая картина холеры у детей имеет некоторые особенности: часто повышается температура тела, более выражены апатия, адинамия, склонность к эпилептиформным припадкам вследствие быстрого развития гипокалиемии. Длительность заболевания колеблется от 3 до 10 дней, последующие проявления его зависят от адекватности заместительного лечения электролитами.

Осложнения

Вследствие нарушений гемостаза и микроциркуляции у больных старших возрастных групп наблюдают инфаркт миокарда, мезентериальный тромбоз, острую недостаточность мозгового кровообращения. Возможны флебиты (при катетеризации вен), у тяжелых больных нередко возникает пневмония.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика

Клинический диагноз при наличии эпидемиологических данных и характерной клинической картины (начало болезни с диареи с последующим присоединением рвоты, отсутствие болевого синдрома и лихорадки, характер рвотных масс) не сложен, однако легкие, стертые формы болезни, особенно единичные случаи, часто просматриваются. В этих ситуациях решающее значение имеет лабораторная диагностика.

- в качестве накопительной - 1% пептонную воду с 1,5% натрия хлорида; -- для выделения патогенных вибрионов:
- неэлективные среды - щелочной агар АООТ «Биомед» им. Мечникова или другие плотные щелочные среды с добавлением натрия хлорида до 1,5%;
- элективныe среды - диагностическая сухая для выделения холерного вибриона производства Ростовского НИПЧИ (СЭДХ) и TCBS и др.

Серологические методы имеют вспомогательное значение и могут применяться в основном для ретроспективной диагностики. С этой целью может быть использована микроагглютинация в фазовом контрасте, РНГА, но лучше - определение титра вибриоцидных антител или антитоксинов (антитела к холерогену определяют ИФА или иммунофлюоресцентным методом).

Для определения *V. vulnificus*, *V. alginolyticus*, *V. parahaemolyticus*, *V. hollisae*, *V. fluvialis*, *V. metschnikovii* используют такие методы, как ферментация сахарозы, образование ацетилметилкарбинола, наличие лизиндекарбоксилазы, аргининди-гидролазы, β-галактозидазы.

Для выявления генов патогенности возбудителя холеры (*ctx*, *tcpA*, *toxR* и др.) у холерных вибрионов не O1, не O139 серогрупп используют молекулярные методы исследования - ПЦР и блотгибридизация по Саузерну.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими инфекциями, сопровождающимися диареей. Дифференциальные признаки приведены в табл. 20.12.

Таблица 20.12. Дифференциальная диагностика холеры

Эпидемиологические и клинические признаки	Нозологическая форма				
	холера	ПТИ	шигеллез	вирусные диареи	диарея путешественников
Контингент	Жители эндемичных регионов и приезжие из них	Нет специфики	Нет специфики	Нетспецифики	Туристы, выезжающие в развивающиеся страны с жарким климатом
Эпидемиологические данные	Употребление необеззаражен-ной воды, мытье в ней овощей и фруктов, купание в загрязненных водоемах, контакт с больным	Употребление пищевых продуктов, приготовленных и хранившихся с нарушением гигиенических норм	Контакт с больным, употребление главным образом молочнокислых продуктов, нарушение личной гигиены	Контакт с больным	Употребление небутилирован-ной воды, продуктов питания, приобретенных у уличныхторговцев

Окончание табл. 20.12

Эпидемиологические и клинические признаки	Нозологическая форма				
	холера	ПТИ	дизентерия	вирусные диареи	диарея путешественников
Очаговость	Часто по общим эпидемиологическим признакам	Часто среди употреблявших тот же пищевой продукт	Возможна среди контактных лиц, употреблявших подозрительный продукт	Часто среди контактных лиц	Возможна
Первые симптомы	Жидкий стул	Боли в эпи-гастрии, рвота	Боли в животе, жидкий стул	Боли в эпи-гастрии, рвота	Боли в эпига-стрии,рвота
Последующие симптомы	Рвота	Жидкий стул	Тенезмы, ложные позывы	Жидкий стул	Жидкий стул
Лихорадка, интоксикация	Отсутствуют, в легких случаях возможен субфебрилитет	Часто, одновременно с диспепсическим синдромом или раньше его	Часто, одновременно или раньше диспепсического синдрома	Часто, выражены умеренно	Характерны, одновременно с диспепсическим синдромом
Характер стула	Бескаловый, водянистый, без характерного запаха	Каловый, жидкий, зловонный	Каловый или бескаловый («ректальный плевок») со слизью и кровью	Каловый, жидкий, пенистый, с кислым запахом	Каловый жидкий, часто со слизью
Живот	Вздут, безболезненный	Вздут, болезнен в эпи- и мезо-гастрии	Втянут, болезненный в левой подвздошной области	Вздут, сла-боболез-ненный	Умеренно болезненный
Обезвоживание	I-IV степени	I-III степени	Возможно, I-II степени	I-III степени	I-II степени

Пример формулировки диагноза

A00.1 Холера (копрокультура вибриона el-tor), тяжелое течение, обезвоживание III степени.

Показания к госпитализации

Обязательной госпитализации подлежат все больные холерой или с подозрением на нее.

ЛЕЧЕНИЕ

Специальной диеты для больных холерой не требуется.

Медикаментозная терапия

Основные принципы терапии: возмещение потери жидкости и восстановление электролитного состава организма;

воздействие на возбудитель. Лечение необходимо начинать в первые часы от начала болезни. Патогенетические средства

Терапия включает первичную регидратацию (возмещение потерь воды и солей до начала лечения) и корригирующую компенсаторную регидратацию (коррекция продолжающихся потерь воды и электролитов). Регидратация рассматривается как реанимационное мероприятие. В приемном покое в течение первых 5 мин у больного необходимо измерить частоту пульса, АД, массу тела, взять кровь для определения гематокрита или относительной плотности плазмы крови, содержания электролитов, кислотно-основного состояния, коагулограммы, а затем начать струйное введение солевых растворов.

Объем растворов, вводимых взрослым, рассчитывают по следующим формулам.

Формула Коэна:

$$V = 4(\text{или } 5) \times P \times (Ht_6 - Ht_n),$$

где V - определяемый дефицит жидкости (мл); P - масса тела больного (кг); Ht_6 - гематокрит больного; Ht_n - гематокрит в норме; 4 - коэффициент при разнице гематокрита до 15, а 5 - при разнице более чем 15.

Формула Филлипса:

$$V = 4(8) \times 1000 \times P \times (X - 1,024),$$

где V - определяемый дефицит жидкости (мл); P - масса тела больного (кг); X - относительная плотность плазмы больного; 4 - коэффициент при плотности плазмы больного до 1,040, а 8 - при плотности выше 1,041.

На практике степень обезвоживания и, соответственно, процент потери массы тела обычно определяют по представленным выше критериям. Полученную цифру умножают на массу тела и получают объем потери жидкости. Например, масса тела 70 кг, обезвоживание III степени (8%). Следовательно, объем потерь составляет 70 000 г $\times$ 0,08 = 5600 г (мл).

Полиионные растворы, предварительно подогретые до 38-40 °С, вводят внутривенно со скоростью 80-120 мл/мин при III-IV степени обезвоживания. При наличии сопутствующей сердечной патологии жидкость вводят с меньшей скоростью. Для лечения используют различные полиионные растворы. Наиболее физиологичны Три соль* (5 г натрия хлорида, 4 г натрия гидрокарбоната и 1 г калия хлорида); Ацесоль* (5 г натрия хлорида, 2 г натрия ацетата, 1 г калия хлорида на 1 л апиrogenной воды); Хлосоль* (4,75 г натрия хлорида, 3,6 г натрия ацетата и 1,5 г калия хлорида на 1 л апиrogenной воды) и раствор Лактасол* (6,1 г натрия хлорида, 3,4 г натрия лактата, 0,3 г натрия гидрокарбоната, 0,3 г калия хлорида, 0,16 г кальция хлорида и 0,1 г магния хлорида на 1 л апиrogenной воды).

Струйную первичную регидратацию осуществляют с помощью катетеризации центральных или периферических вен. После восполнения потерь, повышения АД до физиологической нормы, восстановления диуреза, прекращения судорог скорость инфузии уменьшают до необходимой, чтобы компенсировать продолжающиеся потери. Введение растворов - решающее в терапии тяжелобольных. Как правило, через 15-25 мин после начала введения начинают определяться пульс и АД, а через

30-45 мин исчезает одышка, уменьшается цианоз, теплеют губы, появляется голос. Через 4-6 ч состояние больного значительно улучшается, он начинает самостоятельно пить. Каждые 2 ч необходимо проводить контроль гематокрита крови больного (или относительной плотности плазмы крови), а также содержания электролитов крови для коррекции инфузионной терапии.

Не следует вводить большие количества 5% раствора декстрозы (Глюкозы*), так как уменьшается концентрация электролитов, особенно калия, в плазме. Не показано также переливание крови и кровезаменителей. Использовать коллоидные растворы для регидратационной терапии недопустимо, так как они способствуют развитию внутриклеточной дегидратации, ОПН и синдрома шокового легкого.

Пероральная регидратация необходима больным холерой, у которых нет рвоты. Комитет экспертов ВОЗ рекомендует следующий состав: 3,5 г натрия хлорида, 2,5 г натрия гидрокарбоната, 1,5 г калия хлорида, 20 г декстрозы (Глюкозы*), 1 л кипяченой воды (раствор оралит*). Добавление декстрозы (Глюкозы*) способствует всасыванию натрия и воды в кишечнике. Экспертами ВОЗ предложен и другой регидратационный раствор, в котором гидрокарбонат заменен более стойким цитратом натрия [декстроза + [калия хлорид](#) + [натрия хлорид](#) + [натрия цитрат](#) (Регидрон*)].

В России разработан препарат глюкосолан^Р, который идентичен глюкозо-солевому раствору ВОЗ. Водно-солевую терапию прекращают после появления испражнений калового характера при отсутствии рвоты и преобладания количества мочи над количеством испражнений в последние 6-12 ч.

Этиотропная терапия

Антибиотики - дополнительное средство терапии, они не влияют на выживаемость больных, но сокращают продолжительность клинических проявлений холеры и ускоряют эрадикацию возбудителя. Рекомендуемые препараты и схемы их применения представлены в табл. 20.13, 20.14. Применяют один из перечисленных препаратов.

Таблица 20.13. Схемы 5-дневного курса антибактериальных препаратов для лечения больных холерой (степень обезвоживания, отсутствие рвоты) в таблетированной форме

Препарат	Разовая доза, г	Кратность применения в сутки	Средняя суточная доза, г	Курсовая доза, г
Ломефлоксацин	0,4	1	0,4	2
Норфлоксацин	0,4	2	0,8	4
Офлоксацин	0,2	2	0,4	2
Пефлоксацин	0,4	2	0,8	4
Рифампицин + триметоприм	0,3 0,8	2	0,6 0,16	3 0,8
Ципрофлоксацин	0,25	2	0,5	2,5
Тетрациклин	0,3	4	1,2	
Доксициклин	0,2	1	0,2	1
Хлорамфеникол (Левомецетин)	0,5	4	2	10
Триметоприм + сульфаметоксазол	0,16 0,8	2	0,32 1,6	1,6 8

Таблица 20.14. Схемы 5-дневного курса антибактериальных препаратов для лечения больных холерой (наличие рвоты, III-IV степень обезвоживания), внутривенное введение

Препарат	Разовая доза, г	Кратность применения в сутки	Средняя суточная доза, г	Курсовая доза, г
Амикацин	0,5	2	1,0	5
Гентамицин	0,08	2	0,16	0,8
Доксициклин	0,2	1	0,2	1
Канамицин	0,5	2	1	5

Хлорамфеникол (Левомецетин)	1	2	2	10
Офлоксацин	0,4	1	0,4	2
Ципрофлоксацин	0,2	2	0,4	2
Сизомицин	0,1	2	0,2	1
Тобрамицин	0,1	2	0,2	1
Триметоприм + сульфаметоксазол	0,16 0,8	2	0,32 1,6	1,6 8

Диспансеризация

Выписку больных холерой (вибриононосителей) производят после клинического выздоровления, завершения регидратационной и этиотропной терапии и получения трех отрицательных результатов бактериологического исследования кала.

Перенесших холеру или вибриононосительство после выписки из стационаров допускают к работе (учебе), независимо от профессии ставят на учет в территориальных отделах эпидемиологического надзора и КИЗ поликлиник по месту жительства. Диспансерное наблюдение осуществляется в течение 3 мес.

Перенесшие холеру подлежат бактериологическому обследованию на холеру: в первый месяц проводят бактериологическое исследование испражнений один раз в 10 дней, в дальнейшем - один раз в месяц.

При выявлении вибриононосительства у реконвалесцентов их госпитализируют для лечения в инфекционную больницу, после чего диспансерное наблюдение за ними возобновляют.

Перенесших холеру или вибриононосительство снимают с диспансерного учета, если холерные вибрионы не выделяются на протяжении диспансерного наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Опасные инфекционные болезни за рубежом. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральное казенное учреждение здравоохранения. // Противочумный центр. - 2015. - № 8. - С. 3.
2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под общ. ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. - М.: Боргес, 2002. - 384 с.
3. Инфекционные болезни: Учебник для студентов медицинских вузов Е.П. Шувалова, Е.С. Белозеров, Т.В. Беляев, Е.И. Змушков - 7-е. изд., испр. и доп. - СПб.: СпецЛит, 2015. - 727 с.
4. Москвитина Э.А., Мазрухо А.Б., Арешина О.А., Адаменко О.Л., Назаретян А.А., Анисимова Г.Б. Эпидемиология и инфекционные болезни. - Т. 19.
5. Эпидемиологические особенности холеры на современном этапе седьмой пандемии. - М.: Медицина, 2014. - № 4. - С. 44.
6. WHO, Weekly Epidemiological Record 3 August 2012. - Vol. 87. № 31/32. - P. 289-304.
7. WHO, Weekly Epidemiological Record, 2 October 2015. - Vol. 90. № 40. - P. 517-544.
8. Российская Федерация. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1086-02 «Профилактика холеры. Общие требования к эпидемиологическому надзору за холерой» от 04.01.2002 г.

20.6. ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ НАГ-ВИБРИОНАМИ

Термин НАГ-вибрионы появился в период VII пандемии холеры, заменив понятие холероподобные вибрионы. По мнению Sakazaki, известного японского исследователя этой проблемы - термин НАГ-вибрионы предлагается использовать для тех микроорганизмов, которые соответствуют определению рода *Vibrio* обладают тем же Н-антигеном, что и холерные вибрионы, но не агглютинируются О- или Vi-сыворотками (холерными), даже если культуру кипятят при 100 °С в течение 2 ч.

A09 Диарея и гастроэнтерит предположительно инфекционного происхождения. ЭТИОЛОГИЯ

К роду *Vibrio* относится более 25 видов, из которых помимо *V. cholerae* восемь видов способны вызывать заболевания у людей: *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus*, *V. vulnificus*, *V. fluvialis*, *V. furnissii*, *V. mimicus*, *V. damsela* и *V. hollisae*.

Все эти вибрионы являются обитателями прибрежной зоны морей. Заражение ими происходит либо при купании, либо при употреблении в пищу продуктов морского происхождения. Холерные и нехолерные вибрионы могут вызывать не только гастроэнтериты, но и раневые инфекции. Эта способность обнаружена у *V. cholerae* O1- и не O1-групп, у *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus*, *V. mimicus*, *V. damsela* и *V. vulnificus*. Они вызывают воспалительные процессы в мягких тканях при повреждении их панцирем морских животных или при прямом контакте с инфицированной морской водой.

Среди вышеуказанных восьми видов нехолерных вибрионов наиболее патогенным для человека является *V. vulnificus*, который впервые был описан в 1976 г. как *Beneckeia vulnificus*, а затем в 1980 г. переклассифицирован в *Vibrio vulnificus*. Он часто обнаруживается в морской воде и ее обитателях и служит причиной различных заболеваний человека. Штаммы *V. vulnificus*, морского и клинического происхождения не отличаются друг от друга ни фенотипически, ни генетически.

Раневые инфекции, вызываемые *V. vulnificus*, быстро прогрессируют и ведут к образованию инфильтратов с последующим некрозом ткани, сопровождаются лихорадкой, ознобом, иногда сильными болями, в некоторых случаях требуют ампутации. У *V. vulnificus* обнаружена способность продуцировать экзотоксин. В опытах на животных установлено, что возбудитель вызывает сильные местные повреждения с развитием отека и некроза ткани с последующим летальным исходом. Роль экзотоксина в патогенезе болезни изучается.

Помимо раневых инфекций, *V. vulnificus* может вызывать пневмонию у тонувших людей и эндометриты у женщин после пребывания их в морской воде. Наиболее тяжелой формой инфекции, вызываемой *V. vulnificus*, является первичная септицемия, связанная с употреблением в пищу сырых устриц (возможно, и других морских животных). Это заболевание развивается очень быстро: у больного поднимается очень высокая температура, возникает бред, развивается дыхательная недостаточность, тахикардия.

V. fluvialis впервые как возбудитель гастроэнтерита был описан в 1981 г. Он относится к подгруппе нехолерных патогенных вибрионов, у которых есть аргинин-дегидролаза, но нет орнитин- и лизиндекарбоксилаз (*V. fluvialis*, *V. furnissii*, *V. damsela*, т.е. фенотипически сходных с *Aeromonas*). *V. fluvialis* - частый возбудитель гастроэнтеритов, которые сопровождаются сильной рвотой, поносом, абдоминальными болями, повышением температуры и сильной или средней тяжести дегидратацией. Главным фактором патогенности является энтеротоксин.

Инфекция, вызываемая *V. parahaemolyticus*

Этиология и эпидемиология. *Vibrioparahaemolyticus* - изогнутый аэробный неподвижный грамотрицательный микроорганизм. *Vibrio parahaemolyticus* впервые выделен Fujino с соавт. в 1950 г. в Японии из кишечника человека, умершего при явлениях желудочно-кишечного заболевания. Парагемолитических вибрионов разделили на две группы: непатогенную и патогенную (Kanagawa - положительные штаммы). Характерной особенностью этих микроорганизмов является их галофильность. Вопрос об источнике инфекции остается открытым. Многие исследователи считают, что в холодный период года вибрионы находятся в иле и других донных отложениях, с

повышением температуры воды до 14 °С вибрионы поднимаются со дна, поражают зоопланктон, где размножаются. От зоопланктона, в свою очередь, заражаются рыбы и моллюски, употребление которых в пищу является основным фактором заражения человека. *V. parahaemolyticus* в теплый период года часто находили в прибрежной зоне морских вод. Имеются единичные сообщения о присутствии этих вибрионов в речной воде и воде каналов.

Из 60 известных сероваров НАГ-вибрионов серовары 2, 5, 6, 34, 37, 47, 50 могут вызывать у людей кишечные заболевания; серовары 8, 46, 52 и 39 чаще встречаются во окружающей среде, остальные серовары встречаются редко. Ученые полагают, что серовары 2 и 5 плохо сохраняются в воде, и их обнаружение в этой среде является показателем свежего фекального загрязнения. Серовары 6, 50 и некоторые другие, видимо, могут размножаться в воде. Серовары 39, 41, 53, 55 являются постоянными обитателями водоемов и не имеют для людей патологического значения.

В Краснодарском крае в открытых водоемах находили НАГ-вибрионы в 45,5% проб, в воде колодцев в 17%. Кроме того, эти микроорганизмы выделялись от людей, гидробионтов, водоплавающей птицы. В Узбекистане часто выделяли НАГ-вибрионы из различных водоемов в течение круглого года. Кроме того, эти микроорганизмы обнаруживались у 8,2% лягушек и 14,5% рыб, которые могут быть хранителями вибрионов.

Возможность водного распространения инфекции, вызываемой НАГ-вибрионами, нужно считать твердо установленной. Однако об удельном весе водного распространения этого заболевания имеются разные взгляды. В частности, ученые полагают, что обычно при попадании НАГ-вибрионов с водой в организм человека заболевания не возникает. Последнее возможно лишь при очень большой концентрации возбудителя в воде, что может быть при прямом попадании сточной жидкости в воду, употребляемую для питья. Обычно же заболевания наступают при употреблении зараженных пищевых продуктов, где происходит накопление возбудителя. В заражении продуктов питания вода может иметь очень большое значение. При значительном распространении НАГ-вибрионов в открытых водоемах и тесном контакте населения с водой этих водоемов, заболевания людей выявляются не часто. Однако если вода открытых водоемов, подвергаемых загрязнению сточными водами, используется для питья без обеззараживания, возможны единичные и даже массовые заболевания людей.

Несмотря на повсеместное распространение *V. parahaemolyticus* в прибрежных водах в зоне умеренного климата, его чаще всего считают причиной острой диареи у жителей Японии, как предполагают, в связи с частым употреблением сырых морских продуктов питания. Микроорганизм считают прототипом галофильных вибрионов, поскольку он растет быстрее в 6% растворе натрия хлорида, чем в изотонических или гипотонических средах, используемых для культивирования большинства патогенных бактерий. В сравнительно небольшой части случаев (менее 10%) *V.*

parahaemolyticus вызывает острую диарею у взрослых и детей в сельских местностях Бангладеш, в которых связь заболевания с употреблением морских продуктов питания выражена менее четко. Этот возбудитель был причиной вспышек острых диарей в прибрежных районах США, причем всегда это были групповые заболевания, связанные с употреблением в пищу недостаточно обработанных морских продуктов, обычно креветок. Вторичные случаи инфекции, обусловленные передачей возбудителя от человека к человеку, встречаются редко. Имеются сообщения о вспышках этой инфекции у пассажиров морских судов, совершающих туристические рейсы.

Патогенез. Несмотря на то что *V. parahaemolyticus* вырабатывает токсин, который может вызывать скопление жидкости в кишечнике экспериментальных животных,

роль этого токсина в развитии заболевания у человека не ясна. *V. parahaemolyticus* вызывает очаговые изменения слизистой оболочки дистального отдела подвздошной и толстой кишки. В фекалиях обычно содержатся многочисленные сегментоядерные лейкоциты и иногда значительное количество крови.

Клинические проявления. Симптомы появляются примерно через 6-48 ч после употребления в пищу сырых или недостаточно обработанных морских продуктов. Потери жидкости обычно невелики, заметным симптомом являются довольно сильные схваткообразные боли в животе, примерно у половины больных появляется озноб, повышается температура тела. Рвота обычно выражена умеренно и встречается не более чем у 1/3 больных. Заболевание обычно купируется спонтанно в течение суток; во время его вспышек в США среди более 1000 больных не было зарегистрировано ни одного летального исхода.

Особое внимание уделяется дифференциальной диагностике НАГ-инфекция и других диарейных инфекций (табл. 20.15).

Таблица 20.15. Дифференциально-диагностические признаки холеры и других диарейных инфекций

Клинические признаки	Холера	Острый шигеллез	Пищевые бактериальные отравления	Рота-вирусный гастроэнтерит	НАГ-инфекция
Стул	Водянистый, часто обесцвеченный, цвета рисового отвара, иногда с запахом сырой рыбы	Скудный, иногда бескаловый, с примесью слизи и прожилками крови	Водянистый с неприятным запахом, часто с примесью зелени, цвета болотной тины	Водянистый, обильный, пенистый, иногда ярко желтого цвета с кислым запахом	Часто кашицеобразный, при тяжелом течении водянистый
Дефекация	Безболезненная	С тенезмами	Болезненная при колитическом варианте	Безболезненная	Безболезненная
Боль в области живота	Не характерна	Характерна, особенно в левой подвздошной области схваткообразная, иногда с ложными позывами	Характерна в эпи- и мезо-гастрит, часто сильная, схваткообразная	Часто, умеренная, разлитая	Возможна, умеренная, разлитая
Рвота	Характерна многократная, появляется позже диареи	Возможна при гастроэнтеритическом варианте	Характерна многократная	Возможна до 3-4 раз в сутки, часто одновременно с диареей	Характерна до 5-10 раз в сутки, обычно после появления поноса
Урчание в животе	Постоянно	Не типично	Редко	Часто	Возможно
Спазм и болезненность сигмовидной кишки	Не отмечаются	Характерны	При колитическом варианте	Не отмечаются	Не отмечаются
Изменения слизистой оболочки мягкого неба	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Гиперемия и зернистость	Отсутствуют
Дегидратация III-IV степени	Возможна	Не отмечается	Очень редко	Редко	Редко
Температура тела	Нормальная или пониженная	Повышенная	Повышенная, но возможна гипотермия	Субфебрильная, фебрильная	Нормальная
Озноб	Не характерен	Возможен	Возможен	Редко	Не характерен

Данные лабораторных исследований. При вспышке острой диареи среди лиц, употреблявших пищу, приготовленную из свежих или замороженных морских

продуктов, следует предположить общий источник инфекции. Диагноз подтверждают путем посева содержимого прямой кишки на агаровую среду, содержащую

тиосульфат-цитрат-желчные соли и сахарозу, на которой через 24 ч появляются типичные колонии *V. parahaemolyticus*. Колонии этого микроорганизма растут медленно, поэтому их часто не замечают в культурах, растущих на средах с дезоксихолатом. В фекалиях обычно определяется большое число сегментоядерных лейкоцитов и небольшое число эритроцитов, однако эти изменения выражены значительно меньше, чем при шигеллезах.

Лечение. В большинстве случаев специального лечения не требуется.

Антибактериальные препараты не сокращают ни продолжительности болезни, ни сроков выделения возбудителя с фекалиями. Отсутствуют убедительные данные эффективности препаратов с антиперистальтическим действием. В случаях, когда больной теряет большое количество жидкости, проводится регидратация.

Прогноз. Исход болезни почти всегда благоприятный. В Японии иногда регистрируют летальные исходы у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Инфекция, вызываемая *V. mimicus*. Была установлена роль *Vibrio mimicus* в развитии спорадических вспышек острых диарей у проживающих вдоль побережья Мексиканского залива ранее здоровых лиц всех возрастных групп, употреблявших в пищу сырые морские продукты (особенно устрицы). В эпидемиологическом плане эта инфекция отличается от вызываемой *V. parahaemolyticus* тем, что, за исключением одной вспышки, возбудитель выделялся спорадически. Несмотря на то что *V. mimicus*, подобно холерному вибриону, не относится к галофильным вибрионам (он растет быстрее в 1% растворе натрия хлорида, нежели в солевых растворах более высокой концентрации), он не продуцирует холерного энтеротоксина, а вызываемое им заболевание по клиническому течению не отличается от вызываемого *V. parahaemolyticus*.

У 40% больных болезнь начинается с лихорадки, примерно у 15% появляется кровянистая диарея. Поскольку болезнь обычно самокупируется, проводится только симптоматическое лечение. Назначать антибиотики нецелесообразно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). http://rospotrebnadzor.ru/epidemiologic_situation.
2. Острые кишечные инфекции: руководство / Н.Д. Ющук, Ю.В. Мартынов, М.Г. Кулагина, Л.Е. Бродов - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 402 с.
3. Бронштейн А.М. Тропические болезни и медицина болезней путешественников. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 528 с.
4. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: руководство для врачей. - М.: Бином, 2015. - 640 с.
5. Ющук Н.Д., Еремушкина Я.М. Диарея путешественников / Фармацевтический вестник. 2002. - № 23 (262). - С. 19-24.
6. Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г., Бродов Л.Е. Современные принципы лечения диареи // Терапевтический архив. - 2002. - № 74 (2). - С. 73-80.
7. Bomsztyk M., Arnold R.W. Infections in Travelers // Med. Clin. North Am. - 2013. - Vol. 97, N. 4. - P. 697-720.

20.7. ИЕРСИНИОЗЫ

Иерсиниозы - группа сапрозоонозных бактериальных инфекционных болезней, преимущественно с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, вызываемых микроорганизмами рода *Yersinia*. Характеризуются полиморфизмом клинических проявлений, интоксикацией, экзантемой, поражением ЖКТ и суставов, склонностью к рецидивирующему, затяжному и хроническому течению с формированием иммунопатологических синдромов.

Род *Yersinia* относится к семейству *Enterobacteriaceae* и включает 11 видов. Наиболее значимы в этиологии заболеваний человека *Y. pestis*, *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*. Иерсинии - грамотрицательные подвижные овоидной формы бактерии, имеющие перетрихально расположенные жгутики, факультативные анаэробы. Растут на простых питательных средах, оптимум роста - +22-29 °С, могут размножаться при +4-6 °С, т.е. в условиях бытовых холодильников, овощехранилищ. Устойчивы в окружающей среде, сохраняются в воде до 244 сут, в продуктах питания в условиях холодильника до 9 нед и размножаются в них, особенно в сырых овощных блюдах.

20.7.1. Иерсиниоз

Иерсиниоз (кишечный иерсиниоз, англ. yersiniosis) - сапрозооноз с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется развитием интоксикационного синдрома, преимущественным поражением ЖКТ, при генерализованной форме - полиорганным поражением. Возможность обострения, рецидивы и хроническое течение болезни.

КОД ПО МКБ-10

A04.6 Энтерит, вызванный *Y. enterocolitica*.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - грамотрицательная палочка *Yersinia enterocolitica* семейства *Enterobacteriaceae*. Представляет собой гетеротрофный факультативно-анаэробный микроорганизм. Растет на простых питательных средах. Сохраняет жизнеспособность в широком температурном диапазоне: от 40 до -30 °С. Оптимальная температура для роста: 22-28 °С. Активно размножается в условиях бытового холодильника и овощехранилищ (от +4 до +6 °С). Известно 76 серотипов *Y. enterocolitica*, из которых только 11 вызывают заболевание у человека. Патогенные *Y. enterocolitica* объединены в биогруппу 1В. Они имеют Н- и О-антигены. Некоторые штаммы содержат V- и W-антигены вирулентности, расположенные в наружной мембране. У них есть специфические и перекрестно реагирующие антигены, определяющие внутривидовые и общие для энтеробактерий антигенные связи с *Y. pseudotuberculosis*, *Brucellae*, *Escherichia*, *Salmonellae*, *Shigellae*, *Klebsiellae* и др. Это необходимо учитывать при интерпретации результатов серологических исследований.

В развитии заболевания ведущую роль отводят факторам патогенности *Y. enterocolitica*: адгезии, колонизации на поверхности кишечного эпителия, энтеротоксигенности, инвазивности и цитотоксичности. Большинство штаммов неинвазивны. Не все инвазивные штаммы способны к внутриклеточному размножению. Этим объясняют разнообразие форм и вариантов болезни. Контроль за вирулентностью иерсиний осуществляют хромосомные и плазмидные гены. Циркулируют одно- и двуплазмидные штаммы. Белки наружной мембраны обеспечивают проникновение возбудителя через слизистую оболочку кишки неинвазивным путем. Адгезин бактерий, связывающийся с коллагеном, может способствовать развитию артрита у пациентов. А-гены - «острова высокой

патогенности» иерсиний - контролируют синтез сериновой протеазы, разрушающей секреторный IgA слизистых оболочек.

Возбудитель погибает при высыхании, кипячении, воздействии солнечного света и различных химических веществ (хлорамин, сулема, пероксид водорода, спирт). Пастеризация и кратковременное воздействие температуры до 80 °С не всегда приводят к гибели *Y. enterocolitica*. Чувствительны к фторхинолонам, докси-циклину, хлорамфениколу.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Естественный резервуар иерсиний - почва. Животным и птицам отводят роль вторичного резервуара и источника инфекции. Основные из них - грызуны, сельскохозяйственные животные (свиньи, рогатый скот, кролики), птицы и домашние животные (кошки, собаки).

Основной механизм передачи заболевания - фекально-оральный. Человек инфицируется при употреблении воды и продуктов, загрязненных иерсиниями (овощи, молоко, молочные продукты). На территориях с жарким климатом около 80% всех вспышек связано с питьем зараженной воды.

Восприимчивость высокая. К группам риска относят лиц, работающих в животноводстве, птицеводстве и на пищеблоках. Истинная иммунная прослойка среди населения в разных регионах составляет 10-20%. Постинфекционный иммунитет внутривидовой, типоспецифический.

Иерсиниоз регистрируют повсеместно. Наиболее часто - в странах Западной и Северной Европы, в Великобритании, США, Канаде, Японии и России, реже - в Африке, Азии, Южной Америке и Восточной Европе. Фактическая заболеваемость в России значительно выше, чем официально регистрируемая. Подъем начинается в марте и продолжается 4-5 мес, резко снижаясь к августу и повторно возрастая в конце года.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфические

Специфическая профилактика иерсиниоза не разработана.

Неспецифические

Неспецифическую профилактику проводят в нескольких направлениях: - осуществление широкой санитарно-просветительной работы среди населения;

- соблюдение санитарно-гигиенических правил на продовольственно-пищевых объектах, источниках водоснабжения, водопроводных и канализационных системах и территориях населенных пунктов; - постоянный ветеринарный контроль;

- проведение дератизации на полях, складах, животноводческих фермах, в овощехранилищах, магазинах, столовых не менее двух раз в год; - соблюдение противоэпидемических мер при уходе за больными иерсиниозом и гигиенических правил при уходе за животными.

ПАТОГЕНЕЗ

Характер взаимодействия иерсиний с макроорганизмом зависит от иммунологической реактивности второго, набора факторов патогенности штамма, инфицирующей дозы. Основная масса бактерий преодолевает защитный барьер желудка. Развивается катарально-эрозивный, реже катарально-язвенный гастродуоденит. Затем развитие патологического процесса может пойти в двух направлениях: либо возникнут

воспалительные изменения только в кишечнике, либо разовьется генерализованный процесс с лимфо- и гематогенной диссеминацией возбудителя.

Для иерсиниоза, вызванного слабоинвазивными штаммами *Y. enterocolitica* с выраженной энтеротоксигенностью, характерен, как правило, локализованный процесс, клинически проявляющийся интоксикацией и поражением ЖКТ (катарально-десквамативный, катарально-язвенный энтерит и энтероколит). Проникновение иерсиний в мезентериальные узлы вызывает развитие абдоминальной формы с мезентериальным лимфаденитом, терминальным илеитом или острым аппендицитом. Гастроинтестинальная и абдоминальная формы заболевания могут быть или самостоятельными, или одной из фаз генерализованного процесса.

Возбудитель распространяется инвазивным и неинвазивным путем. При первом способе иерсинии проникают через эпителий кишки, и тогда развивается циклическое заболевание с гастроинтестинальной, абдоминальной и генерализованной фазами болезни. Второй путь, осуществляемый через слизистую оболочку кишки внутри фагоцита, возможен, если заражение вызвано цитотоксическим и инвазивным штаммом. Зачастую он приводит к быстрой диссеминации возбудителя.

В период реконвалесценции организм освобождается от иерсиний и восстанавливаются нарушенные функции органов и систем. При адекватном иммунном ответе заболевание заканчивается выздоровлением. Механизмы формирования затяжного течения и вторично-очаговых форм иерсиниоза недостаточно изучены. Ведущую роль отводят формирующимся уже в остром периоде болезни иммунопатологическим реакциям, длительной персистенции *Y. enterocolitica* и наследственным факторам. В течение 5 лет после острого иерсиниоза у части больных формируются системные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Крона, синдром Рейтера, ревматоидный артрит и др.).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится от 15 ч до 6 сут, чаще 2-3 дня.

Классификация

Из-за полиморфизма клинических проявлений до сих пор нет общепринятой классификации иерсиниоза. Как правило, используется клиническая классификация Н.Д. Ющука и соавт., в основу которой положен синдромальный принцип (табл. 20.16).

Таблица 20.16. Клиническая классификация иерсиниоза

Форма заболевания	Клинический вариант	Степень тяжести	Характер течения
Гастроинтестинальная	Гастроэнтерит, энтероколит, гастроэнтероколит	Легкая, средняя	Острое
Абдоминальная	Мезентериальный лимфаденит, терминальный илеит, острый аппендицит	Средняя, тяжелая	Острое, затяжное
Генерализованная	Смешанный, септический	Средняя, тяжелая	Затяжное,
Вторично-очаговая	Артрит(ы), узловая эритема, синдром Рейтера и др.		хроническое

Основные симптомы и динамика их развития

В большинстве случаев болезнь начинается с симптомов острого гастроэнтерита, а затем протекает либо как острая кишечная, либо как генерализованная инфекция. Для всех форм иерсиниоза характерны острое начало, лихорадка, симптомы интоксикации, боли в животе, расстройство стула, экзантема, миалгия, артралгия, лимфоаденопатия и склонность к волнообразному течению. Кроме манифестных форм, встречаются стертые. Течение болезни может быть острым (до 3 мес), затяжным (3-6 мес) и хроническим (свыше 6 мес). Гастроинтестинальная форма (гастроэнтерит, энтероколит, гастроэнтероколит) встречается наиболее часто. У большинства больных развивается гастро-

энтеритический вариант иерсиниоза. Заболевание начинается остро, с симптомов поражения ЖКТ и симптомов интоксикации. Больных беспокоят боли в животе различной интенсивности, постоянного или схваткообразного характера, локализующиеся в эпигастрии, вокруг пупка, реже в правой подвздошной области. Стул учащен, иногда с примесью слизи и крови. У части больных наблюдают катаральные и дизурические симптомы, экзантему. Возможны симптомы «перчаток» и «носков». На 2-6-е сутки болезни преимущественно на кистях, ладонях, стопах, груди и бедрах обнаруживают точечную, пятнисто-папулезную или уртикарную сыпь, после которой появляется шелушение. Отмечают гиперемию или бледность кожи лица, склерит, гиперемию конъюнктив и слизистой оболочки полости рта, полиаденопатию. Язык на 5-6-й день становится «малиновым». При пальпации живота - локальная болезненность в правой подвздошной области, увеличение печени, реже - селезенки. Температура нормализуется на 4-5-й день. Типичных изменений гемограммы нет.

Болезнь чаще протекает в среднетяжелой форме. Иногда единственный клинический симптом болезни - диарея. Выздоровление наступает в большинстве случаев через 1-2 нед. Возможны волнообразное течение, рецидивы и обострения.

Абдоминальная форма развивается у 3,5-10% больных (мезентериальный лимфаденит, терминальный илеит, острый аппендицит). Наиболее частый вариант - острый аппендицит. Начало болезни сходно с гастроинтестинальной формой. Однако через 1-3 дня появляются (или усиливаются) боли в правой подвздошной области или вокруг пупка. Заболевание может начинаться с интенсивных болей в животе. Аппендикулярная симптоматика сопровождается лихорадкой, лейкоцитозом, иногда симптомами раздражения брюшины. Формы аппендицита: катаральный, флегмонозный или гангренозный.

Мезентериальный лимфаденит может развиваться при любой форме иерсиниоза, однако его симптомы преобладают при абдоминальной форме. Больных беспокоят нерезкие боли в правой подвздошной области, возникающие на 2-4-й день на фоне лихорадки и диареи и сохраняющиеся до 2 мес. Иногда справа от пупка удается пропальпировать болезненные мезентериальные ЛУ.

Для терминального илеита характерны лихорадка, постоянная ноющая боль в правой подвздошной области и явления энтероколита. При лапароскопии в правом нижнем квадранте живота обнаруживают воспаленный и отечный дистальный отдел подвздошной кишки с брыжеечным аденитом. Обычно явления терминального илеита исчезают через 2-6 нед. Прогноз благоприятный.

У больных с абдоминальной формой возможны экзантема, артралгия и миалгия, шелушение кожи ладоней, пальцев рук и стоп, полиаденопатия, гепато- и гепатоспленомегалия.

Абдоминальная форма может осложниться перитонитом, стенозом терминального отдела подвздошной кишки и спаечной болезнью. Возможно длительное течение (несколько месяцев и даже лет) с рецидивами и обострениями.

Генерализованная форма может протекать по смешанному или септическому варианту. Наиболее яркую клиническую картину наблюдают при смешанном варианте. Характерно выраженное поражение различных органов и систем. Чаще всего заболевание начинается остро. Развиваются лихорадка и симптомы интоксикации в сочетании с катаральными явлениями. Затем появляются тупые боли в эпигастрии и вокруг пупка, тошнота. Стул становится кашицеобразным или жидким, без патологических примесей; возможна рвота. Лихорадочный период обычно длится не более 2 нед. Полиморфная сыпь появляется на 2-3-й день болезни и сохраняется в течение 3-6 дней, возможны подсыпания и зуд. Со 2-й недели течения патологического процесса на месте сыпи появляется шелушение. Артралгия возникает обычно на первой неделе, боли различные по интенсивности и

продолжительности, носят волнообразный характер. Поражаются крупные (коленные, плечевые, голеностопные) и мелкие (лучезапястные, фаланговые) суставы. У части больных процесс сопровождается воспалением подошвенного и/или подпяточного апоневроза. Артрит развивается редко. На рентгенограмме изменений в суставах, как правило, нет. Характерны симптомы «капюшона», «перчаток» и «носков», тонзиллит, конъюнктивит и склерит. Возможна неинтенсивная желтуха. В легких могут выслушиваться сухие хрипы. При пальпации живота часто определяется болезненность в правом подреберье, правой подвздошной области и книзу от пупка. Часто наблюдают полиаденопатию, гепатомегалию, реже - спленомегалию.

При длительном течении генерализованной формы возможны колющая боль в области сердца, сердцебиение, тахикардия (даже при нормальной температуре). Пульс и АД лабильные. На ЭКГ и эхокардиографии - признаки инфекционной кардиопатии или миокардита. Возможно развитие специфической мелкоочаговой пневмонии, увеита, иридоциклита и усиление симптомов поражения ЦНС (головокружение, нарушение сна, вялость, адинамия, негативизм). В редких случаях обнаруживают менингеальный синдром. Некоторые больные жалуются на рези при мочеиспускании.

Течение болезни в большинстве случаев благоприятное. Наблюдают рецидивы и обострения, протекающие легче, чем первая волна болезни, с преобладанием симптомов локальных поражений: артралгии (артрит) и боли в животе.

Период реконвалесценции обычно длительный. В начале наблюдают астено-вегетативные расстройства. При генерализованной форме возможны развитие иерсиниозного миокардита, гепатита, пиелонефрита, менингита (менингоэнцефалита) и поражение нервной системы (синдром вегетативной дисфункции), характеризующиеся доброкачественным течением и благоприятным исходом.

Септический вариант генерализованной формы встречается редко и, как правило, у лиц с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и иммунодефицит-ными состояниями. Течение не отличается от течения сепсиса другой этиологии. Летальность, достигающая 60%, обусловлена ИТШ, диффузным илеитом с перфорацией кишечника, перитонитом, полиорганной недостаточностью. Период реконвалесценции длительный.

Вторично-очаговая форма может развиваться после любой другой формы иерсиниоза. Предшествующее ей заболевание либо протекает субклинически, либо первые проявления и возникшие затем очаговые поражения отделены друг от друга длительным периодом (до нескольких лет), в течение которого самочувствие пациента остается удовлетворительным. В этих случаях первым клиническим признаком иерсиниоза будет поражение какого-либо одного органа (сердце, печень и др.).

Проявлениями вторично-очаговой формы иерсиниоза могут быть артрит, синдром Рейтера, узловатая эритема, затяжной или хронический энтероколит, шейный лимфаденит, офтальмит, конъюнктивит и остеоит. Наиболее частый вариант - артритический, отличающийся от смешанного варианта генерализованной формы более интенсивными и продолжительными артралгиями (артритами), которым в большинстве случаев предшествуют диспепсические явления и симптомы интоксикации. У большинства больных развивается полиартрит. Чаще поражаются межфаланговые, лучезапястные, межпозвоночные, лопаточно-ключичные и тазобедренные, при моноартрите - коленный, голеностопный или локтевой суставы. Характерно асимметричное поражение суставов нижних конечностей и односторонний сакроилеит. В гемограмме - эозинофилия и увеличение СОЭ. Иерсиниозный артрит часто сочетается с кардитом.

У большинства больных со вторично-очаговой формой иерсиниоза развиваются трудно поддающиеся купированию астенические и вегетоневротические реакции.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика сложна при любой форме и основывается на эпидемиологических данных, клинической картине и лабораторных тестах.

В гемограмме при генерализованной форме обнаруживают лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, эозинофилию (до 7%), лимфопению и увеличение СОЭ; в биохимическом анализе крови - увеличение активности ферментов, реже - гипербилирубинемия. Специфическая лабораторная диагностика включает бактериологические, иммунологические и серологические методы. Основной метод - бактериологический. Материал от больного, полученный не позднее 7-го дня болезни, материал из окружающей среды и от животных вначале высевают на среды накопления - фосфатно-буферный раствор и среду с бромтимоловым синим, затем на плотные питательные среды (желательно на две одновременно): на среду Эндо и буферно-казеиново-дрожжевую среду - с последующей идентификацией культуры. Одновременно исследуют не менее четырех субстратов (например, фекалии, мочу, кровь, смыв с задней стенки глотки).

Иммунологические методы позволяют обнаружить антигены *Y. enterocolitica* в клиническом материале до 10-го дня от начала болезни [ИФА, реакция коаггутинации, РИФ, РНИФ, реакция агглютинации и лизиса (РАЛ), иммуноблоттинг], эффективна ПЦР.

Серологические методы используют, чтобы определить специфические антитела к антигенам *Y. enterocolitica* (ИФА, РА, РСК, РПГА). Исследование проводят со второй недели болезни в парных сыворотках с интервалом 10-14 дней одновременно 2-3 методиками.

Для диагностики и выбора тактики ведения больных рекомендуют следующие инструментальные методы: рентгенографию грудной клетки, пораженных суставов и сакроилеальных сочленений, ЭКГ, эхокардиографию, УЗИ брюшной полости, ректороманоскопию, колоноскопию, КТ, диагностическую лапароскопию и сонографию.

Дифференциальная диагностика

Представлена в табл. 20.17, 20.18.

Таблица 20.17. Дифференциальная диагностика между иерсиниозом, сальмонеллезом и шигеллезом

Клинические признаки	Дифференцируемые заболевания		
	иерсиниоз	ПТИ (бактериальные пищевые отравления)	острый шигеллез
Начало болезни	Острое	Бурное	Острое
Интоксикация	Выражена с первого дня, длительная	Выраженная и кратковременная	Умеренная
Лихорадка	Фебрильная, держится 1-2 нед	Фебрильная, кратковременная(2-3 дня)	Фебрильная или суб-фебрильная, кратковременная
Катаральные явления	Часто	Нет	Нет
Экзантема	Полиморфная, появляется в разные сроки	Нет	Нет
Симптомы «капюшона», «перчаток», «носков»	Характерны, но могут отсутствовать	Нет	Нет
Артралгии, артриты	Характерны	Нет	Нет
Тошнота, рвота	Возможны	Характерны	Возможны
Язык	Обложен, со второй недели «малиновый»	Обложен, сухой	Обложен, влажный
Боль в животе	Схваткообразная, чаще в правой подвздошной и околопупочной области	Разной интенсивности, в верхнем и среднем отделах живота	Схваткообразная, в нижних отделах живота, в левой подвздошной области

Характер стула	Жидкий, редко с примесью слизи и крови	Обильный зловонный, зеленоватого цвета	Скудный, со слизью и кровью, «ректальный плевок»

Окончание табл. 20.17

Клинические признаки	Дифференцируемые заболевания		
	иерсиниоз	ПТИ (бактериальные пищевые отравления)	острый шигеллез
Дизурические симптомы	Характерны	Нет	Нет
Поражение сердца	Редко - миокардит	Возможен гиповолемиче-ский шок	Сердечно-сосудистая недостаточность при тяжелом течении
Гепатоспленомегалия	Характерна	Нет	Нет
Желтуха	Редко, на высоте лихорадки и интоксикации	Очень редко	Нет
ЛАП	Характерна	Нет	Нет
Показатели гемограммы	Лейкоцитоз, лимфопения, увеличение СОЭ	Лейкоцитоз, лимфопения	Нейтрофильный сдвиг влево
Данные эпиданамнеза	Употребление в пищу термически не обработанных свежих овощей; длительно хранившихся в холодильнике молока и продуктов из него	Пищевой фактор. Групповые заболевания	Контакт с больным человеком, употребление необеззараженной воды и подозрительных пищевых продуктов

Таблица 20.18. Дифференциальная диагностика между иерсиниозом, вирусными гепатитами и ревматизмом

Клинические признаки	Дифференцируемые заболевания		
	иерсиниоз	ВГ	ревматизм
Начало болезни	Острое	Постепенное	Острое
Лихорадка	Фебрильная (1-2 нед)	Фебрильная температура (при ВГА и BrD), кратковременная	Фебрильная - кратковременно, субфебрильная - длительно
Катаральные явления	Часто	В преджелтушном периоде гепатита А	За 2-4 нед стрептококковая ангина или обострение хронического тонзиллита
Кожные проявления	Экзантема полиморфная, в разные сроки	Возможна экзантема по типу крапивницы в преджелтушном периоде	Узловатая, кольцевидная эритема. Ревматоидные узелки
Гиперемия и отечность ладоней и стоп, «малиновый» язык	Характерны	Отсутствуют	Отсутствуют
Артралгии, артриты	Характерны	Возможны	Симметричные
Тошнота, рвота	Возможны	Возможны	Не характерны
Боль в животе	Чаше в правой подвздошной области	Не характерна. Возможна при ВГО, ВГЕ	Не характерна
Характер стула	Жидкий, иногда с примесью слизи и крови	Склонность к запору	Чаше не изменяется
Дизурические симптомы	Характерны	Редко	Возможен гломерулонефрит
Поражение сердца	Редко - миокардит	Сердечно-сосудистая недостаточность при тяжелом (фульминант-ном) течении	Характерен мио-, эндокардит
Гепатоспленомегалия	Характерна	Возможна	Возможна
Желтуха	Редко, на высоте лихорадки и интоксикации	При желтушных формах	Отсутствует
Клинические признаки	Дифференцируемые заболевания		
	иерсиниоз	ВГ	ревматизм
ЛАП	Характерна	Отсутствует	Не характерна
Неврологические симптомы	Вегето-сосудистые нарушения, менинге-альный синдром	Редко печеночная энцефалопатия	Малая хорья, серозный ревматический менингит, церебральный васкулит
Лабораторные исследования	Лейкоцитоз, лимфо-пения, увеличение СОЭ	Лейкопения, лимфоци-тоз, снижение СОЭ	Лейкоцитоз со сдвигом вправо, лимфопения
	Умеренное и нестойкое повышение активности цитоплазматических ферментов, гипербили-рубинемия	Длительная гиперби-лирубинемия и повышение активности цитоплазматических ферментов. Изменение тимоловой и сулемовой проб	Диспротеинемия, резко повышен титр антистрептолизина-О, С-реактивный белок
	Выделение культуры иерсиний, их антигенов и антител к ним	Обнаружение маркеров ВГ	Обнаружение стрептококкового антигена, антистрептолизина-О, антистрептокиназы, анти-стрептогилауридазы
Данные эпиданамнеза	Употребление в пищу термически не обработанных свежих овощей, особенно капусты, моркови, длительно хранившихся в холодильнике молока и продуктов из него	Употребление продуктов и воды, контами-нированныхвирусами ВГА и ВГЕ, контакт с больными ВГА, парентеральный анамнез (ВГВ, ВГС, ВГD)	Без особенностей

Показания к консультации других специалистов

Консультации других специалистов показаны при длительном субфебрилитете, системности клинических проявлений, формирующихся вторично-очаговых формах и отсутствии эффекта от проводимой терапии, при абдоминальных болях - консультация хирурга.

Пример формулировки диагноза

Иерсиниоз, гастроинтестинальная форма, гастроэнтеритический вариант, средней степени тяжести, острое течение болезни (копрокультура *Y. enterocolitica*, серовар ОЗ).

Показания к госпитализации

Клинические (тяжесть болезни, развитие осложнений, наличие тяжелых пре-морбидных заболеваний) и эпидемиологические (вспышка и пациенты, относящиеся к группе риска).

ЛЕЧЕНИЕ Режим. Диета

При тяжелом течении режим постельный, в остальных случаях - палатный. Для диетического питания назначают столы № 4, 2 и 13.

Медикаментозная терапия

Антибактериальную терапию назначают всем больным, независимо от формы болезни, в максимально ранние сроки (желательно до 3-го дня болезни). Выбор препарата зависит от чувствительности штаммов иерсиний, циркулирующих

на данной территории. Препараты выбора - фторхинолоны и ЦС III поколения. Хлорамфеникол рекомендуют для лечения иерсиниозного менингита (в/м, 70-100 мг/кг в сутки). Тактику ведения больных с абдоминальной формой вырабатывают совместно с хирургом. Для восстановления кишечной флоры рекомендуют пробиотики [бифидобактерии лонгум + энтерококкус фэциум (Бифиформ*) и др.] и эубиотики [лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (Аципол*), Линекс*, бифилонг®, ацидофильные лактобактерии, бифидобактерии бифидум и другие препараты] в сочетании с ферментными препаратами [панкреатин, сычужные ферменты (Абомин*), диметикон + панкреатин (Панкреофлат*)].

Лечение больных со вторично-очаговой формой иерсиниоза проводят по индивидуальной схеме. Антибактериальная терапия самостоятельного значения не имеет и показана при активизации инфекционного процесса и в отсутствие в анамнезе сведений о приеме антибиотиков. При необходимости лечение согласовывают с узкими специалистами (табл. 20.19).

Таблица 20.19. Лечение больных иерсиниозом

Клиническая форма	Клинический вариант	Этиотропное лечение		Патогенетическое лечение	
		препарат	схема	препарат	схема
Гастроин-тестиналь-ная	Гастроэнтерит, энтероколит, гастроэн-тероколит	Ципрофлокс-сацин	1-1,5 г/сут; по 0,5-0,75 г 2 раза в день п/о	Полиионные растворы [кварта-соль*, Хлосоль*, Ацесоль* и др.]	Объем реги-дратации и способ введения определяются степенью обезвоживания и массой тела больного
				Коллоидные растворы (Гемодез*, Реополиглюкин* и др.)	4001000 мл/сут в/в капельно
				5 (10)% раствор декстрозы (Глюкозы*)	4001000 мл/сут в/в капельно
Абдоминальная	Терминальный илеит,	Ципрофлокс-сацин	1-1,5 г/сут; по 0,5-0,75 г 2 раза в день в/м	Антигистаминные препараты: лоратадин 0,01 г/сут однократно;	

Клиническая форма	Клинический вариант	Этиотропное лечение		Патогенетическое лечение	
		препарат	схема	препарат	схема
				При длительном суставном синдроме и признаках системности: ❖ хлорохин 0,25-0,5 г/сут; первые 10 дней по 0,25 г 2 раза в день (после обеда и ужина), затем однократно после ужина, длительно, не менее 6 мес; ❖ гидроксихлорохин 0,8 г/сут, по 0,4 г 2 раза в день после еды, длительно, не менее 6 мес; ❖ сульфасалазин 2 г/сут по схеме: 1-я неделя - по 0,5 г 1 раз вечером; 2-я неделя - 1 г/сут (по 0,5 г 2 раза в день, утром и вечером), 3-я неделя - 1,5 г/сут (0,5 г утром и 1 г вечером), с 4-й недели - 2 г/сут (по 1 г утром и вечером) строго после еды. Курс 6-12 мес	

При развитии симптомов острого живота при абдоминальной форме проводят аппендэктомию. Выбор физиотерапевтических и санаторно-курортных методов лечебно-реабилитационных мероприятий зависит от формы иерсиниоза и основного синдрома.

Примерные сроки нетрудоспособности

При иерсиниозе человек остается нетрудоспособным в среднем 14-21 день; при вторично-очаговых формах и волнообразном течении этот период может составить 4-6 мес.
Диспансеризация

Продолжительность диспансерного наблюдения реконвалесцентов должна составлять не менее одного года через 1, 3, 6 и 12 мес после острого периода. При наличии клинико-лабораторного неблагополучия - более часто, по мере необходимости.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Необходимо строго следовать рекомендациям врача; соблюдать прописанные режим дня и диету; не следует заниматься самолечением. Курс терапии нужно проводить в соответствии со сроками и клиническими проявлениями болезни. Проходить диспансеризацию следует через 1, 3, 6 и 12 мес после выздоровления, в случае затяжного и хронического течения болезни - в течение более длительного периода до окончательного излечения.

20.7.2. Псевдотуберкулез

Псевдотуберкулез (англ. pseudotuberculosis) - сапрозооноз с фекально-ораль-ным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, интоксикацией, лихорадкой, поражением ЖКТ, печени, кожи и суставов.

КОДЫ ПО МКБ-10

A28.2 Псевдотуберкулез.

A04.8 Энтероколит псевдотуберкулезный.

ЭТИОЛОГИЯ

Y. pseudotuberculosis имеет жгутиковый (H) антиген, два соматических (O) антигена (S и R) и антигены вирулентности - ViW. Описано 16 серотипов *Y. pseudotuberculosis* или O-групп. Большинство штаммов, встречающихся на территории РФ, принадлежат к I (60-90%) и III (83,2%) серотипам. O-антигены бактерии имеют сходство между серотипами внутри вида и другими представителями семейства энтеробактерий (*Y. pestis*, сальмонеллами группы B и D, *Y. enterocolitica* O:8, O:18 и O:21), что необходимо учитывать при интерпретации результатов серологических исследований.

Ведущую роль в развитии псевдотуберкулеза отводят факторам патогенности *Y. pseudotuberculosis*: адгезии, колонизации на поверхности кишечного эпителия, инвазивности, способности к внутриклеточному размножению в эпителиальных клетках и макрофагах и цитотоксичности. Энтеротоксигенность штаммов слабая. Контроль вирулентности осуществляют хромосомные и плазмидные гены.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Для псевдотуберкулеза характерно многообразие источников и резервуаров инфекции. Первичный резервуар - почва. Существование почвенных и водных паразитарных систем связано со способностью иерсиний переходить в «некультивируемые» формы. Вторичным резервуаром и основными источниками инфекции для человека являются грызуны, у которых заболевание протекает в острой и хронической формах с поражением ЖКТ. У домашних мышей чаще развиваются генерализованные формы, вызывающие гибель животных. Люди при контакте с грызунами заражаются крайне редко. Человек не является источником возбудителя.

Главный механизм передачи - фекально-оральный. Пути - пищевой и водный. Основные факторы передачи *Y. pseudotuberculosis* - овощи и зелень, употребляемые без термической обработки, соленья (квашеная капуста, соленые огурцы, помидоры), реже - фрукты, молочные продукты и вода. Возможно заражение воздушно-пылевым путем через пыль, контаминированную возбудителем.

Восприимчивость высокая, постинфекционный иммунитет стойкий, типоспецифический.

Псевдотуберкулез относят к широко распространенным в мире инфекциям, встречающимся повсеместно, но неравномерно. Подавляющее большинство сообщений о случаях данного заболевания принадлежит европейским странам. РФ относится к эндемичным территориям. Чаще вспышки регистрируют в Центральной части и на северо-западе РФ, Крайнем Севере, Дальнем Востоке и Субарктике Евразии. Подъемы заболеваемости регистрируют в весенне-летний (III-V месяцы), осенне-зимний (X-XII месяцы) и летний (V-VII месяцы) периоды.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика псевдотуберкулеза сходна с таковой иерсиниоза.

ПАТОГЕНЕЗ

Внедрение *Y. pseudotuberculosis* начинается в слизистой оболочке миндалины, что клинически проявляется острым тонзиллитом. Значительная часть возбудителя, преодолев желудочный барьер, колонизирует эпителий преимущественно лимфоидных образований подвздошной и слепой кишки (первая фаза). Затем возбудитель проникает в эпителий слизистой оболочки кишки и преодолевает эндотелий кровеносных сосудов - развиваются первичная бактериемия и гематогенная диссеминация (вторая фаза). Далее происходит генерализация инфекции, характеризующаяся диссеминацией возбудителя в органы и ткани, размножение в них и развитие системных нарушений (третья фаза). Основную роль в этом процессе играют инвазивность и цитотоксичность *Y. pseudotuberculosis*. Проникновение через эпителиальные клетки кишечника и межклеточные пространства происходит с помощью М-клеток и мигрирующих фагоцитов. Размножение *Y. pseudotuberculosis* в эпителиоцитах и макрофагах приводит к разрушению этих клеток, развитию язв и внеклеточному размножению иерсиний в центре формирующихся милиарных абсцессов во внутренних органах.

Таким образом, при псевдотуберкулезе наблюдают гематогенную и лимфо-генную диссеминацию возбудителя и резко выраженный токсико-аллергический синдром. Максимальные клинко-морфологические изменения развиваются не во входных

воротях инфекции (ротоглотка, верхние отделы тонкой кишки), а во вторичных очагах: в печени, легких, селезенке, илеоцекальном углу кишечника и регионарных ЛУ. В связи с этим любая клиническая форма заболевания начинается как генерализованная инфекция.

В период реконвалесценции (четвертая фаза) происходит освобождение от возбудителя и восстанавливаются нарушенные функции органов и систем. У *pseudotuberculosis* элиминируется поэтапно: сначала из кровеносного русла, затем из легких, печени и других органов. Длительно иерсинии сохраняются в ЛУ и селезенке. Цитопатическое действие бактерий и их длительная персистенция в ЛУ и селезенке могут привести к повторной бактериемии, клинически проявляющейся обострениями и рецидивами.

При адекватном иммунном ответе заболевание заканчивается выздоровлением. Единой концепции механизма формирования вторично-очаговых форм, затяжного и хронического течения инфекции нет. У 9-25% больных, перенесших псевдотуберкулез, формируются синдром Рейтера, болезнь Крона, Шегрена, хронические заболевания соединительной ткани, аутоиммунные гепатиты, эндо-, мио-, пери- и панкардиты, тромбоцитопении и др.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Классификация
Единой клинической классификации псевдотуберкулеза нет. Рекомендовано использование классификации (с небольшими изменениями) Н.Д. Ющука и соавт. (табл. 20.20).

Таблица 20.20. Клиническая классификация псевдотуберкулеза

Клиническая форма	Вариант	Степень тяжести	Течение
Абдоминальная	Мезентериальный лимфаденит Терминальный илеит Острый аппендицит	Легкая, средняя	Острое (до 3 мес)
Смешанная	Скарлатиноподобный Септический	Средняя, тяжелая	Острое, затяжное (до 6 мес)
Вторично-очаговая	Артрит(ы) Узловатая эритема Синдром Рейтера и др.	Средняя, тяжелая	Затяжное, хроническое (свыше 6 мес)

Основные симптомы и динамика их развития

Выделяют следующие периоды заболевания: инкубационный, начальный, разгара, реконвалесценции или ремиссии. Инкубационный период продолжается от 3 до 19 дней (в среднем 5-10 дней), иногда сокращается до 1-3 сут.

Начальный период длится от 6-8 ч до 2-5 дней. Клинические проявления начального периода у всех форм псевдотуберкулеза сходны: выраженная интоксикация и полиморфизм симптомов. Своеобразие каждой формы выявляют только в период разгара. У большинства больных болезнь начинается остро, иногда бурно. Общее самочувствие резко ухудшается. Температура тела быстро повышается до 38-40 °С, часто с ознобом. Беспокоят сильная головная боль, головокружение, резкая слабость, бессонница, артралгии, миалгии, боли в пояснице, потливость, апатия, анорексия. Больные адинамичны. Нередко появляются признаки острого респираторного синдрома. При осмотре обнаруживают симптомы «капюшона», «перчаток», «носков»; инъекцию сосудов склер. Слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована, у некоторых больных - «пылающий» зев, энантема на мягком небе, катаральный тонзиллит. Язык с 3-5-х суток болезни становится «малиновым». У некоторых больных - боли в животе, тошнота, рвота и жидкий стул.

Период разгара составляет 3-10 дней (максимально - месяц) и характеризуется выраженностью симптомов конкретной клинической формы и интоксикации.

Смешанная форма характеризуется сыпью, появляющейся у большинства больных на 2-7-й дни болезни. Чаще сыпь скарлатиноподобная, но может быть полиморфной,

петехиальной, мелко- и крупнопятнистой, уртикарной, эритематозной, везикулярной и в виде узловатой эритемы, иногда зудит. Скарлатиноподобная сыпь обильная, расположена на груди, спине, животе, конечностях и лице, на бледном фоне сгущается в естественных складках. Пятнисто-папулезная и уртикарная сыпь нередко группируется вокруг коленных, локтевых, голеностопных суставов. Сыпь может появиться в первые сутки болезни, а все остальные симптомы - присоединяться позже. В этих случаях слегка зудящая, пятнисто-папулезная экзантема обычно локализуется на подошвах, кистях, стопах. Как правило, она сохраняется в течение 3-6 дней, узловатая эритема - несколько недель. Возможны подсыпания. Со второй недели болезни начинается крупноили мелкопластинчатое шелушение кожи. Артралгии и миалгии нередко становятся нестерпимыми. Чаще поражаются коленные, голеностопные, локтевые, межфаланговые и лучезапястные, реже - плечевые, тазобедренные, межпозвоночные и челюстно-височные суставы. Продолжительность артралгии - от 4-5 дней до 2-3 нед. Болевой синдром и гиперестезия кожи вообще характерны для псевдотуберкулеза. Внезапно, без видимых причин возникнув, боли неожиданно прекращаются. Диспепсические и катаральные явления сохраняются или усиливаются в периоде разгара. Со 2-4-го дня болезни лицо бледное, особенно в области носогубного треугольника, часто бывают субиктеричность кожи и склер и полиаденопатия.

В период разгара сохраняются или впервые появляются боли в животе. При пальпации у большинства больных определяют болезненность в правой подвздошной области, в правом подреберье и над лобком. Почти у всех больных увеличена печень, иногда - селезенка. Диарея бывает редко. Стул чаще нормальный или задержан. Изменения со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и мочевыводящей системы при смешанном варианте псевдотуберкулеза не отличаются от изменений при иерсиниозе. В периоде разгара температура достигает максимума; она постоянная, волнообразная или неправильного типа. Продолжительность лихорадочного периода от 2-4 дней до нескольких недель.

О начале периода реконвалесценции свидетельствуют улучшение самочувствия больных, постепенная нормализация температуры, восстановление аппетита, исчезновение сыпи, болей в животе и суставах. Нередко сохраняется субфебрильная температура.

При всех клинических формах заболевания обострения и рецидивы чаще возникают у больных, не получавших антибактериальной терапии.

Септический вариант смешанной формы псевдотуберкулеза встречается редко. Течение не отличается от сепсиса при иерсиниозе. Летальность достигает 30-40%.

Скарлатиноподобный вариант наиболее распространен. Характеризуется выраженной интоксикацией, лихорадкой и обильной точечной сыпью, которая локализуется на груди, животе, боковых поверхностях тела, руках и нижних конечностях, нередко с геморрагиями и сгущающейся в кожных складках и вокруг крупных суставов. Сыпь в большинстве случаев не зудит, появляется на 1-4-й (реже на 5-6-й) день болезни. Экзантема чаще точечная на нормальном фоне кожи. Симптом «жгута» положительный. У большинства больных наблюдают также симптомы «перчаток», «носов» и «капюшона». Характерны бледный носогубный треугольник, «малиновый» язык, яркая гиперемия лица, миндалин, дужек и стойкий белый дермографизм. Боли в суставах, животе и диспепсические явления не типичны.

Абдоминальная форма псевдотуберкулеза чаще встречается у детей. Основные клинические проявления - сильные, постоянные или приступообразные боли в правой подвздошной области или вокруг пупка, им может предшествовать эпизод острого энтероколита с лихорадкой. У некоторых больных заболевание сразу начинается с

резких болей в илеоцекальной области, в результате чего их госпитализируют в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит.

Мезентериальный лимфаденит псевдотуберкулезной этиологии характеризуется острым началом (с высокой температуры, озноба) и усиливающимися болями в животе. Пациенты жалуются на тошноту, рвоту, жидкий стул без патологических примесей, слабость, головную, мышечную и суставную боль. У некоторых из них обнаруживают гиперемию кожи лица, шеи и груди, точечную сыпь на коже груди, живота, конечностей и паховых складок. При тяжелом течении появляются напряжение мышц в правой подвздошной области и перитонеальные симптомы. При лапароскопии видны увеличенные ЛУ брыжейки диаметром до 3 см, гиперемия подвздошной кишки с фибринозным налетом на серозной оболочке. Характерен ложноаппендикулярный синдром, требующий дифференцировать мезентериальный лимфаденит с острым аппендицитом.

Острый аппендицит может проявляться симптомами, которые могут быть первыми клиническими проявлениями псевдотуберкулеза или появляющимися через несколько дней (недель) после начала болезни. Боль, которая локализуется преимущественно в правой подвздошной области, постоянная. Пациентов беспокоят тошнота и рвота. Лихорадка неправильного типа. Выражена локальная болезненность, аппендикулярные симптомы, симптомы раздражения брюшины.

Терминальный илеит бывает первым проявлением заболевания, но чаще развивается в период рецидивов или ремиссии. Характерны боль в животе, напряжение мышц правой подвздошной области, симптомы раздражения брюшины, тошнота, повторная рвота, жидкий стул 2-3 р/сут. Иногда умеренное увеличение печени. Может сформироваться хронический илеит, клинически проявляющийся во время рецидивов и обострений. Рецидивы при абдоминальной форме встречаются чаще, чем при других формах псевдотуберкулеза. Клинико-лабораторные признаки псевдотуберкулезного гепатита аналогичны таковым при иерсиниозе. У некоторых больных развивается панкреатит, проявляющийся нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Миокардит практически не отличается по течению и исходу от миокардита при иерсиниозе. Однако описаны случаи тяжелого инфекционно-токсического миокардита и поражение проводящей системы сердца. Возможны эндо-, пери- и панваскулиты.

У большинства больных развивается пиелонефрит, реже - гломерулонефрит, ТИН. Изменения в мочевыделительной системе переходящие.

Пневмония наблюдается чаще, чем при иерсиниозе, обнаруживается почти у всех больных с летальным исходом.

Течение и исход менингита при псевдотуберкулезе не отличаются от менингита при иерсиниозе.

Характерны симптомы поражения периферической (полиневриты и менинго-радикулоневриты) и вегетативной нервной системы (раздражительность, нарушение сна, бледность или гиперемия кожи, потливость, диссоциация АД, парестезии и т.д.).

Вторично-очаговая форма псевдотуберкулеза наиболее часто проявляется узловой эритемой, синдромом Рейтера и хроническим энтероколитом.

Осложнения

Осложнения псевдотуберкулеза: ИТШ, спаечная и паралитическая непроходимость, инвагинация, некроз и перфорация кишки с развитием перитонита, менингоэнцефалит, ОПН, синдром Кавасаки - развиваются редко и могут стать причиной летальных исходов.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика

Сложна при спорадической заболеваемости, возможна при вспышечной. Основывается на эпидемиологических данных, клинической симптоматике и лабораторных методах.

Неспецифическая и специфическая лабораторная диагностика

В гемограмме обнаруживают нейтрофильный лейкоцитоз, моноцитоз, эозино-филию, относительную лимфопению и увеличение СОЭ. В биохимическом анализе крови повышение активности цитоплазматических ферментов, реже - гипербилирубинемия. Специфическая лабораторная диагностика псевдотуберкулеза такая же, как и при иерсиниозе. Перспективным методом специфической диагностики является РНГА эритроцитарного антигенного диагностикума на основе белков клеточной стенки *Y. pseudotuberculosis*.

Инструментальные методы

Дополнительные инструментальные методы обследования больных не отличаются от описанных при иерсиниозе.

Дифференциальная диагностика

Представлена в табл. 20.21-20.23.

Таблица 20.21. Дифференциально-диагностические признаки абдоминальной формы псевдотуберкулеза и острого аппендицита

Признаки	Абдоминальная форма псевдотуберкулеза	Острый аппендицит
Эпидемиологические данные	Чаще весной, в конце зимы и в начале лета. Характерны групповые случаи	Спорадические случаи, без сезонности
Начало болезни	Острое, с ознобом, лихорадкой, выраженной интоксикацией и болью в животе	Боли в животе, затем нарастающая интоксикация и лихорадка
Окраска кожи и слизистых оболочек	Гиперемия ладоней, стоп, лица, шеи, слизистой оболочки зева и конъюнктив	Обычная или бледная
Экзантема	Характерна	Не наблюдается
Язык	«Малиновый»	Обложен, сухой
Боль в животе	Чаще со 2-4-го дня болезни, приступообразная	С первых часов болезни, постоянная
Тошнота и рвота	Бывают редко, не зависят от болей в животе	Часто, особенно у детей. Возникают после появления болей в животе
Симптомы раздражения брюшины	Редко, выражены нечетко	Характерны, выражены
Увеличение брыжеечных ЛУ	Часто	Характерно
Симптомы паренхиматозного гепатита	Часто	Не характерны
Температура тела	Фебрильная, достигает максимума в первые сутки	Повышается постепенно, чаще субфебрильная
Увеличение СОЭ	Характерно	Характерно

Таблица 20.22. Дифференциальная диагностика псевдотуберкулеза, гриппа, скарлатины и менинго-коккемии

Клинические признаки	Дифференцируемые заболевания			
	псевдотуберкулез	грипп	скарлатина	менингококкемия
Начало	Острое	Острое	Острое	Острое, бурное
Интоксикация	Выражена с первого дня болезни, длительная	Выражена с первых часов, кратковременная	Выражена с первых часов	Резко выраженная, с первых часов
Лихорадка	Фебрильная, держится 1-2 нед	Фебрильная, не более 5 дней	Фебрильная, сохраняется 3-7 дней	40 °С и выше, 3-20 дней и более
Гиперемия лица	Характерна	Характерна	Характерна, носогубный треугольник бледный	Отсутствует
Экзантема	Полиморфная, иногда с геморрагиями, узловатая эритема. Со 2-4-го дня болезни, преимущественно на туловище, конечностях, ладонях, стопах, на фоне гиперемии, иногда зудящая. После исчезновения появляется шелушение	Отсутствует	На фоне гиперемии розовой кожи со сгущением в естественных складках, с точечными геморрагиями. Появляется на 1-2-е сутки болезни, держится 5-7 дней, с последующим шелушением	Звездчатая геморрагическая, в тяжелых случаях с некрозами. Появляется в первые сутки болезни, преимущественно на конечностях и ягодицах, в тяжелых случаях - на туловище

Изменения в ротоглотке	Умеренно выраженная гиперемия дужек, миндалин, задней стенки глотки	Умеренно выраженная гиперемия	Яркая, зона гиперемии резко ограничена от бледного твердого нёба. Катаральная, лакунарная, фолликулярная, редко - некротическая ангина	Глотка гиперемизована, с гиперплазией лимфоидных фолликулов задней стенки
Катаральные явления	В начале болезни	Со 2 дня	Не характерны	Часто - назофарингит
Боль в животе	Схваткообразная, чаще в околопупочной и правой подвздошной области	Отсутствует	Не характерна	Возможна
Диспепсические явления	Характерны	Не бывает	Отсутствуют	Возможны
Артралгии	Характерны	Отсутствует	Возможны на 2-3-й неделе	Часто в первые дни артриты мелких суставов, на 2-3 неделе - крупных
Гепато-лиенальный синдром	Характерен	Отсутствует	Возможен	Возможен
Увеличение периферических ЛУ	Характерно	Отсутствует	Часто	Отсутствует
Изменения гемограммы	Часто нейтрофильный лейкоцитоз, относительный лимфоцитоз, эозинофилия, увеличение СОЭ	Лейкопения, лимфоцитоз	Лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ. В конце 1-й - начале 2-й недели - эозинофилия	Резко выраженный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево

Таблица 20.23. Дифференциальная диагностика псевдотуберкулеза, трихинеллеза и медикаментозного дерматита

Клинические признаки	Дифференцируемые заболевания		
	псевдотуберкулез	трихинеллез	медикаментозный дерматит
Начало	Острое, может быть постепенным	Острое	Острое
Лихорадка	Чаще фебрильная, 1-2 нед	Ремиттирующего, постоянного или неправильного типа. Нарастает в течение 1-2 нед. Снижается постепенно. Редко субфебрилитет до нескольких месяцев	Субфебрильная. Может быть нормальная температура
Интоксикация	Выражена с первого дня, длительная	Выраженная, длительная	Не выражена
Экзантема	Полиморфная, иногда с геморрагиями. Со 2-4-го дня болезни, преимущественно на туловище, конечностях, ладонях, стопах, на фоне гиперемии, иногда зудящая. Может быть узловатая эритема. После исчезновения сыпи - шелушение	Чаще макулезная, сливная, сохраняется 5-8 дней, затем пигментация и шелушение. Нет характерной локализации и этапности высыпаний. Иногдазудящая. Характерны несколько волн высыпаний	Чаще макулезная, кореподобная, после приема ЛС. Зудящая, сливная. Исчезает после отмены препарата
Склерит и конъюнктивит	Характерны	Конъюнктивит с геморра-гиями в стадии периорби-тального отека	Часто
Гиперемия и одутловатость лица	Характерны	Характерны	Возможны
Боль в животе	Схваткообразная или постоянная, ноющая в илео-цекальном углу и около пупка	Выражены	Иногда, разлитая
Диарея	Характерна	При тяжелом течении	Редко
Желтуха	При развитии гепатита, неяркая, кратковременная	Возможна	Не бывает
«Малиновый» язык	Характерен	Характерен	Часто - красный, без гипертрофированных сосочков
Артралгии	Характерны	Возможны	Часто
Гепато-лиенальный синдром, полиа-денопатия	Характерны	Характерны	Не характерны
Миалгии	Характерна	Резко выражены в конечностях, затем в мышцах языка, глотки и жевательных мышцах	Редко
Поражение почек	Иногда пиелонефрит со скудной симптоматикой	Возможно	Редко
Изменения в гемограмме	Умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, относительный лимфоцитоз, эозинофилия, увеличение СОЭ	Лейкоцитоз, эозинофилия (до 60%) в течение 2-3 мес	Возможна умеренная эози-нофилия

Показания к консультации других специалистов

Те же, что и при иерсиниозе.

Пример формулировки диагноза

A28.2 Псевдотуберкулез, абдоминальная форма, терминальный илеит, средней степени тяжести.

A28.2 Псевдотуберкулез, вторично-очаговая форма, узловатая эритема, средней степени тяжести, затяжное течение.

Показания к госпитализации

Преимущественно клинические: выраженность симптомов интоксикации, лихорадки, степень поражения различных органов и систем (прежде всего нервной, сердечно-сосудистой, ЖКТ), развитие осложнений, наличие тяжелых преморбид-ных заболеваний.

ЛЕЧЕНИЕ

Не отличается от лечения иерсиниоза. Для активации макрофагально-фагоцитарной системы, деблокады эффекторной системы иммунитета иммунными комплексами, ослабления аллергических реакций ГНТ и ГЗТ рекомендуют повторное внутривенное или внутримышечное введение иммуноглобулина человека нормального с промежутком 2-3 дня, курс 5-6 введений. Есть сообщения об успешном применении рекомбинантного человеческого ИЛ-2: по 500 тыс. МЕ двукратно.

Дополнительные методы лечения (хирургические, физиотерапевтические, санаторно-курортные)

Если развиваются симптомы острого живота при абдоминальной форме, проводят аппендэктомию. Выбор физиотерапевтических и санаторно-курортных методов лечебно-реабилитационных мероприятий зависит от формы псевдотуберкулеза и основного синдрома.

Примерные сроки нетрудоспособности

В среднем составляют 18-25 дней; при вторично-очаговых формах и волнообразном течении - до 6 мес.

Диспансеризация

Не отличается от описанной при иерсиниозе.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Необходимо соблюдать рекомендованные врачом режим дня и диету; не следует заниматься самолечением. Курс лечения нужно проводить в соответствии со сроками и клиническими проявлениями болезни; проходить диспансеризацию через 1, 3, 6 и 12 мес после выздоровления, при затяжном и хроническом течении болезни - в течение более длительного периода до окончательного излечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галимзянов Х.М., Кареткина Г.Н., Шестакова И.В. и др. Иерсиниоз: учебно-методическое пособие. - Астрахань: Изд-во Астраханской государственной медицинской академии, 2001. - 570 с.
2. Инфекционные и паразитарные болезни / Под общ. ред. Н.Д. Ющука. - Ч. 2. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004.
3. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника: руководство для врачей. - М.: Медицина, 2000. - 456 с.

4. Сомов Г.П., Покровский В.И., Антоненко Ф.Ф. и др. Псевдотуберкулез. - М.: Медицина, 2001. - 160 с.
5. Ценева Г.Я., Волкова Г.В., Солодовникова Н.Ю. и др. Иерсиниозы в крупном городе (многолетние наблюдения) // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2002. - № 2. - С. 27-30.
6. Ценева Г.Я., Воскресенская Е.А., Солодовникова Н.Ю. и др. Биологические свойства иерсиний и лабораторная диагностика псевдотуберкулеза и иерсиниоза. - СПб., 2001.
7. Ющенко Г.В. Современное состояние проблемы иерсиниозов // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1998. - № 6. - С. 8-11.
8. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 4 изд., в 2 т.
9. Ющук Н.Д., Ценева Г.Я., Кареткина Г.Н. и др. Иерсиниозы. - М.: Медицина, 2003. - 100 с.

20.7.3. Чума

Чума (*pestis*) - острая зоонозная природно-очаговая инфекционная болезнь с преимущественно трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, которая характеризуется интоксикацией, поражением ЛУ, кожи и легких. Относится к особо опасным, конвенционным болезням.

КОДЫ ПО МКБ-10

A20.0 Бубонная чума.

A20.1 Целлюлярно-кожная чума.

A20.2 Легочная чума.

A20.3 Чумной менингит.

A20.7 Септическая чума.

A20.8 Другие формы чумы (абортивная, бессимптомная, малая). A20.9 Чума неуточненная.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - грамотрицательная мелкая полиморфная неподвижная палочка *Yersinia pestis* семейства *Enterobacteriaceae* рода *Yersinia*. Имеет слизистую капсулу, спор не образует. Факультативный анаэроб. Окрашивается биполярно анилиновыми красителями (более интенсивно по краям). В России выделено 38 штаммов возбудителя чумы. Выделяют крысиную, сурчиную, сусликовую, полевочную и песчаночную разновидности чумной бактерии. Растет на простых питательных средах с добавлением гемолизированной крови или натрия сульфата, оптимальная температура роста 28 °С. *Yersinia pestis* имеет более 20 антигенов, в том числе термолабильный капсульный, который защищает возбудителя от фагоцитоза, термостабильный соматический, к которому относятся V- и W-антигены, которые предохраняют микроб от лизиса в цитоплазме мононуклеаров, обеспечивая внутриклеточное размножение, ЛПС и др. Факторы патогенности возбудителя - экзо-и эндотоксин, а также ферменты агрессии: коагулаза, фибринолизин и пестицины. Микроб отличается устойчивостью в окружающей среде: в почве сохраняется до 7 мес; в трупах, погребенных в земле, до года; в гное бубона - до 20-40 дней; на предметах бытовой обстановки, в воде - до 30-90 дней; хорошо переносит замораживание. При нагревании до 60 °С погибает через 30 с, при 100 °С -

мгновенно, высушивании, действии прямого солнечного света и дезинфицирующих средств (спирт, хлорамин и др.) возбудитель быстро разрушается. Относится к 1-й группе патогенности.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ежегодно в мире число заболевших чумой составляет около 2,5 тыс. человек, причем без тенденции к снижению. Природные очаги инфекции существуют на всех континентах, за исключением Австралии. Самые высокие показатели заболеваемости чумой в мире - 97,6% от общего числа больных чумой и 96,4% летальных исходов в Африке (Мадагаскар, Танзания, Заир). Активные природные очаги этой инфекции расположены в Южной Америке (Бразилия, Боливия, Эквадор, Перу), в Азии (Казахстан, Китай, Вьетнам, Монголия). Последние вспышки заболевания зарегистрированы в 2011-2014 г. на Мадагаскаре (310 человек), в Монголии - 23 (3 летальных исхода), в Китае в 2009-2013 гг. - 109 человек (9 летальных исходов), Казахстане 2013 г. - 7 человек, Киргизии 2013 г. - 4 человека. В России известно 16 природных очагов: на Северном Кавказе, Алтае, в Забайкалье, Тыве, Калмыкии, Сибири и Астраханской области. При этом случаи заболевания чумой не регистрировались 30 лет, хотя ежегодно на территории природных очагов (общей площадью более 253 тыс. кв. км) проживают свыше 20 тыс. человек. Случай заболевания бубонной формой чумы зарегистрирован в июле 2016 г. в Республике Алтай (10-летний ребенок). Заболеваемости людей предшествуют эпизоотии среди грызунов. Сезонность заболевания зависит от климатической зоны и в странах с умеренным климатом регистрируется с мая по сентябрь.

Возбудитель инфекции циркулирует в популяциях более 200 видов грызунов и зайцеобразных, что сохраняет его в природе, основные из них - сурки (тарбаганы), суслики, полевки, песчанки, а также зайцеобразные (зайцы, пищухи), в антропогенных очагах - серая и черная крысы, реже - домовые мыши, верблюды, собаки и кошки. Особую опасность представляет человек, больной легочной формой чумы. Среди животных основные переносчики возбудителя чумы - более 120 видов блох (*Xenopsylla cheopis*), которые могут передавать возбудителя через 3-5 дней после заражения и сохраняют заразность до года. Механизмы передачи разнообразны:

- трансмиссивный - при укусе зараженной блохи; - контактный - через поврежденную кожу и слизистые оболочки при снятии шкурок с больных животных; убой и разделке туш верблюда, зайца, а также крыс, тарбаганов, которых в некоторых странах употребляют в пищу; при соприкосновении с выделениями больного человека или с зараженными им предметами;

- фекально-оральный - при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса инфицированных животных;

- аспирационный - от человека, больного легочными формами чумы.

Восприимчивость человека абсолютна во всех возрастных группах и при любом механизме заражения. Больной бубонной формой чумы до вскрытия bubo не представляет опасности для окружающих, но при переходе ее в септическую или легочную форму становится высокозаразным, выделяя возбудитель с мокротой, секретом bubo, мочой, испражнениями. Иммуитет нестойкий, описаны повторные случаи заболевания.

Оценка потенциальной опасности заражения человека в природном очаге строится на основе показателей эпизоотической активности, «времени риска», «факторов риска», «контингентов риска». Вероятность выноса чумы из ее природных очагов в субъекты РФ (с природными очагами, без природных очагов), занос чумы из стран, неблагополучных по данной инфекционной болезни, определяется миграционной активностью населения, транспортными связями и, прежде всего, воздушным видом

транспорта. Прогнозирование эпизоотической активности природных очагов чумы и эпидемиологическое прогнозирование осуществляют ФГУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора на основе информационных сообщений 5 научно-исследовательских противочумных институтов (ФГУЗ «Микроб», Иркутск, Ставрополь, Ростов-на-Дону, Волгоград) и 11 противочумных станций (приложение №3 к санитарно-эпидемиологическим правилам «Профилактика чумы» СП 3.1.7.2492-09). О каждом случае заболевания человека необходимо сообщать в территориальный центр Роспотребнадзора в виде экстренного извещения с последующим объявлением карантина. Международными правилами определен карантин длительностью 6 сут, обсервация контактных с чумой лиц составляет 9 дней. В настоящее время чума включена в перечень заболеваний, возбудитель которого может быть использован как средство бактериологического оружия (биотерроризма). В лабораториях получены высоковирулентные штаммы, устойчивые к распространенным антибиотикам.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Неспецифические: эпидемиологический надзор за природными очагами чумы; сокращение численности грызунов, проведение дератизации и дезинсекции; постоянное наблюдение за населением, находящимся в зоне риска заражения; подготовка медицинских учреждений и медицинского персонала к работе с больными чумой, проведение информационно-разъяснительной работы среди населения; меры предупреждения завоза возбудителя из других стран изложены в «Международных медико-санитарных правилах» и «Правилах по санитарной охране территории».

Специфическая профилактика заключается в ежегодной иммунизации живой противочумной вакциной лиц, проживающих в эпизоотических очагах или выезжающих туда. Вакцинацию проводят однократно подкожным, накожным, внутрикожным или ингаляционным способами. Ревакцинацию осуществляют накожным способом через год, при неблагоприятной эпидемической обстановке - через 6 мес. Людям, соприкасающимся с больными чумой, их вещами, трупами животных, проводят экстренную химиопрофилактику (табл. 20.24).

Таблица 20.24. Схемы применения антибактериальных препаратов при экстренной профилактике чумы

Препарат	Кратность применения	Продолжительность
	в сутки	курса,сут
Ципрофлоксацин	2	5
Офлоксацин	2	5
Пефлоксацин	2	5
Доксициклин	1	7
Рифампицин	2	7
Рифампицин + ампициллин	1 + 2	7
Рифампицин + ципрофлоксацин	1	5
Рифампицин + офлоксацин	1	5
Рифампицин + пефлоксацин	1	5
Гентамицин	3	5
Амикацин	2	5
Стрептомицин	2	5
Цефтриаксон	1	5
Цефотаксим	2	7
Цефтазидим	2	7

ПАТОГЕНЕЗ

Возбудитель чумы проникает в организм человека чаще через кожу, реже - через слизистые оболочки дыхательных путей, пищеварительного тракта. Изменения на коже в месте внедрения возбудителя (первичный очаг - фликтена) развиваются редко. Лимфогенно из места внедрения возбудитель проникает в регионарный ЛУ, где происходит его размножение, которое сопровождается развитием серозно-геморрагического воспаления, распространяющегося на окружающие ткани, некрозом и нагноением с формированием чумного бубона. При прорыве лимфатического барьера происходит гематогенная диссеминация возбудителя. Попадание

возбудителя аэрогенным путем способствует развитию воспалительного процесса в легких с расплавлением стенок альвеол и сопутствующим медиастинальным лимфаденитом. Интоксикационный синдром свойствен всем формам болезни, обусловлен комплексным действием токсинов возбудителя и характеризуется нейротоксикозом, развитием тромбогеморрагического синдрома (ТГС) и ИТШ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится от нескольких часов до 9 дней и более (в среднем 2-4 дня), сокращаясь при первичной легочной форме и удлиняясь у привитых или получавших профилактические препараты.

Классификация

Различают локализованные (кожную, бубонную, кожно-бубонную) и генерализованные формы чумы: первично-септическую, первично-легочную, вторично-септическую, вторично-легочную и кишечную.

Основные симптомы и динамика их развития

Независимо от формы болезни чума обычно начинается внезапно. Клиническая картина с первых дней болезни характеризуется выраженным ЛИС: ознобом, высокой лихорадкой ($\geq 39^\circ\text{C}$), резкой слабостью, головной болью, ломотой в теле, жаждой, тошнотой, иногда рвотой. Кожа горячая, сухая, лицо красное одутловатое, склеры инъецированы, конъюнктивы и слизистые оболочки ротоглотки гиперемированы, нередко с точечными кровоизлияниями, язык сухой, утолщенный, покрыт толстым белым налетом («меловой»). В дальнейшем в тяжелых случаях лицо становится осунувшимся, с цианотичным оттенком, темными кругами под глазами. Черты лица заостряются, появляется выражение страдания и ужаса («маска чумы»). По мере развития болезни нарушается сознание, могут развиваться галлюцинации, бред, возбуждение. Речь становится невнятной, нарушается координация движений («пьяная походка»). Характерны артериальная гипотензия, тахикардия, одышка, цианоз. При тяжелом течении болезни возможны кровотечения, рвота с примесью крови. Печень и селезенка увеличены. Отмечают олигурию. Температура остается постоянно высокой в течение 3-10 дней.

В периферической крови - нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. Помимо описанных общих проявлений чумы, развиваются поражения, характерные для отдельных клинических форм болезни.

Кожная форма встречается редко (3-5%). В месте входных ворот инфекции появляется пятно, затем папула, везикула (фликтена), заполненная серозно-геморрагическим содержимым, окруженная инфильтрированной зоной с гиперемией и отеком. Фликтена отличается резкой болезненностью. После ее вскрытия образуется язва с темным струпом на дне. Чумная язва отличается длительным течением, заживает медленно, образуя рубец. Если эта форма осложняется септициемией, возникают вторичные пустулы и язвы. Возможно развитие регионарного бубона (кожно-бубонная форма).

Бубонная форма встречается чаще всего (около 80%) и отличается относительной доброкачественностью течения. С первых дней болезни в области регионарных ЛУ появляется резкая болезненность, что затрудняет движения и заставляет больного принимать вынужденное положение. Первичный бубон, как правило, бывает одиночным, реже наблюдаются множественные бубоны. В большинстве случаев поражаются паховые и бедренные, несколько реже подмышечные и шейные ЛУ. Размеры бубона варьируют от грецкого ореха до яблока средних размеров. Чумной бубон характеризуется резкой болезненностью, плотной конси-

стенцией, спаян с окружающими тканями. Контуры его сглажены из-за развития периаденита. Бубон начинает формироваться на второй день болезни. По мере его развития появляется гиперемия кожи над ним, часто с цианотическим оттенком. Бубон в первые дни плотный, затем происходит его размягчение, появляется флюктуация, контуры становятся нечеткими. На 10-12-й день болезни он вскрывается - образуется свищ, изъязвление. При доброкачественном течении болезни и современной антибиотикотерапии происходит его рассасывание или склерозирование. В результате гематогенного заноса возбудителя могут формироваться вторичные бубоны, которые появляются позже и отличаются незначительными размерами, меньшей болезненностью и, как правило, не нагнаиваются. Грозным осложнением этой формы может быть развитие вторичной легочной или вторичной септической формы, что резко ухудшает прогноз болезни. Первично-легочная форма встречается редко, в периоды эпидемий в 5-10% случаев, и представляет собой наиболее опасную в эпидемиологическом отношении и тяжелую клинически форму болезни. Начинается она остро, бурно. На фоне резко выраженной интоксикации и лихорадки с первых дней появляются сухой кашель, сильная одышка, режущие боли в груди. Кашель через 1-2 дня становится продуктивным, с выделением жидкой мокроты, количество которой может варьировать от нескольких плевков до огромных количеств. Мокрота, вначале пенистая, стекловидная, прозрачная, затем приобретает кровянистый вид, позже становится геморрагической, содержит огромное количество чумных бактерий. Физикальные данные скудные: небольшое укорочение перкуторного звука над пораженной долей, при аускультации необильные мелкопузырчатые хрипы, что явно не соответствует общему тяжелому состоянию больного. Терминальный период характеризуется нарастанием одышки, цианоза, развитием сопора, отека легких и ИТШ. АД падает, пульс учащается и становится нитевидным, тоны сердца - глухими, гипертермия сменяется гипотермией. Без лечения заболевание в течение 2-6 сут заканчивается летально. При раннем применении антибиотиков течение болезни доброкачественное, мало отличается от пневмонии другой этиологии, вследствие чего возможны позднее распознавание легочной формы чумы и случаи заболевания в окружении больного.

Первично-септическая форма наблюдается редко - при попадании в организм массивной дозы возбудителя, чаще воздушно-капельным путем. Начинается внезапно, с выраженных явлений интоксикации и гипертермии быстрого появления: множественных кровоизлияний на коже и слизистых оболочках, кровотечений из внутренних органов («черная чума», «черная смерть»), психических нарушений. Прогрессируют признаки сердечно-сосудистой недостаточности. Смерть больного наступает через несколько часов от ИТШ. Изменения в месте внедрения возбудителя и в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.

Вторично-септическая форма осложняет другие клинические формы инфекции, обычно бубонную. Генерализация процесса значительно ухудшает общее состояние больного и увеличивает его эпидемиологическую опасность для окружающих. Симптомы аналогичны вышеописанной клинической картине, но отличаются наличием вторичных бубонов и более длительным течением. При этой форме болезни нередко развивается вторичный чумной менингит.

Вторично-легочная форма как осложнение встречается при локализованных формах чумы в 5-10% случаев и резко ухудшает общую картину заболевания, сопровождается нарастанием симптомов интоксикации, появлением болей в груди, кашля с кровавой пенистой мокротой. Течение болезни при лечении может быть доброкачественным, с медленным выздоровлением. Присоединение пневмонии к малозаразным формам чумы делает больных наиболее опасными в эпидемиологическом отношении, поэтому каждый такой пациент должен быть выявлен и изолирован.

Некоторые авторы выделяют отдельно кишечную форму, но большинство клиницистов склонны рассматривать кишечную симптоматику (резкие боли в животе, обильный слизисто-кровянистый стул, кровавую рвоту) как проявления первичноили вторично-септической формы.

При повторных случаях заболевания, а также при чуме у привитых или получивших химиопрофилактику людей все симптомы появляются и развиваются постепенно, течение болезни доброкачественное. В практике такие состояния получили названия «малой», или «амбулаторной», чумы.

Осложнения

Выделяют специфические осложнения, обусловленные возбудителем: ИТШ, сердечно-легочную недостаточность, менингит, тромбогеморрагический синдром, которые и приводят к смерти больных, и неспецифические, вызванные вторичной флорой (флегмона, рожа, фарингит и др.), что нередко наблюдают на фоне улучшения состояния.

Летальность и причины смерти

При первично-легочной и первично-септической форме без лечения летальность достигает 100%. При бубонной форме чумы летальность без лечения составляет 20-40%, что обусловлено развитием вторично-легочной или вторично-септической формы болезни. В последние 10 лет летальность составляет 7%.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика

Заподозрить чуму позволяют клинико-эпидемиологические данные: выраженная интоксикация, наличие язвы, бубона, тяжелой пневмонии, геморрагической септицемии у лиц, находящихся в природно-очаговой зоне по чуме, проживающих в местах, где наблюдались эпизоотии (падеж) среди грызунов или есть указание на регистрируемые случаи болезни. Каждый подозрительный больной должен быть обследован.

Неспецифическая и специфическая лабораторная диагностика

Картина крови характеризуется значительным нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом формулы влево и увеличением СОЭ. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, кроме увеличения медиастинальных ЛУ, можно увидеть очаговую, лобарную, реже псевдолобарную пневмонию, признаки РДС. При наличии менингеальных симптомов необходима спинномозговая пункция. В СМЖ чаще выявляют трехзначный нейтрофильный плеоцитоз, умеренное увеличение содержания белка и снижение уровня глюкозы. Для специфической диагностики исследуют пунктат бубона, отделяемое язвы, карбункула, мокроту, мазок из носоглотки, кровь, мочу, испражнения, СМЖ, секционный материал. Правила забора материала и его транспортировки строго регламентированы «Международными медико-санитарными правилами». Забор материала осуществляют с использованием специальной посуды, биксов, дезинфицирующих средств. Персонал работает в противочумных костюмах. Предварительное заключение дают на основании микроскопии мазков, окрашенных по Граму, метиле-новым синим или обработанных специфической люминесцентной сывороткой. Обнаружение овоидных биполярных палочек с интенсивным окрашиванием по полюсам («биполяр») позволяет поставить предварительный диагноз чумы в течение часа. Для окончательного подтверждения диагноза, выделения и идентификации культуры производят посев материала на агар в чашке Петри или на мясном бульоне. Через 12-14 ч появляется характерный рост в виде битого стекла («кружева») на агаре или «сталактиты» в бульоне. Окончательную

идентификацию культуры производят на 3-5-е сутки. В последние годы применяют ПЦР, которая особенно информативна на фоне антибиотикотерапии.

Диагноз можно подтвердить серологическими исследованиями парных сывороток в РПГА, однако этот метод имеет ретроспективное диагностическое значение. Изучают патологоанатомические изменения у зараженных внутрибрюшинно мышей, морских свинок через 3-7 дней, с посевом биологического материала. Аналогичные методы лабораторного выделения и идентификации возбудителя применяют для выявления эпизоотий чумы в природе. Для исследования берут материалы от грызунов и их трупов, а также блох.

Дифференциальная диагностика

Перечень нозоформ, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику, зависит от клинической формы чумы. Кожную форму дифференцируют с кожной формой сибирской язвы, туляремии, бубонную - с бубонной формой туляремии, острым гнойным лимфаденитом, содоку, доброкачественным лимфоретикулезом, венерической гранулемой; легочную форму - с крупозной пневмонией, легочной формой сибирской язвы. Септическую форму чумы дифференцируют с менингококкемией и другими геморрагическими септицемиями. Особенно трудна диагностика первых случаев заболевания. Большое значение имеют эпидемиологические данные: пребывание в очагах инфекции, контакт с грызунами, больными пневмонией. При этом следует иметь в виду, что раннее применение антибиотиков видоизменяет течение болезни. Даже легочная форма чумы в этих случаях может протекать доброкачественно, однако больные все равно остаются заразными. Учитывая эти особенности, при наличии эпидемических данных во всех случаях заболеваний, протекающих с высокой лихорадкой, интоксикацией, поражениями кожи, ЛУ и легких, следует исключать чуму. В таких ситуациях необходимо проводить лабораторные тесты и привлекать специалистов противочумной службы.

Показания к консультации других специалистов

Консультации проводят, как правило, для уточнения диагноза. При подозрении на бубонную форму показана консультация хирурга, при подозрении на легочную форму - пульмонолога.

Пример формулировки диагноза

A20.0 Чума, бубонная форма. Осложнение: менингит. Тяжелое течение.

ЛЕЧЕНИЕ

Все больные с подозрением на чуму подлежат экстренной госпитализации на специальном транспорте в инфекционный стационар, в отдельный бокс с соблюдением всех противоэпидемических мер. Персонал, ухаживающий за больными чумой, должен носить защитный противочумный костюм. Предметы быта в палате, выделения больного подлежат дезинфекции.

Режим. Диета

Режим постельный в течение лихорадочного периода. Специальная диета не предусмотрена. Целесообразно щадящее питание (стол А).

Медикаментозная терапия

Этиотропную терапию необходимо начинать при подозрении на чуму, не дожидаясь бактериологического подтверждения диагноза. При изучении природных штаммов чумной бактерии на территории России не обнаружено штаммов возбудителя,

резистентных к распространенным антимикробным препаратам. Этиотропное лечение проводят по утвержденным схемам (табл. 20.25-20.27).

Таблица 20.25. Схема применения антибактериальных препаратов при лечении бубонной формы чумы

Препарат	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в сутки	Продолжительность курса, сут
Доксициклин	Внутрь	0,2	2	10
Ципрофлоксацин	Внутрь	0,5	2	7-10
Пефлоксацин	Внутрь	0,4	2	7-10
Офлоксацин	Внутрь	0,4	2	7-10
Гентамицин	В/м	0,16	3	7
Амикацин	В/м	0,5	2	7
Стрептомицин	В/м	0,5	2	7
Тобрамицин	В/м	0,1	2	7
Цефтриаксон	В/м	2,0	1	7
Цефотаксим	В/м	2,0	3-4	7-10
Цефтазидим	В/м	2,0	2	7-10
Ампициллин/сульбактам	В/м	2/1	3	7-10
Азтреонам	В/м	2,0	3	7-10

Таблица 20.26. Схема применения антибактериальных препаратов при лечении легочной и септической форм чумы

Препарат	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в сутки	Продолжительность курса, сут
Доксициклин*	Внутрь	0,2 на 1-й прием, затем по 0,1	2	10-14
Ципрофлоксацин*	Внутрь	0,75	2	10-14
Пефлоксацин*	Внутрь	0,8	2	10-14
Офлоксацин*	Внутрь	0,4	2	10-14
Гентамицин	В/м	0,16	3	10
Амикацин	В/м	0,5	3	10
Стрептомицин	В/м	0,5	3	10
Тобрамицин	В/в	0,2	2	7
Цефтриаксон	В/м, в/в	2	2	7-10
Цефотаксим	В/м, в/в	3	3	10
Цефтазидим	В/м, в/в	2	3	10
Хлорамфеникол (Левомеце-тина натрия суццинат***)	В/м, в/в	25-35 мг/кг	3	7

* Существуют формы препарата для парентерального введения. ** Применяется для лечения чумы с поражением ЦНС.

Таблица 20.27. Схемы применения комбинаций антибактериальных препаратов при лечении легочной и септической форм чумы

Препарат	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в сутки	Продолжительность курса,сут
Цефтриаксон + стрептомицин (или амикацин)	В/м,в/в	1 + 0,5	2	10
Цефтриаксон + гентамицин	В/м,в/в	1 + 0,08	2	10
Цефтриаксон + рифампицин	В/в, внутрь	1 + 0,3	2	10
Ципрофлоксацин* + рифампицин	Внутрь, внутрь	0,5 + 0,3	2	10
Ципрофлоксацин + стрептомицин (или амикацин)	Внутрь, в/в, в/м	0,5 + 0,5	2	10

Окончание табл. 20.27

Препарат	Способ применения	Разовая доза,г	Кратность применения в сутки	Продолжительность курса, сут
Ципрофлоксацин + гентамицин	Внутрь, в/в, в/м	0,5 + 0,08	2	10
Ципрофлоксацин* + цефтриаксон	В/в, в/в, в/м	0,1-0,2 + 1	2	10
Рифампицин + гентамицин	Внутрь, в/в, в/м	0,3 + 0,08	2	10
Рифампицин + стрептомицин (или амикацин)	Внутрь, в/в, в/м	0,3 + 0,5	2	10

* Существуют формы препарата для парентерального введения.

В тяжелых случаях рекомендуют применение в течение первых четырех дней болезни совместимых комбинаций антибактериальных средств в дозах, указанных в схемах. В последующие дни лечение продолжают одним препаратом. Первые 2-3 дня лекарства вводят парентерально, в последующем переходят на пероральный прием. Наряду со специфическим проводят патогенетическое лечение, направленное на борьбу с ацидозом, сердечно-сосудистой и ДН, нарушениями микроциркуляции, отеком мозга, геморрагическим синдромом. Дезинтоксикационная терапия заключается во внутривенных инфузиях коллоидных [декстран [ср. мол. масса 35 000-

45 000] (Реополиглюкин*), плазма] и кристаллоидных растворов [декстроза (Глюкоза*) 5-10%, полиионные растворы] до 40-50 мл/кг в сутки. Применявшиеся ранее противочумная сыворотка, специфический γ -глобулин в процессе наблюдения оказались неэффективными, и в настоящее время в практике их не применяют, не используют также чумной бактериофаг. Больных выписывают после полного выздоровления (при бубонной форме не ранее 4 нед, при легочной - не ранее 6 нед со дня клинического выздоровления) и трехкратного отрицательного результата бактериологического исследования пунктата бубона, мокроты или крови, который проводят на 2, 4, 6-й дни после отмены антибиотиков. После выписки осуществляют медицинское наблюдение в течение 3 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлов М.П. Чума (природная очаговость, эпизоотология, эпидемиологические проявления). - М., 1979.
2. Одинокоев Г.Н., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. // Проблемы особо опасных инфекций. - 2009. - Вып. 100. - С. 50-52.
3. Платонов М.Е., Евсеева В.В., Дентовская С.В., Анисимов А. П. Молекулярное типирование *Yersinia pestis* // Молекулярная генетика. - 2013. - № 2. - С. 3-12.
4. Сунцов В.В., Сунцова Н.И. Чума. Происхождение и эволюция эпизоотической системы (экологические, географические и социальные аспекты) - М.: Изд-во КМК, 2006. - 248 с.
5. Супотницкий М.В., Супотницкая Н.С. Очерки истории чумы: В 2-х кн. - М.: Вузовская книга, 2006. - 468 с.
6. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 4-е изд. Т. 1.

20.8. КАМПИЛОБАКТЕРИОЗ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ

Кампилобактериоз - острая зооантропонозная инфекционная болезнь, вызываемая бактериями рода *Campylobacter*, характеризующаяся симптомами интоксикации, преимущественным поражением ЖКТ; у маленьких детей и ослабленных людей нередко протекающая в генерализованной форме.

КОД ПО МКБ-10

A04.5 Энтерит, вызванный *Campylobacter*.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители - бактерии рода *Campylobacter*. Кампилобактеры - мелкие подвижные неспорообразующие граммотрицательные палочки с одним или двумя полярно расположенными жгутиками. Имеют спиралевидную или изогнутую форму, длиной 1,5-2 мкм, диаметром 0,3-0,5 мкм. В настоящее время известно 17 видов и 6 подвигов рода *Campylobacter*, из которых к заболеваниям людей наиболее часто приводят *C. jejuni* (подвид *jejuni*) и *C. coli*. Другие виды, такие как *C. lari* и *C. upsaliensis* L?, также были изолированы у пациентов с диарейными заболеваниями, но регистрируются реже.

Растут на агаровых средах с добавлением эритроцитов и антибиотиков (ван-комицин, амфотерицин В), образуют мелкие колонии. Оптимальная температура роста - +42 °С, pH 7. Бактерии образуют сероводород, дают положительную реакцию на каталазу. Патогенные для человека кампилобактеры являются микро-аэрофилами, растут при

концентрации кислорода не более 5-10%, они термолабильны, погибают при нагревании до 60 °С в течение 1-15 мин; при пастеризации (+71-77 °С) и кипячении - в течение нескольких секунд. При комнатной температуре сохраняются до 2 нед, в сене, воде, навозе - до 3 нед, а в замороженных тушах животных - до нескольких месяцев. Они чувствительны к эритромицину, хлорам-фениколу, стрептомицину, канамицину, тетрациклинам, гентамицину, малочувствительны к пенициллину, нечувствительны к сульфаниламидным препаратам, триметоприму. На выживаемость *Campilobacter* при тепловой обработке значительно влияют состав и структура загрязненных ими объектов внешней среды - гибель клеток, находящихся на поверхности пищевых продуктов твердой консистенции, происходит значительно быстрее, чем внутри. Чувствительны к высушиванию, ультрафиолетовым лучам, действию прямого солнечного света. Хлорирование воды обеспечивает быструю гибель *Campilobacter*. Дезинфицирующие средства активны в отношении *Campilobacter* в режимах, рекомендуемых для обеззараживания объектов при инфекциях, обусловленных грамотрицательными бактериями. Имеют термостабильные О-антигены и термолабильные Н-антигены. Важнейшие поверхностные антигены - ЛПС и кислоторастворимая белковая фракция. Факторы патогенности: энтеротоксины, термолабильный диареогенный и термостабильный эндотоксин, поверхностные специфические адгезины, жгутики.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Кампилобактериоз широко распространен во всех странах. Кампилобактеры обуславливают до 10% острых диарейных болезней. Резервуар и источник возбудителя инфекции - многие виды животных, преимущественно домашние, реже - больные люди и носители.

Возбудители кампилобактериоза широко распространены в природе. Как комменсалы ЖКТ они могут присутствовать в кишечнике практически всех известных теплокровных животных и птиц, которые являются природным резервуаром кампилобактерий, а также в воде открытых водоемов, загрязненных фекалиями животных и птиц.

Заболеваемость кампилобактериозом составляет десятки случаев на 100 тыс. населения. В странах Балтийского региона (Норвегия, Швеция, Финляндия, Дания, Исландия) показатели заболеваемости составляют 45-96 на 100 тыс. населения. В Российской Федерации при неполном обследовании больных ОКИ на кампилобактериоз показатель заболеваемости составляет 0,3 на 100 тыс. населения. Эпидемический процесс может протекать в виде спорадических случаев и вспышек, иногда с вовлечением нескольких тысяч человек. В США, Уэльсе, Канаде наблюдались эпидемические вспышки кампилобактериоза, связанные с употреблением зараженной воды (более 10 тыс. случаев) или молока (до 3 тыс. человек). При вспышках, связанных с употреблением сырого молока, заболеваемость может достигать 60% от общего количества людей, употреблявших данный продукт.

Основной путь передачи возбудителей кампилобактериоза - пищевой. Чаще всего заражение происходит при употреблении в пищу инфицированного мяса: говядины, свинины, мяса птицы. Существенную роль как фактор передачи возбудителей играет молоко. Контактно-бытовой путь заражения имеет незначительное эпидемиологическое значение, однако при непосредственном контакте с домашними и сельскохозяйственными животными этот путь нельзя недооценивать. У беременных отмечают трансплацентарную передачу инфекции. Это приводит к самопроизвольным абортам и внутриутробному заражению эмбриона. В России кампилобактериоз распространен во многих городах и регионах, составляя 6,512,2% от общего числа острых кишечных заболеваний. Отмечают летне-осеннюю сезонность кампилобактериоза.

На территориях, где не решены вопросы подачи населению безопасной питьевой воды, также активен водный путь передачи при употреблении сырой воды из случайных источников водоснабжения, из открытых водоемов, загрязненных кампилобактериями; из аварийных водопроводных сетей, загрязненных канализационными выбросами, сточными водами мясокомбинатов, птицеводческих и животноводческих хозяйств.

Бытовой путь передачи реализуется при прямом контакте с животными (птица, особенно куры), у которых часто наблюдается бессимптомное носительство возбудителей. Описаны случаи передачи возбудителя контактно-бытовым путем среди членов семьи или в специализированных закрытых лечебных учреждениях, что объясняется низкой инфицирующей дозой возбудителя.

У здоровых людей отмечают бактерионосительство (около 1%).

Отсутствие полных данных о заболеваемости кампилобактериозом в РФ не позволяет сделать однозначных выводов о течении эпидемического процесса. Кампилобактериоз регистрируется в течение всего года, но отмечается летне-осенняя сезонность. С 2010 г. действует Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 29 декабря 2010 г. № 188 «Об утверждении СП 3.1.7.2816-10 «Профилактика кампилобактериоза среди людей», регламентирующее Государственный санитарно-эпидемиологический надзор за кампилобактериозами.

Кампилобактериоз встречается во всех возрастных группах, но преимущественно у детей в возрасте до 5 лет. Среди диарейных заболеваний у детей удельный вес кампилобактериоза колеблется от 3 до 30%. Заболевание встречается иногда у детей первого года жизни. У взрослых кампилобактериоз чаще наблюдается среди сельских жителей, лиц, профессионально связанных с животноводством и птицеводством. Наблюдаются профессиональные заболевания лиц, постоянно контактирующих с животными (зоотехники, ветеринары, работники зоопарка и т.д.).

Факторами риска кампилобактериоза являются возраст (дети дошкольного возраста и пожилые ослабленные люди, страдающие диабетом, а также лица, получающие иммунодепрессанты), профессия (ветеринары, зоотехники и другие лица, имеющие контакт с животными), использование в пищу продуктов животного происхождения без достаточной термической обработки, употребление необеззараженной воды.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Меры профилактики направлены: на предупреждение контаминации кампилобактериями продовольственного сырья и пищевых продуктов как в процессе их производства, переработки, транспортировки, хранения, так и на всех этапах реализации; предотвращение попадания возбудителя в готовые пищевые продукты и воду; обеспечение качества воды в водоемных источниках и распределительных сетях; соблюдение требований по содержанию открытых водоемов, по очистке сточных вод от птицеводческих и животноводческих хозяйств, по обеспечению условий труда в животноводческих и птицеводческих хозяйствах; обеспечение содержания, эксплуатации, соблюдения противэпидемического режима лечебно-профилактических, в первую очередь акушерских стационаров, детских дошкольных и других организаций.

Меры по профилактике загрязнения кампилобактериями пищевых продуктов при их производстве и предотвращению перекрестной контаминации продукции возбудителем при последующей переработке, транспортировании, хранении, реализации являются частью общих мер, направленных на недопущение инфицирования продукции возбудителями инфекционных болезней, и предусматривают: обеспечение поточности технологических процессов и отдельных зон для сырья и готовых продуктов при производстве, хранении и реализации пищевых продуктов; ограничение перемещений работников и оборудования между зонами переработки сырья, складских помещений и готовой продукции в помещениях

и на территории пищевых объектов; строгое соблюдение технологий убоя скота и птицы, первичной переработки, изготовления в соответствии с установленными требованиями; исключение возможности загрязнения готовой продукции, в/на которой могут длительно выживать термофильные кампилобактерии (включая продукцию, упакованную в пленки под вакуумом и в модифицированную газовую атмосферу), другой продукцией, которая может быть источником этих бактерий (мясо и субпродукты птицы сырые и полуфабрикаты из них, яйца и яйцепродукты жидкие и сухие, мясо и субпродукты скота сырые и полуфабрикаты из них, молоко сырое), или загрязненной водой, - своевременную эффективную санитарную обработку и дезинфекцию оборудования, инвентаря; соблюдение правил транспортировки, хранения и реализации пищевых продуктов.

Объектами производственного бактериологического контроля на пищевых объектах, эпидемиологически значимых по кампилобактериозу, являются сырье (в том числе смывы с поверхности тушек птицы, мяса, субпродуктов, яиц), смывы с оборудования, инвентаря, тары, рабочих поверхностей, которые могут быть контаминированы возбудителями кампилобактериоза, с рук работников, соприкасающихся с продукцией, вода для охлаждения продукции.

При обнаружении кампилобактерий в смывах с тушек птицы, яиц, мяса, а также с технологического оборудования, инвентаря убойных, яйцерабатывающих цехов проводят внеочередную тщательную механическую и санитарную обработку, дезинфекцию оборудования, включая холодильные камеры.

При обнаружении возбудителей кампилобактериоза на предприятиях, перерабатывающих продукты и сырье животного происхождения, птицефабриках проводят дезинфекцию помещений, оборудования, спецодежды и других объектов.

Гигиеническое воспитание населения

Гигиеническое воспитание населения является одним из главных методов профилактики ОКИ различной этиологии, в том числе кампилобактериоза, и касается в первую очередь работников производств, связанных с процессом производства, приготовления, хранения, транспортировки и реализации пищевых продуктов, населения, содержащего домашних животных и птиц.

Противоэпидемические мероприятия при выявлении случаев кампилобактериоза среди людей

Комплекс санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий при кампилобактериозе людей включает:

- установление лиц (поименно или круга лиц), подвергшихся риску заражения; - активное выявление больных;
- медицинское наблюдение за лицами, находящимися в одинаковых с больным условиях по риску заражения (7 дней);
- взятие материала от больных и подозрительных на заболевание, а также проб из объектов окружающей среды для лабораторных исследований; - введение запрета на использование продуктов животноводства, которые могут рассматриваться в качестве факторов передачи инфекции; приостановка деятельности предприятия (хозяйства), где сформировался очаг кампилобактериоза;
- организация дезинфекционных, дезинсекционных мероприятий в очаге;
- введение усиленного надзора за системой водоснабжения, благоустройством

территории и соблюдением противоэпидемического режима в организациях и

учреждениях, вовлеченных в эпидемический процесс. Больных, подозрительных на кампилобактериоз, изолируют из организованных коллективов. Госпитализация выявленных больных кампилобактериозами (подозрительных на заболевание) осуществляется по

клиническим и эпидемиологическим показаниям. Обязательному лабораторному обследованию на кампило-бактериоз в эпидемическом очаге подлежат выявленные больные с симптомами ОКИ. За лицами, подвергшимися риску заражения, устанавливается медицинское наблюдение на 7 дней.

Специфическая профилактика не разработана.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Возбудитель попадает в организм через ЖКТ. Большое значение имеют инфицирующая доза, выраженность адгезивной и инвазивной способности возбудителя, а также его энтеротоксическая и цитотоксическая активность. Обнаружена прямая связь между тяжестью и длительностью заболевания и степенью адгезивной активности бактерий. Выделяют следующие этапы проникновения бактерий в организм:

- адгезия (прикрепление к поверхности энтероцитов);
- инвазия (при помощи жгутика повреждается клеточная мембрана энтероцита, и возбудитель проникает в клетку); - бактериемия (проникновение бактерий в кровь);
- токсинообразование (при попадании микробов в кровь высвобождаются токсины, обуславливающие развитие общей интоксикации); - гематогенное обсеменение органов и тканей. При гистологическом исследовании биоптатов, взятых во время колоноили ректороманоскопии, обнаруживают острый экссудативный воспалительный процесс, часто с геморрагическим компонентом. Обильная рвота и понос могут стать причиной дегидратации, гиповолемического шока. У лиц с хорошо функционирующей иммунной системой заражение не сопровождается клинически выраженными проявлениями (субклиническая форма, здоровое бактерионосительство).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Кампилобактериоз характеризуется полиморфностью клинических проявлений инфекции. Наиболее распространенная форма течения инфекции - энтероколит. Могут также наблюдаться системные поражения: септицемия, менингит; поражения сердечно-сосудистой системы: тромбофлебит, миокардит, эндокардит; почек и МВП; печени и желчного пузыря; нервной системы: парезы, параличи, полиневриты; опорно-двигательного аппарата: артриты, синовиты, бурситы и неонатальная патология (септические аборт и преждевременные роды, сопровождающиеся развитием септицемии, менингита и энтерита у новорожденных).

Инкубационный период длится от 6 ч до 11 (чаще 1-2) дней. Приблизительно у 30-50% больных развитию характерных клинических проявлений болезни может предшествовать лихорадочный продромальный период длительностью до 3 сут. Наблюдаются: общая слабость, артралгия, головная боль, озноб. Температура тела чаще всего находится в пределах 38-40 °С. Болезнь может начинаться остро, с одновременного развития всех симптомов. Больные жалуются на тошноту, боли в эпигастриальной области, нередко рвоту. Стул обильный, жидкий, пенистый, у 20% больных с примесью слизи и крови. Могут появиться признаки обезвоживания (сухость кожи и слизистых оболочек, олигурия, у отдельных больных кратковременные судороги).

Клиническая картина кампилобактериоза полисимптомна, что обусловлено разнообразием форм заболевания - от бессимптомного бактериовыделения до генерализованной инфекции. Чаще всего кампилобактериоз - острое диа-рейное заболевание, которое протекает в виде острого гастрита, гастроэнтерита, гастроэнтероколита, энтероколита и колита. Последние две формы отмечают у подавляющего большинства больных в Европе, Северной Америке и Японии. Генерализованную (септическую) форму чаще наблюдают у детей первых месяцев жизни и у лиц с иммунодефицитами. Заболевание характеризуется бактериемией,

высокой лихорадкой с большими суточными колебаниями температуры тела, множественными органами поражениями. Часто отмечают рвоту, понос, обезвоживание, увеличение печени. На этом фоне могут развиваться пневмония, эндокардит, перитонит, абсцессы печени, головного мозга, менингит. Возможно развитие ИТШ и тромбгеморрагического синдрома. Субклиническую (инаппарантную, бессимптомную) форму кампилобактериоза в очаге обычно диагностируют при обследовании контактных лиц. Наблюдают выделение возбудителя из испражнений и нарастание титра специфических антител в сыворотке крови. Хроническая форма кампилобактериоза встречается редко. Отмечают длительный субфебрилитет, слабость, раздражительность, плохой аппетит, нарушение сна, похудание. Иногда появляются тошнота, рвота, кратковременное послабление стула, чередующееся с запором. Возможны конъюнктивит, кератит, иногда фарингит (реже артрит, тромбофлебит, эндокардит, перикардит, эмпиема плевры). У женщин отмечают вагинит, вульвовагинит, эндоцервицит.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Возможны острый аппендицит, перитонит, синдромы Гийена-Барре и Рейтера, реактивный артрит, узловатая эритема, кишечное кровотечение, ИТШ и дегидратационный шок, развитие тромбгеморрагического синдрома.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании клинических признаков болезни, результатов лабораторного исследования и эпидемиологического анамнеза. Подозрительный случай кампилобактериоза:

- случай ОКИ, сопровождающийся лихорадкой, диареей (по типу гастроэнтерита/энтероколита), болями в животе;
- случай ОКИ у работников животноводческих или птицеводческих хозяйств (в первую очередь контакт с абортировавшим животным, работа в племенном хозяйстве, контакт с павшими животными и птицей). Вероятный случай кампилобактериоза - случай ОКИ у работников неблагополучных по кампилобактериозу животноводческих и птицеводческих хозяйств, птицеперерабатывающего предприятия (особенно при контакте с абортировавшим животным, павшими животными или птицами, работе в племенном хозяйстве).

Подтвержденный случай кампилобактериоза - случай ОКИ, лабораторно подтвержденный выделением из клинического материала культуры рода *Campylobacter* (бактериологическим методом) и/или обнаружением специфических фрагментов ДНК бактерий рода *Campylobacter* (молекулярно-генетическим методом).

Лабораторная диагностика кампилобактериоза

Материалом для исследований служат:

- от больных и лиц, подозрительных на заболевания, - нативные испражнения, ректальные смывы, промывные воды желудка, рвотные массы, кровь, СМЖ;
- трупный материал; - объекты окружающей среды.

Нативные испражнения могут доставляться в лабораторию в контейнере без консерванта и транспортной среды, если они поступают для исследования не позднее 4 ч после забора материала. В остальных случаях материал должен быть помещен в транспортную среду. Взятие биоматериала необходимо проводить до начала антибактериальной терапии.

Дифференциальная диагностика кампилобактериоза представлена в табл. 20.28.

Таблица 20.28. Дифференциально-диагностические признаки кишечных инфекций, вызванных некоторыми представителями бактерий, простейших, грибов

Дифференциально-диагностические признаки	Кампило-бактерная инфекция	Клостридиоз	Амебиаз	Криптоспо-ридиоз	Лямблиоз
Начало болезни	Острое	Острое	Постепенное	Острое	Острое или постепенное
Синдром, определяющий тяжесть заболевания	Токсикоз Эксикоз Генерализованная инфекция	Токсикоз Эксикоз Генерализованная инфекция Псевдомембранозный колит	Эксикоз Токсикоз Перфорация стенки кишечника Перитонит Дистрофия	Эксикоз Токсикоз	Абсцессы печени Дистрофия
Температура тела	Субфебриль-ная или фебрильная	Чаще нормальная	Чаще фебрильная	Фебрильная	Нормальная
Длительность лихорадки	2-3 дня	-	2-4 нед	До 7 дней	-
Боли в животе	Схваткообразные, больше справа или вокруг пупка, усиливаются перед дефекацией	Схваткообразные, преимущественно в околопупочной области	Резкие, схваткообразные, больше справа, иногда тенезмы	Спастические, в верхних отделах живота, больше в правом верхнем квадранте	Умеренные, в верхней половине живота
Рвота	Повторная, но нечастая, до 2 нед	Повторная, 1-2 дня	Не характерна	Повторная, до 7 дней	Не характерна
Метеоризм	Изредка у детей раннего возраста	Наблюдается чаще у детей раннего возраста	Не характерен	Не характерен	Возможен

Окончание табл. 20.28

Дифференциально-диагностические признаки	Кампило-бактерная инфекция	Клостридиоз	Амебиаз	Криптоспо-ридиоз	Лямблиоз
Гепатوليенальный синдром	Наблюдается у детей до 1 года	Не характерен	Обычно увеличивается печень	Не характерен	Возможно увеличение печени
Характер стула	Жидкий или водянистый, со слизью и кровью, нередко - мелена	Обильный, водянистый, со слизью, иногда с кровью, в некоторых случаях - по типу «рисового отвара»	В виде студенистой слизи, окрашенной кровью, клейкий, напоминает малиновое желе	Водянистый, желтый, без патологических примесей, зловонный	Обильный, жидкий, пенистый, зеленый или желтый, со слизью и резким запахом
Длительностьдиареи	До 2-3 нед	3-5 дней	2-4 нед	1-2 нед	До нескольких месяцев
Гемограмма	Умеренный лейкоцитоз с небольшим палочкоядер-ным сдвигом, СОЭ	Нормоцитоз или умеренный лейкоцитоз	Анемия, небольшой нейтрофиль-ный лейкоцитоз, эози-нофилия, моноцитоз	Нормо-цитоз или умеренный лейкоцитоз, в некоторых случаях ней-трофилез, увеличение СОЭ	Без особых изменений

Пример формулировки диагноза

A04.5 Острый кампилобактериоз, гастроэнтероколит. Среднетяжелое течение болезни. Обезвоживание II степени (копрокультура *C. jejuni*).

ЛЕЧЕНИЕ

При лечении больных кампилобактериозом, протекающим в форме энтерита и гастроэнтерита, нет необходимости прибегать к этиотропной терапии, так как заболевание склонно к спонтанному самоизлечению. Обычно ограничиваются неспецифической патогенетической терапией. Применение антибиотиков целесообразно при среднетяжелом и тяжелом течении кампилобактериоза, при лечении больных с отягощенным преморбидным фоном и при угрозе развития и развитии осложнений. Госпитализируют больных по клиническим показаниям. Пациентам рекомендуют режим 1-2, диету № 4.

При среднетяжелом течении болезни используют: метронидазол 0,25-0,5 г 3 раза в день или макролиды: эритромицин 0,25-0,5 г 4 р/сут, азитромицин 0,5-1,0 г 1 р/сут; спирамицин 1,5-3,0 млн МЕ 3 р/сут, мидекамицин 0,4 г 3-4 р/сут перорально. Эффективны также фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в средних дозах перорально.

В тяжелых случаях (генерализованная форма) внутривенно применяют: спирамицин 1,5 млн МЕ 3 р/сут на 5% растворе декстрозы (Глюкоза*), гентамицин 80 мг капельно 2-3 р/сут на 5% растворе декстрозы (Глюкоза*), амикацин 0,3-0,5 г 2 р/сут на физ. растворе струйно, метронидазол 0,5 г 3 р/сут капельно, ципрофлоксацин капельно по 0,4 г 2 р/сут. Продолжительность лечения при среднетяжелом течении болезни до 14 сут, при тяжелом - не менее 14 сут.

При синдроме обезвоживания проводят регидратацию. При хронических формах кампилобактериоза назначают повторные курсы лечения разными антибиотиками с интервалом 7-10 дней между ними в сочетании с общеукрепляющей терапией.

При генерализованных формах кампилобактерной инфекции наилучший эффект отмечают при применении гентамицина, хотя неплохие результаты получены при лечении эритромицином, тетрациклином, хлорамфениколом. В настоящее время разработаны стандарты оказания специализированной медицинской помощи детям при кампилобактериозе тяжелой, легкой и средней степеней тяжести.

ПРАВИЛА ВЫПИСКИ ПЕРЕБОЛЕВШИХ

Выписка больных осуществляется после полного клинического выздоровления и нормализации всех показателей функционального состояния организма переболевших. Необходимость лабораторного обследования перед выпиской определяется врачом-инфекционистом.

Переболевшие острыми формами кампилобактериоза работники отдельных профессий, производств и организаций, дети, посещающие детские общеобразовательные учреждения, школы-интернаты, летние оздоровительные учреждения, а также взрослые и дети, находящиеся в закрытых учреждениях с круглосуточным пребыванием, допускаются на работу и к посещению этих учреждений после выписки из стационара или лечения на дому на основании справки врача о выздоровлении при наличии отрицательного результата лабораторного обследования.

ПРОГНОЗ

Обычно благоприятный. Летальность составляет 0,24%. Летальные исходы наблюдают чаще при генерализованных (септических) формах; гастроинтестинальные формы заканчиваются выздоровлением даже без этиотропной терапии.

ПРИМЕРНЫЕ СРОКИ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ

Срок нетрудоспособности зависит от тяжести течения заболевания, наличия или отсутствия осложнений, составляя приблизительно 2-3 нед.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

За реконвалесцентами устанавливается диспансерное наблюдение в течение одного месяца после выписки, которое включает в себя проведение 3 клинических осмотров (на 10-й, 20-й и 30-й день) с оценкой общего состояния, жалоб, характера стула и проведения термометрии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционные болезни у детей: Пер. с англ. / Под ред. Д. Марри. - М.: Практика, 2006. - 352 с.
2. Казанцев А.П., Зубрик Т.М., Иванов К.С., Казанцев В.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. - М.: Медицинское информационное агентство, 1999. - 482 с. Медицинская микробиология. - 2-е изд., исправл. / Под ред. В.И. Покровского. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 768 с.
3. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29 декабря 2010 г. № 188, г. Москва от «Об утверждении СП 3.1.7.2816-10 «Профилактика кампилобактериоза среди людей» Зарегистрировано в Минюсте 14 марта 2011 г. Регистрационный № 20085.
4. Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. - СПб.: Фолиант, 2003. - 1036 с.
5. Чайка Н.А., Хазенсон Л.Б., Бутцлер Ж.П. Кампилобактериоз. - М.: Медицина, 1988. - 352 с.
6. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням 4 изд. - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2016.

20.9. ЛИСТЕРИОЗ

Листериоз - бактериальная инфекционная болезнь из группы сапронозов. Характеризуется многообразием источников возбудителя, механизмов передачи; полиморфизмом клинических проявлений, высокой летальностью (особенно у новорожденных и лиц с иммунодефицитами).

КОДЫ ПО МКБ-10

A32 Листериоз (листериозная пищевая инфекция). A32.0 Кожный листериоз.

A32.1 Листериозный менингит и менингоэнцефалит. A32.7 Листериозная септицемия.

A32.8 Другие формы: артрит, эндокардит, глазожелезистый листериоз. P37.2 Неонатальный диссеминированный листериоз.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель листериоза человека - вид *Listeria monocytogenes* рода *Listeria*, грамположительные палочки правильной формы, спор и капсул не образуют, кислото-неустойчивые. Неприхотливы, хорошо растут на обычных питательных средах. Факультативные анаэробы.

Антигенная структура листерий сложна. Различают 16 сероваров *L. monocytogenes* в зависимости от комбинации соматических и жгутиковых антигенов. Листерии ферментируют глюкозу, каталазоположительны, оксидазоотрицательны, образуют цитохромы, подвижны при 20-25 °С. Могут превращаться в L-формы и паразитировать внутриклеточно, что обуславливает недостаточную эффективность в ряде случаев антибактериальной терапии, объясняет склонность листериоза к затяжному и хроническому течению, возможность латентной формы и бактерионосительства.

Важнейшим фактором патогенности *L. monocytogenes* является листериолизин-О, обладающий гемолитической активностью и определяющий вирулентность микроба; фосфатидилинозитол, интернарины А и В, белок ActA и др.

Листерии высокоустойчивы в окружающей среде, растут в широком интервале температур (от 1 до 45 °С) и pH (от 4 до 10), хорошо переносят низкие температуры и

способны размножаться при температуре 4-6 °С в почве, воде, на растениях, в трупах. В различных пищевых продуктах (молоко, масло, сыр, мясо и др.) размножаются при температуре бытового холодильника. При 70 °С погибают через 20-30 мин, при 100 °С - через 3-5 мин; инактивируются растворами формалина (0,5-1%), хлорамина (3-5%) и другими обычными дезинфицирующими средствами. Листерии чувствительны к пенициллинам, тетрациклинам, макролидам, аминогликозидам, фторхинолонам III поколения, карбапенемам, гликопептидам, оксазолидинам; устойчивы к ЦС.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Листерия регистрируется в большинстве стран практически на всех континентах. Начиная с 80-90 гг. XX в., в странах Европы, США, Канаде стали регистрироваться крупные вспышки пищевого листериоза, что связано со свойствами возбудителя, его способностью не только сохраняться, но и размножаться в окружающей среде. В настоящее время в США ежегодно регистрируется около 1600 случаев листериоза, а в РФ - лишь 40-100, что связано с неполноценной диагностикой. Очевидно, эти цифры не отражают истинной заболеваемости и будут увеличиваться по мере знакомства врачей разных специальностей с вариантами клинических проявлений листериоза и при условии совершенствования лабораторной диагностики. Заболеваемость носит преимущественно спорадический, реже групповой характер, а летальность достигает 15-17%.

Основным источником и резервуаром возбудителя являются объекты внешней среды, прежде всего почва. Листерии выделяют также из растений, силоса, пыли, водоемов и сточных вод. Источником листерии могут быть и различные животные (кролики, свиньи, коровы, собаки, кошки, мыши, крысы, птицы и др.).

Основной путь заражения человека листериозом - пищевой, осуществляется при употреблении различных продуктов питания (мясных, молочных, морепродуктов, корнеплодов) без предварительной термической обработки, особенно если до этого они длительно хранились в холодильнике. Повышенную опасность представляют мягкие сыры, колбасные и мясные изделия в вакуумной упаковке, а также продукты быстрого приготовления («фастфуд») - сосиски «хот-дог», гамбургеры и др.

Возможны также контактный путь заражения (от больных с поражениями кожи, инфицированных животных и грызунов), аэрогенный (в помещениях при обработке шкур, шерсти, а также в больницах), трансмиссивный (при укусах насекомыми, в частности клещами), половой.

Особое значение имеет способность листерий передаваться от беременной женщины плоду - либо во время беременности (трансплацентарно), либо при контакте новорожденного с родовыми путями родильницы (интранатально). Листерии могут быть причиной внутрибольничной инфекции. Источником возбудителя инфекции являются либо роженицы с нераспознанным листериозом, либо новорожденные с врожденным листериозом.

В человеческой популяции бессимптомное носительство листерий составляет 2-20%, из кала здоровых людей листерии выделяются у 5-6%, среди которых симптомы болезни у 25-30%.

В литературе нет данных о возможности заражения от человека, больного листериозом или бактерионосителя. Исключение составляют беременные женщины, могущие передать инфекцию плоду.

Восприимчивость человека к листериозу низкая. Несмотря на то что многие пищевые продукты загрязнены листериями и человек в течение жизни многократно инфицируется, заболевание листериозом возникает относительно редко; это зависит от вирулентности штамма листерий, инфицирующей дозы, состояния иммунной

системы человека. Наиболее восприимчивы лица со сниженным иммунитетом, в частности пациенты с ВИЧ-инфекцией, беременные и новорожденные. Учитывая возможность заражения от животных, в группу риска входят также работники животноводческих ферм, мясокомбинатов, птицефабрик и т.д.

Происходящее в настоящее время и прогнозируемое в будущем повышение заболеваемости листериозом в стране и мире обусловлено их свойством размножаться в продуктах питания в процессе их производства (созревание сыра, приготовление мясных, рыбных и куриных полуфабрикатов для «быстрого приготовления») и хранения; увеличением в человеческой популяции доли лиц с различными иммунодефицитами, наиболее восприимчивых к этой инфекции; преобладанием пищевого пути заражения.

ИММУНИТЕТ

После перенесенного листериоза формируется продолжительный иммунитет за счет длительного сохранения в организме переболевших клеток иммунологической памяти. Повторные случаи листериоза не описаны.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическая профилактика (вакцинация) листериоза людей не разработана; неспецифическая включает контроль за продуктами питания, предусмотренный соответствующими нормативными документами, и санитарно-просветительную работу среди населения, особенно групп риска.

Следует исключить из рациона беременных женщин продукты пищевой индустрии для быстрого питания, не прошедшие длительной термообработки (например, гамбургеры), а также брынзу, мягкие сыры и сырое молоко.

Для профилактики листериоза новорожденных необходимо обследовать на него женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, а также имеющих постоянный контакт с животными. Женщины с выявленным листериозом, клинически манифестным или бессимптомным, подлежат специфической терапии.

В акушерских стационарах во избежание внутрибольничной инфекции необходим мониторинг за листериями. Дезинфекционные, дезинсекционные и дератизационные мероприятия в очагах листериоза проводят организации, аккредитованные для дезинфекционной деятельности в установленном порядке.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Листерии вызывают клинически манифестное заболевание у человека лишь при ослаблении у него факторов иммунной защиты. *L. monocytogenes* относятся к факультативным внутриклеточным паразитам, иммунные реакции при этой инфекции осуществляются с помощью клеточных механизмов. Любое врожденное или приобретенное нарушение функции Т-лимфоцитов создает предпосылки для развития болезни. Листериоз принято относить к оппортунистическим инфекциям, поэтому *наибольшему риску заболевания подвергаются лица с различными иммунодефицитами (беременные, новорожденные, лица пожилого и старческого возраста, больные ВИЧ-инфекцией, онкологические больные, пациенты с сахарным диабетом, почечной или сердечной недостаточностью, хронической алкогольной интоксикацией, наркотической зависимостью и т.д.)*. По данным некоторых зарубежных источников, у больных ВИЧ-инфекцией листериоз встречается в 150-300 раз чаще, чем в общей популяции, другие исследователи это не подтверждают. Листерии проникают в организм человека через слизистые оболочки пищеварительного тракта, органов дыхания, глаз, половых путей, поврежденную кожу, через плаценту беременной женщины плоду. В месте входных ворот развивается воспалительный процесс, при этом часто вовлекаются регионарные ЛУ.

Резидентные макрофаги или моноциты поглощают бактерии в процессе неспецифического фагоцитоза. Часть листерий при этом погибают, оставшиеся размножаются внутриклеточно. При адекватной иммунной реакции организма, продукции достаточного количества субпопуляций Т-лимфоцитов, активации фагоцитоза, дальнейшего продвижения листерий не происходит. При неэффективности местных факторов защиты листерии могут распространяться гематогенно и лимфогенно, проникают в ретикуло-эндотелиальную систему (печень, селезенку, ЛУ), в ЦНС, почки и т.д., где происходит дальнейшее размножение листерий с образованием листериом - гранулем, состоящих из ретикулярных, моноцитарных клеток, клеточного детрита, измененных полиморфноядерных лейкоцитов; в центре же гранулем имеются скопления листерий. Прогрессирование процесса вызывает некротические изменения в центре гранулем. В дальнейшем происходит организация некротических очагов, рассасывание некротизированных клеточных элементов с возможным рубцеванием. Специфические гранулемы могут быть в любых органах, но чаще всего они обнаруживаются в печени.

Листерии способны преодолевать ГЛБ и ГЭБ, поражать оболочки и вещество головного мозга, где развивается гнойная воспалительная реакция и нередко формируются субкортикальные абсцессы.

Листерии относятся к немногочисленной группе бактерий, обладающих способностью проникать через плаценту беременной женщины и поражать плод. При врожденном листериозе гранулематозный процесс носит генерализованный характер и трактуется как гранулематозный сепсис. При наружном осмотре новорожденного ребенка с листериозом выявляются множественные беловато-сероватые гранулемы диаметром 1-2 мм, в части случаев сыпь на коже - папулезная с геморрагическим венчиком или розеолезная. На вскрытии умерших от листериоза все органы с поверхности или на разрезе как бы посыпаны пшеном - гранулемы беловато-сероватые, серовато-желтоватые обнаруживаются под плеврой, в легких, под капсулой печени и в ее ткани, в почках, под мягкой мозговой оболочкой, в веществе головного мозга, в селезенке, лимфоузлах, кишках, желудке, надпочечниках, тимусе. Микроскопически в коже наблюдаются продуктивные васкулиты, очажки некроза в дерме с образованием гранулем, гиперемия. В печени выявляются множественные субмилиарные очаги некроза гепатоцитов с выраженной гиперплазией и пролиферацией звездчатых эндотелиоцитов, на месте которых формируются описанные выше гранулемы.

Основная роль в уничтожении и элиминации листерий из организма принадлежит клеточным иммунным реакциям, ведущую роль играют цитотоксические супрессоры, в меньшей степени - хелперы. Значение гуморального ответа невелико, как и при других инфекциях с внутриклеточным паразитированием возбудителя.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Продолжительность инкубационного периода составляет от 1-2 дней до 2-4 нед, изредка до 1,5-2 мес.

Клинические проявления листериоза многообразны в зависимости от пути проникновения микроба в организм человека, реакции иммунной системы и целого ряда других кофакторов (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т.д.). Единой клинической классификации до сих пор не существует.

Основными формами листериоза являются:

- железистая; - гастроинтестинальная; - нервная; - септическая; - бактерионосительство.

Отдельно выделяют *листериоз беременных и новорожденных*.

В зависимости от продолжительности заболевания различают острый (1-3 мес), подострый (3-6 мес) и хронический (более 6 мес) листериоз.

Железистая форма протекает в двух вариантах: ангинозно-железистом и глазо-железистом. Первый из них характеризуется повышением температуры тела, интоксикацией, ангиной (язвенно-некротической или пленчатой), увеличением и болезненностью поднижнечелюстных, реже шейных и подмышечных ЛУ. Возможно также увеличение печени и селезенки. Лихорадочный период составляет 5-7 дней. В гемограмме отмечается моноцитоз («моноцитарная ангина»). Заболевание напоминает ИМ.

В некоторых классификациях отдельно выделяется ангинозно-септическая форма листериоза, при которой сочетаются тонзиллит, гепатоспленомегалия, длительная лихорадка гектического типа, выраженная интоксикация, генерализованная ЛАП, сыпь на коже.

Для глазо-железистого варианта типичен односторонний гнойный конъюнктивит; возникает выраженный отек век, сужение глазной щели. На переходной складке конъюнктивы выявляются узелковые высыпания. Снижается острота зрения; увеличиваются и становятся болезненными околоушный и поднижнечелюстной ЛУ с соответствующей стороны.

Гастроинтестинальная форма характеризуется острейшим началом, быстрым повышением температуры тела до высоких цифр, выраженной интоксикацией (озноб, головная боль, артралгия и миалгия). Через несколько часов присоединяются тошнота, повторная необильная рвота, схваткообразные боли в животе, учащенный жидкий стул, иногда с примесью слизи и/или крови. Характерны вздутие живота, болезненность при его пальпации, особенно выраженная в правой подвздошной области. Продолжительность лихорадки 5-7 и более дней. Значительного обезвоживания обычно не бывает, доминируют симптомы интоксикации.

Эта форма листериоза клинически сходна со многими ОКИ и не может быть идентифицирована без лабораторного подтверждения. Свойственная этой форме высокая летальность (20% и выше) обусловлена либо развитием ИТШ, либо переходом в более тяжелые - нервную, септическую формы.

Нервная форма является одной из наиболее распространенных, встречается чаще всего у детей до трех лет и у взрослых старше 45-50 лет, проявляется обычно в виде менингита или менингоэнцефалита, абсцесса мозга. Частота листериозного менингита - около 1% всех бактериальных менингитов, но среди некоторых категорий, в частности больных ВИЧ-инфекцией, с онкологическими заболеваниями, это наиболее частая форма менингита.

В последние годы во многих странах мира, в том числе в России, отмечается рост заболеваемости листериозным менингитом, при этом поражаются не только пациенты пожилого возраста с различными предшествующими болезнями, но и молодые, до того здоровые лица. Кроме того, листерия - один из основных возбудителей менингита новорожденных, больных лимфомами, реципиентов различных органов.

По клиническим признакам листериозный менингит существенно отличается от бактериальных менингитов другой этиологии. Начало болезни часто подострое или постепенное; лихорадка умеренная, продолжительная; головная боль может быть умеренной, неправильной; менингеальный синдром часто не в полном объеме, длительный; цитоз СМЖ чаще 3-значный, смешанный; уровень лактата повышен более 5 ммол/л; регресс воспалительных изменений происходит медленно. Общемозговая и очаговая симптоматика выражены резко, продолжительны. Летальность самая высокая среди бактериальных менингитов -

более 30%.

Листерийный менингит (менингоэнцефалит), ангина, конъюнктивит, гастроэнтерит могут быть как самостоятельными формами листериоза, так и одними из проявлений септической формы или предшествовать ей.

Септическая форма характеризуется повторяющимися ознобами, лихорадкой с большими размахами температуры тела, интоксикацией (головная боль, слабость, снижение аппетита, нарушение сна, ломота в мышцах и т.д.), увеличением печени и селезенки. Возможно появление крупнопятнистой сыпи на коже, преимущественно вокруг крупных суставов; на лице сыпь может быть в виде «бабочки». Часто возникает гепатит с желтухой, возможны полисерозит, пневмония. В гемограмме выявляется анемия, тромбоцитопения. Развитие септической формы иногда бывает постепенным или подострым, первыми признаками болезни в этих случаях являются либо катаральные симптомы (першение или боль в горле, резь в глазах), либо диспепсические (тошнота, рвота, расстройства стула).

Листерийный *гепатит* возможен при септической форме, в ряде случаев он сопровождается желтухой. Исключительно редко именно гепатит с выраженной гиперферментемией, признаками печеночно-клеточной недостаточности, симптомами ОПЭ доминирует в клинике листериоза.

Тяжелая септическая форма листериоза чаще встречается у новорожденных, лиц с выраженным иммунодефицитом, пациентов с циррозом печени, хроническим алкоголизмом; летальность достигает 60%. Причиной смерти могут быть

ИТШ, массивные кровотечения вследствие развития ДВС, различные виды органной недостаточности.

Кроме перечисленных, описаны такие *редкие формы* листериоза, как эндокардит, дерматит, артрит, остеомиелит, абсцессы разных органов, паротит, уретрит, простатит и др.

При всех вышеописанных формах листериоза в крови отмечается выраженный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, иногда моноцитоз. При тяжелом течении может быть протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия.

Клинически манифестные формы листериоза развиваются не более чем у 20% инфицированных, у остальных развивается либо транзиторное (чаще), либо хроническое (реже) бессимптомное бактерионосительство, выявляемое лишь при лабораторных исследованиях.

Листерийоз беременных. Снижение уровня клеточного иммунитета, закономерно возникающее во время беременности, обуславливает повышенную восприимчивость к листерийной инфекции. В США листериоз беременных составляет более четверти от общего числа заболеваний этой инфекцией и более половины случаев у лиц в возрасте 10-40 лет. Считается, что беременные в 10-20 раз более восприимчивы к листериозу по сравнению с другими женщинами. Листерийоз может развиваться в любом сроке беременности, хотя большая часть случаев приходится на ее вторую половину. Острый листериоз у беременных протекает либо вообще бессимптомно, либо легко, со стертой полиморфной симптоматикой, поэтому диагноз устанавливается нередко ретроспективно после гибели плода или новорожденного ребенка. У беременной женщины возможны лихорадка (обычно кратковременная), мышечные боли, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, конъюнктивит; в этих случаях предполагают грипп или другую ОРВИ. У части больных выявляются симптомы гастроэнтерита, у других - воспаления МВП. Поражение нервной системы у беременных встречается крайне редко. Листерийоз матери может приводить к трансплацентарному заражению плода, причем развитие внутриутробной инфекции бывает достаточно интенсивным, в связи с чем заболевшие мать и плод как бы

обмениваются возбудителем: сначала мать инфицирует свой плод, затем плод вторично заражает мать, вызывая у нее вторичную волну заболевания в виде лихорадки. *Характерной клинической особенностью листериоза беременных является критическое снижение температуры тела после прерывания беременности;* в последующем лихорадка обычно не возобновляется.

Острый и хронический листериоз беременной женщины может быть причиной тяжелой акушерской патологии: досрочное прерывание беременности в разных сроках, привычное невынашивание беременности, пороки развития плода, его внутриутробная гибель и др.

Листерии могут достаточно долго сохраняться в организме женщины, в частности в почках. Активация инфекции происходит во время беременности. При скрининговых исследованиях было выявлено, что от женщин, перенесших уроге-нитальные заболевания, листерии выделяются в 16-17% случаев. Практически у всех женщин, заболевших листериозом, был отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: эрозия шейки матки, аднексит, искусственные и самопроизвольные аборт, а также пиелонефрит.

Листериоз новорожденных протекает в форме сепсиса с высокой летальностью (до 50%). Удельный вес листериоза в перинатальной смертности достигает 25%. Сроки возникновения и клинические проявления листериоза новорожденных зависят от времени и механизма инфицирования (антенатальное или интранатальное, трансплацентарное или аспирационное заражение).

В случае трансплацентарного заражения плода происходит его внутриутробная гибель или ребенок рождается обычно со сниженной массой тела. Через несколько часов, иногда через 1-2 дня, состояние его резко ухудшается, повышается температура тела, развивается сепсис, появляется характерная папулезная, иногда геморрагическая экзантема, возникают беспокойство, одышка, цианоз, судороги и в большинстве случаев наступает смерть, причиной которой может быть некупируемый РДС, пневмония, гнойный плеврит, гепатит, менингоэнцефалит, поражение других органов.

При интранатальном заражении, которое происходит во время прохождения плода через инфицированные родовые пути матери, ребенок после рождения выглядит здоровым, клинические признаки листериоза в форме сепсиса появляются после 7-го дня жизни ребенка.

Аспирация плодом инфицированной амниотической жидкости может привести к тяжелому поражению легких; летальность при этом достигает 50%.

При постнатальном заражении листериоз развивается через 10-12 дней после рождения и обычно протекает в форме менингоэнцефалита с летальностью до 25%. Эта форма наиболее характерна для внутрибольничных вспышек листериоза в родильных домах.

ДИАГНОСТИКА

Установить диагноз листериоза по клинико-эпидемиологическим данным исключительно трудно из-за полиморфизма клинических проявлений и невозможности в ряде случаев выявить источник инфекции, поэтому решающее значение имеет лабораторная диагностика. Предварительное заключение может быть дано на основании результатов *бактериоскопического* исследования окрашенных по Граму мазков осадка СМЖ и амниотической жидкости. Однако клетки *L. monocytogenes* в окрашенных мазках имеют сходство с другими микроорганизмами, что позволяет дать только предварительное заключение.

Окончательное установление диагноза возможно только с использованием *бактериологического* метода. Листерии могут быть выделены из

различных биологических субстратов: крови, СМЖ, мазков с миндалин, пунктатов ЛУ, мазков из влагалища и цервикального канала, фекалий, гнойного отделяемого из глаз, синовиальной жидкости и т.д. При подозрении на листериозный сепсис производят посев крови, при менингите и менингоэнцефалите - СМЖ, при заболевании новорожденных - меконий. У женщин, родивших мертвого или с признаками листериоза ребенка, исследуют околоплодную жидкость, плаценту, отделяемое родовых путей. Кроме того, возможно выделение листерий в мазках из ротоглотки и фекалий здоровых людей, что расценивается как бессимптомное носительство.

Для выделения листерий из стерильных биологических субстратов (кровь, СМЖ, амниотическая жидкость) не требуется каких-либо специальных сред или условий культивирования; листерии хорошо растут на кровяном агаре, шоколадном агаре, триптозном бульоне с декстрозой (Глюкозой*), в коммерческих флаконах для гемокультур. Другие виды клинического материала (отделяемое миндалин, глаз, из женских половых путей, испражнения) контаминированы разнообразной микрофлорой, а количество листерий в них может быть незначительно и выделить их можно, лишь используя селективные питательные среды или процедуру обогащения. Выросшие колонии идентифицируют как *Listeria monocytogenes* по совокупности морфологических и биохимических тестов.

В качестве методов экспресс-диагностики рекомендуют иммунохимические (РИФ, ИФА), а также ПЦР, которая в настоящее время является самым результативным и строго специфическим методом диагностики.

Дифференциальная диагностика проводится с различными заболеваниями в зависимости от клинической формы листериоза. В частности, *железистую форму* необходимо дифференцировать прежде всего с ЭБВ ИМ. Для последнего характерно подострое развитие болезни, сочетание экссудативного фарингита, тонзиллита, полиаденопатии (преимущественно шейной группы) и изменений в гемограмме - нейтропения, значительное увеличение количества одноядерных клеток, появление атипичных мононуклеаров и плазматических клеток, обнаружение антител гетерофильных (в частности к эритроцитам лошади) и к капсидному антигену ЭБВ. В ряде случаев следует исключить также аденовирусное заболевание, ЦМВИ, токсоплазмоз.

Гастроэнтеритическая форма листериоза отличается от ОКИ иной этиологии более тяжелым течением, преобладанием симптомов интоксикации над признаками поражения ЖКТ, одновременным, как правило, заболеванием большого количества лиц, употреблявших тот же продукт.

Нервную форму дифференцируют с гнойными (реже серозными) бактериальными менингитами другой этиологии. Клиническими критериями в этих случаях могут быть большая тяжесть листериозного менингита (менингоэнцефалита), длительное волнообразное течение, предшествующая диарея, неэффективность лечения ЦС III поколения.

Септическая форма листериоза неотличима по клиническим данным от сепсиса, вызванного другими микробами, иногда напоминает тифо-паратифозные заболевания, иерсиниозы и др.

Листериоз беременных дифференцируют с «банальными» инфекциями МВП, а *листериоз новорожденных* - с врожденной ЦМВИ, токсоплазмозом, стрептококковым сепсисом, сифилисом. Основанием для предположения о наличии листериоза у беременной женщины являются: «привычные» выкидыши в анамнезе, немотивированная лихорадка, критическое снижение температуры тела после прерывания беременности (выкидыш, роды), смерть ребенка вскоре после рождения.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что достоверно диагностировать листериоз и разграничить его от других сходно протекающих заболеваний невозможно без выделения *Listeria monocytogenes*.

Дополнительные методы диагностики

- ЭКГ.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- КТ, МРТ головного мозга (по рекомендации невролога).
- УЗИ плода и плаценты (беременным женщинам).

Показания к консультации других специалистов

Определяют, исходя из формы листериоза: при листериозе у беременной необходима консультация акушера-гинеколога; при листериозе новорожденного - консультация неонатолога.

ЛЕЧЕНИЕ

Больные листериозом госпитализируются в инфекционный стационар. Необходимо как можно более раннее назначение антибактериальной терапии. При этом следует учитывать существенную динамику чувствительности листерий к антибактериальным препаратам за 2008-2018 гг. Так, чувствительность к цеф-триаксону снизилась до 34%, ампициллину - до 63%, оксациллину - до 69%.

Высокая чувствительность сохраняется к меропенему (96%), хлорамфенико-лу (88,5%), ципрофлоксацину (83%), рифампицину (98%), ко-тримоксазолу (95%).

Правильный выбор антибиотика особенно важен при нервной форме болезни. В случаях позднего начала антибиотикотерапии препаратами выбора являются меропенем, рифампицин, линезолид, вводимые внутривенно или внутриартериально. Эндолюмбальное введение препаратов малоэффективно.

При неэффективности терапии необходимо произвести смену антибиотика с учетом чувствительности штамма листерий, выделенного от больного.

Необходимо проведение инфузионной дезинтоксикации, при нервной форме - плановой дегидратации салуретиками, а также десенсибилизирующей и симптоматической терапии, лечение сопутствующих заболеваний.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Женщины детородного возраста, у которых диагностирован листериоз, до полного выздоровления и отрицательных результатов лабораторных исследований.

- Беременные с момента выявления заболевания (носительства) до родов.
- Новорожденные с листериозом до выздоровления и получения отрицательных результатов лабораторных исследований.
- Реконвалесценты нервной и септической форм листериоза до полного выздоровления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бактериозы / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. Профилактика листериоза у людей. СП 3.1.7.2817-10.

3. Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. - М.: Медицина для всех, 2002. - 200 с.

4. Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: Пер. с нем. - М.: Медицина, 2003. - 424 с.

5. Georgiev V. St. Opportunistic Infections: Treatment and Prophylaxis. - Totowa: Humana Press, 2003. - 568 p.

20.10. БРУЦЕЛЛЕЗ

Бруцеллез (*brucellosis*, лихорадка мальтийская, лихорадка гибралтарская, лихорадка средиземноморская, лихорадка ундулирующая, болезнь Банга, болезнь Брюса, мелитококкоз, мелитококция) - зоонозная инфекционная болезнь с многообразными механизмами передачи возбудителя, характеризующаяся бактериемией, специфической гиперчувствительностью, лихорадкой, поражением опорно-двигательного аппарата, нервной системы, половых органов и склонностью к хронизации.

КОДЫ ПО МКБ-10

A23 Бруцеллез. A23.0 Бруцеллез, вызванный *Brucella melitensi*. A23.1 Бруцеллез, вызванный *Brucella abortus*. A23.2 Бруцеллез, вызванный *Brucella suis*. A23.3 Бруцеллез, вызванный *Brucella canis*. A23.8 Другие формы бруцеллеза. A23.9 Бруцеллез неуточненный.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители - представители рода *Brucella* семейства *Brucellaceae*. Бруцеллез человека может быть обусловлен тремя основными видами бруцелл: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, в редких случаях - *B. canis*. Наиболее частая причина болезни - *B. melitensis*, которая подразделяется на 3 биовара. Основные хозяева - овцы и козы. Реже встречаются *B. abortus*, представленные 7 биоварами; основной хозяин - крупный рогатый скот. У третьего вида бруцелл, *B. suis*, выделяют 5 био-варов. Основные хозяева - свиньи (типы 1-3), зайцы (тип 2) и северный олень (биовар 4). Основным хозяином *B. canis* являются собаки.

Бруцеллы отличаются выраженным полиморфизмом, они могут быть шаровидной, овальной и палочковидной формы. Размер их равен 0,3-0,6 мкм для кокковых и 0,6-2,5 мкм для палочковидных форм. Они неподвижны, спор не образуют, жгутиков не имеют, грамотрицательны, факультативные анаэробы, растут медленно на сложных питательных средах. Бруцеллы - внутриклеточные паразиты. Отличаются значительной изменчивостью и переходят из S-формы в K- и L-формы. Устойчивы в окружающей среде. В воде сохраняются свыше 2 мес, в молоке - 40 дней, в брызге - 2 мес, в сыром мясе - 3 мес, в засоленном мясе - до 30 дней, в шерсти - до 4 мес. При кипячении погибают мгновенно, чувствительны к дезинфицирующим средствам, к антибиотикам многих. Имеют 2 антигена - А и М. Основной фактор патогенности - ЛПС, важную роль играет гиалуронидаза, определяющая способность бруцелл проникать через неповрежденные слизистые оболочки и кожный покров.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Бруцеллез - облигатный зооноз. Резервуар и источник возбудителя - домашние животные (овцы, козы, коровы, свиньи, реже собаки). Хотя к бруцеллезу чувствительны дикие животные (зайцы, северные олени), природных очагов инфекции нет. Бруцеллез распространен во многих странах мира (до 500 тыс. случаев в год), особенно в регионах с животноводческой ориентацией сельского хозяйства (Средиземноморье, Арабский залив, Индийский субконтинент, страны

Латинской Америки, Восточная и Центральная Азия, Африка). В России бруцеллез регистрируют в Республике Дагестан, Краснодарском и Ставропольском крае, на Южном Урале, Алтае, в Республике Тыва.

Человек заражается от больных животных контактным, алиментарным, редко - аэрогенным путем. Заражение контактным путем носит профессиональный характер, особенно часто происходит при попадании на кожу околоплодной жидкости (помощь при отелах, ягнении, при уходе за новорожденными телятами, ягнятами). Часто заражаются ветеринарные работники, телятницы, чабаны и др. Заражение может наступить и при контакте с мясом инфицированных животных. Алиментарное заражение часто происходит при употреблении непастеризованного молока или приготовленных из него продуктов (брынза, сыр, масло). Аэрогенное заражение наблюдается редко при попадании в дыхательные пути пыли, содержащей бруцеллы (в местах выпаса и в загонах для содержания скота, при стрижке овец), а также в лабораториях при нарушении техники безопасности. Чаще заболевают лица трудоспособного возраста (18-50 лет). Заболеваемость носит преимущественно профессиональный характер (работники животноводства, мясо- и молококомбинатов, ветеринары). Восприимчивость высокая. Инфицирующая доза составляет всего от 10 до 100 микробных тел. Постинфекционный иммунитет ненапряженный, через 5-6 лет возможна реинфекция.

ПРОФИЛАКТИКА

Основное направление - профилактика бруцеллеза у сельскохозяйственных животных: предупреждение заноса в благополучные хозяйства, систематические обследования и выбраковка больных животных в неблагополучных хозяйствах, вакцинация животных, гигиеническое содержание и дезинфекция помещений, в которых находятся животные. Лица, ухаживающие за ними, должны носить спецодежду, систематически обследоваться на бруцеллез. Обязательны пастеризация молока, выдерживание брынзы не менее 2 мес, а твердых сыров - 3 мес. Работникам животноводства (а по показаниям - населению неблагополучных районов) вводят бруцеллезную сухую живую вакцину (накожно в объеме 2 капель или подкожно - 5 мл). Ревакцинацию проводят в половинной дозе через 10-12 мес. ПАТОГЕНЕЗ

Входные ворота инфекции - неповрежденная кожа, микротравмы кожи, неповрежденные слизистые оболочки органов пищеварения и респираторного тракта. В месте внедрения возбудителя изменений не наблюдают. По лимфатическим путям бруцеллы достигают регионарных ЛУ, но и здесь выраженные изменения отсутствуют. Размножение и накопление бруцелл происходит преимущественно в ЛУ, из которых они периодически поступают в кровь, а гибель сопровождается освобождением эндотоксина, вызывающего лихорадку, поражение вегетативной нервной системы. С кровотоком возбудитель разносится по всему организму, концентрируясь в органах и тканях, богатых макрофагами (печень, селезенка, мышцы, фасции, суставные сумки, сухожилия), где вследствие незавершенного фагоцитоза длительно сохраняется, вызывает воспалительную реакцию с образованием специфических гранул.

Для бруцеллеза характерна выраженная аллергическая перестройка организма, резко выражена ГЗТ, сохраняющаяся длительное время даже после освобождения организма от возбудителя. Аллергия играет большую роль в формировании вторичных очагов инфекции. Бруцеллез отличается склонностью к хроническому течению, что связано с длительным персистированием бруцелл в организме. До введения в лечебную практику антибиотиков бруцеллы сохранялись в организме до двух лет, более длительное течение болезни связано с влиянием антибиотиков: часть бруцелл может переходить в L-формы и длительно сохраняется внутриклеточно.

Инкубационный период при остром начале бруцеллеза продолжается около 3 нед, однако если бруцеллез начинается как первично-латентный, который затем переходит в клинически выраженную форму, то инкубация может длиться несколько месяцев. Многообразие клинических проявлений болезни обусловило необходимость разработать классификацию клинических форм. Единой классификации не существует.

Наиболее обоснована классификация клинических форм бруцеллеза, предложенная Н.И. Рагозой (1952) и построенная на клинико-патогенетическом принципе. Н.И. Рагоза показал фазность динамики бруцеллезного процесса. Он выделил четыре фазы:

- компенсированной инфекции (первично-латентная);
- острого сепсиса без местных поражений (декомпенсация);
- подострого или хронического рецидивирующего заболевания с образованием местных поражений (декомпенсация или субкомпенсация);
- восстановления компенсации с остаточными явлениями или без них.

С этими фазами тесно связаны и выделены пять клинических форм бруцеллеза: - первично-латентная; - остросептическая;

- первично-хроническая метастатическая; - вторично-хроническая метастатическая; - вторично-латентная.

В качестве отдельного варианта выделена септико-метастатическая форма, к которой относят те случаи, когда на фоне остросептической формы обнаруживают отдельные очаговые изменения (метастазы). В классификации показана динамика дальнейшего развития каждой выделенной формы.

Первично-латентная форма бруцеллеза характеризуется состоянием практического здоровья. Включение ее в классификацию клинических форм обусловлено тем, что при ослаблении защитных сил организма она может перейти или в остросептическую, или в первично-хроническую метастатическую форму. При тщательном обследовании лиц с этой формой бруцеллезной инфекции иногда можно обнаружить микросимптомы в виде небольшого увеличения периферических ЛУ, субфебрилитета, повышенной потливости при физическом напряжении. Однако эти лица считают себя здоровыми и полностью сохраняют работоспособность.

Остросептическая форма характеризуется высокой лихорадкой (39-40 °С и выше), температурная кривая имеет в ряде случаев тенденцию к волнообразному течению, нередко неправильного (септического) типа с большой суточной амплитудой, повторными приступами озноба и пота. Несмотря на высокую и очень высокую температуру тела, самочувствие больного остается удовлетворительным (при температуре 39 °С и выше больной может читать, смотреть телевизор и т.д.). Отсутствуют и другие признаки общей интоксикации.

Характерно умеренное увеличение всех групп ЛУ, некоторые из них чувствительны при пальпации. К концу 1-й недели болезни часто увеличиваются печень и селезенка. При исследовании периферической крови отмечается лейкопения, СОЭ не повышена. Главное отличие этой формы - отсутствие очаговых изменений (метастазов). Без антибиотикотерапии лихорадка может длиться 3-4 нед и более. Эта форма не угрожает жизни больного и даже без этиотропного лечения заканчивается выздоровлением. В связи с этим остросептическую форму бруцеллеза нельзя считать сепсисом, а нужно рассматривать как один из вариантов бруцеллеза.

Хронические формы бруцеллеза в одних случаях развиваются сразу, минуя острую фазу, в других случаях признаки хронического бруцеллеза появляются спустя какое-то время после остросептической формы бруцеллеза. По клиническим проявлениям первично- и вторично-хронические метастатические формы бруцеллеза ничем не различаются. Единственное отличие - наличие или отсутствие остросептической формы в анамнезе.

Клинически хронические формы характеризуются синдромом общей интоксикации, на фоне которой наблюдают ряд органных поражений. Отмечают длительный субфебрилитет, слабость, повышенную раздражительность, плохой сон, нарушение аппетита, снижение работоспособности. Почти у всех больных наблюдают генерализованную ЛАП, причем наряду с относительно недавно появившимися увеличенными узлами (мягкими, чувствительными или болезненными при пальпации) отмечают мелкие, очень плотные безболезненные склерозированные ЛУ (0,5-0,7 см в диаметре). Часто обнаруживают увеличение печени и селезенки. На этом фоне выявляют органные поражения.

Наиболее типично поражение опорно-двигательного аппарата. Больные жалуются на боли в мышцах и суставах, преимущественно в крупных. Для бруцеллеза характерен полиартрит, при каждом обострении в процесс вовлекаются новые суставы. Чаще поражаются коленный, локтевой, плечевой, тазобедренный суставы, редко - мелкие суставы кисти и стоп. Характерны периартрит, параартрит, бурсит, экзостозы. Суставы опухают, подвижность в них ограничена, кожа над ними, как правило, нормальной окраски. Нарушение подвижности и деформация суставов обусловлены разрастанием костной ткани. Поражается позвоночник, чаще в поясничном отделе.

Для бруцеллеза типичен сакроилеит, диагностическая значимость его крайне велика, так как другие этиологические агенты вызывают его очень редко. Для выявления сакроилеита существует ряд диагностических приемов. Информативен симптом Эриксона: больного укладывают на перевязочный стол и производят давление на гребень подвздошной кости при положении на боку или сдавливают обеими руками передние верхние гребни подвздошных костей в положении на спине. При одностороннем сакроилеите возникают боли на пораженной стороне, при двустороннем - отмечают боли в крестце с двух сторон.

Для диагностики сакроилеитов проверяют наличие и других симптомов: Нахласса, Ларрея, Джона-Бера, Ганслена, Фергансона и др.

Симптом Нахласса: при положении больного на столе лицом вниз сгибают ему ноги в коленных суставах. При подъеме конечности появляется боль в пораженном крестцово-подвздошном сочленении. Симптом Ларрея: больного укладывают на стол в положении на спине. Врач обеими руками растягивает в стороны выступы крыльев подвздошных костей, при этом возникает боль на пораженной стороне (при одностороннем сакроилеите). Симптом Джона-Бера: больной находится в положении на спине, при давлении на лонное сочленение перпендикулярно вниз он ощущает боль в крестцово-подвздошном сочленении.

При хронических формах бруцеллеза часто поражаются не только суставы, но и мышцы. Миозиты проявляются тупыми, продолжительными болями в пораженных мышцах, интенсивность их нередко связана с изменениями погоды. При пальпации, чаще в мышцах конечностей и поясницы, определяют более болезненные участки, а в толще мышц прощупывают болезненные уплотнения различных размеров и формы. Чаще они пальпируются в виде тяжей, валиков, реже имеют округлую или овальную форму. Со временем в одном участке изменения мышц проходят, но появляются воспалительные очаги в других мышечных группах. После введения специфического антигена (например, при постановке пробы Бюрне) болевые ощущения в области

пораженных мышц заметно усиливаются, а иногда можно определить и увеличение размеров воспалительного инфильтрата.

Помимо миозитов, у больных бруцеллезом часто (до 50-60%) выявляют фиброзит (целлюлит), который может локализоваться в подкожной клетчатке на голених, предплечьях и особенно часто на спине и пояснице. Размеры области фиброзитов (целлюлитов) колеблются от 5-10 мм до 3-4 см. Вначале их прощупывают в виде мягких овальных образований, болезненных или чувствительных при пальпации (иногда больные сами обращают внимание на их появление). В дальнейшем они уменьшаются в размерах, могут полностью рассосаться или склерозируются и остаются на длительное время в виде небольших плотных образований, безболезненных при пальпации. При обострениях возможно появление новых фиброзитов.

Поражение нервной системы при хроническом бруцеллезе проявляется чаще всего невритом, полиневритом, радикулитом. Поражение ЦНС (миелит, менингит, энцефалит, менингоэнцефалит) наблюдают редко, но эти осложнения протекают длительно и довольно тяжело.

Изменения половой системы у мужчин выражены орхитом, эпидидимитом; снижена половая функция. У женщин наблюдают сальпингит, метрит, эндометрит. Возникает аменорея, может развиваться бесплодие. У беременных часты аборт, мертворождения, преждевременные роды. Описан врожденный бруцеллез у детей.

Иногда наблюдают поражения глаз (ирит, хориоретинит, увеит, кератиты, атрофия зрительного нерва и др.).

При аэрогенном заражении часто развиваются вялотекущие бруцеллезные пневмонии, которые безуспешно лечатся антибиотиками.

Возможны миокардит, эндокардит, аортит и другие поражения сердечнососудистой системы.

Вторично-хроническая форма протекает так же, как и первично-хроническая. И та, и другая заканчиваются переходом во вторично-латентную форму, может неоднократно рецидивировать.

Вторично-латентная форма отличается от первично-латентной тем, что она значительно чаще переходит в манифестные формы (рецидивирует); кроме того, на фоне вторичной латенции возможно развитие различных резидуальных явлений после хронических форм (ограничение подвижности суставов, бесплодие, нарушение зрения и т.д.).

Течение бруцеллеза зависит от вида возбудителя. При овечьем бруцеллезе (*Brucella melitensis*) болезнь чаще начинается остро и протекает тяжелее, чем при заражении от коров (*Brucella abortus*). Однако нужно учитывать, что при совместном содержании скота отмечают инфицирование коров от овец, и тогда человек заражается от коров *Brucella melitensis*.

Осложнения, вызванные вторичной флорой, редки.

ДИАГНОСТИКА

При диагностике бруцеллеза учитывают эпидемиологические предпосылки. Во многих районах средней полосы и юго-запада России у животных бруцеллез давно уже ликвидирован, следовательно, условия для заражения людей отсутствуют. В этих регионах бруцеллез - «завозная» инфекция. Необходимо уточнить пребывание в местах, где бруцеллез еще встречаются. Однако иногда заражение происходит через продукты, инфицированные бруцеллами (брынза домашнего изготовления, молоко и др.).

Лабораторное подтверждение бруцеллеза ограничено, поскольку бруцеллы относятся к опасным возбудителям, поэтому выделение гемокультуры, пробы на морских свинках проводят только в специальных лабораториях, оборудованных в соответствии с требованиями

профилактики. При серологических и аллергологических исследованиях необходимо учитывать, что у привитых против бруцеллеза довольно долго могут быть положительными результаты и серологических реакций, и особенно кожной аллергической пробы Бюрне.

Из серологических реакций используется РА (реакция Райта). Положительным считается титр 1:100 и выше. РА на стекле (реакция Хеддлсона) для диагностики не используют. Она применяется при массовых обследованиях по эпидемиологическим показаниям. Реакция Хеддлсона часто дает ложноположительные результаты. В определенной степени это связано с перекрестными реакциями с рядом антигенов (иерсинии, возбудитель туляремии, противоохолерная вакцинация и др.). Следует учитывать, что *B. melitensis* и *B. abortus* имеют перекрестные реакции между собой, но не с *B. canis*, так что для выявления антител к этой бруцелле необходим специальный диагностикум.

При острой форме бруцеллеза антитела в диагностическом титре можно определить со 2-й недели болезни, в дальнейшем титр их нарастает. Аллергическая проба становится положительной в конце первой и на 2-й неделе. При хронических формах нарастания титра антител часто не обнаруживают. Следует учитывать, что постановка аллергической пробы может вызвать появление антител или нарастание их титра, поэтому ее постановку следует проводить после взятия крови на серологические исследования.

В последние годы широко применяется ПЦР-диагностика, которая позволяет выявить специфические фрагменты генома возбудителя с первых дней болезни (до применения антибиотиков) при низкой микробной нагрузке (100-1000 микробных тел в мкл). ПЦР позволяет получить результат в течение 4-6 ч, обладает 100% специфичностью.

Применяют также ИФА как для выявления антигенов возбудителя, так и антител, реакцию Кумбса и РНГА.

Дифференциальная диагностика

Существенно различается в зависимости от формы бруцеллеза. Остросептическую форму следует дифференцировать от многих заболеваний, сопровождающихся высокой лихорадкой. Основное отличие бруцеллеза - удовлетворительное самочувствие больных при температуре 39-40 °С, хотя при некоторых болезнях (лимфогранулематоз, туберкулез) самочувствие также может оставаться удовлетворительным при высокой температуре. Для этих болезней характерны органые поражения: значительное увеличение какой-либо группы ЛУ, изменения в легких.

При острой форме бруцеллеза нет очаговых органых поражений, бывают лишь увеличены печень и селезенка, отсутствуют изменения крови (рис. 20.3).

Труднее дифференцировать хронические формы бруцеллеза. Их особенность - поражение суставов, в связи с чем их следует дифференцировать от многих болезней, характеризующихся артритом.

Острые артриты могут появляться при многих острых инфекционных болезнях (псевдотуберкулез, иерсиниоз, эпидемический паротит, краснуха, скарлатина и др.). В таких случаях диагностику облегчает наличие симптоматики, характерной для того или иного инфекционного заболевания.

Более тяжелое гнойное поражение суставов наблюдают при сепсисе и генерализованных формах ряда болезней (сап, мелиоидоз, листериоз). Отличие данных заболеваний - тяжелое состояние больных, тогда как больные бруцеллезом чувствуют себя удовлетворительно. Моноартриты крупных суставов бывают следствием гонореи или хламидиоза (в сочетании с уретритом и другими проявлениями этих болезней).

Бруцеллез - единственная инфекционная болезнь, при которой развивается хронический полиартрит, поэтому ее необходимо дифференцировать от

полиартритов другой этиологии: ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системной склеродермии, псориатического артрита, саркоидоза. Отличить их от бруцеллеза можно по комплексу клинических признаков, не характерных для бруцеллеза. Проводят также комплекс соответствующих лабораторных и инструментальных исследований, чтобы исключить эти заболевания (рис. 20.4).

Показания к консультации других специалистов

При формах бруцеллеза с поражением сердечно-сосудистой системы - консультация кардиолога, при урогенитальных формах - консультация уролога или акушера-гинеколога, суставов - ревматолога.

Примерная формулировка диагноза

A23.9 Острый бруцеллез, острый артрит коленных суставов и тазобедренного сустава справа, левосторонний архит (реакция Райта 1:400, проба Бюрне+++,

ПЦР+). ЛЕЧЕНИЕ

Принципы и методы терапии бруцеллеза зависят от его клинической формы.

В соответствии с «Федеральными стандартами объема медицинской помощи, оказываемой больным бруцеллезом» длительность госпитализации составляет 26 дней для больных острым бруцеллезом и 30 дней - хроническим. Комплекс терапии включает антибактериальную терапию, НПВС, глюкокортикоиды, десенсибилизирующую, дезинтоксикационную, вакцино-, иммуно-, физиотерапию и санаторно-курортное лечение.

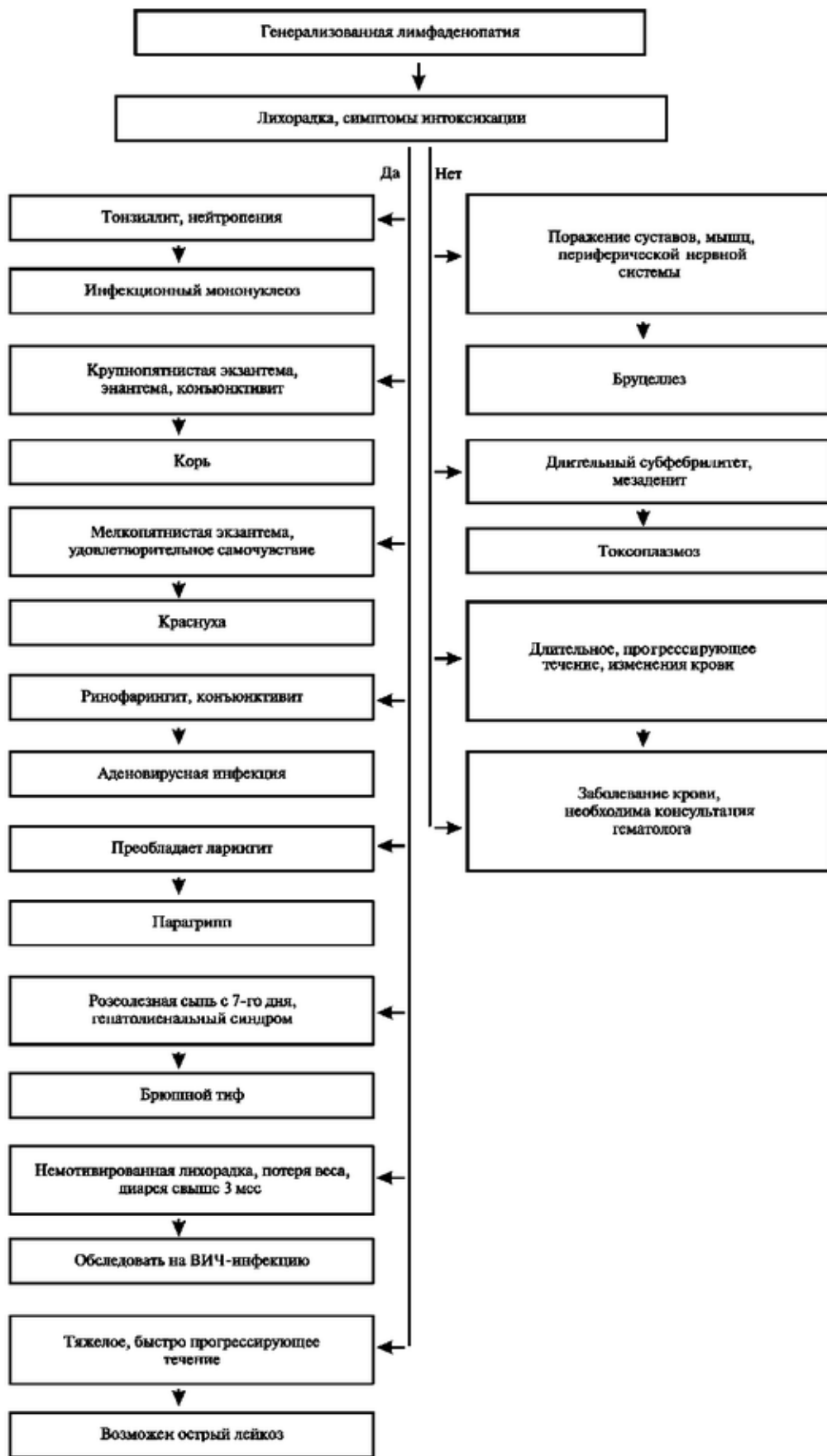


Рис. 20.3. Алгоритм дифференциальной диагностики остросептической формы бруцеллеза

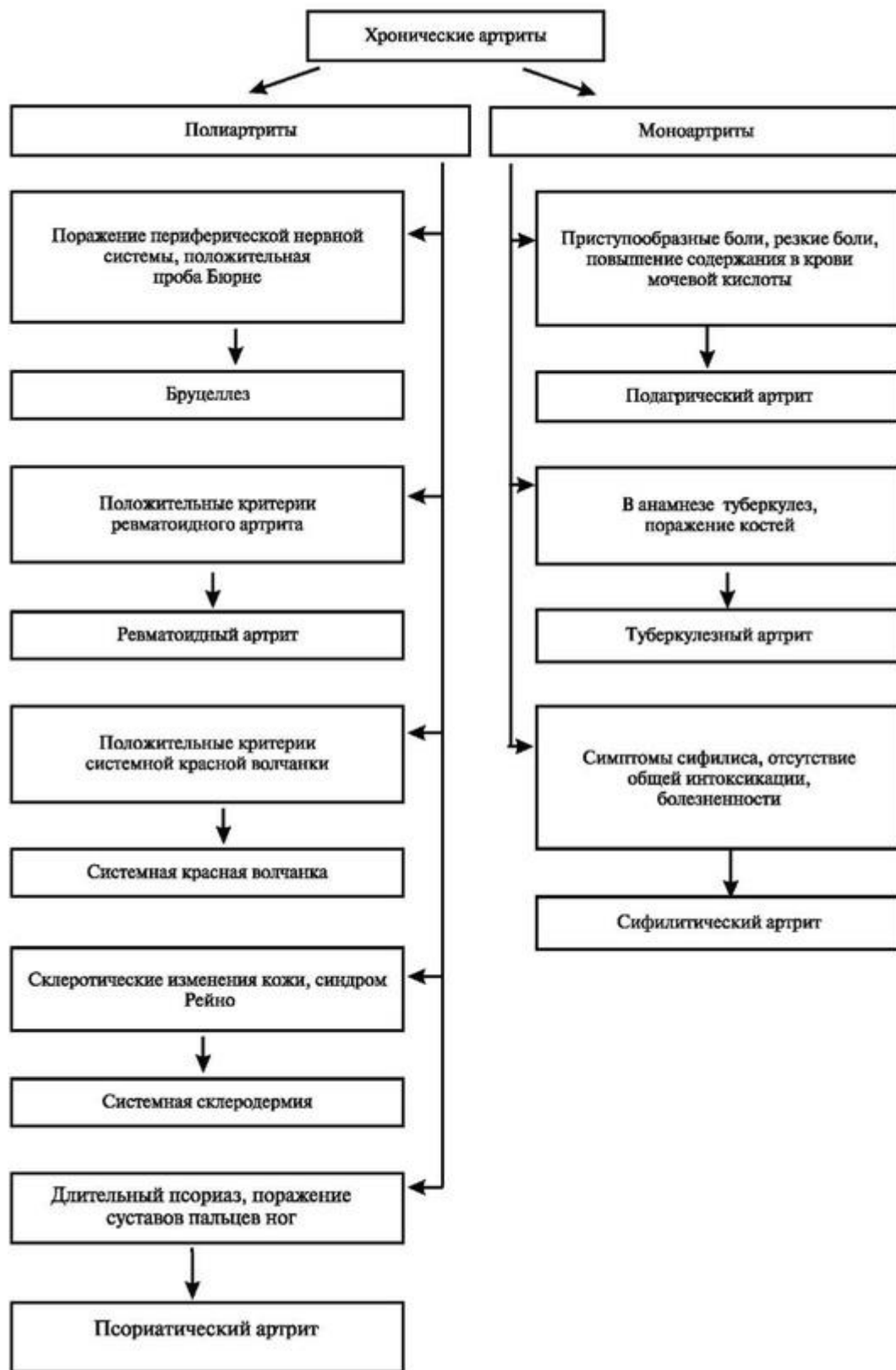


Рис. 20.4. Алгоритм дифференциальной диагностики хронического бруцеллеза

Антибактериальную терапию проводят при наличии лихорадочной реакции. Продолжительность лечения составляет до 1,5 мес. Рекомендуют одну из схем: доксциклин внутрь по 100 мг 2 р/сут + стрептомицин в/м по 1 г/сут (первые 15 дней);

- доксциклин внутрь по 100 мг 2 р/сут + рифампицин внутрь по 600-900 мг/сут в 1-2 приема;

- ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (Ко-тримоксазол*) внутрь по 960 мг 2 р/сут + рифампицин внутрь по 600 мг 1-2 р/сут или стрептомицин в/м по 1 г 1 р/сут.

Эффективны также комбинации доксициклина с гентамицином и рифампицина с офлоксацином, пефлоксацином.

В связи с высокой эффективностью антибиотиков и сенсibiliзирующим эффектом вакцинотерапию в настоящее время не рекомендуют.

Следует учитывать, что даже при полном исчезновении всех клинических проявлений у 20-30% больных бруцеллезом в дальнейшем может наступить обострение.

С целью десенсибилизации при всех формах бруцеллеза применяют антигистаминные препараты (хлоропирамин, мебгидролин, прометазин). При поражении опорно-двигательного аппарата (артрит, полиартрит) показаны НПВС: диклофенак, ибупрофен, индометацин, мелоксикам, нимесулид и др. При неэффективности НПВС их сочетают с глюкокортикоидами (преднизолон, дексаметазон, триамцинолон) в средних терапевтических дозах (30-40 мг преднизолона перорально) со снижением дозы через 3-4 дня. Продолжительность курса лечения 2-3 нед. Глюкокортикоиды показаны также при поражении нервной системы, орхитах.

Хронические формы болезни, протекающие с обострением, при наличии изменений в иммунном статусе указывают на иммуносупрессию. Это показание к назначению иммуномодуляторов [аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан*), азоксимера бромид (Полиоксидоний*) и др.].

При поражениях опорно-двигательного аппарата и ЦНС рекомендуют физиотерапию [индуктотерапия, электрофорез прокаина (Новокаина*), гиалуронидазы (Лидазы*), диметилсульфоксида (Димексида*); ультравысокочастотная терапия, ионогальванотерапия, применение озокерита, парафиновых аппликаций, массаж, лечебная гимнастика и др.].

После того как признаки активности процесса исчезают, назначают бальнеотерапию. Преимущество отдают местным курортам. При нейровегетативных нарушениях показаны гидрокарбонатные, гидросульфатно-сероводородные, радоновые воды. При поражениях опорно-двигательного аппарата и ЦНС эффективна грязелотерапия.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный. При адекватном лечении обычно наступает полное выздоровление. При остром неосложненном бруцеллезе клинические симптомы исчезают через 2-3 нед, однако лечение следует продолжать в течение 6 нед и более. Рецидивы заболевания возникают в 5% случаев. Летальные исходы редки. Возможна инвалидизация в результате тяжелых поражений опорно-двигательного аппарата и ЦНС.

Диспансеризация

Переболевшие острым и подострым бруцеллезом находятся под наблюдением на протяжении 2 лет с момента заболевания, если отсутствуют клинико-иммунологические признаки хронизации процесса. Переболевших обследует врач КИЗ в первый год через 1-3, 6, 9, 12 мес, а в течение второго года - ежеквартально. В это время они подлежат тщательному клиническому и серологическому обследованию (реакции Райта, РПГА, Хеддлсона).

В период диспансерного наблюдения проводят профилактическое противорецидивное лечение в первый год при каждом обследовании, в течение второго года - 2 раза (весной и осенью).

Переболевших острым и подострым бруцеллезом с диспансерного учета снимает комиссия в составе врача-инфекциониста, терапевта и эпидемиолога в том случае, если на протяжении последних 2 лет наблюдения не отмечали признаков хронизации процесса.

Больным хроническим бруцеллезом ежеквартально проводят тщательное клиническое обследование с обязательной термометрией и серологическим исследованием (реакции Райта и РПГА). В периоды, наиболее неблагоприятные для течения заболевания (весной и осенью), целесообразно противорецидивное лечение. Переболевших хроническим бруцеллезом снимают с диспансерного учета, так же, как и лиц с острым и подострым бруцеллезом.

Пациентов с резидуальным бруцеллезом направляют на лечение к соответствующим специалистам в зависимости от преимущественного поражения органов и систем.

Чабаны, доярки, ветеринарные работники, работники мясокомбинатов и другие профессиональные группы подлежат постоянному диспансерному наблюдению в течение всего периода работы.

Лица, взятые на учет как подозрительные на заболевание бруцеллезом (с положительными серологическими реакциями или аллергической пробой Бюрне) без явных клинических проявлений, должны обследоваться не реже одного раза в квартал. Если титр серологических реакций нарастает, больных повторно обследуют не реже одного раза в 2 мес, при необходимости назначают лечение.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Рекомендуют рациональное трудоустройство реконвалесцентов на 3-6 мес с освобождением от тяжелого физического труда и работы в неблагоприятных метеоусловиях. Санаторно-курортное лечение показано при хроническом бруцеллезе не ранее чем через 3 мес после ремиссии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курманова Г.М., Дуйсенова А.К., Курманова К.Б., Спиричева Н.Х. Оценка иммунного статуса и дифференцированная иммунокоррекция при бруцеллезе: методические рекомендации. - Алма-Аты, 2002. - 30 с.
2. Методические рекомендации по лечению больных бруцеллезом / Под ред. Д.Р. Ахмедова. - М., 1995. - 25 с.
3. Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. - СПб.: Фолиант, 2003. - 1036 с.
4. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - 4 изд. Т. 1. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 850 с.
5. Профилактика и лабораторная диагностика бруцеллеза людей: методические указания от 30.01.2003 № МУ 3.1.7.1189-03.
6. Руководство по медицинской микробиологии. Книга II / под. ред. А.С. Лабинской, Н.Н. Костюковой, С.М. Ивановой. - М.: БИНОМ, 2012. - 1192 с.

20.11. ТУЛЯРЕМИЯ

Туляремия (лат. *tularemia*; чумоподобная болезнь, кроличья лихорадка, малая чума, мышьяная болезнь, лихорадка от оленьей мухи, эпидемический лимфаденит) - острая зоонозная бактериальная природно-очаговая инфекционная болезнь с

разнообразными механизмами передачи возбудителя. Характеризуется лихорадкой, интоксикацией, воспалительными изменениями в области входных ворот инфекции, поражением лимфоузлов.

КОДЫ ПО МКБ-10

A21.0 Ульцерогландулярная туляремия. A21.1 Окулогландулярная туляремия. A21.2 Легочная туляремия. A21.3 Желудочно-кишечная туляремия. A21.8 Другие формы туляремии. A21.9 Туляремия неуточненная.

Туляремия - распространенная инфекция, ежегодно в мире выявляется около 500 тыс. случаев, регистрируется как в виде спорадических случаев, так и в виде эпидемических вспышек. Природные очаги туляремии существуют на всех континентах Северного полушария, в странах Западной и Восточной Европы, в Азии, Северной Америке. На территории РФ заболевание регистрируют практически во всех регионах, при этом 75% заболевших - в Северном, Центральном и ЗападноСибирском регионах России. В последнее время заболеваемость туляремией составляет от пятидесяти до нескольких сотен человек в год. Рост числа заболевших отмечают в годы повышенной численности грызунов.

Высокая восприимчивость человека к возбудителю туляремии, неспецифичность клинических проявлений в начальном периоде болезни, затрудняющая раннюю диагностику, потенциальная возможность использования *F. tularensis* в качестве бактериологического оружия определяют актуальность туляремии.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - *Francisella tularensis*, род *Francisella*, семейство *Brucellaceae*. Грамотрицательная полиморфная (преимущественно кокковидная) неподвижная палочка, не образующая спор. Факультативный анаэроб. Возбудитель требователен к условиям культивирования, растет на питательных средах с добавлением цистеина или яичного желтка, кроличьей дефибринированной крови, тканевых экстрактов (печени, селезенки, мозга) и других стимуляторов роста. Из лабораторных животных повышенной восприимчивостью к туляремии обладают белые мыши и морские свинки.

Микроорганизм содержит соматический (O) и поверхностный (Vi) антигены, с которыми связаны вирулентность и иммуногенные свойства возбудителя. Основным фактор патогенности - эндотоксин. Кроме того, к факторам патогенности следует отнести внутриклеточную локализацию и размножение возбудителя в гепатоцитах, эпителиоцитах, способность к образованию капсулы, угнетающей фагоцитоз (потери капсулы и Vi-антигена приводят к потере вирулентности), наличие фермента нейраминидазы, способствующей фиксации бактерии на клетках-мишенях. В настоящее время род *Francisella* включает два вида: *Francisella tularensis* и *Francisella philomiragia*, в пределах которых выделяют четыре подвида: неарктический, американский (или тип А), среднеазиатский и голарктический (или тип В). Голарктический включает три биологических варианта: японский биовар, биовар I (эритромицинчувствительный) и биовар II (эритромицинрезистентный). Тип А встречается преимущественно в Северной Америке, вызывает наиболее тяжелые формы болезни у человека и лабораторных животных, обладает высокой инфекциозностью и патогенностью для человека: инокуляция или ингаляция 10-50 микроорганизмов приводит к развитию инфекционного процесса и рассматривается как потенциальное бактериальное оружие. Тип В регистрируется в Северной Америке, Европе, Азии и вызывает более легкие формы заболевания. На территории РФ распространен голарктический подвид.

F. tularensis устойчива в окружающей среде, особенно при низких температурах и высокой влажности (выживает при -30 °С, сохраняется во льду до 10 мес, в

замороженном мясе - до 3 мес). Возбудитель менее устойчив к высушиванию (в шкурках павших от туляремии грызунов сохраняется до 1,5 мес, при температуре 30 °С - до 1 нед); сохраняет жизнеспособность в речной воде при температуре 10 °С до 9 мес, в почве - до 2,5 мес, в молоке - до 8 сут, на зерне и соломе при -5 °С - до 192 сут, при температуре 20-30 °С - до 3 нед. В то же время *F. tularensis* весьма чувствительна к инсоляции, ультрафиолетовому облучению, ионизирующей радиации, высокой температуре и дезинфицирующим средствам (под действием растворов лизола, хлорамина, хлорной извести, сулемы погибают за 3-5 мин).

Для полного обеззараживания трупы инфицированных животных выдерживают в дезинфицирующем растворе не менее суток, после чего сжигают.

Возбудитель чувствителен к хлорамфениколу, рифампицину, стрептомицину и другим аминогликозидам, антибиотикам тетрациклиновой группы, фторхинолонам, устойчив к пенициллину и его аналогам.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Туляремия - природно-очаговая болезнь, облигатный зооноз. Источником возбудителя инфекции служат около 150 видов животных, включая 105 видов млекопитающих, 25 видов птиц, несколько видов рыб, лягушек, других гидробионтов. На территории России основной резервуар и источник инфекции - грызуны (мышевидные, кролики, зайцы, водяные крысы, ондатры, хомяки и др.). Выделения и трупы павших животных содержат большое количество возбудителей, которые обсеменяют объекты окружающей среды, в том числе и воду, и длительно в них сохраняются. Между грызунами передача инфекции осуществляется алиментарным путем. Среди домашних животных резервуаром инфекции могут быть овцы, свиньи, крупный рогатый скот, лошади, но заражение людей чаще всего происходит в природных очагах при прямом и косвенном контакте с грызунами. Больной человек не может быть источником инфекции для окружающих.

Переносчики инфекции, поддерживающие существование возбудителя в природных очагах, - кровососущие насекомые (иксодовые и гамазовые клещи, комары, слепни), клещи могут осуществлять роль не только переносчиков, но и резервуара бактерии.

Различают четыре механизма передачи возбудителя:

- контактный - при контакте с инфицированными грызунами (разделка туш, снятие шкурок) и водой (купание, умывание, полоскание белья); - алиментарный - при употреблении инфицированных, термически необработанных продуктов и воды; - аэрозольный - при вдыхании инфицированной пыли через рот и нос во время веяния и обмолота зерна, скирдования сена и соломы; - трансмиссивный (основной) - при укусе инфицированных кровососущих членистоногих или их раздавливании. Легочная форма туляремии развивается при аэрозольном заражении, ангинозно-бубонная и абдоминальная - при алиментарном, язвенно-бубонная и глазо-бубонная - при трансмиссивном и контактном заражении.

Выделяют несколько типов очагов: лесной, степной, лугово-полевой, пойменно-болотный, в долине рек и др. Антропургические очаги туляремии формируются при миграции зараженных грызунов из мест обитания в населенные пункты, где они контактируют с синантропными грызунами.

Восприимчивость людей к туляремии высокая (достигает 100%). Отмечают летне-осеннюю сезонность. Заражение человека происходит преимущественно в сельской местности, но в последние годы среди заболевших преобладают жители городов (до 2/3), что связано со стремлением горожан отдыхать на природе, а также с употреблением термически не обработанных сельскохозяйственных продуктов. Мужчины болеют в 2-3 раза чаще, чем женщины, преобладают взрослые.

Лица, перенесшие заболевание, приобретают стойкий, продолжительный, но не абсолютный иммунитет.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактические мероприятия при туляремии делятся на специфические и неспецифические.

Специфическая профилактика

Основа специфической профилактики - вакцинация. Необходимость в вакцинации определяют территориальные центры Госсанэпиднадзора на основании анамнеза эпидемиологической обстановки на подведомственной территории.

В России лицензирована и используется живая лиофилизированная вакцина из штамма 15 линии НИИЭГ. Различают плановую и внеплановую (по эпидемическим показаниям) вакцинацию.

Плановая вакцинация проводится населению, проживающему в энзоотичных по туляремии местностях, начиная с 7 лет (в очагах полевого типа - с 14 лет), однократно, обязательно при отрицательной, предварительно сделанной, специфической реакции (серологической или кожно-аллергической) накожно или внутрикожно. Одна доза при накожном введении - 2 капли (2×10^8 микробных клеток), при внутрикожном - 0,1 мл (10^7 микробных клеток). Допускается одновременная накожная вакцинация взрослых живыми вакцинами против бруцеллеза и чумы (на разных участках тела).

Местная реакция должна развиваться у всех привитых накожно: с 4-5-го, реже - с 10-го дня - гиперемия и отек диаметром до 15 мм, мелкие везикулы по ходу насечек. С 10-15-го дня образуется корочка, оставляющая после себя рубчик, иногда припухают регионарные лимфоузлы. У привитых внутрикожно местная реакция длится до 9 дней - инфильтрат до 40 мм, иногда с реакцией регионарных лимфоузлов. Общие (повышение температуры, недомогание) и аллергические реакции относительно редки.

Прививки показаны лицам, выполняющим следующие работы: - сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, другие работы по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные; - лесозаготовку, расчистку леса, зон оздоровления и отдыха населения; - лица, работающие с живыми культурами возбудителей туляремии.

В районах, благополучных в отношении туляремии, прививки проводят по эпидемическим показаниям (нарастание численности грызунов, выявление туляремийной эпизоотии, заболевания среди людей).

Ревакцинация проводится при отрицательных серологических и аллергических пробах (выборочная проверка) при наличии показаний через 5 лет: при уровне иммунной прослойки ниже 70% в луго-полевых очагах и менее 90% - в пойменно-болотных. Доза для ревакцинации та же, что и при первичном применении.

Вакцинация/ревакцинация противопоказаны людям, страдающим болезнями системы кровообращения (декомпенсированные пороки сердца, септический эндокардит, недостаточность кровообращения II-III степени, гипертоническая болезнь II-III степени), аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, ангионевротический отек, сенная лихорадка), болезнями крови (гемофилия), злокачественными новообразованиями лимфатической, кроветворной и других тканей, иммунодефицитными состояниями. Заболевание туляремией в анамнезе (при

положительных пробах на туляремию и серологических реакциях) также является противопоказанием.

Временно противопоказана вакцинация людей с температурой выше 37 °С, беременных женщин, лиц, находившихся на лечении по поводу ревматизма, туберкулеза, острых нефритов, хронических в стадии обострения, инфаркта миокарда.

После перенесенных острых и обострения хронических заболеваний вакцинацию проводят не ранее 1 мес после клинического выздоровления; после острого гепатита, после лечения стероидными гормонами и рентгенотерапии - не ранее 6 мес, после менингококковой инфекции и инфаркта миокарда - не ранее 12 мес. Интервал между вакцинацией противотулярийными и другими предшествующими прививками должен быть не менее 1 мес, а в отношении детских контингентов - не менее 2 мес.

Неспецифическая профилактика

Предусматривает контроль за природными очагами туляремии, своевременное выявление эпизоотий среди диких животных, проведение дератизационных и дезинсекционных мероприятий.

При водной вспышке запрещают употреблять некипяченую воду и купаться, а при заражении колодезной воды принимают меры к очистке колодца от трупов грызунов и проводят дезинфекцию воды.

При угрозе трансмиссивного заражения рекомендуется применять репелленты, защитную одежду, ограничивается въезд непривитого населения на неблагополучные территории.

Для профилактики промысловых заражений целесообразно использовать перчатки при снятии шкур с убитых грызунов и дезинфицировать руки. Проводят мероприятия по дезинсекции и дезинфекции на складах хранения шкур. Необходима тщательная термическая обработка мяса (например, заячьего) перед употреблением в пищу.

При скирдовании сена и обмолоте хлеба употребляют очки-консервы и защитные маски.

Среди населения районов, неблагополучных по туляремии, необходимо проводить систематическую разъяснительную и санитарно-просветительную работу.

Лиц, контактировавших с больным, не изолируют, так как заболевшие не контагиозны, но за лицами, находившимися в одинаковых с больными условиях по риску заражения, проводят медицинское наблюдение в течение 21 дня. В жилье больного осуществляют дезинфекцию.

ПАТОГЕНЕЗ

F. tularensis проникает в организм человека через кожу (даже внешне не поврежденную) и слизистые оболочки глаз, дыхательных путей, миндалин и ЖКТ. При инфицировании через кожу или аэрогенным путем для развития болезни достаточно 50 жизнеспособных микроорганизмов, а при алиментарном заражении - более 100 микробных клеток.

В месте входных ворот инфекции происходит размножение возбудителя с развитием некротически-воспалительной реакции и первичного аффекта (кожная язва, проходящая стадии папулы, везикулы и пустулы; на миндалинах - некротическая ангина, в легких - очаговая некротическая пневмония, на конъюнктиве - конъюнктивит). Затем возбудитель проникает в регионарные ЛУ, вызывая развитие специфического лимфаденита - первичного бубона. Здесь происходит частичная

гибель бактерий, сопровождаемая выделением эндотоксина (ЛПС-комплекс), усиливающего местный воспалительный процесс и вызывающего развитие интоксикации при поступлении в кровь.

В ряде случаев возбудитель преодолевает лимфатический барьер и распространяется гематогенно (генерализация процесса), вызывая поражение других групп ЛУ, не связанных с местом внедрения микроорганизма (вторичные бубоны) и внутренних органов (печень, селезенка, легкие). Гибель возбудителя, циркулирующего в крови, и высвобождение эндотоксина усугубляют интоксикацию.

Возможны рецидивы, связанные с длительной внутриклеточной персистенцией возбудителя в латентном состоянии в специфических очагах и макрофагах, с незавершенным фагоцитозом, образованием *F. tularensis* белка, способствующего подавлению ФНО-α и ИЛ-1 и длительному сохранению микроорганизма.

Для туляремии характерен гранулематозный тип воспаления как следствие незавершенного фагоцитоза. Гранулемы образуются в ЛУ и внутренних органах (обычно в печени и селезенке) из эпителиальных клеток, полиморфноядерных лейкоцитов и лимфоцитов. По внешнему виду и клеточному составу туляремийные гранулемы напоминают туберкулезные. Они подвержены некрозу и нагноению с последующим замещением соединительной тканью. В местах скопления гранулем возможно образование абсцессов. При острых формах туляремии преобладают некротические изменения, при подострых - признаки реактивного воспаления.

Наиболее ярко гранулематозный процесс выражен в регионарных ЛУ, где развивается первичный лимфаденит (бубон). При его нагноении и вскрытии на коже образуется длительно не заживающая язва. Во вторичных бубонах нагноения обычно не происходит.

При аэрозольном заражении наиболее выраженные изменения в виде фокусов альвеолярного некроза, инфильтрации и формирования гранулем наблюдают в трахеобронхиальных ЛУ и легочной паренхиме. В сердце и почках отмечают дистрофические изменения, в кишечнике - поражение пейеровых бляшек и мезентериальных ЛУ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период составляет от нескольких часов до 3 нед (в среднем 3-7 дней).

В зависимости от механизма заражения различают несколько форм заболевания (табл. 20.29).

Таблица 20.29. Формы туляремии и механизм заражения

Клиническая форма	Механизм заражения
Бубонная (глангулярная)*	Контактный
Язвенно-бубонная(ульцероглангулярная)	Трансмиссивный
Глазобубонная (окулоглангулярная)	Аэрозольный
Ангинозно-бубонная (ангинозноглангулярная)	Фекально-оральный
Абдоминальная (желудочно-кишечная)	Фекально-оральный
Легочная с бронхитическим и пневмоническим вариантами (торакальная)	Аэрозольный
Генерализованная или первично-септическая	-

* В скобках даны названия, соответствующие МКБ-10.

По тяжести инфекционного процесса различают легкие, средней тяжести и тяжелые формы туляремии. Тяжесть заболевания определяется высотой лихорадки, выраженностью интоксикации, локализацией и характером местного процесса.

По длительности течения выделяют острую (до 3 мес), затяжную (до 6 мес), рецидивирующую формы туляремии и, кроме того, инаппарантную (бессимптомную, латентную) туляремию, которую обнаруживают преимущественно во время эпидемических вспышек при лабораторном обследовании.

Тулляремия протекает циклически. Выделяют следующие периоды заболевания: инкубационный, начальный, период разгара и выздоровления.

Симптомы начального периода одинаковы при всех клинических формах. Типично острое начало: с озноба, лихорадки и симптомов интоксикации.

Температура в течение нескольких часов поднимается до 38-40 °C и выше. Одновременно возникают головная боль, головокружение, слабость, разбитость, мышечные боли (особенно в поясничной области и икроножных мышцах), ухудшение аппетита, нарушения сна, повышенная потливость. Возможны брадикардия, гипотония, гепатоспленомегалия.

Продолжительность начального периода 2-3 дня. Позже возникают признаки, характерные для той или иной клинической формы. Продолжительность лихорадочного периода - 2-3 нед (от 5-7 до 30 дней), но иногда, при рецидивирующем течении или присоединении осложнений, он может удлиняться до нескольких месяцев. Характер температурной кривой преимущественно ремиттирующий. Период реконвалесценции может сопровождаться длительным субфебрилитетом. Характерен внешний вид больного: лицо одутловато и гиперемировано, в тяжелых случаях - синюшно-багрового цвета (особенно вокруг глаз, губ, мочек ушей). Нередко вокруг подбородка отмечают бледный треугольник, обнаруживают признаки конъюнктивита, инъекцию сосудов склер, точечные кровоизлияния на слизистой оболочке полости рта. Возможны носовые кровотечения.

На коже с 3-го дня болезни может возникать сыпь эритематозного, папулезного или петехиального характера, которая разрешается пластинчатым и/или отрубевидным шелушением, пигментацией. У лиц пожилого возраста возможна узловатая эритема.

Наиболее характерными признаками считают лимфаденит различной локализации, отмечающийся при всех формах заболевания.

Бубонная (глангулярная) форма развивается в результате контактного или трансмиссивного заражения. Бубон обычно локализуется в области паховых, бедренных, локтевых и подмышечных ЛУ. Лимфаденит обнаруживают через 2-3 дня после начала болезни. Постепенно увеличиваясь, ЛУ достигают максимального размера к 5-8-му дню болезни. При вовлечении в процесс группы регионарных ЛУ возможно образование конгломерата с признаками периаденита. Размеры бубона могут варьировать от величины лесного ореха до 10 см. Окраска кожи над бубоном сначала не изменена; подвижность ограничена, болезненность выражена слабо. Эволюция бубона различна. Чаще всего происходит полное рассасывание (с конца 2-й недели) или склерозирование. Реже отмечают нагноение (с конца второй - начала третьей недели). При этом кожа над ЛУ краснеет, узел спаивается с кожей и становится более болезненным, появляется флюктуация. В дальнейшем образуется свищ, через который выделяется густой сливкообразный гной. В этом случае заживление или рассасывание бубона происходит очень медленно, волнообразно, часто с рубцеванием и склерозированием ЛУ. В связи с этим при нагноении и четкой флюктуации рекомендуется иссекать узел, это ускоряет заживление. Различают первичные (вследствие лимфогенного распространения возбудителя) и вторичные (при гематогенном распространении возбудителя) бубоны. Вторичные бубоны не связаны с входными воротами, они меньше первичных, не нагнаиваются и полностью рассасываются.

Исход и продолжительность бубонной формы тулляремии зависят от своевременности специфической терапии. Без полноценного лечения длительность заболевания (до рубцевания нагноившегося ЛУ) может составлять 3-4 мес и более.

При язвенно-бубонной (ульцероглангулярной) форме тулляремии, в отличие от бубонной, в месте внедрения возбудителя образуется язва - первичный аффект. Она

обычно развивается при трансмиссивном, реже - при контактном заражении. Местный процесс последовательно проходит стадии пятна, папулы, везикулы и пустулы, которая, вскрываясь, преобразуется в безболезненную небольшую (5-7 мм) правильной круглой формы язву. Края ее приподняты, отделяемое серозно-гнойное, скудное. В 15% случаев язва остается незамеченной. Обычная локализация первичного аффекта - открытые части тела (шея, предплечья, голени).

Местный кожный процесс сопровождается формированием регионарного бубона со всеми характерными признаками. Лимфангит для язвенно-бубонной формы туляремии не характерен. Язва заживает под коркой в течение 2-3 нед и дольше. После отторжения корочки остается депигментированный атрофический рубец.

Ангинозно-бубонная (ангинозногландулярная) форма возникает при заражении алиментарным путем (продуктами или водой, в частности при употреблении недостаточно термически обработанного мяса, чаще зайчатины). При этом первичный аффект расположен на миндалинах (чаще - на одной из них) или на слизистой оболочке задней стенки глотки, нёба. Специфический тонзиллит характеризуется гиперемией с синюшным оттенком и отеком миндалин, серовато-белым островчатым или пленчатым налетом. Налеты снимаются с трудом и напоминают дифтерийные, но они не распространяются за пределы миндалин. Под налетом через несколько дней формируется одна или несколько медленно заживающих, нередко рубцующихся язв. В ряде случаев патологический процесс на слизистой оболочке глотки ограничивается симптомами катарального тонзиллита. Одновременно с развитием тонзиллита наблюдают шейный (чаще поднижнечелюстной) лимфаденит со всеми признаками туляремийного бубона (размеры - от грецкого ореха до куриного яйца). Иногда бубон формируется позднее тонзиллита. При массивном заражении возможно сочетание ангинозно-бубонной и абдоминальной форм туляремии, особенно у людей с пониженной кислотностью желудочного сока. Заболевание протекает с высокой температурой и интоксикацией. Продолжительность туляремийной ангины составляет от 8 до 24 дней. В тяжелых случаях специфические антитела обнаруживают поздно, что затрудняет диагностику заболевания.

Абдоминальная (желудочно-кишечная) форма, так же как ангинозно-бубонная, развивается при алиментарном заражении. Это одна из редких, но очень тяжелых форм заболевания. Для нее характерны высокая температура и выраженная интоксикация. Появляются интенсивные ноющие или схваткообразные, разлитые или локализованные в определенной области боли в животе, нередко имитирующие картину острого живота. Язык обложен серо-белым налетом, суховат. Возможны тошнота, рвота, метеоризм, увеличение печени и селезенки. С самого начала болезни наблюдают задержку стула или жидкий стул без патологических примесей.

Описаны случаи язвенного поражения слизистой оболочки подвздошной и тонкой кишки, пилорической части желудка и двенадцатиперстной кишки. Иногда удается пропальпировать увеличенные и плотные мезентеральные ЛУ или их конгломераты. Лимфаденит может сопровождаться симптомами раздражения брюшины, а при нагноении и вскрытии ЛУ возможно развитие перитонита, кишечного кровотечения.

Глазобубонная (окулогландулярная, офтальмическая) форма возникает при заражении через конъюнктиву, когда возбудитель проникает в глаз через загрязненные руки, воздушно-пылевым путем, при умывании водой из инфицированных источников или при купании. Офтальмическая форма туляремии протекает довольно тяжело, но ее наблюдают сравнительно редко (1-2% случаев).

Характерно развитие острого специфического, чаще одностороннего конъюнктивита с сильным слезотечением и отеком век, выраженным набуханием переходной складки конъюнктивы, слизисто-гнойным отделяемым. На слизистой оболочке нижнего века

отмечают желтовато-белые узелки размером с просяное зерно, язвочки. Зрение не страдает. Процесс сопровождается увеличением и незначительной болезненностью околоушных, переднешейных и поднижнечелюстных ЛУ. Длительность заболевания от 3 нед до 3 мес и дольше. Возможно развитие таких осложнений, как дакриоцистит, флегмона, кератит, перфорация роговицы.

Легочную (торакальную) форму с первичным воспалительным процессом в легких регистрируют в 11-30% случаев туляремии. Заражение происходит воздушно-пылевым путем.

Выделяют два варианта легочной формы - бронхитический и пневмонический.

Бронхитический вариант, при котором поражаются ЛУ, протекает относительно легко, с субфебрильной температурой, сухим кашлем, болью за грудиной (при развитии трахеита). Выслушивают жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы. При рентгенологическом исследовании обнаруживают увеличение трахеобронхиальных ЛУ. Клиническое выздоровление наступает через 10-14 дней.

Пневмонический вариант протекает тяжелее и длительнее (до 2 мес и более), со склонностью к рецидивированию и абсцедированию. Обнаруживают клиническую картину пневмонии (очаговой, сегментарной, долевого или диссеминированной), которая не имеет каких-либо патогномоничных признаков. Физикальные данные скудные (притупление перкуторного звука, разнокалиберные сухие и влажные хрипы) и возникают поздно. Возможно вовлечение в патологический процесс плевры. Часто обнаруживают гепато- и спленомегалию.

Рентгенологически определяют усиление легочного рисунка (периваскулярные и перибронхиальные инфильтраты), увеличение прикорневых, паратрахеальных и медиастинальных ЛУ, плевральный выпот. Все эти признаки можно обнаружить не ранее 7-го дня болезни. В результате некротизации пораженных участков легкого могут образоваться полости различной величины (туляремийные каверны).

От первичной легочной формы туляремии следует отличать вторичную, которая развивается как осложнение любой формы заболевания в более поздние сроки.

Легочная форма туляремии при своевременном и правильном лечении заканчивается выздоровлением; летальность не превышает десятых долей процента (в прошлом - до 5%), но характеризуется длительным (до 2 мес) течением, развитием абсцессов, бронхоэктазов.

Генерализованная форма туляремии развивается преимущественно у ослабленных лиц, при лабораторном заражении, массивном инфицировании высоковирулентными штаммами. Заболевание характеризуется выраженной интоксикацией, нередко спутанным сознанием, бредом, лабильностью пульса и АД, гепатосплено-мегалией на фоне высокой ремиттирующей, длительной (до нескольких недель) лихорадки. При этом у больных в месте внедрения возбудителя отсутствуют какие-либо изменения и регионарный лимфаденит.

В периоде разгара болезни у многих больных появляется экзантема в виде розе-лезной сыпи или экссудативной эритемы, которая располагается симметрично на конечностях, лице, шее, груди (в виде перчаток, маски, воротника). Сыпь держится 8-12 дней с последующим отрубевидным или крупнопластинчатым шелушением и пигментацией. Возможно сочетание ее с поражением суставов преимущественно кистей и стоп.

Рецидивы, так же как и затяжное течение, чаще наблюдают при поздно начатой или неполноценной антибактериальной терапии. Их развитие обусловлено длительной персистенцией возбудителя. Выделяют ранние (через 3-5 нед) и поздние (через несколько месяцев и даже лет) рецидивы. Чаще рецидивирует бубонная туляремия: лимфаденит, локализующийся около первичного бубона или недалеко от него,

незначительная интоксикация, слабость, потливость, нарушение сна. Лихорадка отсутствует; иногда отмечают субфебрилитет. Размеры пораженного ЛУ обычно меньше, чем при первичном заболевании; нагноение происходит значительно реже.

Осложнения чаще отмечаются при генерализованной форме туляремии. Возможно развитие ИТШ, менингита, менингоэнцефалита, перикардита, миокардиодистрофии, полиартрита, вегетативных неврозов, перитонита (вследствие нагноения и самопроизвольного вскрытия мезентериальных ЛУ при абдоминальной форме), перфорации роговицы, бронхоэктазий, абсцесса и гангрены легких (при пневмонической форме). Течение любой формы может осложниться туляре-мийной пневмонией.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика туляремии основана на клинических, эпидемиологических и лабораторных данных.

При распознавании туляремии необходимо учитывать эпидемиологические предпосылки - пребывание в природных очагах, контакты с грызунами, сезон, профессию больного и др.

При анализе клинической симптоматики особое диагностическое значение имеют данные о формировании бубона, наличии первичного аффекта, выраженности и динамики интоксикации, интенсивности болевого синдрома в области местного процесса, наличии периаденита и лимфангита и др.

В общем анализе крови в начальном периоде обнаруживают нормоцитоз или небольшой лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Периоду разгара болезни свойственна лейкопения с лимфоили моноцитозом. Нейтрофильный лейкоцитоз отмечают только при нагноении бубонов.

Для специфической диагностики туляремии применяют серологические и аллергические тесты, бактериологическое исследование и биологическую пробу. Основные серологические методы - РА и РПГА с диагностическим титром 1:100 и выше (стандарт диагностики). Диагностическая ценность РПГА выше, так как антитела в титре 1:100 обнаруживают рано, уже к концу 1-й недели (в РА - с 10-15-го дня). Для диагностики острого заболевания и определения поствакцинальных титров исследование проводят в динамике через неделю. Если при повторном исследовании антитела не обнаружены или их титр не изменен, то кровь больного спустя неделю после второго обследования исследуют в третий раз (приказ МЗ РФ № 125 от 14.04.99). Нарастание титра антител в 4 раза в РА и РПГА подтверждает диагноз туляремии. Отсутствие роста указывает на анамнестический характер реакции. Разработаны и другие серологические методы диагностики туляремии. ИФА на твердофазном носителе положителен с 6-10-х суток заболевания (диагностический титр 1:400); по чувствительности он в 10-20 раз превышает другие методы серодиагностики.

В диагностике туляремии может быть использована (в соответствии с приложением к приказу Комитета здравоохранения и Центра Госсанэпиднадзора Москвы № 437/47 от 28.09.99) кожная аллергическая проба, отличающаяся строгой специфичностью. Ее относят к ранним диагностическим методам, так как она становится положительной уже с 3-5-го дня болезни. Тулярин вводят внутрикожно или наочно (в строгом соответствии с применяемой инструкцией) в среднюю треть ладонной поверхности предплечья. Результат учитывают через 24, 48 и 72 ч. Пробу считают положительной при диаметре инфильтрата и гиперемии не менее 0,5 см. Одну лишь гиперемию, исчезающую через 24 ч, расценивают как отрицательный результат. Проба с тулярином не позволяет отличать свежие случаи заболевания от анамнестических и прививочных реакций. Вспомогательную роль играют бактериологические методы и биологическая проба, проведение которых возможно только в специально

оснащенных лабораториях, имеющих разрешение на работу с возбудителями I-II групп патогенности.

ПЦР, с помощью которой можно обнаружить специфическую ДНК в различных биологических субстратах (кровь, отделяемое конъюнктив, язвочки, нагноившегося бубона), является высокочувствительным и специфическим методом ранней диагностики.

Дифференциальная диагностика

При проведении дифференциальной диагностики в начальном периоде заболевания необходимо исключить брюшной тиф, риккетсиозы, боррелиозы, пневмонию, а в последующем - чуму, сибирскую язву, язвенно-некротическую ангину, дифтерию, неспецифический лимфаденит, туберкулез, сепсис, малярию, бруцеллез, паротит, доброкачественный лимфоретикулез, ИМ (табл. 20.30).

Таблица 20.30. Дифференциальная диагностика туляремии, чумы, гнойного лимфаденита, инфекционного мононуклеоза, сибирской язвы и содоку

Симптомы	Туляремия		Чума		Гнойный лимфаденит	ИМ	Сибирская язва	Содоку
болезни	бубонная форма	кожно-бубонная форма	бубонная форма	кожно-бубонная форма			(кожная форма)	
Начало	Острое	Острое	Острейшее	Острейшее	Постепенное	Подострое	Подострое	Острое
Интоксикация	Умеренная	Умеренная	Выраженная	Выраженная	Умеренная, слабая	Умеренная	Умеренная	Умеренная
Внешний вид больного	Гиперемия, одутловатость лица		Гиперемия лица, затем цианоз		Обычное	Гиперемия, одутловатость лица, иногда иктеричность кожи и склер, конъюнктивит, склерит, затруднение носового дыхания	Без изменений	Без изменений
Степени и сроки увеличения ЛУ	Увеличение ЛУ (бубон) на 1-3-й день болезни до 3-5 см и более		Инфильтрат в области регионарного ЛУ (бубон), величиной 5-10 см и более с 1-го дня болезни		Умеренное увеличение регионарного ЛУ через несколько дней после появления гнойного очага	Полиморфизм (преимущественно шейной группы) с 1-5-го дня болезни	Увеличение регионарного ЛУ, плотный, подвижный	Увеличение регионарного ЛУ, лимфангит
Состояние кожи	Не изменена	Язвочки до 1-2 см, одиночные, иногда несколько. Дно ее - темная корка, со светлыми шелушащимися краями	В области ЛУ - напряжение, лоснится, с синюшным оттенком	Язва 3-5 см, окружающая ткань ярко гиперемизирована и инфильтрирована. Дно желтоватое, затем покрывается темным струпом, «чумной карбункул»	Может быть гиперемия над ЛУ	Не изменена	Язва 1-3 см с приподнятыми краями, в окружении дочерних пузырьков, в центре - черный струп. Выраженный перифокальный отек	В месте внедрения возбудителя - инфильтрат темнокрасного цвета, иногда с некрозом и язвой
Болезненность ЛУ	Незначительная		Резкая		Умеренная	Умеренная	Незначительная	Выраженная

Окончание табл. 20.30

Симптомы	Туляремия		Чума		Гнойный лимфаденит	ИМ	Сибирская язва	Содоку
болезни	бубонная форма	кожно-бубонная форма	бубонная форма	кожно-бубонная форма			(кожная форма)	

	ая форма						
Четкость контуров ЛУ, спаянность с клетчаткой и кожей	Контур четкий, спаянности нет	Контур сглажен, периаденит, геморрагическое пропитывание, спаянность	Нечеткие контуры, за счет периаденита	Четкие, без спаянности, может быть лимфангит, периаденит	Четкие, без спаянности и, периаденита нет	Четкие, плотные, подвижные	Лимфангит
Нагноение ЛУ	Возможно в поздние сроки	Возможно раннее		Раннее	Не бывает	Не бывает	Редко
Изменения АД и пульса	Относительная бради-кардия	Выраженная тахикардия, резкое снижение АД		Нехарактерны	Небольшая тахикардия	Небольшая тахикардия	Без изменений
Состояние ЦНС	Возможна эйфория	Бред, галлюцинации, возбуждение, нарушение речи и координации		Без изменений	Возможен менингит	Без изменений	Без изменений
Клинический анализ крови	Нормальное содержание лейкоцитов	Лейкоцитоз, нейтрофилез		Лейкоцитоз, нейтрофилез	Лейкоцитоз, лимфоцитоз, атипичные моно-нуклеары	Лейкоцитоз, нейтрофилез	Нейтрофильный лейкоцитоз
Эпидемиологический анамнез	Контакты с грызунами, укусы эктопаразитов, принадлежность к группе риска. Выезд в эндемичные по туляремии районы	Выезд в эндемичные очаги чумы, контакт с грызунами, укусы блох		Травмы с нагноением, наличие первичного очага	Контакт с больным (редко)	Профессиональный фактор, контакт с домашними животными	Контакты с крысами, их укусы или царапины

Для чумы характерна более выраженная интоксикация. Чумному бубону свойственны резкая болезненность, плотность, нечеткость контуров, периаденит, гиперемия кожи, повышение местной температуры. Чумной бубон рассасывается редко, а нагнаивается и вскрывается раньше, чем при туляремии (соответственно через 1 и 3 нед). Преимущественная локализация бубона при чуме - область паховых и бедренных ЛУ (при туляремии они поражаются реже). Язва при туляремии безболезненная в отличие от чумы. При чуме чаще возникают грозные осложнения и неблагоприятный исход.

Формирование бубона возможно при укусе крысы (содоку). В диагностике заболевания важен факт укуса крысы, волнообразный характер температурной кривой с чередованием приступов лихорадки и апирексии. Первичный аффект характеризуется плотным болезненным инфильтратом с последующим образованием пузыря и язвы. Типично развитие лимфангита и нередко гнойного лимфаденита. Возможно гнойное поражение в соответствующей ЛУ области (флегмона кисти, абсцессы, остеомиелит и др.), могут появляться макуло-папулезные сыпи.

Туляремийная пневмония от чумной отличается отсутствием кровавой мокроты (за редким исключением). Больные при туляремии не контагиозны. Следует учитывать, что ареалы распространения чумы и туляремии не совпадают.

Неспецифические лимфадениты (стафилококковые и стрептококковые) чаще сопровождаются лимфангитом и периаденитом. Для них характерны резкая болезненность и гиперемия кожи, раннее нагноение (по сравнению с туляремией). Их возникновению обычно предшествует первичный гнойный очаг в виде панариция, фурункула, карбункула, инфицированной раны, потертости и др. Лихорадка и симптомы интоксикации чаще отсутствуют или возникают позже лимфаденита. В гемограмме, в отличие от туляремии, регистрируют нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение СОЭ.

Ангинозно-бубонную форму туляремии дифференцируют от обычной ангины. Для туляремии характерен односторонний тонзиллит, налеты на миндалинах напоминают таковые при дифтерии, после их отторжения обнаруживают язву. Регионарные

(подчелюстные) ЛУ увеличены значительно, но они практически безболезненны при пальпации. Боль в горле менее интенсивная, чем при ангинах, и возникает позже (спустя 2-3 сут).

В отличие от дифтерии ангина при туляремии характеризуется более острым началом, более длительной лихорадкой, обычно односторонней локализацией и не распространяющимися за пределы миндалин налетами. Решающее значение имеют результаты лабораторных исследований (табл. 20.31).

Таблица 20.31. Дифференциальная диагностика ангинозно-бубонной формы туляремии, токсической дифтерии ротоглотки и язвенно-некротической ангины Симановского-Венсана

Признаки болезни	Туляремия	Дифтерия	Язвенно-некротическая ангина Симановского-Венсана
Интоксикация, лихорадка	Интоксикация умеренная, температура тела от 38 °С и выше	Интоксикация выраженная, температура тела от 38 °С и выше	Интоксикация отсутствует, температура субфебрильная
Боль в горле	Слабая, умеренная	Умеренная, с первых часов болезни	Нет или слабая
Внешний вид больного	Лицо гиперемировано, одутловато	Бледность лица	Выраженных изменений нет
Срок появления и особенности тонзиллита	С 3-х суток болезни, процесс, как правило, односторонний	С 1-2-х суток болезни, процесс обычно двусторонний	Процесс односторонний
Окраска слизистой оболочки миндалин	Умеренная гиперемия	Багрово-синюшная гиперемия	Обычная, бледная

Окончание табл. 20.31

Признаки болезни	Туляремия	Дифтерия	Язвенно-некротическая ангина Симановского-Венсана
Отечность небных миндалин	Выраженный отек миндалины на пораженной стороне	Резкий отек миндалин и мягкого нёба	Отек отсутствует
Характер налета (наложений)	Налет серо-белого цвета, снимается с трудом, не распространяется за пределы миндалины. Возможен глубокий некроз	Налет выступает над поверхностью слизистой оболочки, распространяется за пределы миндалин (нёбо, дужки, язычок), кровоточивость при снятии налета	Наложения рыхлые, творожистые, располагаются на поверхности язвы, не распространены, при снятии - кровоточащий дефект

При туберкулезных лимфаденитах болезнь начинается постепенно, с субфебрильной температуры. ЛУ плотные, безболезненные, меньших размеров, чем при туляремии.

Язвы на коже при туляремии отличаются от сибиреязвенных отсутствием болезненности, меньшей величиной, отсутствием черного струпа и отечности окружающих тканей.

Для доброкачественного лимфоретикулеза (фелиноза), так же как и для туляремии, характерно наличие первичного аффекта в области ворот инфекции и бубона (чаще в области подмышечных и локтевых ЛУ). Наиболее важно указание на контакт с кошкой (90-95% больных) в виде царапины или укуса. Течение болезни доброкачественное, интоксикация и лихорадка не выражены.

Показания к консультации других специалистов

При нагноении бубона - консультация хирурга, при пневмонической форме - фтизиатра, при окулогландулярной форме - офтальмолога.

Пример формулировки диагноза
A21.0 Ульцерогландулярная (ангинозно-бубонная) туляремия средней тяжести, острое течение болезни.

ЛЕЧЕНИЕ

Больных с подозрением на туляремию госпитализируют по клиническим показаниям. Окна в палатах должны быть закрыты сеткой, чтобы не допустить трансмиссивного пути распространения инфекции.

В остром периоде больным необходимы постельный режим и полноценное питание.

Основные этиотропные препараты - аминогликозиды и тетрациклины (стандарт лечения).

Стрептомицин назначают по 0,5 г 2 р/сут внутримышечно, а при легочной или генерализованной форме - по 1 г 2 р/сут. Гентамицин применяют парентерально по 3-5 мг/кг/сут в 1-2 приема; амикацин - по 10-15 мг/кг/сут в 2-3 приема.

При своевременно начатом лечении бубонной и язвенно-бубонной форм туляремии средней тяжести возможен прием внутрь доксициклина в суточной дозе 0,2 г или тетрациклина по 0,5 г 4 р/сут.

Второй ряд антибиотиков включает ЦС III поколения, рифампицин, хлорамфеникол, фторхинолоны, применяемые в возрастных дозах. В настоящее время при лечении туляремии ципрофлоксацин рассматривают в качестве препарата, альтернативного аминогликозидам.

Длительность курса антибиотикотерапии составляет 10-14 дней (до 5-7-го дня нормальной температуры). В случае рецидива назначают антибиотик, который не применяли во время первой волны болезни, одновременно удлиняя курс антибактериальной терапии.

При наличии кожных язв и бубонов (до возникновения нагноения) рекомендуются местные компрессы, мазевые повязки, тепловые процедуры, прогревания соллюксом, синим светом, кварцем, лазерное облучение, диатермия.

При нагноении бубона, возникновении флюктуации необходимо хирургическое вмешательство: иссечение нагноившегося узла с капсулой. Вскрывать первичный аффект не следует.

Патогенетическую терапию, включающую дезинтоксикацию, антигистаминные и противовоспалительные препараты (салицилаты), витамины и сердечнососудистые средства, проводят по показаниям. При поражении глаз (глазобубонная форма) их необходимо 2-3 раза в день промывать и закапывать 20-30% раствором сульфацила натрия; при ангине назначают полоскание нитрофураном, слабым раствором калия перманганата.

Больного можно выписать из стационара при нормальной температуре в течение 2 нед и удовлетворительном состоянии, рубцевании кожных язв. Склерозирование бубона не считают противопоказанием к выписке. Больных, перенесших абдоминальную форму, выписывают при стабильно нормальной температуре в течение недели и более, нормальной функции ЖКТ. Выписку пациентов, переболевших окулогландулярной формой, осуществляют после консультации офтальмолога. Выписывая больного после легочной формы туляремии, необходимо провести контрольное рентгенологическое исследование.

Прогноз

Прогноз при часто встречающихся формах болезни благоприятный, при легочной и генерализованной формах - серьезный. Летальность не превышает 0,5-1% (по данным американских авторов, 5-10%).

В период реконвалесценции типичны длительный субфебрилитет, астенический синдром, могут сохраняться резидуальные явления (увеличенные ЛУ, изменения в легких). У ряда больных трудоспособность восстанавливается медленно, что требует проведения лечебно-трудовой экспертизы. Реконвалесцентам, перенесшим легкую и среднетяжелую форму, выдают лист нетрудоспособности на 10 дней, тяжелую - на 20 дней.

Диспансеризация

Каких-либо нормативных документов, регламентирующих реабилитацию реконвалесцентов и диспансеризацию, не существует. Тем не менее ряд авторов рекомендуют проведение диспансерного наблюдения за реконвалесцентами туляремии, имеющими остаточные явления. Кроме этого, следует учитывать возможность развития поздних рецидивов в течение 1-2 лет. Осуществляет диспансеризацию врач КИЗ, а по показаниям - хирург поликлиники 1 раз в месяц в течение первых 6 мес и при необходимости 1 раз в 2 мес в последующем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бактериальные болезни: учебное пособие / Под ред. Н.Д. Ющука. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 967 с.
2. Инфекционные болезни. Курс лекций / Под ред. В.И. Лучшева, С.Н. Жарова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 312 с.
3. Инфекционные болезни: учебник / Под ред. Н.Ю. Ющука, Ю.Я. Венгерова - 2-е издание переработанное и дополненное. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с.
4. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник - 3-е издание, исправленное и дополненное. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 1008 с.
5. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика, 2014.

20.12. СИБИРСКАЯ ЯЗВА

Сибирская язва (злокачественный карбункул, *Anthrax*, *Pustula maligna*, болезнь тряпичников, болезнь сортировщиков шерсти) - острая сапрозоонозная инфекционная болезнь с преимущественно контактным механизмом передачи возбудителя. Чаще всего протекает в доброкачественной кожной форме, реже - в генерализованной. Относится к опасным инфекциям. Возбудитель сибирской язвы может быть использован в качестве биологического оружия массового поражения и биотерроризма.

КОДЫ ПО МКБ-10

A22.0 Кожная форма сибирской язвы.

A22.1 Легочная форма сибирской язвы.

A22.2 Желудочно-кишечная форма сибирской язвы.

A22.7 Сибиреязвенная септицемия.

A22.8 Другие формы сибирской язвы [Сибиреязвенный менингит+ (G01*)]. A22.9 Сибирская язва, неуточненная.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - *Bacillus anthracis*, крупная грамположительная неподвижная палочка рода *Bacillus* семейства *Bacillaceae*, аэроб или факультативный анаэроб. Растет на простых питательных средах, при доступе кислорода образует споры. При благоприятных условиях (попадание в живой организм) образует вегетативную форму. Возбудитель содержит два капсульных полипептидных и один соматический полисахаридный антигены. Вырабатывает экзотоксин, состоящий из белка и липопротеида, включает протективный антиген. Он взаимодействует с мембранами клеток и опосредует действие других компонентов: летального фактора, обладающего цитотоксическим действием и вызывающего отек легких и отека фактора, а также повышение концентрации цАМФ и развитие тканевого отека.

Компоненты токсина вызывают токсический эффект только при совместном действии. Патогенность *B. anthracis* зависит от наличия капсулы и токсиноо-бразования. Штаммы, не обладающие ими, авирулентны. Капсула играет важную роль в начале инфекционного процесса, препятствуя фагоцитозу возбудителя. Токсин опосредует основные клинические проявления болезни. Vegetативные формы малоустойчивы, при кипячении гибнут мгновенно, дезинфицирующие растворы убивают их в течение нескольких минут. В нескрытых трупах возбудитель сохраняется в течение 7 сут. Споры образуются после гибели хозяина, они чрезвычайно устойчивы, выдерживают кипячение до 30 мин, сохраняются при быстром высушивании, замораживании. В почве они способны сохраняться на протяжении нескольких десятилетий (до 100 лет) и прорасти как при попадании в живой организм, так и в почве при наличии анаэробных условий.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Потенциальная опасность возникновения случаев заболевания сибирской язвой животных и людей на территории РФ сохраняется постоянно, вспышки сибирской язвы среди животных и заболевания людей регистрируются практически повсеместно. По данным Россельхознадзора, неблагополучными по сибирской язве являются животноводческие регионы: Дагестан, Ставропольский край, Волгоградская, Курская, Белгородская, Тамбовская, Оренбургская области, Республика Башкортостан и 5 субъектов Сибирского федерального округа. На фоне общей тенденции к снижению заболеваемости сибирской язвой среди людей за последние 20 лет (до 3-5 случаев в год), тем не менее наблюдались ее подъемы, связанные с возникновением групповых вспышек, в 2008 г. - 20 случаев, в 2010 г. - 22 случая, в 2013 г. - 16 случаев. Последняя вспышка сибирской язвы произошла в 2016 г. в Ямало-Ненецком автономном округе, где зафиксирован массовый падеж оленей и заболели 23 человека, один из которых умер (12-летний ребенок). Неблагополучная по сибирской язве обстановка сохраняется в Казахстане, Таджикистане, Узбекистане, Туркмении, Азербайджане, Грузии, Кыргызстане, Украине, где ежегодно регистрируются эпизоотии среди сельскохозяйственных и диких животных, зачастую приводящие к вспышкам среди людей (до 70 человек). Эпизоотии сибирской язвы среди сельскохозяйственных и диких животных ежегодно регистрируются в странах Азии, Африки и Южной Америки (до 149 случаев). Резервуар возбудителя инфекции - почва, в которой вследствие повторения биологических циклов (спора-вегетативная клетка) возбудитель длительно сохраняется и накапливается. Такая особенность *B. anthracis* способствует созданию долговременно активных почвенных очагов («проклятые» поля) и потенциально опасных территорий, в РФ известно более 600 мест захоронения животных, павших от сибиреязвенной инфекции в различные годы. Риск заражения животных возрастает при длительной высокой температуре до 35-40 °С, что приводит к таянию вечной мерзлоты и разрушению захоронений животных и людей, пожары приводят к недостатку кормовой базы, обилию кровососущих насекомых и способствуют быстрому распространению болезни, что наблюдается в последние годы в тундре. Вакцинация животных от сибирской язвы в последние годы недостаточна, особенно в частном секторе. Все это приводит к периодическим эпизоотиям и случаям сибирской язвы у людей. Болезнь развивается при попадании в организм вегетативных клеток или спор возбудителя. Источники *B. anthracis* для человека - крупный (коровы, олени, буйволы) и мелкий (козы, овцы) рогатый скот, лошади, верблюды, а также (в редких случаях) дикие животные (суслики, зайцы, волки, медведи, песцы, свиньи и др.). Больные животные выделяют возбудителя с мочой, калом и др. Заболеваемость людей зависит от степени распространения этой инфекции среди животных. Механизмы передачи возбудителя человеку - контактный (при нарушении правил личной гигиены при уходе за больными животными, забое и разделке туш, снятии шкур, контакте с шерстью, шкурой и другими продуктами животноводства, контаминированными *B. anthracis*), аспирационный (воздушно-пылевым путем при вдыхании инфицированной пыли, костной муки), фекально-

оральный (пищевой путь при употреблении мяса зараженного животного) и трансмиссивный (через укусы слепней, мух-жигалок, комаров). Зарегистрированы случаи инъекционной формы сибирской язвы среди героиновых наркоманов за рубежом, не исключается возможность оборота контаминированных наркотических средств на территории РФ.

Факторы передачи - почва, вода, воздух, пища, предметы быта, животные и продукты их жизнедеятельности, эктопаразиты. Различают три типа заболеваемости сибирской язвой: профессионально-сельскохозяйственный, профессионально-индустриальный и бытовой. Профессионально-сельскохозяйственную заболеваемость в странах с умеренным климатом регистрируют преимущественно в животноводческих регионах в период с апреля по ноябрь, 88% случаев заболевания приходится на июнь-сентябрь. Вероятность возникновения заболевания зависит от дозы возбудителя, способа заражения и факторов резистентности макроорганизма. При контактном механизме передачи человек маловосприимчив к возбудителю, и заражение возможно только при нарушении целостности кожных покровов и слизистых оболочек. При воздушно-пылевом и алиментарном путях заражения восприимчивость составляет практически 100%. Больные люди не представляют опасности для окружающих. Иммуитет у переболевших нестойкий, известны случаи повторных заболеваний.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика сибирской язвы» (СП 3.1.7.2629-10) утверждены 17 июня 2010 г. Регистрационный № 17577.

Профилактические мероприятия подразделяются на ветеринарные и медико-санитарные.

Ветеринарная служба осуществляет выявление, своевременную диагностику, забой больных животных, эпизоотологическое обследование очага, обеззараживание трупов, уничтожение мяса, шкур, шерсти павших животных (сжигание), текущую и заключительную дезинфекцию в очаге, разрабатывает мероприятия, направленные на оздоровление скотомогильников, пастбищ, неблагополучных по сибирской язве территорий, а также плановую иммунизацию живой сибиреязвенной вакциной сельскохозяйственных животных в неблагополучных пунктах. Комплекс медико-санитарных мероприятий включает:

- контроль за соблюдением общесанитарных норм при заготовке, хранении, транспортировке и переработке сырья животного происхождения;
- вакцинопрофилактику живой споровой сухой бескапсульной вакциной - двукратно планово (на неблагополучных по сибирской язве территориях) и внеплановую (по эпидемическим показаниям с последующей ревакцинацией ежегодно);
- своевременную диагностику, госпитализацию и лечение больных;
- эпидемиологические обследования очага, текущую и заключительную дезинфекцию (4% хлорамином); эффективно действует в практических условиях при обеззараживании объектов, зараженных спорами сибирской язвы: обжигание на огне; водяной пар температурой не ниже 110 °С (в паровых камерах); кипячение в воде при 100 °С и выше (лучше в воде с добавкой 1-2% соды) в течение 2 ч; обработка 20% хлорноизвестковым молоком и осветленными растворами хлорной извести; раствором хлорамина (для замачивания вещей), содержащим 1% хлорамина и 1% сернокислого, хлористого или азотнокислого аммония (последние вносятся в дезинфицирующий раствор после растворения хлорамина); 10% раствора едкого натрия при температуре 60-70 °С; 2,5-5% раствора формальдегида (6,25 и 12,5% раствора 40% формалина) при температуре не ниже 40 °С;

- запрещено проводить посмертное вскрытие больных из-за возможности заражения спорами.

Лицам, соприкасающимся с больными людьми или животными, в целях профилактики вводят иммуноглобулин противосибиреязвенный и антибактериальные препараты в течение 5 дней (табл. 20.32, 20.33). Наблюдение за контактными ведется в течение 14 дней.

Большое значение имеет санитарно-просветительная работа среди населения.

Таблица 20.32. Схемы применения антибактериальных препаратов при экстренной профилактике сибирской язвы

Препарат	Способ применения	Разовая доза,	Кратность применения	Продолжительность курса,
		г	в сутки	сут
Доксициклин	Внутрь	0,2	1	7
Рифампицин	Внутрь	0,3	2	5
Ампициллин	Внутрь	1	3	5
Феноксиметилпенициллин	Внутрь	1	3	5
Ципрофлоксацин	Внутрь	0,25	2	5
Пефлоксацин	Внутрь	0,4	2	5
Офлоксацин	Внутрь	0,2	2	5

Таблица 20.33. Схемы применения антибактериальных препаратов при экстренной профилактике сибирской язвы после преднамеренного воздействия возбудителя в качестве агента биологического терроризма или биологического оружия

Препарат	Способ применения	Разовая доза	Кратность применения в сутки	Продолжительность курса, сут
Доксициклин*				
Взрослые	Внутрь	0,1 г	3	6
Дети:				
старше 8 лет, масса тела больше 45 кг	Внутрь	0,1 г	2	6
старше 8 лет, масса тела меньше 45 кг	Внутрь	2,2 мг/кг	2	6
младше 8 лет	Внутрь	2,2 мг/кг	2	6
Беременные без симптоматики**	Внутрь	0,1 г	2	6
Ципрофлоксацин				
Взрослые	Внутрь	0,5 г	2	6
Дети***	Внутрь	10-15 мг/кг	2	6
Беременные без симптоматики	Внутрь	0,5 г	2	6
Амоксициллин****				
Дети	Внутрь	0,5 г	3	6
Беременные без симптоматики	Внутрь	0,5 г	3	6

* Как альтернативный препарат возможно применение тетрациклина 0,5 г х 3 р/день.

** Беременные должны принимать доксициклин с осторожностью и только в тех случаях, когда есть противопоказания для других рекомендованных противомикробных препаратов. *** Суточная доза ципрофлоксацина для детей не должна превышать 1 г.

**** Амоксициллин - препарат выбора для экстренной профилактики у беременных и детей, если возбудитель чувствителен к пенициллинам.

ПАТОГЕНЕЗ

Заражение происходит при попадании как спор, так и вегетативной формы возбудителя в организм человека, где они благодаря капсуле защищены от фагоцитоза и продуцируют экзотоксин, вызывающий повреждение эндотелия сосудов. Микроциркуляторные нарушения и повышение проницаемости сосудов - важное звено патогенеза сибирской язвы. В результате этих изменений в местах размножения возбудителя (кожа, ЛУ, легкие, кишечная стенка) развиваются серозно-геморрагическое воспаление, периваскулярные кровоизлияния, геморрагические инфильтраты, резкий отек. При заражении аэрозольным и алиментарным путями возбудитель легко преодолевает лимфатический барьер, распространяется гематогенно. Инфекция принимает генерализованный характер с массивным обсеменением органов (септицемия), сопровождаясь развитием ИТШ, тромбогеморрагического синдрома и полиорганной недостаточности. При перкутанном заражении генерализацию инфекции наблюдают редко. Воспаление ограничивается кожей, носит локальный характер, однако

токсины вызывают повышенную проницаемость сосудов с развитием обширного отека и местной анестезией.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют кожную (наружную, локализованную) и генерализованную (внутреннюю, висцеральную, септическую) формы сибирской язвы. Генерализованные формы могут быть первичными (карбункул отсутствует) и вторичными (при наличии карбункула). Кожная форма подразделяется на карбункулезный, эдема-тозный, буллезный, рожистоподобный и глазной варианты, а генерализованная форма - на легочный, кишечный и септический варианты.

Наиболее часто (95-98% всех случаев сибирской язвы) встречается кожная форма. Инкубационный период при кожной форме болезни составляет от 2 до 14 сут. При своевременной антибактериальной терапии заболевание протекает относительно доброкачественно и заканчивается выздоровлением. Чаще наблюдается карбункулезный вариант.

В месте внедрения возбудителя (обычно на руках или голове) появляется красноватое или синеватое пятнышко, похожее на укус насекомого. Через несколько часов оно трансформируется в папулу медно-красного цвета, затем в течение суток в везикулу, заполненную серозно-геморрагическим экссудатом. Больных беспокоят жжение и зуд. При расчесывании или спонтанно пузырек вскрывается с образованием язвочки, покрытой темно-коричневым струпом, формируется сибиреязвенный карбункул. Он расположен на плотном инфильтрированном основании, окружен венчиком яркой гиперемии. Образующиеся вокруг дочерние пузырьки также вскрываются, поэтому размеры струпа увеличиваются до 0,5-3,0 см в диаметре и более. Вокруг карбункула развивается резкий распространенный отек мягких тканей, имеющий желеобразную консистенцию. Болевая чувствительность в области карбункула и отека из-за воздействия токсина на нервные окончания резко снижена или полностью отсутствует. Кожа в зоне отека бледная. Регионарные ЛУ плотные, подвижные, умеренно увеличены, слегка чувствительны при пальпации. При локализации карбункула в области кисти или предплечья возможен лимфангит. После уменьшения отека (8-10-й день болезни) струп возвышается над поверхностью кожи, под ним идут процессы рубцевания и эпителизации язвы. Через 10-30 дней струп отторгается, язва полностью рубцуется. Карбункулы могут быть единичными и множественными (до десяти и более).

При локализации карбункула на лице или на шее иногда развивается тяжело протекающий эдематозный вариант кожной формы болезни. Обширный отек распространяется на клетчатку грудной клетки и даже живота. При распространении отека на мягкие ткани глотки возможна асфиксия. В зоне отека образуются пузырьки, после вскрытия которых формируются обширные участки некроза. Возможен также буллезный вариант (вместо типичного карбункула образуются пузыри, заполненные серозно-геморрагическим экссудатом) и рожистоподобный вариант с наличием гиперемии кожи в области отека. При кожной форме болезни общее состояние больного в первый день болезни остается удовлетворительным, на 2-3-й день появляются озноб, слабость, головная боль, температура тела поднимается до 38-40 °С, отмечают тахикардию, артериальную гипотензию. Температура тела остается повышенной в течение 3-7 дней, затем критически падает до нормы, общее состояние больного быстро улучшается, уменьшается отек в области карбункула, а потом струп отторгается и наступает полное выздоровление.

Значительно реже после кратковременного улучшения внезапно появляется озноб, резко ухудшается общее состояние и развивается генерализованная инфекция. В настоящее время при современной антибиотикотерапии заболевание протекает относительно доброкачественно и заканчивается выздоровлением.

Летальность при кожной форме болезни не превышает 2-3% при лечении, без антибиотикотерапии достигает 20%.

Первичная генерализованная форма сибирской язвы развивается при аэрогенном или алиментарном пути заражения и крайне редко - при внедрении возбудителя через кожу или слизистую оболочку (например, губ). При этом в месте внедрения возбудителя карбункул не формируется. Генерализованная форма характеризуется бурным началом, потрясающим ознобом, гипертермией, резко выраженными симптомами интоксикации, головной болью, рвотой, тахикардией, прогрессирующей гипотензией, глухостью тонов сердца. Часто увеличиваются печень и селезенка, появляется геморрагическая сыпь, цианоз, симптомы поражения ЦНС. При легочном варианте в первый день болезни возможны головная боль, боли в мышцах, катаральные явления, поэтому часто диагностируют ОРЗ или грипп, но уже через несколько часов развивается интоксикационный синдром, температура достигает 39-41 °С, и на первый план выступают такие симптомы, как чувство удушья, боли в грудной клетке при дыхании, одышка, кашель с пенистой кровянистой мокротой, которая быстро сворачивается в виде желе. Кожа становится бледной, появляется тахикардия, глухость тонов сердца, быстро прогрессирует падение АД. Стремительно нарастают симптомы острой дыхательной недостаточности (ОДН). При перкуссии грудной клетки выявляют укорочение перкуторного звука и ослабление дыхания в нижних отделах легких в связи с развитием плеврита. Выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы. Смерть наступает на 2-3-й день болезни от ИТШ и ОДН. Летальность составляет 80-100%. Положительный прогноз возможен при начале комплексной терапии до развития картины шока.

Для кишечного варианта болезни, помимо общих симптомов, с первого дня болезни характерны режущие боли, преимущественно в нижней части живота, кровавая рвота, частый жидкий стул с примесью крови, быстро развивающиеся парез кишечника и перитонит. Исход также неблагоприятный. При всех вариантах болезни возможны осложнения: ИТШ, сепсис, менингит, ОДН.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз кожной формы болезни устанавливают на основании характерных местных изменений: наличия черного струпа с венчиком гиперемии («черный уголек на красном фоне»), студенистого безболезненного отека и регионарного лимфаденита, появления общих симптомов после формирования карбункула. Особое значение для диагностики имеют эпидемиологические данные (профессия, уход за скотом, забой, разделка туш, работа с кожами, шкурами и т.д., ношение изделий из кожи и меха нефабричной выделки, употребление мяса, не прошедшего ветеринарно-санитарного контроля, особенно при вынужденном забое больных животных). При генерализованной форме болезни установить диагноз без эпидемиологических и лабораторных данных сложно. Основу лабораторной диагностики составляют: - бактериологические исследования, проходящие в три этапа: микроскопия мазков из патологического материала, выделение чистой культуры возбудителя и изучение его свойств, биологическая проба на лабораторных животных;

- выявление генетического материала возбудителя методом ПЦР; - серологические исследования; - иммуногистохимические исследования; - кожно-аллергическая проба с антраксином.

При подозрении на кожную форму для бактериологического исследования берут содержимое пузырьков или карбункулов, отделяемое язвы, отторгнутый струп и кровь.

Если предполагают генерализованную форму, для лабораторного исследования берут кровь из локтевой вены, мочу, рвотные массы, испражнения, СМЖ (при наличии симптомов менингита), мокроту. При бактериологическом исследовании

возбудитель обнаруживают методом бактериоскопии и люминесцентной микроскопии. В материале бактерии располагаются парами или в виде цепочек, окруженных общей капсулой. Споры, как правило, расположены по центру. Эти же субстраты используют для посева на питательные среды, чтобы выделить чистую культуру возбудителя, а также для постановки биопробы на лабораторных животных. Из серологических методов для подтверждения диагноза используют метод флюоресцирующих антител, РНГА (РПГА), ИФА.

При подозрении на кожную форму сибирской язвы можно выполнить пункти-онную биопсию кожи в центре карбункула с последующим иммуногистохимиче-ским исследованием полученного материала или окраской серебром. Разработаны тест-системы для определения генетического материала возбудителя сибирской язвы методом ПЦР. Применяют кожно-аллергическую пробу с антраксином, которая с 3-го дня болезни становится положительной в 82% случаев. При исследовании животноводческого сырья (шкур, шерсть) применяют реакцию термореципитации по Асколи и другие методы.

При генерализованном варианте необходимо рентгенологическое исследование легких. При подозрении на кишечный вариант показано УЗИ органов брюшной полости, при клинических признаках менингита - ЛП. В крови обнаруживают умеренно выраженные воспалительные изменения, тромбоцитопению, при исследовании мочи - признаки токсического нефроза.

Дифференциальная диагностика

При кожной форме болезни дифференциальную диагностику проводят с фурункулом, карбункулом, флегмоной, кожным лейшманиозом, рожей, укусом насекомых, доброкачественным лимфоретикулезом, иногда с кожной формой туляремии и чумы (табл. 20.34). Генерализованные формы болезни дифференцируют с сепсисом другой этиологии, менингококкемией, легочной формой чумы, пневмонией, гнойным менингитом, ОКИ, перитонитом, непроходимостью кишечника. Без соответствующих эпидемиологических и лабораторных данных дифференциальная диагностика представляет трудности, часто диагноз устанавливают после смерти. Несмотря на то, что тяжелое течение отмечается только у 11,1% заболевших, летальность составляет 5,5%. Это обусловлено чаще всего поздней обращаемостью больных и поздней диагностикой.

Пример формулировки диагноза

A22.0 Сибирская язва, кожная форма, средней тяжести (из отделяемого карбункула выделена культура *B. anthracis*).

Больные с установленным диагнозом или подозрением на сибирскую язву подлежат экстренной госпитализации и изоляции в боксах или отдельных палатах.

ЛЕЧЕНИЕ

Режим - постельный до нормализации температуры. Диета - стол № 13, в тяжелых случаях - энтерально-парентеральное питание. Лечение сибирской язвы включает этиотропную и патогенетическую терапию, проводимую в зависимости от формы болезни и имеющихся клинико-лабораторных синдромов. Этиотропная терапия представлена в схемах лечения разных форм болезни (табл. 20.35-20.38).

Таблица 20.34. Дифференциальная диагностика кожной формы сибирской язвы

Признак	Сибирская язва	Чума	Туляреми я	Лейшманиоз	Карбункул	Рожа	Укусы насекомых	Доброкачественный лимфо-ретикулез
Форма	Кожная	Кожно-бубонна я	Язвенно-бубонна я	Кожная	-	Эритематозная	-	Типичная

Эпидемиология	Пребывание в эндемичном очаге. Уход за больным скотом, забой, разделка туш, работа со шкурой, употребление зараженного мяса	Пребывание в эндемичном очаге. Укус блохи, при микротравмах кожи разделка туш больных грызунов	Пребывание в эндемичном очаге. Укусы комаров, слепней, оводов, клещей. При микротравмах кожи разделка туш больных грызунов	Пребывание в эндемичном очаге. Заражение происходит при укусах инфицированными москитами, чаще в сельской местности	Микротравмы, загрязнения кожи. Предрасполагающие факторы: сахарный диабет, ожирение	Предрасполагающие факторы: сахарный диабет, варикозная болезнь, ожирение, хронические очаги стрептококковой инфекции, лимфостаз, травмы кожи	Указание на укусы ос, шершней, пчел, муравьев	Царапины, нанесенные кошкой
Инкубационный период	2-14 дней	3-6, максимум до 9 дней	3-7 дней, максимум до 3 нед	10-20 дней, максимум до полутора месяцев				От 3 дней до 5 нед
Интоксикация	Умеренная, отстает от кожных проявлений на 2-3 дня	Выражена резко	Выражена	Незначительная	Умеренная	Выражена, предшествует поражениям кожи	Возможна	Незначительная
Кожные проявления	Черный струн с венчиком гиперемии на инфильтрированном основании, чаще на открытых участках тела. Не нагнаивается	Язва, покрытая струпом, чаще на ногах. В месте укуса блохи «первичный аффект». Не нагнаивается	Язва неглубокая, округлая, с серозно-гнойным отделяемым, чаще на открытых участках тела. Возможно нагноение	Лейшманиома - изъязвление с подрытыми краями, окруженное валиком инфильтрированной кожи, чаще на открытых участках тела. Могут быть множественные. Возможно нагноение	Плотный инфильтрат, синюшно-багровый, с несколькими гнойными головками, затем формирование свищей	Эритема с четкой границей и неровными краями, чаще на нижних конечностях. Односторонняя, без нагноения	Инфильтрат, зудящая эритема, возможны появления пузырей. Единичная. Без нагноения	Длительно незаживающая царапина. Когда царапина или другой пораженный участок кожи заживает, на этом месте возникает бугорок красного цвета, пузырек краснокоричневого цвета и далее язва, покрытая корочкой

Окончание табл. 20.34

Признак	Сибирская язва	Чума	Туляремия	Лейшманиоз	Карбункул	Рожа	Укусы насекомых	Доброчаственный лимфогранулематоз
Болезненность	Безболезненная	Резко болезненная	Безболезненная	Слабо болезненная	Резко болезненный	Умеренно болезненная	Болезненное место укуса	Слабо болезненный
Отек подкожно-жировой клетчатки	Резко выражен, студенистый, безболезненный	Нет	Нет	Нет	Локальный	Распространенный, выраженный	Локальный, может быть распространенным	Нет
Лимфаденит регионарный	При расположении карбункула на руке, предплечье, мало болезненный, не нагнаивается. Возможен лимфангит	Регионарный бубон, резко болезненный, спаян с подлежащими тканями, периаденит. Возможно нагноение на 1-2 нед	Регионарные, безболезненные. Возможно нагноение на 2-4 нед	Иногда регионарные, безболезненные, лимфангит	Регионарный болезненный, возможен лимфангит	Регионарный, чувствительный, лимфангит	Не увеличены, б/б	Регионарный, чувствительный, узлы болезненные, не спаяны с окружающими тканями, нагнаиваются в 50% случаев
Длительность	До 1 мес	10-14 сут	До 1 мес	До 6 мес	7-10сут	10-14 сут	До 3-5 сут	До 1 мес

Таблица 20.35. Схема применения антибактериальных препаратов для лечения сибирской язвы (кожная форма, легкое, среднетяжелое течение)

Препарат	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в сутки	Продолжительность курса, сут
Ампициллин	Внутрь	0,5	4	7
Доксициклин	Внутрь	0,2	2	7
Рифампицин	Внутрь	0,45	2	7
Пефлоксацин	Внутрь	0,4	2	7
Офлоксацин	Внутрь	0,2	3	7
Ципрофлоксацин	Внутрь	0,25-0,75	2	7
Бензилпенициллин	В/м	1 млн ЕД	4	7
Гентамицин	В/м	0,08	3	7
Амикацин	В/м	0,5	2	7
Хлорамфеникол (Левоми-цетина сукцинат натрия*)	В/в	70-100 мг/кг	1	7

Таблица 20.36. Схема применения антибактериальных препаратов при лечении сибирской язвы (тяжелое течение)

Препарат	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в сутки	Продолжительность курса, сут
Бензилпенициллин	В/м, в/в	1 млн ЕД	6	14-21
Ампициллин	В/м	2-3	4	14
Рифампицин	В/м, в/в	0,3	2	14-21
Доксициклин	В/в	0,2	2	10-14
Гентамицин	В/м, в/в	0,16	2-3	10
Амикацин	В/м, в/в	0,5	2	10
Ципрофлоксацин	В/в	0,2	2	10
Пефлоксацин	В/в	0,4	2	10
Рифампицин + ампициллин	В/м, в/в В/м	0,45 + 2	1 4	14 14
Рифампицин + доксициклин	В/м, в/в В/в	0,45 + 0,2	1 1	14 14

Таблица 20.37. Схемы применения антибактериальных препаратов при лечении легочной формы сибирской язвы в случаях актов биологического терроризма

Категории пострадавших	Начальная терапия (внутривенное введение)	Продолжительность курса, сут
Взрослые	Ципрофлоксацин по 500 мг каждые 12 ч или доксициклин 100 мг каждые 12 ч и один или два дополнительных антимикробных препарата	Начинают с внутривенного введения, далее прием внутрь, в зависимости от клинического течения: ципрофлоксацин по 500 мг 2 р/сут или доксициклин по 100 мг 2 р/сут. Продолжительность 6 сут
Дети: в возрасте старше 8 лет при массе тела более 45 кг; в возрасте старше 8 лет при массе тела 45 кг и менее; в возрасте 8 лет и младше;	Каждые 12 ч ципрофлокса-цин в дозе 10-15 мг/кг массы тела или доксициклин: по 100 мг по 2,2 мг/кг по 2,2 мг/кг + 1-2 дополнительных антимикробных препарата	Начинают с внутривенного введения, далее прием внутрь каждые 12 ч, в зависимости от клинического течения: ципрофлоксацин в дозе 10-15 мг/кг массы тела или доксициклин: по 100 мг по 2,2 мг/кг по 2,2 мг/кг Продолжительность 6 сут

Окончание табл. 20.37

Категории пострадавших	Начальная терапия (внутривенное введение)	Продолжительность курса, сут
Беременные	Такая же, как для остальных взрослых. Высокая смертность превышает риск осложнений антибиотико-терапии	Начинают с внутривенного введения, далее прием внутрь, в зависимости от клинического течения; схемы такие же, как и для остальных взрослых
Лица с иммунодефицитными состояниями	Такая же, как для взрослых и детей без иммунодефицита	Такая же, как для взрослых и детей без иммунодефицита

Таблица 20.38. Схема применения антибактериальных препаратов при лечении кожной формы сибирской язвы в случаях актов биологического терроризма

Категории пострадавших	Начальная терапия (прием внутрь)	Продолжительность курса, сут
Взрослые	Ципрофлоксацин по 500 мг 2 р/сут или доксициклин по 100 мг 3 р/сут	-
Дети:	Ципрофлоксацин 10-15 мг/кг массы тела каждые 12 ч или доксициклин каждые 12 ч:	6
в возрасте старше 8 лет при массе тела более 45 кг;	по 100 мг	-
в возрасте старше 8 лет при массе тела 45 кг и менее;	по 2,2 мг/кг	-

в возрасте 8 лет и младше	по 2,2 мг/кг	-
Беременные	Ципрофлоксацин по 500 мг 2 р/сут или доксициклин по 100 мг 2 р/сут	6

Одновременно с этиотропной терапией однократно вводят специфический иммуноглобулин противосибирезвенный в дозе 20-100 мл внутримышечно (доза зависит от тяжести состояния). Местная терапия заключается только в обработке пораженных участков кожи растворами антисептиков. Повязки не накладывают. Хирургическое вмешательство противопоказано, поскольку оно способствует генерализации инфекции. При развитии ИТШ, распространенных отеков лица и шеи рекомендуется вводить преднизолон в дозе 90-240 мг. По индивидуальным показаниям проводят дезинтоксикационную терапию. При генерализованной форме болезни антибиотикотерапию сочетают с интенсивной дезинтоксикацией, мероприятиями, направленными на борьбу с гемодинамическими нарушениями. Применяют внутривенные перфузии полиионных растворов в объеме, необходимом для восстановления объема циркулирующей крови, микроциркуляции, водно-электролитного баланса (2-5 л), ежедневно с добавлением 100 мл декстра-на [ср. мол. масса 35 000-45 000] (Реополиглюкин*) или Гемодеза*. Используют оксигенотерапию, гипербарическую оксигенацию, методы экстракорпоральной детоксикации.

Сроки нетрудоспособности

Выписку выздоравливающих при кожной форме сибирской язвы осуществляют после отторжения струпа, эпителизации и формирования рубца. Пациентов, перенесших генерализованные формы болезни, выписывают после полного клинического выздоровления и двукратного отрицательного результата бактериологических исследований мокроты, крови, мочи, кала, проводимых с интервалом 5 дней. Диспансеризация не регламентирована.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антюганов С.Н., Рязанова А.Г., Еременко Е.И., Куличенко А.Н. Сибирская язва в Российской Федерации и за рубежом // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2012. - № 5.
2. Бакулов И.А., Гаврилов В.А., Селиверстов В.В. Сибирская язва (Антракс). Новые страницы в изучении «старой» болезни. - Владимир: Посад, 2001. - 283 с.
3. Колычев Н.М., Госманов Р.Г. Ветеринарная микробиология и иммунология. - М., 2006.
4. Маринин Л.И., Онищенко Г.Г., Степанов А.В. и др. Сибирская язва: актуальные аспекты микробиологии, эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики. - М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999.
5. Покровский В.И., Черкасский Б.Л. Сибирская язва // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2002. - № 2. - С. 57-60.
6. Симонова Е.Г., Галкин В.В., Локтионова М.Н., Ладный В.И. Сибирезвенные скотомогильники на территории РФ и их биологическая безопасность // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2010. - № 4. - С. 23-26.
7. Рязанова А.Г., Еременко Е.И., Буравцева Н.П. и др. Эпидемиологическая ситуация по сибирской язве в Российской Федерации: анализ заболеваемости в 2010 г., прогноз на 2011 г. // Проблемы особо опасных инфекций. - 2011. - № 107. - С. 42-45.
8. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 2015. - 1032 с.

9. World Livestock Disease Atlas. A Quantitative Analysis of Global Animal Health Data (20062009). The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank and The TAFS forum. Washington, 2011.

20.13. СТРЕПТОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Стрептококковые инфекции - группа инфекционных болезней, вызываемых стрептококками различных серологических групп с воздушно-капельным и алиментарным путем передачи возбудителя, протекающих с лихорадкой, интоксикацией, токсико-септическими и местными нагноительными процессами и развитием постстрептококковых аутоиммунных (ревматизм, гломерулонефрит) осложнений.

КОДЫ ПО МКБ-10

A38 Скарлатина.

A40 Стрептококковая септицемия.

A40.0 Септицемия, вызванная стрептококком группы А.

A40.1 Септицемия, вызванная стрептококком группы В.

A40.2 Септицемия, вызванная стрептококком группы D.

A40.3 Септицемия, вызванная *Streptococcus pneumoniae*.

A40.8 Другие стрептококковые септицемии.

A40.9 Стрептококковая септицемия неуточненная. A46 Рожа.

A49.1 Стрептококковая инфекция неуточненная.

B95 Стрептококки и стафилококки как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

B95.0 Стрептококки группы А как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

B95.1 Стрептококки группы В как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

B95.2 Стрептококки группы D как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

B95.3 *Streptococcus pneumoniae* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

B95.4 Другие стрептококки как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

B95.5 Неуточненные стрептококки как причина болезней, классифицированных в других рубриках. G00.2 Стрептококковый менингит. M00.2 Другие стрептококковые артриты и полиартриты. P23.3 Врожденная пневмония, вызванная стрептококком группы В. P23.6 Врожденная пневмония, вызванная другими бактериальными агентами (стрептококком, за исключением группы В). P36.0 Сепсис новорожденного, обусловленный стрептококком группы В. P36.1 Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стрептококками.

Z22.3 Носительство возбудителей других уточненных бактериальных болезней (стрептококков).

ЭТИОЛОГИЯ

Стрептококки - неподвижные факультативно-анаэробные грамположительные кокки рода *Streptococcus* семейства *Streptococcaceae*. Род включает в себя 38 видов, различающихся особенностями метаболизма, культурально-биохимическими свойствами и антигенной структурой. Стрептококки устойчивы в окружающей среде; в течение многих месяцев они способны сохраняться в высохшем гное или мокроте, выдерживают нагревание до 60 °С в течение 30 мин; под действием дезинфицирующих веществ погибают в течение 15 мин.

По структуре группоспецифических полисахаридных антигенов (субстанция С) клеточной стенки выделяют 17 серологических групп стрептококков, обозначаемых латинскими буквами (А-О). Внутри групп стрептококки разделяют на серологические варианты по специфичности белковых М-, Р-, и Т-антигенов.

Streptococcus pyogenes [стрептококк группы А (СТА)] является типовым видом рода *Streptococcus* семейства *Streptococcaceae*. Неподвижный неспорообразующий каталазо- и оксидазоотрицательный факультативно-анаэробный грамположительный кокк, образующий цепочки разной длины, растет в интервале 25-45 °С, с оптимумом при температуре 35-37 °С. При выращивании на кровяном агаре *S. pyogenes* и некоторые другие виды образуют колонии диаметром до 1-2 мм с большой зоной полного гемолиза эритроцитов (β-гемолиз). Это отличает их от других стрептококков (например, представителей нормальной флоры ротовой полости), при росте которых наблюдается другой вид гемолиза - α-гемолиз (характеризующийся гемоглобиновой полоской просветления зеленоватого цвета вокруг растущей колонии) или полное отсутствие гемолиза.

Широкий спектр проявлений СГА-инфекции (около 40 клинических форм) в значительной степени обусловлен внушительным набором факторов патогенности. Одни из них являются ферментами и токсинами, выделяемыми в окружающую среду бактериальной клеткой, другие - структурными компонентами клеточной стенки микроорганизма. Их наличие и соотношение определяет различную степень вирулентности штаммов. К экстрацеллюлярным факторам патогенности относят суперантигены (например, стрептококковые пирогенные экзотоксины SpeA, SpeC, SpeH, SpeI, SpeK, SpeL, SpeM и стрептококковый суперантиген (ssa), ассоциированные с профагами, а также SpeF/MF, SpeG, SpeJ и стрептококковый митогенный экзотоксин SmeZ, кодируемые в хромосоме), вызывающие массивную активацию Т-клеток и в дальнейшем мощный выброс цитокинов, оказывающий системный токсический эффект на организм (лихорадка, рвота, диарея, боли в мышцах, сыпь, снижение кровяного давления), что в конечном итоге клинически проявляется в форме скарлатины, стрептококкового токсического шока и некротизирующего фасциита.

Кроме того, стрептококки группы А способны синтезировать другие биологически активные вещества и токсины. Среди них:

^ стрептолизины О и S (связанный с поверхностью микроорганизма) - токсины, внедряющиеся в стенки эритроцитов и лейкоцитов и формирующие поры, что в конечном итоге приводит к разрушению клеточной мембраны - это проявляется в виде β-гемолиза;

^ SpeB, или цистеинпротеаза, - фермент с множеством патогенетических функций, направленных на противодействие иммунной системе, проникновение и распространение в тканях человека и др.;

^ гиалуронидаза - гидролизует гиалуроновую кислоту - компонент межклеточного матрикса, удерживающий клетки макроорганизма вместе, тем самым позволяя СГА проникать в межклеточные пространства и преодолевать их;

^ ДНКаза В - повышает мобильность микроорганизма, снижая вязкость экссудата;

^ стрептокиназа - протеин, способствующий разрушению фибриновых сгустков - это позволяет патогену выходить из зон свернувшейся крови;

^ стрептодорназа, липопротеиназа, протеаза - ферменты, способные разрушать ткани макроорганизма, тем самым способствуя распространению в них бактерии и проникновению ее в кровотоки;

^ С5а пептидаза - фермент, разрушающий компонент комплемента С5а, что позволяет бактерии избежать фагоцитоза.

Клетка *S. pyogenes* состоит из цитоплазмы, окруженной мембраной и клеточной оболочкой. Клеточная оболочка состоит из клеточной стенки, окруженной (непостоянно) капсулой. Капсула образована гиалуроновой кислотой (повторяющиеся единицы D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина с 1-3-м типом связи). Клеточная стенка состоит из связанных между собой биополимеров: пепти-догликана, полисахарида, липотейхоевой кислоты и белков, основные черты химического строения которых в настоящее время изучены. Структурным компонентом клеточной стенки, отвечающим за ее целостность и прочность, является пепти-догликан типа 2 (b). Полисахарид содержит L-рамнозу и N-ацетилглюкозамин. Полисахарид составляет приблизительно 10% сухой массы клеточной стенки и является ее группоспецифическим компонентом, которому отводится важная роль в индукции аутоиммунных поражений при стрептококковой инфекции. Липотейхоевая кислота *S. pyogenes* представляет собой амфифильное соединение, в состав которого входит полиглицерофосфатная цепь, содержащая эфирносвязанные аланильные заместители, и гидрофобный компонент, состоящий из диглюко-зилглицерина и жирных кислот. Длина поли(глицерофосфатной) цепи отличается у разных штаммов и, видимо, зависит от степени их вирулентности.

Одной из отличительных особенностей структуры клеточной стенки СГА является наличие в ее составе большого количества белковых компонентов (около 40), гетерогенных по молекулярным массам. Наиболее изученным белком является М-белок, который рассматривается как один из главных факторов патогенности *S. pyogenes*, обеспечивающий устойчивость бактерий к фагоцитозу. Молекула М-белка состоит из двух α -спиральных полипептидных цепей, образующих суперспираль. В таком виде М-белок входит в состав фимбрий. М-белок делят обычно на две части: N-концевую, вариабельную (обладающую типоспецифичностью) и С-концевую, консервативную, несущую основную нагрузку в качестве фактора вирулентности и отвечающую за антифагоцитарную активность. Помимо М-белка, клеточная стенка стрептококков содержит целый ряд других белков, играющих важную роль в патогенезе вызываемых ими заболеваний: Т-, R-, F-белки, белки-рецепторы и др.

В состав клеточной стенки СГА также входят различные протеины, способные связывать некоторые внеклеточные белки макроорганизма (например, коллаген, фибронектин и др.). Фибронектинсвязывающие стрептококковые протеины (F1 и F2 белок, SfbI и SfbII, SOF, PFBP, FbaA и FbaB) рассматриваются как факторы адгезии и инвазии микроорганизма. При этом каждый из них соотносится с определенным М-типом стрептококка, а высоковирулентные М-типы могут экспрессировать сразу несколько таких белков.

У части культур экспрессируются дополнительно так называемые М-подобные поверхностные белки, структурно родственные М-белку, обеспечивающие возбудителям дополнительные антифагоцитарные свойства. Такими же свойствами бактерию обеспечивают связанный с G-белком α -2-микроглобулинсвязывающий протеин (GRAB), IdeS - разрушающий IgG фермент, а также эндогликозидаза (EndoS) и стрептококковый ингибитор комплемента (SIC).

Типоспецифическими свойствами обладает также Т-белок клеточной стенки и OF-фактор (липопротеиназа). Стрептококки разных М-типов могут иметь один и тот же Т-

тип или комплекс Т-типов. Распределение же серотипов липопроотеиназы точно соответствует определенным М-типам, но этот фермент продуцируется не всеми штаммами стрептококка.

При анализе результатов первого полногеномного секвенирования *S. pyogenes* (штамм М1), проведенного в 2001 г., идентифицировано более 40 факторов вирулентности, чья патогенетическая роль известна или предположительна. В настоящее время (в соответствии с информацией из GenBank) закончено (или завершается) секвенирование генома 24 стрептококковых штаммов и еще 35 - на разной стадии выполнения.

СГА сохраняют высокую чувствительность к β -лактамным антибиотикам, большинство штаммов также высокочувствительно к макролидам и олеандомицину, в то же время они устойчивы к сульфаниламидам и тетрациклинам.

Основную часть изолятов стрептококков группы В составляют *S. agalactiae*. В последние годы они все больше привлекают внимание медицинских работников. Стрептококки группы В обычно колонизируют носоглотку, ЖКТ и влагалище. Выделяют следующие серологические варианты стрептококков группы В: Ia, Ib, Ic, II и III. Бактерии сероваров Ia и III тропны к тканям ЦНС и дыхательных путей; часто вызывают менингиты у новорожденных.

Среди прочих видов важное диагностическое значение имеют пневмококки (*S. pneumoniae*), вызывающие большинство внебольничных пневмоний у человека. Они не содержат группового антигена и серологически неоднородны. По структуре капсульных антигенов выделяют 93 серологических варианта пневмококков.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Стрептококковые инфекции входят в число наиболее острых проблем здравоохранения во всех странах мира. По данным ВОЗ, в мире ежегодно возникает свыше III млн случаев стрептодермии и 616 млн случаев стрептококковых фарингитов. Тяжелыми заболеваниями, вызванными СГА, страдают около 18 млн человек, из них 15,5 млн - ревматическими заболеваниями сердца. Ежегодно регистрируется около 2 млн новых случаев, умирают свыше 500 тыс. человек.

Ежегодно в России более 10 млн детей и лиц юношеского возраста переносят респираторную СГА-инфекцию. На территории РФ, начиная с 2000 г., СГА-инфекция ежегодно отмечалась среди 3,1 млн человек (207,1 на 10 тыс. населения). Удельный вес детей составлял в РФ 33% (991 тыс. случаев, или 389,7 на 10 тыс. населения), подростков - 9% (273,9 тыс. случаев, или 377,8 на 10 тыс. населения ежегодно), взрослых - 58% (более 1,7 млн случаев, или 154,8 на 10 тыс. населения ежегодно) (Брико Н.И., 2015).

Источник СГА-инфекции - человек, больной ангиной, скарлатиной и другими клиническими формами респираторной и кожной стрептококковой инфекции, а также бактерионосители СГА. Продолжительность заразного периода больных острой стрептококковой инфекцией зависит в основном от способа их лечения. Рациональная терапия больных скарлатиной и ангиной антибиотиками пенициллинового ряда, к которым стрептококки высокочувствительны, приводит к освобождению организма от возбудителя в течение 1,5-2 сут. Возможно длительное носительство СГА (до года и более). Наличие в коллективе 15-20% лиц с длительным носительством определяет практически постоянную циркуляцию стрептококка среди людей. Среди культур возбудителя, выделенных от носителей, вирулентные штаммы встречаются в несколько раз реже, чем среди штаммов, выделенных от больных.

Механизм передачи СГА - аэрозольный, путь передачи - преимущественно воздушно-капельный. Капли формируются при кашле, чихании, в меньшей степени - крике

больного, разлетаясь на 0,5-1,5 м от инфицированного человека. Возможна передача и через капельно-ядрышковую фазу аэрозоля. Заражение происходит при тесном длительном общении с больным или бактерионосителем. При носительстве СГА в носу распространение микроба происходит более эффективно, нежели при глоточном. Носительство стрептококка в перианальной области может быть источником развития нозокомиальных инфекций. Скученность в помещениях, длительное тесное общение благоприятствуют заражению. В организованных коллективах с круглосуточным пребыванием детей и взрослых воздушно-капельный путь передачи возбудителя наиболее эффективен в спальнях, игровых комнатах, местах длительного пребывания членов коллектива. На расстоянии более 3 м этот путь передачи практически не реализуется. Таким путем чаще передаются респираторные формы СГА-инфекции.

Возможен контактно-бытовой и алиментарный пути инфицирования людей. Факторами передачи возбудителя в первом случае становятся грязные руки и предметы обихода, во втором - контаминированная СГА пища. Контактным путем чаще передаются кожные формы стрептококковой инфекции (стрептодермия). Эти больные часто становятся глоточными и назальными носителями *S. pyogenes*. В результате алиментарного заражения люди также могут стать длительными бессимптомными носителями СГА.

Естественная восприимчивость людей высокая. Иммуитет после перенесенной СГА-инфекции носит антитоксический и антимикробный характер. Основными факторами вирулентности СГА являются типоспецифический антиген и белок М, кодируемый геном *emm* микроорганизма. Антитела к М-белку обнаруживаются почти у всех больных на 2-5-й неделе болезни. Они обеспечивают длительную невосприимчивость (десятки лет) к повторному заражению. Выявлено около 240 *emm*-типов М-белка. Антитела к определенному М-белку предотвращают повторное, обусловленное этим М-типом развитие инфекции, но не защищают от других М-типов. Указанное разнообразие является одним из препятствий на пути создания противострептококковой вакцины.

Отдельные формы СГА-инфекции чаще вызываются определенными М-типами микроорганизма. Так, стрептококковый фарингит и острая ревматическая лихорадка чаще связаны с М1, 3, 5, 6, 12, 14, 17, 18, 19, 24 (при этом М5 и М18 связывают с развитием эпидемических вспышек ОРЗ), а импетиго - с М33, 41, 42, 52, 53, 70 М-типами. При остром гломерулонефрите, ассоциированном с фарингитом, часто выделяют СГА М1, 4, 12, 25; а М-типы 2, 49, 55, 57, 59-61 чаще связывают с этим заболеванием, возникшим после стрептодермии. В отношении так называемых инвазивных форм СГА-инфекции известно, что М1, 3, 12, 28 чаще всего вызывают некротизирующий фасциит, менингит, стрептококковый СТШ и послеродовый сепсис. Стрептококковые инфекции распространены повсеместно. В регионах умеренного и холодного климата они проявляются преимущественно в форме глоточных и респираторных форм (с зимне-весенней сезонностью и максимальным уровнем заболеваемости среди учеников начальных классов). В регионах с субтропическим и тропическим климатом ведущее значение приобретают кожные поражения (стрептодермия), которые наиболее распространены среди детей от 2 до 6 лет из малоимущих семей. Небольшие травмы, укусы насекомых и несоблюдение правил гигиены кожи предрасполагают к их развитию. Сезонный подъем соответствует летним месяцам с высокой температурой.

Возможна внутрибольничная стрептококковая инфекция в родовспомогательных учреждениях; детских, хирургических, оториноларингологических, глазных отделениях стационаров. Заражение происходит как эндогенным, так и экзогенным (от носителей стрептококков среди персонала и больных) путем при инвазивных лечебно-диагностических манипуляциях.

Риску развития гнойных осложнений стрептококкового генеза подвергаются раненые, пациенты ожоговых отделений, больные в послеоперационном периоде, а также роженицы и новорожденные.

Цикличность - одна из характерных особенностей эпидемического процесса при стрептококковых инфекциях. Помимо хорошо известной цикличности с интервалом 2-4 года, имеет место периодичность с интервалом 40-50 лет и более. Особенность этой волнообразности - в возникновении и исчезновении особо тяжелых клинических форм. Значительное число случаев скарлатины и тонзиллофарингитов осложнено гнойно-септическими (отит, менингит, сепсис) и иммунопатологическими (ревматизм, гломерулонефрит) процессами. Тяжелые генерализованные формы инфекции с сопутствующими глубокими поражениями мягких тканей ранее обозначали термином «стрептококковая гангрена». С середины 1980-х гг. во многих странах отмечен рост заболеваемости стрептококковой инфекцией, который совпал с изменениями в нозологической структуре болезней, вызываемых *S. pyogenes*. Вновь стали регистрировать групповые случаи заболеваемости тяжелыми генерализованными формами, часто заканчивающимися летально (СТШ, септицемия, некротический миозит, фасцит и др.). В США ежегодно регистрируют 10-15 тыс. случаев инвазивной стрептококковой инфекции, из них 5-19% (500-1500 случаев) составляет некротический фасцит.

Широкое применение лабораторных методов исследования позволило установить, что возврат инвазивных стрептококковых заболеваний связан со сменой серотипов возбудителя, циркулирующих в популяции: на смену М-серотипам пришли ревматогенные и токсигенные серотипы. Кроме того, возросла заболеваемость ревматической лихорадкой и токсикоинфекциями (токсический тонзилло-фарингит, скарлатина и СТШ).

В РФ в конце 80-х - начале 90-х гг. XX в. отмечено преобладание серотипов возбудителя, причастных к возникновению тяжелых генерализованных форм инфекции. В настоящее время в РФ ежегодно регистрируют 6-8 млн случаев респираторных стрептококковых инфекций.

Экономический ущерб, наносимый стрептококковыми инфекциями и их последствиями, примерно в 10 раз выше, чем таковой от ВГ. Среди изученных стрепто-коккозов экономически наиболее значима ангина (57,6%), ОРЗ стрептококковой этиологии (30,3%), рожа (9,1%), скарлатина и активный ревматизм (1,2%) и, наконец, острые нефриты (0,7%).

Заболевания первичной стрептококковой инфекцией составляют 50-80% сезонной заболеваемости. Заболеваемость респираторной стрептококковой инфекцией имеет выраженную осенне-зимне-весеннюю сезонность. Сезонный уровень заболеваемости определяют в основном дети, посещающие дошкольные учреждения. На сроки сезонного повышения заболеваемости решающее влияние оказывают формирование или обновление организованных коллективов и их численность.

В организованных коллективах, обновляемых один раз в год, наблюдают однократный сезонный рост инфекции. При двукратном обновлении отмечают двукратные сезонные подъемы заболеваемости, особенно характерные для воинских коллективов. Первый максимум заболеваемости, связанный с весенним призывом, наблюдают в июне-июле, второй, обусловленный осенним призывом, - в декабре-январе.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

С целью профилактики реализации воздушно-капельной передачи возбудителя в организованных коллективах детей и взрослых проводят санитарно-гигиенические мероприятия: уменьшение численности коллектива, его скученности, общие санитарные мероприятия, а также превентивное экспресс-обследование с целью

выявления носителей и контактных лиц. При отсутствии средств специфической профилактики заболеваний, передающихся аэрозольным путем, при множестве стертых и бессимптомных форм инфекции сложно снизить заболеваемость стрептококковой инфекцией, поэтому особое значение приобретают противоэпидемические мероприятия в организованных коллективах.

Основа профилактики респираторных стрептококковых инфекций в коллективах - ранняя и активная диагностика, изоляция и полноценное этиотропное лечение заболевших. Препараты пенициллинового ряда предупреждают групповые заболевания скарлатиной и снижают уровень заболеваемости ангиной и стрептококковыми ОРЗ. Для купирования вспышек респираторных стрептококковых заболеваний в организованных коллективах проводят всеобщую экстренную профилактику препаратами пенициллинового ряда. Для этого всем лицам, контактировавшим с больными, вводят однократно внутримышечно бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина (Бициллин-5*) (дошкольникам - 750 000 ЕД, школьникам и взрослым - 1 500 000 ЕД) или бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1*) (дошкольникам - 600 000 ЕД, школьникам и взрослым - 1 200 000 ЕД). В воинских контингентах, относящихся к группам высокого риска по респираторной стрептококковой инфекции, экстренную профилактику целесообразно проводить непосредственно после формирования коллективов и до начала сезонного подъема заболеваемости (экстренная профилактика превентивного типа). В других коллективах, где сезонные подъемы заболеваемости относительно невысоки или не носят закономерного характера, можно применять прерывистый тип экстренной профилактики. В этом случае ее осуществляют в период эпидемического подъема заболеваемости.

В организованных детских и взрослых коллективах, больничных условиях санитарно-гигиенические мероприятия (уменьшение численности коллектива, его скученности, общие санитарные мероприятия, дезинфекционный режим) уменьшают вероятность воздушно-капельной и контактно-бытовой передачи возбудителя. Профилактику алиментарного пути заражения проводят по тем же направлениям, что и при кишечных инфекциях.

В отношении инвазивных форм СГА-инфекции специальных профилактических мероприятий не существует, а лечение проводится в трех направлениях: хирургическая обработка, соответствующая антибиотикотерапия и интенсивная терапия. Из-за высокой скорости распространения токсинов в организме необходимо экстренное хирургическое вмешательство с удалением некротизированных тканей. С целью быстрого устранения источника стрептококковых токсинов часто проводится ампутация пораженной конечности. Препарат выбора - пенициллин, эффективный на ранних стадиях заболевания, но при наличии гнойно-некротических очагов он не может заменить хирургического вмешательства. По некоторым данным, клиндамицин более эффективен, чем пенициллин, так как подавляет синтез многих стрептококковых экзотоксинов и поверхностных белков, способствует фагоцитозу патогена путем ингибирования синтеза М-белка и др.

Меры профилактики стрептококковых внутрибольничных инфекций (ВБИ) основываются на общих принципах профилактики ВБИ, направленных на строгое выполнение необходимых санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий, ограничение инвазивных вмешательств.

МЕРОПРИЯТИЯ В ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ОЧАГЕ

Наибольшее эпидемическое значение имеют больные с локализацией очагов инфекции в верхних дыхательных путях (при скарлатине, ангине). Такие больные обладают высокой заразностью, а выделяемые ими бактерии содержат основные факторы вирулентности: капсулу и М-белок. Поэтому заражение восприимчивых лиц

от указанных больных наиболее часто заканчивается развитием у них манифестной инфекции. Лица с локализацией очагов вне дыхательных путей (со стрептококковыми отитами, мастоидитами, остеомиелитами, стрептодермией и т.д.) имеют меньшее эпидемическое значение в связи с менее активным выделением возбудителя из организма.

Первичные противоэпидемические мероприятия, направленные на раннее выявление локализацию и ликвидацию очага стрептококковой инфекции, осуществляет врач лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) или другой медицинский работник, выявивший больного.

Мероприятия в отношении больных СГА-инфекцией

Обязательной госпитализации подлежат: - больные с тяжелыми и среднетяжелыми формами инфекции; - больные из детских учреждений с круглосуточным пребыванием (дома ребенка, детские дома, школы-интернаты, санатории и т.д.); - больные из семей, где имеются дети в возрасте до 10 лет, ранее не болевшие скарлатиной при подтвержденном экспресс-тестами наличии СГА; - больные при невозможности осуществления изоляции и надлежащего ухода на дому;

- больные из семей, где имеются лица, работающие в детских дошкольных учреждениях, хирургических и родильных отделениях, детских больницах и поликлиниках, молочных кухнях - при невозможности их изоляции от больного.

За лицами, переболевшими скарлатиной и ангиной, устанавливается диспансерное наблюдение в течение одного месяца после выписки из стационара. Через 7-10 дней проводится клиническое и диагностическое обследование, по показаниям - ЭКГ. Обследование повторяют через 3 нед, при отсутствии отклонений от нормы их снимают с диспансерного учета. При наличии патологии, в зависимости от ее характера, переболевшего передают под наблюдение соответствующего специалиста (ревматолога, нефролога и др.).

Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами первичной рожи и инвазивных форм СГА-инфекции проводят в кабинете инфекционных болезней поликлиники в течение 3 мес. В случае рецидивирующей рожи наблюдение проводится не менее 2 лет с момента последнего рецидива.

Мероприятия при выявлении случая стрептодермии должны быть направлены на изоляцию и адекватное лечение больного, а также на устранение и в быту, и на рабочем месте (в детском саду, школе и др.) факторов, провоцирующих нарушение санитарных, технических, а также гигиенических норм, что приводит к производственному травматизму.

Противоэпидемические мероприятия в очагах нозокомиальной СГА-инфекции

Внутрибольничная СГА-инфекция - заболевание СГА-этиологии, возникшее у пациента в период от 48 ч после поступления до 7 сут после выписки из стационара.

Вспышка СГА-инфекции - два или более связанных передач СГА между пациентами или возникших в одном месте случая СГА-инфекции за период до 6 мес между случаями (чаще около 1 мес). Подтверждение принадлежности всех случаев к одному кластеру осуществляется с помощью emm/M- и T-типирования.

Случаи внутрибольничной СГА-инфекции могут возникать в ЛПУ любого профиля, но наиболее типичны для хирургических, акушерских, гинекологических и ожоговых отделений. Следует учитывать также, что в случае СГА большое значение как источник инфекции имеют сотрудники ЛПУ - носители стрептококка ГА.

В случае выявления нозокомиальной СГА-инфекции следует установить надлежащий противоэпидемический, санитарно-гигиенический и дезинфекционный режим:

- пациента поместить в отдельную палату с санузлом как минимум на 24-48 ч параллельно с назначением эффективной антибиотикотерапии и прекращением допуска посетителей;
- персоналу медицинских организаций, контактирующему при исполнении своих профессиональных обязанностей с пациентом, предметами обихода и поверхностями палаты, в указанный период необходимо использовать респираторы или маски и резиновые перчатки; - в палате ежедневно проводить кварцевание и влажную уборку с использованием рекомендованных для таких целей дезинфективов;
- собрать у пациента эпиданамнез с целью определения, внеили внутрибольничным является источник инфицирования пациента СГА-инфекцией; если СГА приобретен пациентом в стационаре, а именно алиментарно, от персонала медицинских организаций или от других пациентов, необходимо провести комплекс противоэпидемических мероприятий, направленных на выявление СГА-содержащих продуктов питания, выявление и изоляцию больных и носителей (в том числе и среди персонала ЛПУ), установление медицинского наблюдения за лицами, общавшимися с больным; кроме того, в случае занесения СГА в медицинские организации, дополнительно, путем бесед с посетителями и/или членами семьи пациента, выявить среди них признаки заболевания или носительства СГА и порекомендовать обратиться к врачу по месту жительства с целью диагностики и возможного лечения. Средства и методы дезинфекции, применяемые для профилактики

Текущей дезинфекции в очагах СГА подлежат: посуда, игрушки и предметы личной гигиены с применением дезинфекционных средств, разрешенных в установленном порядке, в соответствии с инструкциями по их применению. Заключительная дезинфекция в очагах стрептококковой инфекции не проводится.

ПАТОГЕНЕЗ

Чаще всего заболевания возникают после попадания стрептококков на слизистые оболочки зева и носоглотки. Липотейхоевая кислота, входящая в состав клеточной стенки, М- и F-белки обеспечивают адгезию возбудителя к поверхности миндалин и другим лимфоидным клеткам. Белок М способствует устойчивости бактерий к антимикробному потенциалу фагоцитов, связывает фибриноген, фибрин и продукты его деградации. При размножении стрептококков выделяются токсины, вызывающие воспалительную реакцию тканей миндалин. При попадании стрептококков по лимфатическим путям в ЛУ возникает регионарный (углочелюстной) лимфаденит. Токсичные компоненты, проникая в кровь, обуславливают генерализованное расширение мелких сосудов (клинически - гиперемия и точечная сыпь). Аллергический компонент, нарушающий проницаемость сосудов, считают причиной развития гломерулонефрита, артритов, миокардита и др. Септический компонент приводит к накоплению возбудителя в различных органах и системах и возникновению очагов гнойного воспаления и септицемии. Наличие общих перекрестно реагирующих антигенных детерминант у стрептококков группы А (белок М, нетипоспецифические белки, А-полисахарид и др.) и сарколеммы миофибрилл сердца и тканей почек определяет развитие аутоиммунных процессов, приводящих к ревматизму и гломерулонефриту. Молекулярная мимикрия - основной патогенетический фактор стрептококковой инфекции при этих заболеваниях: антитела к антигенам стрептококков реагируют с аутоантигенами хозяина. С другой стороны, белок М и эритрогенный токсин проявляют свойства суперантигенов и вызывают пролиферацию Т-клеток, активируя каскадную реакцию эффекторного звена иммунной системы и выброс медиаторов с цитотоксическими свойствами: ИЛ, ФНО- α , ИФН- γ . Инфильтрация лимфоцитов и локальное действие цитокинов играют важную роль в патогенезе инвазивных стрептококковых инфекций (при целлюлитах, некротических фасцитах, поражениях кожи, внутренних органов). Важную роль в

патогенезе инвазивной стрептококковой инфекции отводят ФНО- α , ЛПС собственной грамотрицательной микрофлоры и его синергическому взаимодействию с эритрогенным токсином *S. pyogenes*.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические формы стрептококковой инфекции. Клинические симптомы стрептококковых инфекций разнообразны и зависят от вида возбудителя, локализации патологического процесса и состояния инфицированного организма. Болезни, вызываемые СГА, можно разделить на первичные, вторичные и редко встречающиеся формы. К первичным формам относят стрептококковые поражения ЛОР-органов (ангина, фарингит, ОРЗ, отит и др.), кожи (стрептодермия), скарлатину, рожу. Среди вторичных форм выделяют заболевания с аутоиммунным механизмом развития (негнойные) и токсико-септические заболевания. К вторичным формам заболевания с аутоиммунным механизмом развития относят ревматизм, гломерулонефрит, васкулиты, а к токсико-септическим заболеваниям - метатонзиллярный и перитонзиллярный абсцессы, некротические поражения мягких тканей, септические осложнения. К редким формам причисляют некротический фасцит и миозит, энтерит, очаговые поражения внутренних органов, СТШ, сепсис и др.

Клинико-лабораторные признаки инвазивной стрептококковой инфекции

- Падение систолического АД до уровня 90 мм рт.ст. и ниже.
- Мультиорганные поражения с вовлечением двух органов и более: поражение почек: содержание креатинина у взрослых равно или превышает 2 мг/дл, а у детей в два раза больше возрастной нормы; коагулопатия: количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$; усиление внутрисосудистого свертывания крови; незначительное содержание фибриногена и присутствие продуктов его распада; поражение печени: возрастная норма содержания трансаминаз и общего билирубина превышена в два раза и более; острый РДС: острое начало диффузной легочной инфильтрации и гипоксемии (при этом отсутствуют признаки поражения сердца); повышение проницаемости капилляров; распространенный отек (наличие жидкости в плевральной или перитонеальной полости); снижение содержания альбумина в крови; распространенная эри-тематозная пятнистая сыпь с десквамацией эпителия; некроз мягких тканей (некротический фасцит или миозит).
- Лабораторный критерий - выделение СГА.

Случаи стрептококковой инфекции разделяют на: вероятные - наличие клинических признаков болезни при отсутствии лабораторного подтверждения или при выделении другого возбудителя; выделение СГА из нестерильных сред организма; подтвержденные - наличие перечисленных признаков болезни с выделением СГА из обычно стерильных сред организма (кровь, СМЖ, плевральная или перикарди-альная жидкость).

Различают четыре стадии развития инвазивной формы стрептококковой инфекции: I стадия - наличие локализованного очага и бактериемии (при тяжелых формах тонзиллофарингитов и стрептодермий рекомендованы посевы крови); II стадия - циркуляция бактериальных токсинов в крови; III стадия - выраженный цитокиновый ответ макроорганизма; IV стадия - поражение внутренних органов и токсический шок или коматозное состояние.

Чаще заболевают молодые люди. Инвазивной форме стрептококковой инфекции свойственны стремительное нарастание гипотензии, мультиорганных поражений, РДС, коагулопатии, шока и высокая летальность. Предрасполагающие факторы: сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, заболевания сосудистой системы, применение глюкокортикоидов, алкоголизм, ветряная оспа (у детей). Провоцирующим

моментом может послужить незначительная поверхностная травма, кровоизлияние в мягкие ткани и др.

Некротический фасцит (стрептококковая гангрена).

- Подтвержденный (установленный) случай: некроз мягких тканей с вовлечением фасции; системное заболевание, включающее один или несколько признаков: шок (падение АД ниже 90 мм рт.ст.), ДВС крови, поражение внутренних органов (легкие, печень, почки); выделение СГА из обычно стерильных сред организма.

- Предположительный случай: наличие первого и второго признаков, а также серологическое подтверждение СГА-инфекции (4-кратное нарастание антител к стрептолизину О и ДНКазе В); наличие первого и второго признаков, а также гистологическое подтверждение некроза мягких тканей, вызванного грамположительными возбудителями.

Некротический фасцит может быть спровоцирован незначительными повреждениями кожных покровов. Внешние признаки: припухлость, эритема красного, а затем - синюшного цвета, образование быстро вскрывающихся везикул с желтоватым экссудатом. Процесс охватывает не только фасции, но и кожу и мышцы. На 4-5-й день возникают признаки гангрены; на 7-10-й день - резкая очерченность зоны поражения и отслоение тканей. Характерны стремительное нарастание симптомов, развитие ранних мультиорганных (почки, печень, легкие) и системных поражений, острого РДС, коагулопатии, бактериемии, шока (особенно у пожилых и лиц с сопутствующим сахарным диабетом, тромбозом, иммунодефицит-ным состоянием). Подобное течение процесса возможно и у практически здоровых людей.

Стрептококковая гангрена отличается от фасцитов другой этиологии. Для нее характерен прозрачный серозный экссудат, диффузно пропитывающий дряблую белесоватую фасцию без признаков гнойного расплавления. От клостри-диальной инфекции некротический фасцит отличает отсутствие крепитации и выделения газа.

Стрептококковый миозит - редкая форма инвазивной стрептококковой инфекции. Основным симптом - сильная боль, не соответствующая выраженности внешних признаков заболевания (припухлость, эритема, повышение температуры, ощущение растяжения мышц). Характерно стремительное нарастание признаков локального некроза мышечной ткани, мультиорганные поражения, острый дистресс-синдром, коагулопатия, бактериемия, шок. Летальность - 80-100%.

СТШ - заболевание, представляющее прямую угрозу жизни. В 41% случаев входными воротами инфекции служит локализованная инфекция мягких тканей; летальность - 13%. Пневмония - второй по частоте первичный очаг поступления возбудителя в кровь (18%), летальность - 36%. Инвазивная стрептококковая инфекция в 8-14% случаев приводит к развитию СТШ (летальность - 33-81%). СТШ, вызванный СГА, превосходит СТШ другой этиологии по тяжести клинической картины, скорости нарастания гипотензии и органных поражений, уровню летальности. Характерно быстрое развитие интоксикации. Симптомы шока возникают через 4-8 ч и зависят от локализации очага первичной инфекции. Например, при развитии СТШ на фоне глубокой кожной инфекции с вовлечением мягких тканей наиболее частый начальный симптом - внезапная интенсивная боль (основная причина обращения за медицинской помощью). При этом объективные симптомы (припухлость, болезненность) на начальных этапах развития заболевания могут отсутствовать, что служит причиной ошибочных диагнозов (грипп, разрыв мышц или связок, острый артрит, приступ подагры, тромбоз глубоких вен и др.). Описаны случаи заболевания с летальным исходом у практически здоровых молодых людей. Сильная боль, в зависимости от ее локализации, может быть связана с перитонитом, инфарктом миокарда, перикардитом, воспалением тазовых органов. Боли предшествует возникновение гриппоподобного синдрома: лихорадка, озноб, головная

и мышечные боли, а также диарея (20% случаев). Лихорадку обнаруживают примерно у 90% больных; инфекцию мягких тканей, приводящую к развитию некротического фасцита, - у 80% больных. У 20% госпитализированных возможно развитие эндофтальмита, миозита, перигепатита, перитонита, миокардита и сепсиса.

В 10% случаев возможна гипотермия, в 80% - тахикардия, гипотензия. У всех больных обнаруживают прогрессирующую почечную дисфункцию, у половины больных - острый РДС. Как правило, он возникает уже на фоне гипотензии и характеризуется тяжелой одышкой, выраженной гипоксемией с развитием диффузных легочных инфильтратов и отека легких. В 90% случаев необходима искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Более чем у 50% больных наблюдают дезориентацию во времени и пространстве; в некоторых случаях возможно развитие комы. У половины пациентов, имевших на момент госпитализации нормальное АД, в течение последующих 4 ч обнаруживают прогрессирующую гипотензию. Нередко возникает ДВС-синдром.

Обширные некротические изменения мягких тканей требуют хирургического вмешательства, фасциотомии и, в отдельных случаях, ампутации конечности. Клиническую картину шока стрептококкового генеза отличают определенная торпидность и склонность к персистированию, устойчивая к проводимым лечебным мероприятиям [антибиотикотерапия, введение альбумина человека (Альбумина*), допамина, солевых растворов и др.].

Поражение почек предшествует развитию гипотензии, что свойственно только стрептококковому или стафилококковому токсическому шоку. Характерны гемоглобинурия, повышение уровня креатинина в 2,5-3 раза, снижение концентрации альбумина и уровня кальция в сыворотке крови, лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ, снижение гематокрита почти в два раза.

Поражения, вызванные стрептококками группы В, встречаются во всех возрастных категориях, но среди них доминируют новорожденные. У 30% детей обнаруживают бактериемию (без конкретного очага первичного инфицирования), у 32-35% - пневмонию, а у остальных - менингит, часто возникающий в течение первых 24 ч жизни. Часто у детей наблюдают менингиты и бактериемию. Заболевания новорожденных протекают тяжело, летальность достигает 37%, а у 50% выживших отмечают остаточные явления. У родильниц стрептококки группы В вызывают послеродовые инфекции: эндометрит, поражения МВП и нагноение хирургической раны при кесаревом сечении. Кроме того, стрептококки группы В в редких случаях способны вызывать поражения кожного покрова и мягких тканей, пневмонию, эндокардит и менингит у взрослых. Бактериемию наблюдают у лиц пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом, заболеваниями периферических сосудов и злокачественными новообразованиями. Особо следует отметить стрептококковые пневмонии, возникающие на фоне ОРВИ.

Стрептококки серологических групп С и G известны как возбудители зоонозов, хотя в ряде случаев могут приводить к локальным и системным воспалительным процессам и у человека. Зеленыя стрептококки способны вызвать подострый эндокардит. Меньшая по значимости, но несравненно более частая патология - кариозное поражение зубов, вызываемое стрептококками био группы *mutans* (*S. mutans*, *S. mitior*, *S. salivarius* и др.).

ДИАГНОСТИКА

Постановка диагноза стрептококковых глоточных и кожных инфекций во всех случаях, кроме скарлатины и рожи, требует проведения бактериологических исследований с видовой идентификацией возбудителя. Для этих целей применяют экспресс-методы идентификации СГА, с помощью которых можно в течение 15-20 мин диагностировать острую стрептококковую инфекцию без предварительного выделения чистой культуры возбудителя. К настоящему времени в мире выпускается более 180

экспресс-тест-систем. Все они основаны на выявлении антигена группового полисахарида СГА различными методами. Выделяют два поколения таких тестов. Первое поколение тестов выявляет антиген с помощью РА (коаггутинация или латекс-агглютинация) и отличается низкой чувствительностью и специфичностью (55% и 90% соответственно).

Экспресс-тесты второго поколения на основе ИФА, иммунохроматографии или оптического иммунного анализа имеют достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности (>95%). Они включены в стандарты диагностики ангины и фарингита и с успехом применяются уже длительное время во многих экономически развитых странах мира.

Вместе с тем выделение стрептококков не всегда свидетельствует об их причастности к патологии в связи с широко распространенным здоровым носительством. Истинные инфекции, вызванные СГА, всегда инициируют развитие специфического иммунного ответа, сопровождаемого значительным повышением титра антител к одному из внеклеточных стрептококковых антигенов - стрептолизину О, дезоксирибонуклеазе В, гиалуронидазе или никотинамид-аденин-динуклеотидазе. Эти методы диагностики имеют практическое значение при остром ревматизме и гломерулонефрите. Если определить антитела к трем различным антигенам, в 97% случаев титр хотя бы к одному из них будет повышен (ВОЗ, 1998). Уровень антител к каждому из внеклеточных антигенов определяют с помощью классических иммунологических исследований (например, реакция нейтрализации, агглютинации, фотометрические методы исследования). Наиболее широко представлены на рынке тест-системы для определения антистрептолизина-О. Для качественного и полуколичественного определения этих антител в сыворотке крови существуют латексные экспресс-тесты и тест-системы на основе ИФА.

Из молекулярно-биологических методов, используемых в составе комплексной диагностики СГА-инфекции, наиболее распространен метод ПЦР. Тест-системы, основанные на ПЦР, предназначены для качественного и количественного определения ДНК *S. pyogenes* путем амплификации специфического фрагмента ДНК данного микроорганизма. В настоящее время в России доступен широкий спектр сертифицированных ПЦР-тест-систем как отечественного, так и импортного производства. Материалом для проведения ПЦР служат слюна, мазки из ротоглотки, смывы бронхов, мокрота, плевральная жидкость, кровь, биоптаты, синовиальная жидкость, раневое отделяемое, СМЖ, моча.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Учитывая повсеместную высокую чувствительность СГА к β -лактамам антибиотикам, препаратами I ряда для лечения острого стрептококкового тонзиллита являются пенициллин ([феноксиметилпенициллин](#)), аминопенициллины и оральные ЦС. У пациентов с доказанной аллергией на β -лактамы антибиотики следует применять макролиды, а при непереносимости последних - линкозамиды (*Приложение 1*).

При проведении антибактериальной терапии острого стрептококкового тонзиллита следует иметь в виду следующее:

- для эрадикации СГА необходим 10-дневный курс антибактериальной терапии, исключение составляет [азитромицин](#), применяемый в течение 5 дней;
- раннее назначение антибиотиков значительно уменьшает длительность и тяжесть симптомов заболевания;
- повторное микробиологическое исследование по окончании антибактериальной терапии показано больным при наличии в анамнезе ревматической лихорадки, стрептококкового тонзиллита (ангины), в организованных коллективах.

При отсутствии симптоматики острого тонзиллита и выделении СГА повторные курсы антибактериальной терапии целесообразны только при наличии ревматизма в анамнезе у пациента или членов его семьи.

- Ошибками при терапии острого стрептококкового тонзиллита являются: - пренебрежение экспресс-диагностическим и микробиологическим исследованием;
- необоснованное предпочтение местного лечения (полоскание и др.) в ущерб системной антибиотикотерапии;
 - недооценка клинической и микробиологической эффективности и безопасности пенициллинов;
 - назначение сульфаниламидных препаратов (в том числе сублингвально), Котримоксазола*, тетрациклина, фузидина;
 - сокращение курса антибиотикотерапии при клиническом улучшении.

Приложение 1. Антибиотики, используемые при лечении острого тонзиллита у детей и взрослых* [Выдержки из стандартов первичной медико-санитарной помощи и специализированной медицинской помощи при остром тонзиллите (приказы Минздрава России № 1205н и 1505н)]

Первичная медико-санитарная помощь при остром тонзиллите						
Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления***	Единицы измерения	ССД****	СКД*****
J01CA04	Антибиотик-пенициллин полусинтетический		0,2			
		Амоксициллин		мг	2000	10 000
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз		0,3			

Окончание табл.

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления***	Единицы измерения	ССД****	СКД*****
		Амоксициллин +[клавулановая кислота]		мг	1500 + 375	10 500 + 2625
J01DB	ЦС I поколения		0,05			
		Цефазолин		мг	3000	21 000
J01DD	ЦС III поколения		0,1			
		Цефиксим		мг	400	2800
J01FA	Макролиды		0,15			
		Азитромицин		мг	500	3500
		Джозамицин		мг	1000	10 000
		Кларитромицин		мг	1000	10 000

Специализированная медицинская помощь при остром тонзиллите

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления***	Единицы измерения	ССД****	СКД*****
J01CE	Пенициллины, чувствительные к β-лактамазам		0,16			
		Бензилпенициллин		мг	1800	12 600
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз		0,24			
		Амоксициллин+ [Клавулановая кислота]		мг	1750	12 250
J01DB	ЦС		0,1			

	I поколения	Цефазолин		мг	3000	21 000
J01DD	ЦС III поколения		0,08			
		Цефтриаксон		мг	2000	14 000
J01FA	Макролиды		0,076			
		Азитромицин		мг	500	3500

* Антибиотики применяются в комплексе с ЛС других терапевтических групп.

** Международное непатентованное или химическое наименование лекарственного препарата, а в случаях их отсутствия - торговое наименование лекарственного препарата.

*** Вероятность предоставления медицинских услуг или назначения лекарственных препаратов для медицинского применения (медицинских изделий), включенных в стандарт медицинской помощи, которая может принимать значения от 0 до 1, где 1 означает, что данное мероприятие проводится 100% пациентов, соответствующих данной модели, а цифры менее 1 - указанному в стандарте медицинской помощи проценту пациентов, имеющих соответствующие медицинские показания. **** Средняя суточная доза. ***** Средняя курсовая доза.

При инвазивных стрептококковых инфекциях назначают [бензилпенициллин](#) (внутривенно или внутримышечно по 2,4 млн ЕД через каждые 4 ч) и [клиндамицин](#) (внутривенно или внутримышечно по 0,6-1,2 г через каждые 6 ч). Лечение СТШ антибиотиками не всегда эффективно (летальность достигает 50%). Эффективен [иммуноглобулин человека нормальный](#), содержащий широкий спектр нейтрализующих антител к суперантигенам стрептококков

Лечение больных со стрептококковой септициемией осуществляют в соответствии с стандартом специализированной медицинской помощи при стрептококковой септициемии, утвержденным приказом Минздрава России № 1361н (*Приложение 2*). *Приложение 2. Антибиотики, используемые при лечении стрептококковой септициемии у детей** (Выдержка из стандарта специализированной медицинской помощи при стрептококковой септициемии, утвержденного приказом Минздрава России № 1361н)

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления***	Единицы измерения	ССД****	СКД*****
J01CE	Пенициллины, чувствительные к β-лактамазам		0,1			
		Бензилпенициллин		млн ЕД	40	400
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз		0,1			
		Ампициллин + [сульбактам]		г	4,5 + 2,25	63 + 31,5
J01DB	ЦС I поколения		0,1			
		Цефазолин		мг	6000	60 000
J01DD	ЦС III поколения		0,2			
		Цефотаксим		мг	12 000	120 000
		Цефтриаксон		мг	4000	40 000

* Антибиотики применяются в комплексе с ЛС других терапевтических групп.

** Международное непатентованное или химическое наименование лекарственного препарата, а в случаях их отсутствия - торговое наименование лекарственного препарата.

*** Вероятность предоставления медицинских услуг или назначения лекарственных препаратов для медицинского применения (медицинских изделий), включенных в

стандарт медицинской помощи, которая может принимать значения от 0 до 1, где 1 означает, что данное мероприятие проводится 100% пациентов, соответствующих данной модели, а цифры менее 1 - указанному в стандарте медицинской помощи проценту пациентов, имеющих соответствующие медицинские показания. ****
Средняя суточная доза. ***** Средняя курсовая доза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Ряпис Л.А. Стрептококки и пневмококки. - Ростов-н/Д: Феникс, 2013. - 301 с.
2. Брико Н.И. Стратегия и тактика эпидемиологического надзора за стрептококковой инфекцией // Микробиология. - 2009. - № 2. - С. 103-107.
3. Брико Н.И., Глушкова Е.В., Дмитриева Н.Ф., Клейменов Д.А., Липатов К.В., Ещина А.С., Тимофеев Ю.М., Мирская М.А., Введенская О.В. Инвазивная стрептококковая инфекция (группы А) мягких тканей в хирургическом стационаре г. Москвы // Вестник РАМН. - 2013. - № 6. - С. 15-20.
4. Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С. 541.
5. Покровский В.И., Брико Н.И., Клейменов Д.А. Распространенность и клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых стрептококками группы А в России // Терапевтический архив. - 2009. - № 11. - С. 5-10.
6. Ряпис Л.А., Брико Н.И., Ещина А.С., Дмитриева Н.Ф. Стрептококки: общая характеристика и методы лабораторной диагностики / Под ред. Н.И. Брико. - ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. - 196 с.
7. Тотолян А.А. Современные подходы и технологии в инфекционной эпидемиологии (на примере инфекций, вызываемых патогенными стрептококками) // Журнал инфектологии. - 2012. - Т. 4, № 3. - С. 88-100.
8. Шпынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2007. - Т. 9, № 1. - С. 20-33.
9. Брико Н.И., Дмитриева Н.Ф., Клейменов Д.А., Ещина А.С., Миндлина А.Я., Марьин Г.Г., Глушкова Е.В., Донских А.А., Намазова-Баранова Л.С. Федеральные клинические рекомендации «Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции». - М.: Министерство здравоохранения РФ, 2013. - 56 с.
10. Bessen D.E., Lizano S. Tissue tropisms in group A streptococcal infections // Future Microbiol. - 2010 Apr. - Vol. 5(4). - P. 623-38.
11. Bessen D.E. Population biology of the human restricted pathogen, *Streptococcus pyogenes* // Infect Genet Evol. - 2009. - Vol. 9. - P. 581-93.
12. Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases // Lancet Infect. Dis. - 2005. - Vol. 5. - P. 685-694.
13. Cole J.N., Barnett T.C., Nizet V., Walker M.J. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease // Nat Rev Microbiol. - 2011 Sep 16. - Vol. 9(10). - P. 724-36.
14. Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections // Clin Microbiol Rev. - 2000. - Vol. 13. - P. 470-511.
15. Facklam R., Beall B., Efstratiou A., Fischetti V., Johnson D., Kaplan E. et al. *emm* typing and validation of provisional M types for group A streptococci // Emerg Infect Dis. - 1999. - Vol. 5. - P. 247-53.

20.13.1. Скарлатина

Скарлатина (лат. *scarlatina*) - острая антропонозная инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, для которой характерны острое начало, лихорадка, интоксикация, тонзиллит и мелкоточечная сыпь.

КОД ПО МКБ-10

A38 Скарлатина.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - β -гемолитический СГА (*S.pyogenes*).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар и источник инфекции - больной ангиной, скарлатиной и другими клиническими формами респираторной стрептококковой инфекции, а также здоровые носители стрептококков группы А. Больной наиболее опасен для окружающих в первые дни болезни. Носительство СГА широко распространено в популяции (15-20% здорового населения); многие из носителей выделяют возбудителя на протяжении длительного времени (месяцы и годы).

Механизмы передачи - аэрозольный (воздушно-капельный путь) и контактный (пищевой и контактно-бытовой). Заражение происходит при тесном длительном общении с больным или носителем.

Естественная восприимчивость людей высокая. Скарлатина возникает у лиц, не имеющих антитоксического иммунитета, при их инфицировании токсигенными штаммами стрептококка, продуцирующими эритрогенные токсины типов А, В и С. Постинфекционный иммунитет типоспецифический; при инфицировании СГА другого серовара возможно повторное заболевание.

Заболевание распространено повсеместно, но чаще его встречают в регионах с умеренным и холодным климатом. Основное число заболевших составляют дети (более 90%). Распространенность скарлатины среди населения городов значительно выше, чем среди сельских жителей. Общий уровень и динамику многолетней и ежемесячной заболеваемости скарлатиной в основном определяет заболеваемость детей дошкольного возраста в организованных коллективах. Дети, посещающие детские учреждения, заболевают в 3-4 раза чаще детей, воспитываемых дома. Наиболее резко эта разница выражена в группе детей первых двух лет жизни (в 6-15 раз), в то время как среди детей 3-6 лет она менее заметна. Среди этих же групп отмечают наибольшие показатели здорового бактерионосительства. Удельный вес очагов скарлатины с одним случаем заболевания в детских дошкольных учреждениях составляет более 80%.

Заболеваемость скарлатиной имеет выраженную осенне-зимне-весеннюю сезонность. Сезонная заболеваемость составляет 50-80% заболеваний, зарегистрированных в году. Минимальную заболеваемость отмечают с июля по август; максимальную - в ноябре-декабре и в марте-апреле. На сроки сезонного повышения заболеваемости решающее влияние оказывают формирование или обновление организованного коллектива и его численность. В зависимости от численности коллектива, особенностей его формирования и функционирования (крупные центры отдыха детей, воинские части и др.) заболеваемость стрептококковой инфекцией возрастает через 11-15 дней, а максимальные ее показатели отмечают через 30-35 дней после формирования коллектива. В дошкольных детских учреждениях подъем заболеваемости, как правило,

регистрируют через 4-5 нед, а максимум заболеваемости - на 7-8-й неделе с момента формирования группы. В организованных коллективах, обновление которых происходит один раз в год, наблюдают однократный сезонный рост заболеваемости scarlatina. При двукратном обновлении отмечают двукратные сезонные подъемы заболеваемости, что особенно характерно для воинских организаций.

К особенностям эпидемиологии scarlatina относят наличие периодических подъемов и спадов заболеваемости. Наряду с 2-4-летними интервалами отмечают более крупные временные промежутки (40-45 лет) с последующим существенным увеличением числа заболевших. Как правило, в столетнем интервале регистрируют три больших цикла подъема и спада заболеваемости. За последние годы достигнут минимальный уровень заболеваемости, характерный для межэпидемического периода (40-50 на 100 тыс. населения). В 2014 г. в РФ зарегистрировано 48 671 случаев scarlatina, заболеваемость составила 33,4 на 100 тыс. населения. Среди детей до 14 лет заболеваемость составила 203,8, а среди детей 3-6 лет - 492,2 на 100 тыс. населения. По мнению Н.И. Нисевич (2001), существенное влияние на характер течения и исход scarlatina в середине XX в. оказало широкое применение антибиотиков (табл. 20.39).

Таблица 20.39. Эволюция течения scarlatina в XX в. в зависимости от проводимого лечения

Годы	Осложнения, %	Летальность, %	Лечение
1903	66	22,4	Симптоматическое
1910	60	13,5	-
1939	54	4,3	Сульфаниламиды
1940	54	2,3	Сульфаниламиды
1945	53	0,44	Пенициллинотерапия при тяжелых формах
1949	28,7	0	Пенициллинотерапия всем больным
1953	4,4	0	Обязательная пенициллинотерапия всем больным и одномоментная закладка палат

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Мероприятия в эпидемическом очаге. При scarlatina обязательной госпитализации подлежат больные: с тяжелыми и среднетяжелыми формами инфекции; из детских учреждений с круглосуточным пребыванием детей (дома ребенка, детские дома, школы-интернаты, санатории и др.); из семей, где есть дети в возрасте до 10 лет, не болевшие scarlatina; из семей, где есть лица, работающие в детских дошкольных учреждениях, хирургических и родильных отделениях, детских больницах и поликлиниках, молочных кухнях, при невозможности их изоляции от заболевшего; при невозможности надлежащего ухода на дому.

Выписку больного scarlatina из стационара осуществляют после клинического выздоровления, но не ранее чем через 10 дней после начала заболевания.

Порядок допуска лиц, переболевших scarlatina и ангиной, в детские учреждения. Реконвалесцентов из числа детей, посещающих детские дошкольные учреждения и первые 2 класса школ, допускают в них через 12 дней после клинического выздоровления. Допустима дополнительная 12-дневная изоляция больных scarlatina детей из закрытых детских учреждений после выписки из стационара в том же учреждении, если в нем есть условия для надежной изоляции реконвалесцентов. Реконвалесцентов из группы декретированных профессий с момента клинического выздоровления на 12 дней переводят на другую работу, где они будут эпидемически не опасны. Больных ангиной из очага scarlatina, выявленных на протяжении семи дней с момента регистрации последнего случая scarlatina, не допускают в перечисленные выше учреждения в течение 22 дней со дня их заболевания (также как и больных scarlatina).

Мероприятия в отношении контактных лиц в очаге scarlatina. При регистрации заболевания scarlatina в детском дошкольном учреждении проводят следующие

мероприятия: на группу, где выявлен больной, накладывается карантин сроком на 7 дней с момента изоляции последнего больного; в течение карантина прекращается допуск новых и временно отсутствовавших детей, ранее не болевших скарлатиной. Не допускается общение с детьми из других групп детского учреждения; в карантинной группе у детей и персонала в обязательном порядке проводится осмотр зева и кожных покровов с термометрией не менее 2 раз в день; для динамического наблюдения за указанными лицами также рекомендуется ежедневное использование экспресс-стрептотестов; при выявлении в очаге скарлатины у кого-либо из детей повышенной температуры или симптомов острого заболевания верхних дыхательных путей с положительным результатом экспресс-тестов, их изолируют от окружающих и проводят обязательный осмотр педиатром; дети, переболевшие острыми заболеваниями верхних дыхательных путей из очагов скарлатины, допускаются в коллектив после полного клинического выздоровления со справкой от педиатра. Ежедневно до 15 дня с начала болезни они осматриваются на наличие кожного шелушения на ладонях (для ретроспективного подтверждения стрептококковой инфекции); всем лицам, контактировавшим с больным, а также имеющим хронические воспалительные поражения носоглотки, при положительном результате экспресс-теста проводят санацию; персоналу детского учреждения не позднее 2 дня после возникновения очага скарлатины проводят медицинское обследование отоларингологом для выявления и санации лиц с ангинами, тонзиллитами, фарингитами с обязательным экспресс-тестированием.

Дети, посещающие дошкольные коллективы и первые два класса школы, ранее не болевшие скарлатиной и общавшиеся с больным скарлатиной в семье (квартире) до его госпитализации, не допускаются в детское учреждение в течение 7 дней с момента последнего общения с больным. Если больной не госпитализирован, дети, общавшиеся с ним, допускаются в детское учреждение после 17 дней от начала контакта и обязательного медицинского осмотра (зев, кожные покровы и др.). Взрослые, общавшиеся с больным скарлатиной до его госпитализации, работающие в детских дошкольных учреждениях, первых двух классах школ, хирургических и родильных отделениях, детских больницах и поликлиниках, молочных кухнях, допускаются к работе и подлежат медицинскому наблюдению в течение 7 дней после изоляции заболевшего с целью своевременного выявления скарлатины и ангины.

Дети, ранее болевшие скарлатиной, взрослые, работающие в детских дошкольных учреждениях, первых двух классах школы, хирургических и родильных отделениях, детских больницах и поликлиниках, молочных кухнях, общавшиеся с больным в течение всей болезни, допускаются в детские учреждения и на работу. За ними устанавливается ежедневное медицинское наблюдение в течение 17 дней от начала заболевания.

При регистрации случая скарлатины в школе карантинные мероприятия не проводят. При регистрации случая заболевания скарлатиной в 1-3 классах всем детям ежедневно в течение 7 дней после изоляции больного проводят медицинский осмотр (зев, кожные покровы и др.). При выявлении острых респираторных поражений (ангина, фарингит и др.) их отстраняют от занятий с уведомлением участкового врача. Детей, переболевших ангиной и фарингитом, ежедневно в течение 15 дней с начала болезни осматривают на наличие шелушения кожных покровов на ладонях для ретроспективного подтверждения скарлатины. Они допускаются в коллектив после клинического выздоровления и предоставления справки от участкового врача. Детям с хроническими тонзиллитами проводится санация.

С целью выявления случаев развития стрептококковых заболеваний верхних дыхательных путей среди всех указанных контактных лиц на ранней стадии, при медицинском наблюдении рекомендуется использование стрептококковых экспресс-тест-систем.

Возбудитель проникает в организм человека через слизистую оболочку зева и носоглотки; в редких случаях возможно заражение через слизистую оболочку половых органов или поврежденную кожу (экстрабуккальная скарлатина). В месте адгезии бактерий формируется воспалительно-некротический очаг. Развитие инфекционно-токсического синдрома обусловлено поступлением в кровоток эритрогенного токсина (токсина Дика), а также действием пептидогликана клеточной стенки стрептококков. Вследствие токсинемии происходит генерализованное расширение мелких сосудов во всех органах, в том числе в кожных покровах и слизистых оболочках, и возникает характерная сыпь. В результате выработки, накопления анитоксических антител при развитии инфекционного процесса и связывания ими токсинов ослабевают симптомы интоксикации и постепенно исчезает сыпь. Одновременно возникают умеренные признаки периваскулярной инфильтрации и отека дермы. Эпидермис пропитывается экссудатом, и клетки эпидермиса ороговевают, что приводит к шелушению кожи после угасания скарлатинозной сыпи. Крупнопластинчатый характер шелушения в толстых слоях эпидермиса на ладонях и подошвах можно объяснить сохранением прочной связи между ороговевшими клетками в этих местах.

Компоненты клеточной стенки стрептококка (групповой А-полисахарид, пептидогликан, белок М) и внеклеточные продукты (стрептолизины, гиалуронидаза, ДНКазы и др.) обуславливают развитие реакций ГЗТ, аутоиммунных реакций, формирование и фиксацию иммунных комплексов, нарушения системы гемостаза. Во многих случаях их можно считать причиной развития миокардита, гломеруло-нефрита, артериитов, эндокардита и других осложнений иммунопатологического характера. Из лимфатических образований слизистой оболочки ротоглотки возбудители по лимфатическим сосудам попадают в регионарные ЛУ, где происходит их накопление, сопровождающееся воспалительной реакцией с очагами некроза и лейкоцитарной инфильтрации. Последующая бактериемия может вызвать попадание микроорганизмов в различные органы и формирование гнойно-некротических процессов (гнойный лимфаденит, отит, поражения костной ткани височной области, твердой мозговой оболочки, височных синусов и др.).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период 1-10 сут (чаще 2-4). Скарлатину классифицируют по типу и тяжести течения. Типичной считают скарлатину, протекающую с ЛИС, ангиной и сыпью. К атипичной относят стертые, экстрабуккальные (ожоговая, раневая, послеродовая), а также самые тяжелые формы - геморрагическую и гипертоксическую. По тяжести выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы. Типичным считают острое начало. В некоторых случаях уже в первые часы болезни температура повышается до высоких цифр, возникают озноб, слабость, недомогание, головная боль, тахикардия, иногда - боли в животе и рвота. При высокой лихорадке в первые дни заболевания больные возбуждены, эйфоричны, подвижны или, наоборот, вялы, апатичны, сонливы. Следует подчеркнуть, что при современном течении скарлатины температура тела может быть в пределах 38-38,5 °С.

С самого начала больные предъявляют жалобы на боль в горле при глотании. При осмотре - яркая разлитая гиперемия миндалин, дужек, язычка, мягкого нёба и задней стенки глотки («пылающий зев»). Гиперемия выражена сильнее, чем при обычной катаральной ангине, и резко ограничена в месте перехода слизистой оболочки на твердое нёбо. Возможно развитие фолликулярной или лакунарной ангины: на увеличенных, резко гиперемированных и разрыхленных миндалинах появляются слизисто-гнойные, фибриновые или некротические налеты в виде отдельных мелких или, реже, глубоких и распространенных очагов. Одновременно развивается регионарный лимфаденит: поднижнечелюстные и переднешейные ЛУ при пальпации

плотные и болезненные. Язык обложен серовато-белым налетом, а к 4-5-м суткам болезни очищается, приобретает ярко-красную окраску с малиновым оттенком («малиновый» язык); сосочки языка гиперплазированы. В тяжелых случаях скарлатины подобную «малиновую» окраску отмечают и на губах. К этому времени симптомы ангины начинают регрессировать, но некротические налеты исчезают гораздо медленнее, в течение 7-10 сут. Со стороны сердечно-сосудистой системы определяют тахикардию на фоне умеренного понижения АД. Скарлатинозная экзантема на фоне гиперемии кожного покрова возникает в 1-2-е сутки болезни. Сыпь - важный диагностический признак заболевания. Вначале мелкоточечные элементы появляются на коже лица, шеи и верхней части туловища, затем сыпь быстро переходит на сгибаемые поверхности конечностей, боковые стороны груди и живота, внутренние поверхности бедер. Во многих случаях отчетливо выражен белый дермографизм. Важный признак скарлатины - сгущение сыпи в виде темно-красных полос в местах естественных сгибов, например в локтевых, паховых (симптом Пастиа), подмышечных областях. Иногда обнаруживают обильные сливные мелкоточечные элементы, что создает картину сплошной эритемы. На лице сыпь расположена на ярких гиперемизированных щеках, в меньшей степени - на лбу и висках, в то время как носогубный треугольник свободен от элементов сыпи и бледен (симптом Филатова). При надавливании на кожу ладонью сыпь в этом месте временно исчезает (симптом ладони). В связи с повышенной ломкостью сосудов можно обнаружить мелкие петехии в области суставных сгибов, а также в местах, где кожа подвергается трению или сдавлена одеждой. Помимо точечных, возникают отдельные милиарные элементы в виде мелких, с булавочную головку пузырьков, заполненных прозрачной или мутноватой жидкостью. Эндотелиальные симптомы (жгута, Румпеля-Леде, «резинки», симптом Кончаловского) положительные.

Наряду с типичной скарлатинозной сыпью можно отметить мелкие везикулы и макулопапулезные элементы. Сыпь может появляться поздно, лишь на 3-4-й день болезни, или отсутствовать. К 3-5-м суткам самочувствие больного улучшается, температура начинает постепенно снижаться, сыпь бледнеет, постепенно исчезает и к концу 1-2-й недели сменяется мелкочешуйчатым (на ладонях и подошвах - крупнопластинчатым) шелушением кожи.

Интенсивность экзантемы и сроки ее исчезновения различны. Иногда при легком течении скарлатины скудная сыпь исчезает через несколько часов после возникновения. Выраженность и длительность шелушения кожи прямо пропорциональны обилию предшествующей сыпи.

Токсико-септическую форму относят к типичным формам скарлатины. У взрослых больных ее обнаруживают редко. Характерны бурное начало с гипертермией, быстрое развитие сосудистой недостаточности (глухие тоны сердца, падение АД, нитевидный пульс, холодные конечности), геморрагии на коже. В последующие дни возникают осложнения инфекционно-аллергического (поражения сердца, суставов, почек) или септического (лимфадениты, некротическая ангина, отиты и др.) типа.

Экстрафарингеальная (экстрабуккальная) скарлатина. Ворота инфекции - места поражения кожи (ожоги, ранения, родовые пути, очаги стрепто-дермии и др.). Сыпь имеет тенденцию к распространению от места внедрения возбудителя. При этой редкой форме заболевания воспалительные изменения со стороны ротоглотки и шейных ЛУ отсутствуют. Лимфаденит возникает вблизи входных ворот инфекции.

Стертые формы скарлатины. Часто обнаруживают у взрослых. Характерны слабая интоксикация, катаральное воспаление в ротоглотке, скудная, бледная, быстро исчезающая сыпь. У взрослых возможно тяжелое течение заболевания - токсико-септическая форма.

Осложнения

В основе патогенеза осложнений лежат три фактора: аллергия, реинфекция и суперинфекция. К наиболее частым осложнениям относят гнойный и некротический лимфаденит, гнойный отит, синусит, гнойный артрит, а также осложнения инфекционно-аллергического генеза, чаще встречающиеся у взрослых, - диффузный гломерулонефрит, миокардит, синовит.

Показания к консультации других специалистов

Оториноларинголог (отит, синусит). Хирург (гнойный лимфаденит). Ревматолог (миокардит).

ДИАГНОСТИКА

Клинические данные: острое начало заболевания, лихорадка, интоксикация; острый катаральный, катарально-гнойный или некротический тонзиллит; обильная точечная сыпь, сгущающаяся в естественных складках кожи.

Лабораторные данные: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ; обильный рост β -гемолитических стрептококков при посеве материала из очага инфекции на кровяной агар; нарастание титров антител к стрептококковым антигенам: М-протеину, А-полисахариду, стрептолизину О и др.

Чистую культуру возбудителя практически не выделяют в связи с характерной клинической картиной заболевания и широким распространением бактерий у здоровых лиц и больных с другими формами стрептококковой инфекции. Для экспресс-диагностики применяют реакцию коаггуляции, определяющую антиген стрептококков.

Дифференциальная диагностика

Скарлатину следует отличать от кори, краснухи, псевдотуберкулеза, медикаментозного дерматита.

Для кори характерны катаральный период (конъюнктивит, светобоязнь, сухой кашель), пятна Бельского-Филатова-Коплика, этапность высыпаний, крупная пятнисто-папулезная сыпь на фоне бледной кожи.

При краснухе интоксикация выражена слабо или отсутствует; характерны увеличение заднешейных ЛУ; мелкопятнистая сыпь на фоне бледной кожи, более обильная на спине и разгибательных поверхностях конечностей.

При лекарственной болезни сыпь более обильна вблизи суставов, на животе, ягодицах. Характерна полиморфность сыпи: наряду с точечными высыпаниями возникают папулезные, уртикарные элементы. Часто кожный зуд. Отсутствуют другие клинические признаки скарлатины: ангина, лимфаденит, интоксикация, характерный вид языка и др. Часто возникает стоматит.

При псевдотуберкулезе часто отмечают кишечную дисфункцию, боли в животе и суставах. Элементы сыпи более грубые, расположены на бледном фоне. Можно отметить сгущение сыпи на руках и стопах («перчатки», «носки»), на лице, включая носогубный треугольник. Печень и селезенка часто увеличены.

При обнаружении фибринозных налетов и особенно при их выходе за пределы миндалин заболевание необходимо дифференцировать от дифтерии.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводят на дому, исключая тяжелые, осложненные случаи и эпидемические показания (дети из закрытых коллективов). Больному необходимо соблюдать постельный режим в течение 7 сут. Препарат выбора - бензилпенициллин в дозе 15-20 тыс. ЕД/кг в сутки (5-7 сут). Альтернативные препараты - макролиды (эритромицин по 250 мг 4 р/сут или по 500 мг 2 р/сут) и ЦС I поколения (цефазо-лин

по 50 мг/кг в сутки). Курс лечения 5-7 сут. При наличии противопоказаний к этим препаратам применяют полусинтетические пенициллины, линкозамиды. В домашних условиях следует отдавать предпочтение таблетированным препаратам (феноксиметилпенициллин, эритромицин) (Приложение 1). Назначают полоскания горла раствором нитрофурала (Фурацилина*) 1:5000, настоями ромашки, календулы, эвкалипта. Показаны витамины и антигистаминные средства в обычных терапевтических дозах. Симптоматические средства применяют по показаниям.

Профилактику суперинфекции и реинфекции обеспечивают, соблюдая соответствующий противоэпидемический режим в отделении: больных госпитализируют в небольшие палаты или боксы, изолируют при возникновении осложнений; желательно одновременное заполнение палат.

Приложение 1. Антибиотики, используемые при лечении скарлатины у детей* (Выдержки из стандартов специализированной медицинской помощи детям при скарлатине легкой, средней и тяжелой степени тяжести, утвержденных приказами Минздрава России № 1129н, 1362н, 1417н соответственно)
Скарлатина легкой степени тяжести

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления***	Единицы измерения	ССД****	СКД*****
J01CE	Пенициллины, чувствительные к β-лактамазам		0,3			
		Феноксиметилпенициллин		мг	4000	40 000
J01CR	Комбинации пени-циллинов, включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз		0,4			
		Амоксициллин + [клавулановая кислота (Ко-Амоксиклав®)]		мг	3500 + 500	35 000 + 5000
J01FA	Макролиды		0,1			
		Кларитромицин		мг	1000	10 000

Скарлатина средней степени тяжести

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления***	Единицы измерения	ССД****	СКД*****
J01CE	Пенициллины, чувствительные к β-лактамазам		0,4			
		Бензил-пенициллин		млн ЕД	40	400
J01CR	Комбинации пени-циллинов, включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз		0,3			
		Амоксициллин + [клавулановая кислота (Ко-Амоксиклав ¹)]		мг	4000	48 000
		Ампициллин + [сульбактам]		г	4,5 + 2,25	54 + 27
J01DB	ЦС I поколения		0,2			
		Цефазолин		мг	6000	60 000
J01FA	Макролиды		0,1			
		Кларитромицин		мг	1000	12 000

Скарлатина тяжелой степени тяжести

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления***	Единицы измерения	ССД****	СКД*****
J01CE	Пенициллины, чувствительные к β-лактамазам		0,3			
		Бензилпенициллин		млн ЕД	6	60

J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами β -лактамаз		0,2			
		Ампициллин + [сульбактам]		мг	2000	20 000
J01DD	ЦС III поколения		0,2			
		Цефтриаксон		мг	1000	10 000
		Цефотаксим		мг	3000	30 000

* Антибиотики применяются в комплексе с ЛС других терапевтических групп.

** Международное непатентованное или химическое наименование лекарственного препарата, а в случаях их отсутствия - торговое наименование лекарственного препарата.

*** Вероятность предоставления медицинских услуг или назначения лекарственных препаратов для медицинского применения (медицинских изделий), включенных в стандарт медицинской помощи, которая может принимать значения от 0 до 1, где 1 означает, что данное мероприятие проводится 100% пациентов, соответствующих данной модели, а цифры менее 1 - указанному в стандарте медицинской помощи проценту пациентов, имеющих соответствующие медицинские показания. **** Средняя суточная доза. ***** Средняя курсовая доза.

Прогноз

При своевременном лечении обычно благоприятный. Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за переболевшими проводят в течение месяца после выписки из стационара. Через 7-10 дней проводят клиническое обследование и контрольные анализы мочи и крови, по показаниям - ЭКГ. Если выявлена патология, необходимо повторное обследование через 3 нед, после чего пациента снимают с диспансерного учета. При обнаружении патологии переболевшего передают под наблюдение ревматолога или нефролога.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брико Н.И. Скарлатина // Медицинская сестра. - 2012. - № 7. - С. 3-8.
2. Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 544 с.
3. Покровский В.И., Брико Н.И., Малышев Н.А. и др. Распространенность и клинико-эпидемиологическая характеристика генерализованных форм стрептококковой (группы А) инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2006. - № 4. - С. 26-31.
4. Покровский В.И., Брико Н.И., Малышев Н.А. Клиническая характеристика скарлатины в настоящее время // Терапевтический архив. - 2004. - № 4. - С. 31-34.
5. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3149-13 «Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции» Утверждены Постановлением Врио Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18 декабря 2013 г. № 66.
6. Baxter F., McChesney J. Severe group A streptococcal infection and streptococcal toxic shock syndrome // Can. J. Anaesth. - 2000. - Vol. 47. - N. 11. - P. 1129-1140.
7. Jackson M.A., Colombo J., Boldrey A. Streptococcal fasciitis with toxic shock syndrome in the pediatric patient // Orthop. Nurs. - 2003. - Jan.-Feb. - P. 4-8.
8. Stevens D.L. Invasive group A streptococcus infection // Clin. Infect. Dis. - 1992. - Vol. 14. - N. 1. - P. 2-11.

20.13.2. Рожа

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Рожа (англ. *erysipelas*) - антропонозная инфекционная болезнь, вызываемая стрептококком группы А, характеризующаяся выраженным ЛИС, очаговым серозным или серозно-геморрагическим воспалением кожи и склонностью к рецидивирующему течению.

КОД ПО МКБ-10

A46 Рожа.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудителем рожи является СГА или *Streptococcus pyogenes*, который, помимо рожи, является возбудителем ряда других стрептококковых инфекций (см. «Стрептококковые инфекции»).

Особенности штаммов СГА, вызывающих рожу, в настоящее время изучены не полностью. Предположение о том, что они продуцируют токсины, идентичные скарлатинозному, не подтвердилось: вакцинация эритрогенным токсином не дает профилактического эффекта, а антитоксическая противоскарлатинозная сыворотка не влияет на развитие рожи.

При использовании бактериологического и молекулярно-биологического исследований СГА чаще выявляется в буллах (эритематозно-буллезная и буллезно-геморрагическая форма рожи), в пунктатах местного воспалительного очага, реже - при исследовании крови (2-5%) и поверхности воспалительного очага. В 20-50% случаев выявляются миксты СГА и *Staphylococcus aureus*. *S. aureus* является основным этиологическим фактором нагноительных процессов при роже.

СГА совместно с *Staphylococcus aureus* при буллезно-геморрагической форме рожи на раневой поверхности местного воспалительного очага могут формировать биопленку. Теория о полиэтиологичности рожи не достаточно обоснована и не имеет практического значения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рожа - широко распространенная спорадическая инфекционная болезнь с низкой контагиозностью. Низкая контагиозность рожи связана с улучшением санитарно-гигиенических условий и соблюдением правил антисептики в медицинских учреждениях. Несмотря на то что больных рожей нередко госпитализируют в отделения общего профиля (терапия, хирургия), среди контактных по палате больных, а также в семьях больных повторные случаи рожи регистрируют редко. Примерно в 10-15% случаев отмечена наследственная предрасположенность к заболеванию. Раневую рожу в настоящее время встречают крайне редко. Практически отсутствует рожа новорожденных, для которой ранее была характерна высокая летальность.

Источник возбудителя обнаруживают редко, так как рожа часто является эндогенной инфекцией. Источником возбудителя инфекции при экзогенном пути заражения могут быть больные любыми стрептококковыми инфекциями и здоровые бактерионосители стрептококка (до 20% населения).

Наряду с основным, контактным механизмом передачи инфекции возможен аэрозольный механизм передачи (воздушно-капельный путь) с первичным инфицированием носоглотки и последующим заносом возбудителя на кожу руками, а также лимфогенным и гематогенным путем.

При первичной роже СГА проникает в кожу или слизистые оболочки через трещины, опрелости, различные микротравмы (экзогенный путь). При роже лица - через трещины в ноздрях или повреждения наружного слухового прохода, при роже нижних конечностей - через трещины в межпальцевых промежутках, на пятках или повреждения в нижней трети голени. К повреждениям относят незначительные трещины, царапины, точечные уколы и микротравмы.

При первичной и повторной роже, где экзогенный путь заражения является ведущим, инкубационный период составляет чаще от 2 до 5-7 дней (возможно и несколько часов). При рецидивирующей роже СГА распространяется лимфо-генно или гематогенно из очагов стрептококковой инфекции в самом организме: фарингит, синусит, отит и др. (эндогенный путь). При частых рецидивах рожи в коже и регионарных ЛУ формируется очаг хронической инфекции (L-формы СГА). Под влиянием различных провоцирующих факторов - переохлаждения, перегревания, травм, эмоциональных стрессов - происходит реверсия L-форм в бактериальные формы СГА, которые вызывают рецидивы заболевания. При ранних и поздних рецидивах рожи возможна реинфекция и суперинфекция новыми штаммами (M-типы) СГА.

Предрасположенность к роже имеет, вероятно, врожденный характер и представляет собой один из вариантов генетически детерминированной реакции (гиперчувствительность IV типа) организма на СГА, чаще рожей болеют люди с III (B) группой крови. Очевидно, генетическая предрасположенность к роже в ряде случаев реализуется лишь в пожилом возрасте (чаще у женщин), на фоне повторной сенсибилизации к СГА и к его клеточным и внеклеточным продуктам (факторам вирулентности) при наличии определенных патологических состояний, в том числе связанных с инволюционным процессом.

В эпидемиологии рожи важное значение имеет наличие общей и местной предрасположенности организма к заболеванию, что клинически проявляется многократным рецидивированием болезни у отдельных лиц, причем местный воспалительный очаг при этом, обычно, имеет одну и ту же локализацию.

Основными предрасполагающими факторами при развитии рожи являются: фоновые (сопутствующие) заболевания: микозы стоп (при роже нижних конечностей до 100% случаев), сахарный диабет II типа (не менее 12-15% всех больных), ожирение (15-20% всех больных), хроническая венозная недостаточность (варикозная болезнь вен), хроническая (приобретенная или врожденная) недостаточность лимфатических сосудов (женщины после мастэктомии), экзема; наличие очагов хронической (стрептококковой) инфекции: тонзиллит, отит, синусит, кариес, пародонтоз (чаще при роже лица); остеомиелит, тромбофлебит, язвы (трофические) (чаще при роже нижних конечностей); профессиональные вредности, связанные с повышенной травматизацией, загрязнением кожных покровов, ношением резиновой обуви и другое; хронические соматические заболевания, приводящие к снижению состояния противомикробного иммунитета, что чаще реализуется в пожилом возрасте.

На одного больного рожей приходится не менее одного фонового заболевания (предрасполагающего фактора), и это без учета сердечно-сосудистой патологии, заболеваний внутренних органов, нервной системы, часто диагностируемых у пациентов старшего и пожилого возраста.

Заболеваемость рожей в европейской части России составляет от 5-6 до 20 случаев на 10 тыс. населения. Госпитализируется 20-30% больных в основном с

геморрагическими формами заболевания (буллезно-геморрагическая и эритематозно-геморрагическая). В последние годы отмечен подъем заболеваемости рожей в США и ряде стран Европы. В странах Азии, Африки, Южной Америки заболевание регистрируется редко.

В настоящее время у пациентов в возрасте до 18 лет регистрируют лишь единичные случаи рожи. С 20-летнего возраста заболеваемость возрастает, причем в возрастном интервале от 20 до 30 лет мужчины болеют чаще, чем женщины, что связано с преобладанием первичной рожи и профессиональным фактором. Основная масса больных - лица в возрасте 50 лет и старше (до 70% и более всех случаев). Среди работающих преобладают работники физического труда. Наибольшую заболеваемость отмечают среди слесарей, грузчиков, шоферов, каменщиков, плотников, уборщиц, кухонных рабочих и лиц других профессий, связанных с частой микротравматизацией и загрязнением кожи, а также резкими сменами температуры. Часто болеют рожей пенсионеры (60% и более всех случаев), у которых обычно наблюдают рецидивирующие формы заболевания.

Подъем заболеваемости отмечают в летне-осенний период.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфической профилактики рожи не разработано. Неспецифические меры связаны с соблюдением правил асептики и антисептики в лечебных учреждениях, личной гигиены, лечением и профилактикой микозов стоп, санацией очагов стрептококковой инфекции (хронический тонзиллит), профилактикой травматизации кожи (отказ от ношения шерстяных носков, пользование жесткой мочалкой, обработка кожи дезинфицирующими жидкостями после бритья).

Постинфекционный иммунитет после перенесенной рожи нестойкий. Более чем у трети больных, перенесших первичную (острую) форму рожи, возникает повторное заболевание или рецидивирующая (хроническая) форма болезни, обусловленные аутоинфекцией, реинфекцией или суперинфекцией штаммами СГА, которые содержат другие варианты М-протеина.

СГА высокочувствителен к большинству антибактериальных препаратов, особенно к β-лактамам, резистентен к тетрациклинам, в последние годы растет устойчивость СГА к макролидам ([эритромицин](#)).

ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

При микроскопии местного воспалительного очага у больных рожей отмечают серозное или серозно-геморрагическое воспаление (отек; мелкоклеточная инфильтрация дермы, более выраженная вокруг капилляров). Экссудат содержит большое количество лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов и эритроцитов (при геморрагических формах). Морфологическим изменениям свойственна картина микрокапиллярного артериита, флебита и лимфангита.

При эритематозно-буллезной и буллезно-геморрагической формах воспаления происходит отслойка эпидермиса с образованием пузырей. При геморрагических формах рожи в местном очаге отмечают тромбоз мелких кровеносных сосудов, диapedез эритроцитов в межклеточное пространство, обильное отложение фибрина. Воспалительный процесс при роже распространяется в глубокие слои дермы и, возможно, подкожной клетчатки за пределы визуально определяемого местного воспалительного очага.

В периоде реконвалесценции при неосложненном течении рожи отмечают крупноили мелкопластинчатое шелушение кожи в области очага местного воспаления. При рецидивирующем течении рожи в дерме постепенно происходит разрастание соединительной ткани - в результате нарушается лимфоотток и развивается стойкий лимфостаз.

Патогенез рожи можно представить в виде следующих стадий.

1. Внедрение СГА в кожу в результате ее повреждения (при первичной роже) или путем инфицирования из очага дремлющей инфекции (при часто рецидивирующей форме болезни). Эндогенное распространение инфекции может происходить и непосредственно из очага самостоятельного заболевания стрептококковой этиологии (фарингит, синусит, отит и др.). Размножение и накопление СГА в лимфатических капиллярах дермы, что соответствует инкубационному периоду заболевания.
2. Развитие бактериемии, токсинемии, что приводит к возникновению симптомов интоксикации (острое начало болезни с озноба, повышения температуры, слабости и др.).
3. Развитие местного очага инфекционно-аллергического воспаления кожи с участием иммунокомплексного процесса (формируются периваскулярно расположенные иммунные комплексы, содержащие С-3 фракцию комплемента).
4. Нарушение капиллярного лимфообращения в коже и микроциркуляции с формированием лимфостаза, возможным образованием геморрагий и пузырей с серозным и геморрагическим содержимым.
5. Формирование очагов хронической стрептококковой инфекции в коже и регионарных ЛУ с наличием бактериальных и L-форм СГА, что приводит у части больных к развитию рецидивов заболевания (хроническому течению рожи).
6. Элиминация бактериальных форм СГА с помощью фагоцитоза и образования иммунных комплексов, других иммунных механизмов и выздоровление пациента.

В последние годы установлено, что важными особенностями патогенеза часто-рецидивирующей рожи являются: формирование стойкого очага стрептококковой инфекции в организме больного (L-формы); снижение функционального состояния нейтрофилов; изменение функционального состояния клеточного и гуморального иммунитета; высокий уровень аллергизации (гиперчувствительность IV типа) к СГА и его клеточным и внеклеточным продуктам; снижение числа $CD4^{+}$ -клеток в крови, нестабильность числа $CD3^{+}/HLA-DR^{+}$ -лимфоцитов, рост числа $CD20^{+}$ -клеток при стабильном уровне IgG; выраженность аутоиммунных реакций к антигенам кожи и тимуса, дисбаланс гормональной регуляции (недостаток глюкокортикоидов и избыток минералокортикоидов), активация процессов перекисного окисления; формирование застойного типа нарушения микроциркуляции в местном воспалительном очаге, распространение нарушений микроциркуляции за пределы визуально определяемого очага.

Важное значение в патогенезе рецидивирующих форм заболевания имеет формирующаяся вторичная иммунологическая недостаточность (особенно в пожилом возрасте).

При инфицировании СГА болезнь развивается лишь у лиц, имеющих к ней врожденную или приобретенную предрасположенность. Инфекционно-аллергический и иммунокомплексный механизмы воспаления при роже обуславливают его серозный или серозно-геморрагический характер. Присоединение гнойного воспаления свидетельствует об осложненном течении болезни.

При роже (особенно при геморрагических формах) важное патогенетическое значение имеет активация различных звеньев гемостаза (сосудисто-тромбоцитарного, прокоагулянтного, системы фибринолиза, калликреин-кининовой системы), развивается внутрисосудистое микросвертывание крови, выраженность которого зависит от целого ряда факторов, что имеет важное протективное значение в локализации, отграничении фибриновым барьером очага воспаления, препятствующего дальнейшему распространению инфекции.

У больных рожей выявлена волнообразность изменений показателей миграционной активности лейкоцитов в ответ на стимуляцию специфическими антигенами β -СГА в динамике заболевания. Выявлены значительные различия миграционной активности лейкоцитов в зависимости от характера местного процесса.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при экзогенном заражении длится от нескольких часов до 3-5 дней. У подавляющего большинства больных отмечают острое начало заболевания.

Симптомы интоксикации в начальном периоде появляются раньше местных проявлений на несколько часов - 1-2 сут, что особенно характерно для рожи нижних конечностей. Возникает головная боль, общая слабость, озноб, миалгия, тошнота и рвота (25-30% больных). Уже в первые часы болезни пациенты отмечают повышение температуры до 38-40 °С. На участках кожи, где впоследствии возникнут локальные поражения, некоторые больные ощущают чувство распирания или жжения, болезненность, отмечают болезненность при пальпации увеличенных регионарных ЛУ (70%), лимфангит (10-15%).

Разгар заболевания наступает через несколько часов до 1-2 сут после появления первых признаков. При этом общетоксические проявления и лихорадка достигают своего максимума; появляются характерные местные проявления рожи. Чаще всего воспалительный процесс локализуется на нижних конечностях (70-80%), лице (15-20%) и верхних конечностях (4-7% больных), редко - лишь на туловище, в области молочной железы, промежности, наружных половых органов. При своевременно начатом лечении и неосложненном течении заболевания продолжительность лихорадки составляет не более 5 сут. У 10-15% больных ее длительность превышает 7 сут, что свидетельствует о генерализации процесса и неэффективности этиотропной терапии. Самый длительный лихорадочный период наблюдают при буллезно-геморрагической роже.

Период реконвалесценции. Температура нормализуется и интоксикация исчезает раньше, чем происходит регресс местных симптомов. Локальные признаки заболевания наблюдают до 5-8-го дня, при геморрагических формах - до 12-18-го дня и более.

К остаточным явлениям рожи, сохраняющимся на протяжении нескольких недель или месяцев, относят пастозность и пигментацию кожи, застойную гиперемию на месте угасшей эритемы, плотные сухие корки на месте булл, отечный синдром.

О неблагоприятном прогнозе и вероятности раннего рецидива свидетельствуют длительное увеличение и болезненность ЛУ; инфильтративные изменения кожи в области угасшего очага воспаления; продолжительный субфебрилитет; длительное сохранение лимфостаза, который следует рассматривать как раннюю стадию вторичной слоновости. Гиперпигментация кожи нижних конечностей у больных, перенесших буллезно-геморрагическую рожу, может сохраняться всю жизнь.

Клиническая классификация рожи (Черкасов В.Л., 1986).

- По характеру местных проявлений:

эритематозная; эритематозно-буллезная; эритематозно-геморрагическая; $\wedge$ буллезно-геморрагическая.

- По степени тяжести: $\wedge$ легкая (I);

$\wedge$ среднетяжелая (II); тяжелая (III).

- По кратности течения:

первичная;

повторная (при повторении заболевания через два года; иной локализации процесса);

рецидивирующая (при наличии не менее трех рецидивов рожи в год целесообразно определение «часто рецидивирующая рожа»).

- По распространенности местных проявлений:

- локализованная;

- распространенная (мигрирующая); - метастатическая с возникновением отдаленных друг от друга очагов воспаления.

- Осложнения рожи:

- местные (абсцесс, флегмона, некроз, флебит, периаденит и др.); - общие (сепсис, ИТШ, тромбоэмболия легочной артерии и др.).

- Последствия рожи:

- стойкий лимфостаз (лимфатический отек, лимфедема); - вторичная слоновость (фибредема).

Эритематозная рожа является как самостоятельной клинической формой рожи, так и начальной стадией развития других форм рожи. На коже появляется небольшое красное или розовое пятно, которое на протяжении нескольких часов превращается в характерную рожистую эритему. Эритема представляет собой четко отграниченный участок гиперемии кожи с неровными границами в виде зубцов, языков. Кожа в области эритемы инфильтрирована, напряжена, горяча на ощупь, умеренно болезненна при пальпации (больше по периферии эритемы). В ряде случаев можно обнаружить «периферический валик» в виде инфильтрированных и возвышающихся краев эритемы. Наряду с гиперемией и инфильтрацией кожи развивается ее отек, распространяющийся за пределы эритемы.

Эритематозно-буллезная рожа развивается в сроки от нескольких часов до 2-5 сут на фоне рожистой эритемы. Развитие пузырей связано с повышенной экссудацией в очаге воспаления и отслойкой эпидермиса от дермы, скопившейся жидкостью. При повреждении поверхностей пузырей или их самопроизвольном разрыве из них выделяется серозный экссудат, нередко в большом количестве, на месте пузырей образуются эрозии. При сохранении целостности пузырей они постепенно ссыхаются с образованием желтых или коричневых корок.

Эритематозно-геморрагическая рожа развивается на фоне эритематозной рожи в 1-3-и сутки от начала заболевания, иногда позднее. Появляются кровоизлияния различных размеров - от небольших петехий до обширных сливных геморрагий, иногда на протяжении всей эритемы.

Буллезно-геморрагическая рожа трансформируется из эритематозно-буллезной или эритематозно-геморрагической формы в результате глубокого повреждения капилляров и кровеносных сосудов сетчатого и сосочкового слоев дермы. Буллезные элементы заполняются геморрагическим и фибринозно-геморрагическим экссудатом, возникают обширные кровоизлияния в кожу в области эритемы. Образовавшиеся пузыри бывают разных размеров, имеют темную окраску с просвечивающимися желтыми включениями фибрина. Пузыри могут содержать и преимущественно фибринозный экссудат. Возможно появление обширных уплощенных пузырей, плотных при пальпации вследствие значительного отложения в них фибрина. У больных с активной репарацией в очаге поражения на месте пузырей быстро образуются бурые корки. В других случаях покрышки пузырей разрываются и отторгаются вместе со сгустками фибринозно-геморрагического содержимого, обнажая эрозированную поверхность. У большинства больных происходит ее постепенная эпителизация. При значительных кровоизлияниях в дно пузыря и толщу

кожи возможно развитие некроза, иногда с присоединением вторичной флоры, образованием язв.

Важной особенностью современной клиники рожи является увеличение в последние годы частоты геморрагических форм болезни.

Критериями тяжести рожи являются выраженность интоксикации и распространенность местного воспалительного процесса.

К легкой (I) форме рожи относятся случаи с незначительной интоксикацией, субфебрильной температурой, локализованным (чаще эритематозным) местным процессом.

Среднетяжелая (II) форма заболевания характеризуется выраженной интоксикацией. Отмечается общая слабость, головная боль, озноб, мышечные боли, иногда тошнота, рвота, повышение температуры до 38-40 °С, тахикардия, почти у половины больных - артериальная гипотензия. Местный процесс может иметь как локализованный, так и распространенный (захватывает две анатомические области) характер.

К тяжелой (III) форме рожи относят случаи болезни с резко выраженной интоксикацией: интенсивной головной болью, повторной рвотой, гипертермией (свыше 40 °С), иногда нарушением сознания, бредом, явлениями менингизма. Отмечается значительная тахикардия, часто гипотензия, у лиц пожилого и старческого возраста с поздно начатым лечением возможно развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности. К тяжелой форме относят распространенную буллезно-геморрагическую рожу с обширными пузырями и при отсутствии резко выраженного токсикоза и гипертермии.

В зависимости от локализации рожи клиническое течение болезни и ее прогноз имеют свои особенности.

Рожа нижних конечностей - самая распространенная локализация процесса. Характерны геморрагические формы с развитием обширных геморрагий, больших пузырей с последующим образованием эрозий, других дефектов кожи. Для этой локализации процесса наиболее типичны поражения лимфатической системы в виде лимфангитов, периаденитов, присуще хронически-рецидивирующее течение заболевания. Последнему во многом способствуют фоновые сопутствующие состояния - хроническая венозная недостаточность, первичные нарушения лимфообращения, микозы и др.

Рожа лица обычно наблюдается при первичной и повторной формах болезни. При ней относительно редко наблюдают часто рецидивирующее течение болезни. При своевременном начале лечения рожа лица протекает легче, чем при ее других локализациях. Нередко ей предшествуют ангины, ОРЗ, обострения хронических синуситов, отитов, кариес.

Рожа верхних конечностей (4-7%), как правило, возникает на фоне послеоперационного лимфостаза (слоновости) у женщин, оперированных по поводу опухоли молочной железы. Рожа этой локализации у женщин имеет склонность к рецидивирующему течению.

Одним из основных аспектов проблемы рожи как стрептококковой инфекции является тенденция болезни к хронически-рецидивирующему течению.

Различают рецидивы (после перенесенной первичной рожи наблюдаются примерно у 30% больных) поздние (возникающие спустя год и более после предыдущего заболевания рожей с той же локализацией), сезонные (возникают ежегодно на протяжении многих лет, чаще всего в летне-осенний период). Поздние и сезонные рецидивы (строго в определенное время года, чаще летом) болезни, являясь обычно результатом реинфекции, по клиническому течению не отличаются от типичной

первичной рожи, хотя и протекают обычно на фоне стойкого лимфостаза, других последствий предыдущих вспышек болезни.

Ранние и частые (3 и более рецидивов за год) рецидивы являются обострениями хронически протекающего заболевания. Более чем у 90% больных часто рецидивирующая рожа протекает на фоне разных сопутствующих состояний, сопровождающихся нарушениями трофики кожи, снижением ее барьерных функций, местным иммунодефицитом.

Осложнения рожи, преимущественно местного характера, наблюдаются у 5-10% больных. К местным осложнениям рожи относят абсцессы, флегмоны, некрозы кожи, пустулизацию булл, флебиты, тромбофлебиты, лимфангии-ты, периадениты. Наиболее часто осложнения возникают у больных буллезно-геморрагической рожей. При тромбофлебитах чаще поражаются подкожные и реже глубокие вены голени. Лечение данных осложнений необходимо проводить в гнойных хирургических отделениях.

К общим осложнениям, развивающимся у больных рожей достаточно редко (0,1-0,5%), относятся сепсис, ИТШ, острая сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоэмболия легочных артерий. Летальность при роже, леченной антибиотиками, не более 0,1-0,5%.

К последствиям рожи относятся стойкий лимфостаз (лимфедема) и собственно вторичная слоновость (фибредема), являющиеся двумя стадиями одного процесса. По современным представлениям, стойкий лимфостаз и слоновость в большинстве случаев развиваются у больных рожей на фоне уже имевшейся функциональной недостаточности лимфообращения (врожденной, посттравматической и другой). Возникающая на этом фоне рецидивирующая рожа существенно усиливает имевшиеся (иногда субклинические) нарушения лимфообращения, приводя к формированию последствий болезни.

Успешное противорецидивное лечение рожи (включая повторные курсы физиотерапии) может привести к существенному уменьшению лимфатического отека. При уже сформировавшейся вторичной слоновости эффективно лишь хирургическое лечение.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз рожи в большинстве случаев основан на наличии характерного клинического симптомокомплекса, включающего острое начало болезни с выраженными симптомами интоксикации, преимущественную локализацию местного воспалительного процесса на нижних конечностях и лице, развитие типичных местных проявлений с характерной эритемой, возможным местным геморрагическим синдромом, развитие регионарного лимфаденита, отсутствие выраженных болей в очаге воспаления в покое.

Изменения со стороны периферической крови у больных рожей характеризуются умеренно выраженным нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом влево, повышением СОЭ. У отдельных больных с тяжелым течением рожи могут наблюдаться гиперлейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов.

В остром периоде у ряда больных отмечается кратковременная протеинурия, тяжелые поражения почек (острый гломерулонефрит) для рожи нехарактерны. Лабораторные методы исследования (бактериологические, серологические, молекулярно-биологические играют второстепенное значение в диагностике рожи, их используют при проведении дифференциально-диагностического поиска, научных и эпидемиологических исследований.

Определенное диагностическое значение имеют повышенные титры антистрептолизина-О и других противострептококковых антител (полисахарида А, М-протеина и других), выявление бактериальных и L-форм СГА в крови, слюне, отделяемом из буллезных элементов у больных (латекс-агглютинация, коаггутинация, ИФА), что особенно важно для прогнозирования рецидивов у реконвалесцентов.

При формулировке диагноза «рожа» учитывают особенности клинического течения заболевания (форма и локализация местного очага, кратность, тяжесть) и приводят его обоснование.

При наличии осложнений и сопутствующих заболеваний запись делается отдельной строкой: осложнение:

сопутствующее заболевание:

При обосновании диагноза следует указать клинические данные, данные анамнеза, лабораторные данные, на основании которых подтвержден диагноз «рожа».

Использование разработанной в последние годы ПЦР для выявления ДНК стрептококка внедряется в практику.

Установлена высокая клиническая эффективность термографии в оценке распространенности местного воспалительного очага, выявляющая значительное усиление микроциркуляции за пределами визуально наблюдаемого местного очага, эффективности проводимой терапии, диагностике лимфангита, осложнений рожи (флебит, абсцесс и др.).

Дополнительные лабораторные и необходимые инструментальные исследования проводятся в зависимости от сопутствующих (фоновых) заболеваний и тяжести основного заболевания (биохимический анализ крови, коагулограмма, ЭКГ, глюкоза крови, рентгенографическое исследование, ультразвуковая доплерография сосудов и др.).

Консультации врачей-специалистов (терапевт, эндокринолог, отоларинголог, дерматолог, хирург, офтальмолог) проводятся по показаниям при наличии сопутствующих заболеваний и их обострений, а также при необходимости проведения дифференциальной диагностики.

Дифференциальная диагностика при роже проводится более чем с 50 заболеваниями, относящимися к клинике хирургических, кожных, инфекционных и внутренних болезней. В первую очередь необходимо исключить местный гнойно-воспалительный процесс (абсцесс, флегмону, нагноившуюся гематому, тромбофлебит, флебит, дерматит, экзему, опоясывающий герпес, эризипеллоид, сибирскую язву, узловатую эритему) (табл. 20.40).

Таблица 20.40. Дифференциальная диагностика рожи

Заболевание	Характеристика местного воспалительного очага	Характеристика интоксикационного синдрома
Рожа	Поражение собственно дермы и поверхностных отделов подкожно-жировой клетчатки. Локализация чаще в области нижних конечностей или лица; серозный или серозно-геморрагический характер воспаления кожи, четкие границы очага, отек	Начало заболевания острое. Интоксикационный синдром резко выражен, предшествует развитию местного воспалительного очага
Абсцесс	Отграниченный очаг гнойного воспаления в подкожно-жировой клетчатке. Характерен участок гиперемии кожи округлой формы, без четких границ, резкая болезненность при пальпации, боли в области очага. Позднее определяется флюктуация в центре очага. Регионарный лимфаденит	Начало заболевание чаще подострое или постепенное. Интоксикационный синдром слабо или умеренно выражен, развивается позже после появления местного очага, может отсутствовать
Флегмона	Распространенное гнойное воспаление подкожно-жировой клетчатки. Локализация различная, характерен выраженный отек, гиперемия, резкая болезненность в области очага. В месте локализации флегмоны определяется плотная инфильтрация тканей, позднее с участками флюктуации. Регионарный лимфаденит	Начало заболевания острое, часто с выраженными симптомами интоксикации, чаще одновременно с развитием местного очага

Тромбофлебит (флебит) подкожных вен	Характерно появление гиперемии кожи над пораженными венами в виде полос или пятен. Вены пальпируются в виде плотного болезненного жгута или узелков. Регионарный лимфаденит	Интоксикационный синдром развивается одновременно с местным процессом, иногда резко выражен, но чаще отсутствует
Эризипеллоид (свинная рожа)	Поражение дермы, клетчатки в области пальцев рук, реже кисти, возможно развитие артритов межфаланговых суставов. Эритема красного или багрово-красного цвета с более выраженной интенсивностью по периферии очага. Болезненность слабая	Интоксикационный синдром выражен слабо (чаще субфебрильная температура), развивается одновременно с местным воспалительным очагом

ЛЕЧЕНИЕ

Показаниями для госпитализации в инфекционные больницы (отделения) являются: тяжелое течение рожи с резко выраженной интоксикацией или распространенным поражением кожи (особенно при буллезно-геморрагической форме рожи), частые рецидивы рожи, независимо от степени интоксикации, характера местного процесса, наличие тяжелых общих сопутствующих заболеваний, старческий или детский возраст больных.

При развитии рожи у больных, находящихся на лечении в терапевтических и хирургических стационарах, необходим перевод их в специализированные (инфекционные) отделения. При невозможности перевода возможно лечение в боксах под контролем врача-инфекциониста с соблюдением противоэпидемического режима.

Лечение больных рожей должно проводиться в зависимости от клинической формы (эритематозная, геморрагическая), кратности заболевания (первичная, повторная, рецидивирующая, часто рецидивирующая рожа), выраженности интоксикации, характера местных поражений, наличия осложнений, последствий, предрасполагающих (фоновых) заболеваний.

В настоящее время большинство больных с легким течением рожи и многие со среднетяжелой формой заболевания лечатся в амбулаторных условиях.

Режим зависит от тяжести течения заболевания. Диета: общий стол, обильное питье. При наличии сопутствующей патологии (сахарный диабет, заболевание почек и др.) назначается соответствующая диета.

Антибактериальная терапия

Курс антибактериальной терапии при роже составляет, в зависимости от тяжести и формы заболевания, от 7 до 14 дней и обычно длится до 3-5 дней нормальной температуры.

При неосложненном течении рожи достоверных отличий в клинической эффективности терапии при парентеральном (внутривенном или внутримышечном) введении препаратов от перорального не установлено.

При лечении больных в амбулаторных условиях целесообразно назначение одного из антибиотиков перорально: спирамицин 3 млн МЕ х 2 р/сут (10 дней), азитромицин - в 1-й день 0,5 г, затем в течение 4 дней по 0,25 г 1 раз в день (или по 0,5 г - 5 дней), рокситромицин 0,15 2 раза в день - 7-10 дней, левофлоксацин - 0,5 (0,25) х 2 раза в день - 10 дней, моксифлоксацин 400 мг - 1 раз в день - 10 дней, цефаклор 0,5 х 3 раза в день - 7-10 дней.

При лечении в условиях стационара препаратом выбора (при переносимости) является бензилпенициллин в суточной дозе 6-12 млн ЕД или пенициллин G^s (1,2 млн ЕД) внутримышечно, курс 10 дней.

Препаратами резерва являются: цефазолин в суточной дозе 3,0-6,0 г внутримышечно, 10 дней), клиндамицин (в суточной дозе 1,2-2,4 г и более, внутримышечно), цефтриаксон (в суточной дозе 2,0 г внутривенно), ванкомицин (2 г в сутки) в комбинации с меропенемом (3-6 г в сутки) внутривенно или самостоятельно, кларитромицин (0,5 г внутривенно в сутки), даптомицин (4 мг/кг в

сутки), имипенем + [циластатин] (в суточной дозе 1-2 г, внутривенно), назначаются при тяжелом, осложненном течении рожи. При тяжелом течении заболевания, развитии осложнений (абсцесс, флегмона и др.) возможно сочетанное введение антибактериальных препаратов.

Назначение комбинированной антибактериальной терапии (без использования β -лактамов) целесообразно при буллезно-геморрагической роже с обильным выпотом фибрина. Установлено, что при массивных и глубоких воспалительных процессах в подкожной клетчатке происходит снижение биодоступности пенициллинсвязывающих рецепторов на поверхности СГА.

Патогенетическая терапия

При выраженной инфильтрации кожи в очаге воспаления показаны НПВС (курсом 10-15 дней). При тяжелом течении рожи проводится парентеральная дезинтоксикационная терапия [декстран [ср. мол. масса 35 000-45 000] (Реополиглюкин*), 5% раствор декстрозы (Глюкоза*), полиионные растворы] с добавлением 5-10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты, 60-90 мг преднизолона. Назначаются сердечно-сосудистые, мочегонные, жаропонижающие средства.

Патогенетическая терапия местного геморрагического синдрома эффективна при раннем начале (в первые 3-4 дня) лечения, когда она предупреждает развитие обширных геморрагий и булл. Выбор препарата проводится с учетом исходного состояния гемостаза и фибринолиза (по данным коагулограммы). При отчетливо выраженных явлениях гиперкоагуляции показано лечение гепарином натрия (Гепарин*) (подкожное введение или путем электрофореза - 5-7 процедур) и пентоксифиллином в дозе 0,2 г 3 р/сут - 2-3 нед. При отсутствии выраженной гиперкоагуляции рекомендуется также введение непосредственно в очаг воспаления методом электрофореза ингибиторов протеаз - апротинина (Контрикал*, Гордокс*), курс лечения 5-6 дней.

Лечение больных рецидивирующей рожей

Лечение этой формы заболевания должно проводиться в условиях стационара. Обязательно назначение резервных антибиотиков, не применявшихся при лечении предыдущих рецидивов. Назначается цефазолин внутримышечно по 0,5-1,0 г 3-4 р/сут или другой препарат из группы резерва. Курс антибактериальной терапии 10 дней. При часто рецидивирующей роже целесообразно двухкурсовое лечение. Последовательно назначают антибиотики, оптимально действующие на бактериальные и L-формы стрептококка, соответственно, первый курс антибиотикотерапии осуществляется ЦС или другими препаратами (10 дней), после 2-3-дневного перерыва проводится второй курс лечения линкомицином - 0,6-3 раза в день внутримышечно или по 0,5-3 раза в день перорально (7 дней).

Местная терапия

Лечение местных проявлений болезни проводится лишь при ее буллезных формах с локализацией процесса на конечностях. Эритематозная форма рожи не требует применения местных средств лечения, а многие из них вообще противопоказаны [ихтамол (Ихтиоловая мазь*), бальзам Вишневского, мази с антибиотиками]. В остром периоде рожи при наличии неповрежденных пузырей их осторожно надрезают у одного из краев и после выхода экссудата на очаг воспаления накладывают повязки с 0,1% раствором риванола*, или 0,02% раствора нитрофурала (Фурацилин*), или 5% раствора калия перманганата, меняя их несколько раз в течение дня. Тугое бинтование недопустимо. При наличии обширных мокнущих эрозий на месте вскрывшихся пузырей местное лечение начинается с марганцевых ванн для конечностей с последующим наложением перечисленных выше повязок.

Для очищения раневой поверхности от гнойных наложений применяют: 10% раствор хлористого натрия, гидроксиметилхиноксалиндиоксид (Диоксидин*). В периоде эпителизации: гидросорб-гель, диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол (Левомеколь*), поливинокс (Винилин*), диметилсульфоксид (Димексид*), трипсин, химотрипсин. Всем больным с замедленной репарацией целесообразно назначение Актовегина*, комплекса витаминов группы В.

Физиотерапия

В остром периоде рожи традиционно назначается ультрафиолетовое облучение на область очага воспаления и УВЧ на область регионарных ЛУ (5-10 процедур). При сохранении в периоде реконвалесценции инфильтрации кожи, отека, регионарного лимфаденита назначаются аппликации озокерита или повязки с подогретой нафталановой мазью (на нижние конечности), аппликации парафина (на лицо), электрофорез гиалуронидазы (Лидазы*) (особенно в начальных стадиях формирования слоновости), кальция хлорида, радоновые ванны, магнитотерапия.

В последние годы установлена высокая эффективность низкоинтенсивной лазеротерапии в лечении местного воспалительного синдрома при различных клинических формах рожи. Используется лазерное излучение как в красном, так и инфракрасном диапазоне. Отмечается нормализующее действие лазерного излучения на измененные показатели гемостаза у больных геморрагической розей. Обычно в одной процедуре используют сочетание высокой и низкой частоты лазерного излучения, что зависит от клинических проявлений местного воспалительного процесса. В острой стадии болезни (выражен воспалительный отек, геморрагии, буллезные элементы) применяется лазерное излучение с низкой частотой, в стадии реконвалесценции (для усиления репаративных процессов на поверхности кожных покровов) - лазерное излучение с высокой частотой.

Длительность воздействия на одно поле излучения обычно составляет 1-2 мин и до 10-12 мин на одну процедуру. При необходимости перед процедурой лазеротерапии в первые дни лечения проводят обработку местного очага воспаления раствором водорода пероксида (Перекись водорода*) для удаления некротизированных тканей с целью более эффективного воздействия лазерного излучения. Курс лазеротерапии 5-10 процедур. Начиная со второй процедуры, проводят лазерное воздействие (при использовании инфракрасной лазеротерапии) на проекцию крупных, регионарных очагов поражения, сосудов (сонной, бедренной и подколенной артерий), регионарные ЛУ. Наряду с эффективным воздействием на местный очаг воспаления выраженный терапевтический эффект низкоинтенсивной лазеротерапии показан при лечении таких сопутствующих заболеваний, как экзема, нейродермиты, псориаз, острые или хронические отиты, синуситы, варикозная болезнь вен, что немаловажно в профилактике, особенно рецидивирующих форм рожи.

С хорошим терапевтическим эффектом также можно использовать для лечения больных различными формами рожи озонотерапию (внутривенно или местно), препараты гуминовых (область воспалительного очага) кислот, проведение общей и местной магнитотерапии.

Бициллинопрофилактика рецидивов рожи

Бициллинопрофилактика является составной частью комплексного диспансерного лечения больных, страдающих рецидивирующей формой заболевания.

Профилактическое внутримышечное введение бициллина-5 (Benzathine benzylpenicillin + Benzylpenicillin procaine (производитель ОАО «Синтез» Россия) - 1,5 млн ЕД или Benzathine benzylpenicillin [бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1*) в России или препараты производства зарубежных фирм] - 2,4 млн ЕД предупреждает рецидивы болезни, связанные с reinфекцией стрептококком. При сохранении очагов эндогенной инфекции эти препараты предупреждают реверсию L-форм стрептококка

в исходные бактериальные формы, что способствует предупреждению рецидивов. Перед введением (за 1 ч) препарата рекомендуется назначение пациенту антигистаминных препаратов [хлоропирамин (Супрастин) или др.].

При частых рецидивах (не менее трех за последний год) рожи целесообразен метод непрерывной (круглогодичной) бициллинопрофилактики на протяжении 1 года и более, с интервалом введения препарата в 3 нед (в первые месяцы интервал может быть сокращен до 2 нед). При сезонных рецидивах препарат начинают вводить за месяц до начала сезона заболеваемости у данного больного с интервалом в 3 нед на протяжении 3-4 мес ежегодно. При наличии значительных остаточных явлений после перенесенной рожи препарат вводится с интервалом в 3 нед на протяжении 4-6 мес.

Прогноз при рациональной терапии обычно благоприятный. Летальные исходы, как правило, связаны с сопутствующей патологией. Необходимо предусмотреть комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на профилактику рецидивов заболевания.

Продолжительность стационарного и амбулаторного лечения зависит от тяжести, кратности течения основного заболевания, наличия фоновых заболеваний и составляет: от 10-12 дней при первичной, неосложненной роже до 16-20 дней - при тяжелой, рецидивирующей роже.

Диспансеризация больных рожей должна проводиться врачами КИЗ поликлиник с привлечением при необходимости врачей других специальностей (терапевт, хирург, оториноларинголог, эндокринолог, дерматолог и др.) и включает: выявление лиц, подлежащих диспансерному наблюдению и лечению; их первичное обследование и постановку на учет; активное диспансерное наблюдение, предусматривающее различные виды профилактического лечения; периодическое обследование больных и рекомендации по рациональному трудоустройству; оценку эффективности проводимых мероприятий.

Диспансеризации подлежат: лица, болеющие частыми, не менее трех за последний год, рецидивами рожи (1-я группа); лица, имеющие выраженный сезонный характер рецидивов (2-я группа); лица, имеющие прогностически неблагоприятные остаточные явления при выписке из отделения (3-я группа).

Для больных перечисленных выше диспансерных групп предусматриваются следующие комплексы профилактических мероприятий.

Для 1-й группы: 1) регулярный, не реже 1 раза в 3 мес, врачебный осмотр больных, что позволяет своевременно выявлять ухудшение в их состоянии, нарастание лимфостаза, обострение хронических сопутствующих заболеваний кожи и очагов хронической стрептококковой инфекции, способствующих развитию рецидивов рожи; 2) систематическое лабораторное обследование больных, включающее клинический анализ крови, определение С-реактивного белка, при возможности титров антистрептолизина-О, стрептококковых антигенов в крови; 3) профилактическое круглогодичное (непрерывное) введение бициллина-5 по приведенной выше схеме; 4) повторное физиотерапевтическое лечение при наличии стойкого лимфостаза; 5) общеукрепляющее лечение с назначением комплекса витаминов, неспецифической стимулирующей терапии, адаптогенных препаратов; 6) санация очагов хронической ЛОР-инфекции; 7) лечение кожи, микозов и других сопутствующих заболеваний кожи; 8) лечение в специализированных лечебных учреждениях сопутствующих хронических заболеваний; 9) трудоустройство больных при неблагоприятных условиях работы.

Диспансерное наблюдение больных этой группы целесообразно в течение 2-3 лет (при отсутствии рецидивов). В максимальных сроках наблюдения (три года) нуждаются больные с особо отягощенными сопутствующими заболеваниями

(трофические язвы, другие дефекты кожи, лимфорея, глубокие трещины кожи при гиперкератозе, папилломатозе, перенесшие операции по поводу слоновости).

Для 2-й группы: 1) регулярный врачебный осмотр не реже 1 раза в 6 мес; 2) ежегодное лабораторное обследование перед сезоном рецидива с использованием перечисленных выше показателей; 3) профилактическое сезонное введение бициллина-5 по схеме или курсовое профилактическое лечение антибиотиками и химиопрепаратами пролонгированного действия; 4) при наличии соответствующих показаний - санация очагов хронической ЛОР-инфекции, лечение сопутствующих хронических заболеваний кожи и др.

Диспансерное наблюдение больных этой группы целесообразно на протяжении двух сезонов (лет) при условии отсутствия рецидивов.

Для 3-й группы: 1) врачебный осмотр через 1-4 мес, при необходимости и через 6 мес после перенесенного заболевания; 2) лабораторное обследование в начале и в конце диспансерного наблюдения; 3) физиотерапевтическое лечение прогностически неблагоприятных остаточных явлений рожи; 4) курсовое профилактическое введение бициллина-5 на протяжении 4-6 мес.

Критериями эффективности диспансерного наблюдения и лечения лиц, перенесших рожу, является предупреждение рецидивов болезни или заметное уменьшение их количества, ликвидация или уменьшение отека синдрома, стойкого лимфостаза, других остаточных явлений и последствий болезни.

Для профилактики рецидивов болезни необходимы (амбулаторно или в специализированных отделениях): своевременная и полноценная этиотропная и патогенетическая терапия первичного заболевания и рецидивов; лечение выраженных остаточных явлений (эрозии, сохраняющейся отека в области местного очага), последствий рожи (стойкий лимфостаз, слоновость); лечение длительно и упорно протекающих хронических заболеваний кожи, приводящие к нарушению ее трофики и появлению входных ворот инфекции; лечение очагов хронической стрептококковой инфекции (хронические тонзиллиты, синуситы, отиты и др.); лечение нарушений лимфообращения и кровообращения в коже в результате первичных и вторичных лимфостазов и слоновости; хронических заболеваний периферических сосудов; лечение ожирения, сахарного диабета (частая декомпенсация которого наблюдается при роже).

Требования к результатам лечения

1. Купирование клинических проявлений болезни, восстановление трудоспособности.

2. По показаниям постановка на диспансерный учет (амбулаторно):

- болеющие частыми, не менее 3 за последний год, рецидивами рожи; - имеющие выраженный сезонный характер рецидивов; - имеющие прогностически неблагоприятные остаточные явления при выписке из отделения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Еровиченков А.А., Брико Н.И., Малышев и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика рожи в г. Москве в последние годы // Инфекционные болезни. - 2015. - Т. 13. № 1. - С. 46-52.

2. Еровиченков А.А., Домонова Э.А., Потекаева С.А., Свистунова Т.С., Матосова С.В., Шипулина О.Ю., Малолетнева Н.В., Шипулин Г.А., Пак С.Г. Современные молекулярно-био-логические методы в изучении этиологии буллезно-геморрагической формы рожи нижних конечностей // Инфекционные болезни. - 2016. - Т. 14. № 2. - С. 6-12.

3. Михайленко О.С., Еровиченков А.А., Потеева С.А., Куликов А.Г. Использование местной озонотерапии в лечении больных различными формами рожи // Инфекционные болезни. - 2015. - № 3. - С. 71-75.
4. Пшеничная Н.Ю., Московская Т.В., Добаева Н.М. Протеолитические ферменты при роже: концепция нарушений и оптимизация терапии // Практическая медицина. - 2014. - Т. 7. № 83. - С. 147-152.
5. Ратникова Л.И., Шип С.А. Современные клинико-лабораторные и гендерные особенности рожи // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2013. - № 3. - С. 19-21.
6. Черкасов В.Л. Рожа. Руководство по внутренним болезням / Под общ. ред. В.И. Покровского. - М., 1996. - С. 135-150.
7. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. - 2014. - Vol. 59. - P. 147.
8. Bryant A.E., Stevens D.L. Chapter 199. Streptococcus pyogenes / In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. - By Saunders, an imprint of Elsevier Inc. - 2015. - P. 2285-2299.

20.14. ПНЕВМОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Пневмококковые инфекции (ПИ) - группа инфекционных болезней человека с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующихся ЛИС, септициемией, преимущественным поражением органов дыхания, среднего уха, придаточных пазух носа, ЦНС и развитием в очагах поражения фибринозно-гнойного воспаления.

КОД ПО МКБ-10

A40.3 Септицемия, вызванная *Streptococcus pneumoniae*.

[Остальные формы ПИ кодируются не по этиологическому принципу, а по принципу органопатологии (пневмония, отит и т.д.).]

ЭТИОЛОГИЯ

Пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) относится к роду *Streptococcus* семейства *Streptococcaceae*. В культуре располагаются парами, несоприкасающиеся концы которых слегка заострены (ланцетовидный диплококк) или короткими цепочками. Каждая пара окружена толстой капсулой, состоящей из пептидогликана, тейхоевых кислот, холинсвязывающих белков и полисахаридов. Пневмококк имеет пили, грамположителен. В окружающей среде мало устойчив, при кипячении гибнет моментально, чувствителен к обычным дезинфектантам. В клеточной стенке содержатся видоспецифические антигены, состоящие из тейхоевой кислоты, С-полисахарида и холинсвязывающих белков (PspA, PspC, PsaA и др.). В зависимости от строения капсульного полисахарида пневмококки подразделяются на 91 серотип. На территории РФ наиболее распространены серотипы 1, 2, 3, 4, 6В, 9V, 19F и 23F. Основными факторами патогенности пневмококка являются: тейхоевая и липотейхоевая кислоты и связанные с ними белки (PspA и PspC), обеспечивающие адгезию пневмококка к клеточной стенке и колонизацию на поверхности слизистых оболочек; капсула, защищающая от фагоцитоза и облегчающая проникновение в кровь и легочную ткань; ферменты: мурамидаза и IgA-протеаза, являющиеся факторами колонизации; нейраминидаза - фактор колонизации и инвазии, гиалуронидаза - фактор инвазии, обеспечивающий проникновение пневмококка через ГЭБ; р-гемолизин (пневмоли-зин), повреждающий клеточные

мембраны, способствующий проникновению пневмококка через ГЭБ, подавляет движение ресничек (цилиостаз) эпителия дыхательных путей, подавляет фагоцитоз, нарушает хемотаксис лейкоцитов, активизирует комплемент по альтернативному типу и вызывает его быстрое потребление.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ПИ являются одной из основных причин смертности населения, особенно детей. По данным ВОЗ, от ПИ ежегодно умирают более 1,5 млн человек, т.е. больше, чем от других инфекций, однако эти данные являются ориентировочными, так как статистический учет заболеваемости различными формами ПИ, в том числе и пневмококкового менингита (ПМ), не ведется.

Источником возбудителя, как правило, является человек (здоровые носители, больные пневмококковым ринитом, пневмонией). Не исключена полностью роль животных (коров и коз, больных маститом). Основной путь передачи возбудителя - воздушно-капельный, не исключается и контактный. Восприимчивость к пневмококку высокая, однако в большинстве случаев развивается носительство. Клинические формы ПИ чаще наблюдаются среди групп риска: дети до 1-2 лет, лица старше 60 лет, больные с нарушениями в системе иммунитета (ВИЧ-инфицированные, страдающие алкоголизмом и наркоманией, спленэктомированные), страдающие хроническими заболеваниями легких.

Иммунитет типо- и видоспецифический (пневмония, менингит и др.), возможны повторные заболевания и хронизация патологического процесса (отиты, синуситы). Основная защитная роль принадлежит фагоцитозу, специфическим антителам-опсонинам и комплементу.

ПРОФИЛАКТИКА

Неспецифическая профилактика включает: закаливание, здоровый образ жизни, проветривание помещений и т.д. Специфическая вакцинация проводится вакциной для профилактики пневмококковых инфекций [Пневмо 23 (вакциной пневмококковой поливалентной полисахаридной)*] (Франция) и конъюгиро-ванной 7-валентной вакциной для профилактики пневмококковых инфекций «Превенар*» (фирма Wyeth). Доказана эпидемиологическая эффективность вакцинации.

ПАТОГЕНЕЗ

Благодаря наличию факторов адгезии и колонизации пневмококк колонизирует слизистую оболочку дыхательных путей. Дальнейшее его распространение происходит по контакту в легкие, придаточные пазухи носа, лимфогенно - в среднее ухо. Пневмококк часто, особенно у детей, проникает в кровь, вызывая бактериемию, сопровождающуюся ЛИС, которая может спонтанно завершиться выздоровлением или приводит к развитию септицемии, протекающей с поражением сосудов и появлением геморрагической сыпи (пневмококкемия, развитие первичного менингита, эндокардита), пневмонии (бактериемия выявляется у 20% больных пневмококковой пневмонией), артритов и других органных очагов. Примерно у половины больных развивается пневмококковый менингит. При этом возбудитель проникает в субарахноидальное пространство гематогенно при контакте (из среднего уха, ячеек основной и решетчатой кости) или лимфогенно. Непосредственно из окружающей среды в субарахноидальное пространство пневмококк проникает у лиц, страдающих назальной или отоликвореей, у которых в результате перелома костей основания черепа, пирамиды височной кости или операций на гипофизе, лобной пазухе образуется свищевой ход, соединяющий субарахноидальное пространство со сводом глотки или слуховым проходом. У детей с врожденным дефектом - *spina bifida* возможно образование свищевых ходов, открывающихся в прямую кишку или на кожу в области крестца и межъягодичного пространства.

Более тяжелое течение пневмококкового менингита по сравнению с бактериальными гнойными менингитами (БГМ) другой этиологии связано со следующими особенностями патогенеза ПМ: благодаря подавлению фагоцитоза пневмококк образует фиброзно-гнойный экссудат непосредственно на поверхности мозга, быстро по сосудам проникает в вещество мозга и формирует фиброзно-гнойные энцефалитические очаги. Ферменты возбудителя вызывают резкое повышение проницаемости ГЭБ и развитие ОНГМ, часто приводящее к его дислокации с нарушением дыхания и других витальных функций. Снижение мозгового кровотока приводит к уменьшению пассажа антибиотиков в вещество мозга. Кроме того, колонии возбудителя благодаря наличию биопленки и фибринозно-гнойного экссудата биологически мало доступны их действию. Эти факторы резко снижают эффективность антибактериальной терапии. Таким образом, высокая (20-30%) летальность при ПМ обусловлена низким пассажем антибиотиков и бионедоступностью возбудителя.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период не известен, так как ПИ чаще развивается в результате активации аутоштаммов возбудителя. Генерализованным инвазивным формам ПИ часто за 1-3 дня предшествует ринит. Выделяют следующие формы ПИ:

здоровое носительство;

локализованные формы:

- стрый ринит;
- острый синусит (пансинусит);
- острый средний отит. генерализованные (инвазивные) формы:
- пневмококкемия, септицемия;
- острая пневмония;
- эндокардит;
- менингит (первичный, вторичный);
- редкие формы (артрит, перитонит).

Различные клинические формы пневмококковой инфекции не имеют существенной этиологической специфики, хотя занимают ведущее место среди внебольничных пневмоний, отитов и синуситов.

Пневмококкемия обычно встречается у детей до 3-5 лет в качестве самостоятельного заболевания или предшествует пневмонии и менингиту. Проявляется высокой лихорадкой, интоксикацией, длящимися 3-5 дней и более. Сыпь мелкая, геморрагическая, локализуется чаще на боковых поверхностях грудной клетки. Диагностика возможна только при плановом бактериологическом исследовании крови лихорадящих детей. Более быстрый специфический результат дает ПЦР крови. Пневмококковая септицемия может протекать тяжело с гипертермией, обильной геморрагической сыпью и развитием инфекционно-токсического шока, от менингококкемии достоверно дифференцируется только бактериологическим исследованием и ПЦР крови.

Пневмококковый менингит (менингоэнцефалит) клинически трудно отличим от других БГМ, в то же время имеет ряд важных особенностей: раннее вовлечение в патологический процесс вещества мозга сопровождается тяжелой общемозговой симптоматикой; в то же время менингеальный синдром выражен менее резко, чем при менингококковом и других менингитах; нейтрофильный плеоцитоз ниже, чем при

менингококковом менингите (ММ); санация СМЖ происходит медленно, что связано с рядом факторов: подавлением фагоцитоза, слабой местной иммунной реакцией [иммунно-регуляторный индекс (ИРИ) 1,5-2,0, что значительно ниже, чем при других БГМ], слабой противовоспалительной реакцией с относительно низким уровнем провоспалительных цитокинов и белков ранней фазы воспаления; низкой биодоступностью возбудителя; медленной санацией СМЖ и энцефалитических очагов, что проявляется, в частности, длительным сохранением общемозгового и менингеального синдрома, лихорадки, высоким уровнем лактата и D-димера фибрина (D-ДФ) в СМЖ; высокой вследствие указанных причин летальностью.

ДИАГНОСТИКА

ПИ в большинстве случаев ограничивается установлением на основании клинических и инструментальных данных органопатологии: внебольничная пневмония, острый гнойный отит, острый синусит, хотя наиболее частым этиологическим фактором этих заболеваний является пневмококк. Между тем выделение культуры пневмококка с определением его чувствительности к антибактериальным препаратам существенно повысило бы эффективность этиотропной терапии. Бактериологическое исследование в настоящее время при широком применении антибиотиков снизило свою информативность и должно сочетаться с использованием ПЦР (табл. 20.41).

Таблица 20.41. Бактериологическая и ПЦР-диагностика пневмококковых инфекций

Нозоформа	Субстрат для исследования	Метод
Острый синусит, пансинусит	Отделяемое из носа, содержимое пазух при оперативном вмешательстве	Бактериологический
Острый средний отит	Отделяемое из уха, полученное при операции	Бактериологический
Острая пневмония	Мокрота, лаваж бронхов, плевральный выпот	Бактериологический
	Кровь	Бактериологический, ПЦР
Септицемия	Кровь	Бактериологический, ПЦР
	Органные очаги	Бактериологический
Внешняя неясная лихорадка у детей более 3 сут	Кровь	Бактериологический, ПЦР
Эндокардит	Кровь	Бактериологический, ПЦР
	Материал с пораженных клапанов при операции	Бактериологический, ПЦР
Гнойный менингит	Кровь, СМЖ	Бактериологический, ПЦР, РЛА, бактериология СМЖ

При гнойном менингите указанные методы (ПЦР, бактериологический, РЛА) имеют только диагностическое значение и не позволяют при отрицательных результатах оценить эффективность лечения и решить вопрос о тактике дальнейшей антибиотикотерапии. Они сочетаются с исследованием СМЖ (содержание белка, глюкозы, лактата, D-ДФ, цитоз, цитограмма).

Дифференциальная диагностика зависит от клинической формы ПИ. При ПМ важно выявить наличие первичных очагов (пневмония, отит, синусит, эндокардит), наличие ликвореи в анамнезе, тяжелых травм черепа, оперативных вмешательств на костях черепа (отит, синусит, опухоль гипофиза), у детей - наличие *spina bifida*. При отсутствии этиологического подтверждения дифференциальную диагностику проводят между БГМ, СВМ, невоспалительными заболеваниями ЦНС.

Показания и консультации других специалистов

При ПМ в плановом порядке показаны консультация оториноларинголога (исключение отита, синусита, показания к их оперативному лечению), окулиста (состояние глазного дна), при расстройствах сознания, нарушениях дыхания, гемодинамики, генерализованных судорог - реаниматолога.

Пример формулировки диагноза: пневмококковая инфекция, левосторонняя нижнедолевая пневмония, гнойный менингит, отек - набухание головного мозга.

Показания к госпитализации

Клинические, зависят от ПИ. При подозрении на менингит больные госпитализируются в специализированное отделение (отделение нейроинфекций) или ОРИТ инфекционного стационара. Больные вторичными оториногенными менингитами, нуждающиеся в экстренном хирургическом вмешательстве, госпитализируются в ЛОР-отделение.

ЛЕЧЕНИЕ

Режим определяется клинической формой и состоянием больного. Больные ПМ нуждаются в строгом постельном режиме, при наличии возбуждения - в фиксации. При расстройствах сознания, нарушении питания, ИВЛ больные нуждаются в сбалансированном парентеральном питании.

Медикаментозная терапия

Выбор антибиотика, схемы, пути введения определяются стандартами лечения соответствующей нозоформы (пневмония, отит, синусит) с учетом данных мониторинга чувствительности пневмококка в соответствующем регионе. Больные менингитом лечатся по схемам эмпирической теории БГМ, при установлении пневмококковой этиологии менингита по схеме этиотропной терапии пневмококкового менингита (табл. 20.42).

Таблица 20.42. Схемы этиотропной терапии пневмококкового менингита

Штамм пневмококка	Препарат	Суточная доза	Кратность введения	Путь введения
Пенициллинчув-ствительный	Бензилпенициллин	300-400 тыс. Ед/кг 400-500 тыс. Ед/кг	6 8	в/м в/в
	Цефтриаксон*	100 мг/кг (макс. доза 4 г)	1	в/в
	Цефотаксим	200 мг/кг	4	в/в
Устойчивый или с промежуточной чувствительностью к пенициллину	Цефтриаксон*	100 мг/кг (макс. доза 4,0 г)	1	в/в
	Цефотаксим	200 мг/кг	4	в/в
	Меропенем	3 г	3	в/в
		детям 40 мг/кг		
	Линезолид	1,2 г	2	в/в
	Ципрофлоксацин**	1,5 г	2 2	в/в в/в
		детям до 50 мг/кг		
	Ванкомицин***	3,0 г детям	3 3 1	в/в в/в
		20 мг/кг + 5-20 мг		эндолюмбально

* Цефтриаксон по витальным показаниям комиссионно до 130 мг/кг

** Ципрофлоксацин детям по витальным показаниям комиссионно.

*** При наличии ОНПМ с признаками дислокации мозга (кома, нарушение дыхания, судороги) эндолюмбальное введение противопоказано, так как при разобщении церебрального и спинального отделов субарахноидального пространства препарат задерживается в спинальном отделе, что снижает его эффективность и повышает частоту побочных эффектов.

Из-за особенностей патологического процесса длительность антибиотикотерапии при ПМ составляет в среднем 15 сут без снижения дозы. Препарат отменяется при неосложненном течении болезни: при полном регрессе менингеальных симптомов, ясном сознании, снижении плеоцитоза СМЖ ниже 100 кл./мкл, при содержании лимфоцитов более 70%, уровня глюкозы выше 2,0 ммоль/л, уровня лактата ниже 4,0 ммоль/л, D-ДФ ниже 5 мкг/л.

Сохранение высокого нейтрофильного плеоцитоза, повышенного содержания белка, уровня глюкозы менее 1,5 ммоль/л, лактата более 8 ммоль/л в течение 2-3 сут, D-ДФ выше 6,0 мг/л (более 2 нед) требуют замены антибиотика препаратом альтернативной группы.

Антибиотикотерапия сочетается с дегидратацией преимущественно петлевыми диуретиками с поддержанием нормоволемии и нормального электролитного состава плазмы, а также 20-25% раствором альбумина человека (Альбумин*),

дезинтоксикационной терапией, дексаметазоном (4,0 мг 3-4 р/сут в/в), средствами, улучшающими мозговой кровоток, антиоксидантами и антигипоксантами, противосудорожными средствами.

Прогноз. Летальность до 20-30%, при лечении в специализированных стационарах - 8-15%. Нередко сохраняются остаточные явления поражения ЦНС, тугоухость.

Сроки нетрудоспособности при ПИ зависят от клинической формы болезни, при ПМ - в среднем 3 мес.

Диспансеризация проводится неврологом не менее 1 года, при повторных заболеваниях ПМ больные нуждаются в обследовании в нейрохирургическом отделении, при выявлении ликвореи - в оперативном лечении.

После перенесенного ПМ противопоказаниями являются инсоляция, переохлаждение, употребление продуктов с повышенным содержанием соли, работа на производстве с повышенной вредностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вакцины и вакцинация: национальное руководство / Под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 880 с.
2. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В. Пневмококковый менингит. Проблема высокой летальности // Лечащий врач. - 2013. - № 5. - С. 14-16.
3. Инфекционные болезни у детей: Пер. с англ. / Под ред. Д.Л. Мари. - М.: Практика, 2006. - 928 с.
4. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Кн. II. / Под ред. А.С. Лабинской, Н.Н. Костюковой, С.М. Ивановой. - М.: БИНОМ, 2012. - 1132 с.
5. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамсиева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофи-лактика у детей. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 688 с.

20.15. СТАФИЛОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Стафилококковые инфекции - широко распространенные антропозоонозные бактериальные инфекционные болезни с многообразными механизмами передачи возбудителя. Характеризуются развитием гнойного воспаления в очагах поражения, интоксикацией и нередкой генерализацией патологического процесса с развитием сепсиса.

КОДЫ ПО МКБ-10

A05.0 Стафилококковое пищевое отравление.

A41.0 Септицемия, вызванная *Staphylococcus aureus*.

A41.1 Септицемия, вызванная другим уточненным стафилококком.

A41.2 Септицемия, вызванная неуточненным стафилококком.

A48.3 Синдром токсического шока.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - представители

рода *Staphylococcus* семейства *Staphylococcaceae*. Стафилококки - шаровидные неподвижные грамположительные микроорганизмы, диаметром 0,5-1,5 мкм. располагающиеся группами, которые напоминают гроздь винограда (греч. *staphyle* - гроздь, *soccus* - зерно). По наличию коагулазы стафилококки разделяют на

коагулазоположительные и коагулазоотрицательные. На коже человека обитают 14 из 27 известных видов стафилококка. Из них в патологии человека играют роль три вида: *S. aureus* (коагулазоположительный), *S. epidermidis* и *S. saprophyticus* (коагулазоотрицательные). Этиологическим фактором у человека чаще всего является *S. aureus*.

Из факторов патогенности наиболее значимы поверхностные белки - адгезины, которые обеспечивают прилипание (адгезию) стафилококка к клеточной мембране; *капсула*, защищающая стафилококк от комплементопосредованного фагоцитоза; компоненты микробной клетки, инициирующие воспалительную реакцию, в частности тейхоевые кислоты (активируют по альтернативному пути систему комплемента, систему гемостаза, калликреин-кининовую систему), белок А (активирует комплемент, естественные киллеры, обладает свойствами суперантигена); ферменты: каталаза, β -лактамазы, липазы, коагулаза; *токсины* (стафилолизины, гемолизины, эксфолианты, токсин СТШ (*toxic shock syndrome toxin*, TSST), лейкоцидин, энтеротоксины А, В, С, D, Е, G, H). Факторами инвазивности являются ферменты: гиалуронидаза, каталаза, липаза, коагулаза, лецитиназа.

Стафилококки устойчивы в окружающей среде, хорошо переносят высушивание, однако чувствительны к средствам дезинфекции, растут на простых питательных средах. Быстро вырабатывают устойчивость к антимикробным средствам, чувствительны к бактериофагам. По этому признаку подразделяются на группы. При температуре 70-80 °С погибают в течение 30 мин, при кипячении - в течение 5 мин.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя - здоровые носители и больные любой формой стафилококковой инфекции. Особую опасность представляют медицинские работники - носители госпитальных штаммов, обладающих повышенной вирулентностью и полирезистентностью к антимикробным средствам. В медицинских учреждениях, где сосредоточены больные с повышенной восприимчивостью к стафилококку, возможны вспышки внутрибольничных стафилококковых инфекций (родильные дома, отделения неонатологии, онкогематологии и др.). Золотистые стафилококки являются также облигатными паразитами крупного рогатого скота, лошадей, свиней, собак, обезьян, изредка птиц. Известны случаи инфицирования молока при стафилококковом мастите у коров с последующей вспышкой пищевого отравления у людей.

Пути передачи возбудителя - воздушно-капельный, контактный и пищевой. Воздушно-капельный путь возможен, если источник возбудителя - больной ангиной, ринитом; контактный и пищевой - если источником возбудителя инфекции становятся больные гнойничковыми заболеваниями кожи, в том числе медицинский персонал. Эта же группа служит источником при пищевом пути заражения, где факторами передачи могут быть молоко и молочные продукты, кондитерские изделия.

Стафилококковые инфекции распространены повсеместно. Заболевания возникают в течение всего года. Регистрируют как спорадические случаи, так и эпидемические вспышки.

Восприимчивость к стафилококковым инфекциям низкая, однако постоянно действующий риск заражения способствует тому, что у большинства взрослых (до 40%) вырабатываются антитела против стафилококка и его токсинов. Группы риска инфицирования - новорожденные и дети до года, больные с иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфицированные, внутривенные наркоманы, больные сахарным диабетом и др.).

ПРОФИЛАКТИКА

Цель профилактических мероприятий - предупредить возникновение стафилококковой инфекции в быту, на производстве; стафилококковые пищевые отравления, внутрибольничную стафилококковую инфекцию. Для санации носителей и повышения невосприимчивости к стафилококковой инфекции иммунизируют очищенным адсорбированным стафилококковым α -анатоксином беременных и больных, а также подлежащих плановому хирургическому вмешательству.

ПАТОГЕНЕЗ

Стафилококковая инфекция развивается в результате экзогенного инфицирования или аутоинфекции, когда возбудитель с участков колонизации переносится на травмированную поверхность или проникает во внутреннюю среду организма в результате инвазивных процедур (катетеризация, эндоскопия и др.). Несмотря на обилие факторов патогенности, стафилококк относят к условно-патогенным микроорганизмам, поскольку он входит в состав нормальной микрофлоры наружных покровов человека. Патогенные свойства он проявляет при наличии дополнительных факторов: повреждении наружных покровов с формированием местного гнойно-воспалительного процесса, снижении местной резистентности органов и тканей и общей резистентности с развитием генерализованной инфекции, причем в нормальных условиях проникновение стафилококка в кровь не приводит к развитию сепсиса. Стафилококковая бактериемия наблюдается при многих тяжелых инфекционных болезнях. Токсическое действие стафилококка проявляется при накоплении большой микробной массы и токсина в пищевых продуктах (пищевое отравление), вагинальных тампонах (СТШ). Воспалительная местная реакция при стафилококковых инфекциях всегда протекает при участии полиморфноядерных лейкоцитов и носит гнойный характер. Основные причины смерти при стафилококковой инфекции - поражение жизненно важных органов: сердца (эндокардит), легких (деструктивная пневмония), головного мозга (менингит, абсцесс), септический шок, тромбгеморрагический синдром, в частности тромбозмболия магистральных сосудов.

Важную роль в патогенезе играет способность стафилококка образовывать биопленку, которая защищает возбудителя от действия факторов защиты организма и антибиотика.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится обычно от 4 до 16 дней, при пищевом отравлении стафилококковой этиологии - 2-4 ч, иногда сокращается до 30 мин и редко увеличивается до 6 ч, при СТШ - от 12 до 48 ч, при других формах, включая раневую, инфекции глаз и ЦНС - от 48 до 72 ч, у новорожденных - до 4-5 дней, у недоношенных - до 3 нед. Общепринятой классификации нет. Целесообразно дифференцировать местную стафилококковую инфекцию (с указанием локализации), генерализованную стафилококковую инфекцию и стафилококковые интоксикации.

• Локализованная (местная) стафилококковая инфекция:

- кожи и мягких тканей (фурункул, пиодермия, абсцесс, флегмона, гидраденит, панариций, паронихий, раневая инфекция);
- ЛОР-органов (тонзиллит, отит, синусит);
- органа зрения (ячмень, мейбомит, дакриоцистит);
- мочеполовых органов (пиелонефрит, цистит);
- артрит, остеомиелит;
- колит, энтероколит.

- Генерализованная стафилококковая инфекция:

- сепсис;

- пневмония, плеврит; - эндокардит; - менингит, абсцесс мозга.

- Стафилококковые интоксикации:

- стафилококковое пищевое отравление;

- стафилококковый ожогоподобный синдром, включая болезнь Риттера; - СТШ.

Основные клинические формы стафилококковой инфекции описаны в руководствах по соответствующим клиническим дисциплинам («Дерматология», «Пульмонология», «Офтальмология», «Оториноларингология», «Кардиология», «Хирургия», «Педиатрия»); стафилококковое пищевое отравление - в главе «Пищевые токсикоинфекции».

СТШ описан в 1978 г. у женщин, использующих вагинальные тампоны из синтетической ваты, которая является благоприятной средой для размножения стафилококка, продуцирующего особый токсин - TSST. Развитие СТШ возможно при тампонировании ран, носовых ходов, при локализованных патологических процессах, которые вызваны штаммами золотистого стафилококка, продуцирующего TSST. СТШ характеризуется внезапным началом, выраженным ознобом, гипертермией, головной болью, миалгией, тошнотой и рвотой, диареей, болью в горле. Характерны диффузная гиперемия кожи, обильная пятнистая, пятнисто-папулезная, петехиальная сыпь с последующим шелушением кожи. Отмечают диффузную гиперемию слизистой оболочки ротоглотки, языка, инъекцию конъюнктив. Тяжесть состояния обусловлена выраженным падением АД, развитием РДС взрослых, ОПН, поражением печени. В крови отмечают нейтрофильный гиперлейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика стафилококковой инфекции основана на результатах микробиологического исследования, так как клинические проявления неспецифичны и не позволяют в большинстве случаев провести дифференциальную диагностику с аналогичными клиническими формами, вызванными другой условно-патогенной флорой.

Для исследования используют соответствующие биосубстраты (гной, мокроту, плевральный экссудат, кровь, СМЖ, мочу и др.). Выделенную культуру исследуют на наличие коагулазы (коагулазный тест), на способность к ферментативному расщеплению маннита, на способность синтезировать термостабильную ДНКазу, агглютинировать сенсibilизированные эритроциты барана; проводят фаготипирование выделенного штамма. Для экспресс-диагностики применяют РЛА. Обязательно определяют чувствительность выделенного штамма к антибактериальным препаратам (методом дисков или серийных разведений). При генерализованных формах стафилококковых инфекций важное диагностическое значение имеет ПЦР, прежде всего крови, которая позволяет не только установить диагноз, но и дифференцировать метициллинчувствительные и резистентные штаммы, определить интенсивность бактериемии (микробную нагрузку).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят на основании результатов микробиологического исследования. СТШ дифференцируют от септического и стрептококкового токсического шока, скарлатины, менингококкемии, риккетсиозной пятнистой лихорадки, лептоспироза, кори, медикаментозной токсикодермии.

Пример формулировки диагноза

А48.3 Синдром токсического шока, респираторный дистресс-синдром взрослых, тяжелое течение (культура *S. aureus*, продуцирующая TSST-1 из вагинального тампона, чувствительная к метициллину).

Показания к госпитализации

Госпитализация обязательна в отношении больных с тяжелой и среднетяжелой формой заболевания, в том числе больных, которым невозможно обеспечить изоляцию и правильный уход в домашних условиях. Режим зависит от клинической формы болезни. Диета не требуется.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Лечение стафилококковой инфекции проводят в четырех направлениях: этиотропная терапия; санация очагов инфекции; иммунотерапия; патогенетическая терапия. Этиотропную терапию проводят, ориентируясь на результаты тестирования чувствительности к антимикробным средствам.

При выделении штаммов, чувствительных к метициллину, применяют оксациллин, ЦС I поколения; при выделении устойчивых штаммов - ванкомицин, препараты пенициллинов, защищенные ингибиторами β -лактамаз (сальбутамол, тазобактам, амоксациллин + клавулановая кислота). Применяют также рифампицин, линезолид, фузидовую кислоту, клиндамицин, фторхинолоны (левофлоксацин, пefлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин), стафилококковый бактериофаг (местно, перорально).

Обязательное условие эффективной терапии - хирургическая санация гнойных очагов (вскрытие, эвакуация гноя, иссечение нежизнеспособных тканей, дренирование).

Специфическую иммунотерапию проводят иммуноглобулином человека антистафилококковым. Вводят внутримышечно в дозе 5 МЕ на 1 кг массы тела антиальфа-стафилолизин, 3-5 инъекций ежедневно или через день. В ряде случаев вводят подкожно в нарастающих дозах: 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 0,9, 1,2, 1,5 мл через день анатоксин стафилококковый очищенный жидкий. В ряде случаев применяют анатоксин стафилококковый (Анатоксин стафилококковый очищенный*), стимулирующий выработку специфического иммунитета. Применяют также препараты нормального человеческого иммуноглобулина, например иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения (Пентаглобин*; Интраглобин*; Октагам*; эндоблин С/Д^р). Для иммуностимуляции используют левамизол, аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан*), азоксимер.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Диспансерное наблюдение за переболевшими не требуется.

20.16. МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Менингококковая инфекция - острая антропонозная инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, которая характеризуется лихорадкой, интоксикацией, геморрагической сыпью и гнойным воспалением оболочек мозга.

КОДЫ ПО МКБ-10

А39 Менингококковая инфекция. А39.1 Синдром Уотерхауса-Фридериксена, менингококковый аденоалит, менингококковый аденоаловый синдром. А39.2 Острая менингококкемия. А39.3 Хроническая менингококкемия. А39.4 Менингококкемия неуточненная. А39.5 Менингококковая болезнь сердца. Менингококковый: - кардит БДУ; - эндокардит;

- миокардит; - перикардит. А39.8 Другие менингококковые инфекции.

Менингококковый: - артрит; - конъюнктивит; - энцефалит;

- неврит ретробульбарный. Постменингококковый артрит. А39.9 Менингококковая инфекция неуточненная. Менингококковая болезнь БДУ.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - менингококк *Neisseria*

meningitidis рода *Neisseria* семейства *Neisseriaceae*. Это бобовидный кокк, располагающийся попарно (диплококк).

В мазках СМЖ у больных менингококковым менингитом он локализуется преимущественно внутриклеточно в цитоплазме полиморфноядерных нейтрофилов. Аналогично он расположен и в мазках крови, но при фульминантных формах менингококкемии - преимущественно внеклеточно. Менингококк грамотрица-телен, имеет полисахаридную капсулу и выросты - пили. Для культивирования используют специальные среды, содержащие белок или набор аминокислот (среда Мюллера-Хинтона и др.).

Менингококки неоднородны по антигенной структуре: различаются полисахаридными антигенами капсулы и белковыми антигенами. В соответствии с антигенной структурой полисахаридов капсулы менингококки подразделяют на серогруппы А, В, С, Н, I, K, L, X, Y, Z, 29E, W-135.

Менингококк малоустойчив в окружающей среде. При 55 °С погибает через 5 мин, при 100 °С - через 30 с. Плохо переносит низкие температуры, до 5 сут сохраняет жизнеспособность при температуре 5-6 °С. При температуре 18-20 °С менингококк сохраняется в распыленном состоянии не более 10 мин, однако при влажности 70-80% отмечали 5-дневную выживаемость.

Под действием дезинфектантов (0,01% раствор хлорамина, 1% фенола, 0,1% раствор водорода пероксида) менингококк погибает через 2-3 мин.

В патологии человека наибольшую роль играют менингококки серогрупп А, В и С. В последние годы широкое распространение получил менингококк W-135, включая территорию РФ. К факторам патогенности относят капсулу, пили, ЛОС (липополисахариды), IgA-протеазы, нейраминидазу и гиалуронидазу. ЛОС (эндотоксин) менингококка по своим токсическим свойствам превосходит ЛПС энтеробактерий, так как отличается высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, инициирующих в организме человека каскад биохимических процессов. Менингококки одной серогруппы различаются генетически, в частности, по гену, кодирующему активность IgA-протеазы; эпидемические штаммы имеют высокую протеазную активность.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар и источник возбудителя - больной человек или бактерионоситель.

Существуют три группы источников инфекции, различных по своей значимости: носители менингококка, больные менингококковым назофарингитом и больные генерализованными формами менингококковой инфекции.

Носительство менингококка широко распространено, чаще бывает острым и длится не более месяца. Носители ведут активный образ жизни, однако в связи с отсутствием катаральных явлений их значимость в качестве источника инфекции невелика.

Больные менингококковым назофарингитом - наиболее важный источник возбудителя менингококковой инфекции и двигатель эпидемического процесса, поскольку легкое

течение болезни и активный образ жизни позволяют им иметь множество контактов. Наличие катаральных симптомов активизирует механизм передачи возбудителя. Больные генерализованной формой менингококковой инфекции - наиболее интенсивный источник высоковирулентных штаммов менингококка, однако они обездвижены, мало контактируют и число их по сравнению с больными назофарингитом в сотни раз меньше.

Механизм передачи возбудителя - аэрозольный, путь передачи - воздушно-капельный. Однако по сравнению с другими воздушно-капельными инфекциями этот механизм «вялый», так как менингококк локализуется преимущественно на слизистой оболочке носоглотки, т.е. на пути вдыхаемого воздуха. Именно поэтому важное значение для передачи возбудителя имеют длительность, близость (70% заражений происходит при контакте на расстоянии менее 0,5 м), а также условия контакта. Особенно опасны длительные тесные контакты в замкнутом теплом помещении при высокой влажности воздуха. Интенсивные вспышки менингококковой инфекции, встречавшиеся среди экипажей подводных лодок, приводили даже к полной утрате боеспособности.

Восприимчивость к менингококку всеобщая. Полагают, что во время вспышек в коллективах инфицируются все его члены, однако в подавляющем большинстве случаев инфекционный процесс протекает в форме носительства или назофарингита. Вновь пришедшие в коллектив, как правило, инфицируются и нередко заболевают генерализованными формами. Это хорошо прослеживается в воинских частях: пополнение во время призывов, особенно осеннего, часто сопровождается случаями генерализованной формы менингококковой инфекции среди новобранцев.

Восприимчивость индивидуума зависит от наличия предшествующего специфического иммунитета, который приобретается путем «проэпидемичивания», т.е. повторных контактов с носителями менингококка или больными назофарингитом. Возрастная структура заболеваемости зависит от демографических факторов, социально-бытовых условий. В развитых странах с низким уровнем рождаемости и заболеваемости до 40% заболевших - взрослые. Напротив, в странах с высокой рождаемостью, скученностью населения взрослые составляют не более 10% больных.

Распространение инфекции носит убикивитарный характер. Регистрируют sporadicкую, групповую и эпидемическую заболеваемость, в основном обусловленную менингококками серогрупп А, В и С.

Уровень заболеваемости в отдельных регионах мира варьирует. В большинстве европейских стран, расположенных в умеренных широтах, показатели заболеваемости колеблются от 0,01-0,02 до 3-5 на 100 тыс. населения, причем этот уровень считают высоким. В то же время в странах Африки (Бенин, Буркина-Фасо, Северный Камерун, Чад, Эфиопия, Гамбия, Гана, Мали, Нигер, Северная Нигерия, Сенегал и Судан), входящих, по определению Л. Лапейсонни, в зону «менингитного пояса», которая тянется на 4200 км к югу от Сахары и к северу от экватора (имеет ширину 600 км), эндемический уровень заболеваемости колеблется в пределах 20-25 случаев на 100 тыс. населения, а в периоды эпидемических подъемов может достигать 200-800 случаев на 100 тыс. населения. Большинство случаев вызывается менингококком А, однако с 2000 г. резко возрастает роль менингококка W-135 в странах «менингококкового пояса». С 2012 г. менингококк W-135 вызывает до 20% случаев генерализованной формы менингококковой инфекции (ГФМИ) в РФ.

Анализ периодических подъемов заболеваемости менингококковой инфекцией в различных странах мира позволил выделить три основных типа:

частые и нерегулярные подъемы заболеваемости, характерные для африканских стран;

подъемы с небольшой амплитудой, но с явной тенденцией к росту заболеваемости;

^ периодические подъемы (через 8-30 лет) - в развитых странах.

При этом 30-летнюю периодичность с выраженным пиком заболеваемости связывают с распространением менингококка серогруппы А, а подъемы заболеваемости с периодичностью около 8 лет - с менингококками серогрупп В и С.

В странах с умеренным климатом рост заболеваемости начинается осенью и достигает пика в феврале-марте, а во время эпидемий - в апреле-мае, т.е. позже, чем при других воздушно-капельных инфекциях. В мегаполисах отмечают осенний подъем, связанный с усилением контактов между детьми в дошкольных учреждениях, школах, интернатах и др. В воинских частях возможны вспышки, связанные с поступлением призывников.

ПРОФИЛАКТИКА

Больных генерализованной формой менингококковой инфекции госпитализируют. Выявленных в окружении больного носителей изолируют и saniруют. По эпидемиологическим показаниям вводят вакцины для профилактики менингококковых инфекций:

- вакцину для профилактики менингококковых инфекций (Вакцину менингококковую группы А полисахаридную сухую*) в дозе 0,25 мл - детям от 1 до 8 лет и 0,5 мл - детям 9 лет, подросткам и взрослым (подкожно однократно);

- вакцину для профилактики менингококковых инфекций (Полисахаридную менингококковую вакцину А+С*) в дозе 0,5 мл - детям от 18 мес (по показаниям - от 3 мес) и взрослым подкожно (или внутримышечно) однократно; - вакцину для профилактики менингококковых инфекций (Менцевакс ACWY*) в дозе 0,5 мл - детям от 2 лет и взрослым подкожно однократно. Роль этой вакцины возрастает в связи с ростом заболеваемости, вызванной менингококком W-135.

ПАТОГЕНЕЗ

Обусловлен особенностями возбудителя, условиями заражения, иммуногенетическими факторами.

Менингококк имеет двойственную природу: с одной стороны, это гноеродный кокк, вызывающий гнойный менингит, артрит; с другой - он содержит (как и другие грамотрицательные микроорганизмы) эндотоксин (ЛОС), вызывающий развитие интоксикационного синдрома, активацию провоспалительных цитокинов, системы комплемента.

Защитные механизмы при менингококковой инфекции связаны с барьерными функциями эпителия носоглотки, действием секреторных IgA, системой комплемента, фагоцитарной активностью полиморфноядерных нейтрофилов, специфическими бактерицидными антителами.

При бактерионосительстве паразитирование менингококка на слизистой оболочке носоглотки не сопровождается субъективными нарушениями здоровья, но при осмотре в большинстве случаев обнаруживают картину *острого фолликулярного фарингита* (местная воспалительная реакция).

При назофарингите аналогичные местные изменения сопровождаются катаральными явлениями, в части случаев - лихорадочной реакцией, обусловленной токсинемией. Механизм генерализации инфекции изучен не до конца, однако ряд факторов, способствующих генерализации, известен: высокая IgA-протеазная активность эпидемического штамма, высокая инфицирующая доза при тесном контакте. Важное значение имеет состояние слизистой оболочки носоглотки. Предшествующая респираторная инфекция, особенно грипп, способствует генерализации

менингококковой инфекции. Существенное значение имеет возрастная реактивность организма. При врожденном дефиците терминальных компонентов системы комплемента (C7-C9) частота встречаемости генерализованных форм болезни возрастает в 100 раз.

Важнейшее звено патогенеза генерализованной формы менингококковой инфекции - бактериемия. При этом течение инфекционного процесса зависит от соотношения патогенных свойств возбудителя и защитных механизмов. В оптимальных случаях (легкие формы менингококкемии) гибель менингококка сопровождается высвобождением небольших количеств ЛОС, обладающего мощным

активизирующим действием на все защитные системы организма, благодаря чему организм быстро освобождается от возбудителя. Однако чаще, в связи с интенсивной бактериемией, нейтрофилы вырабатывают свой ресурс миелопероксидазы, и фагоцитоз становится незавершенным. Нейтрофилы, содержащие жизнеспособные менингококки, преодолевают гистогематические барьеры и заносят возбудитель в субарахноидальное пространство и полость суставов, где развивается гнойное воспаление.

При более высоких уровнях бактериемии и токсинемии усиливается потребление комплемента, подавляется фагоцитоз, снижается бактерицидная активность крови, происходит размножение возбудителя и накопление высоких доз ЛОС, которые подавляют фагоцитоз и функциональную активность тромбоцитов. Нарушаются окислительно-восстановительные процессы в клеточных мембранах.

Нерегулируемый выброс биологически активных веществ (кинины, катехоламины, ИЛ, белки ранней фазы), инициирующих генерализованную воспалительную реакцию, что клинически выражается в картине ИТШ. ИТШ развивается при микробной нагрузке свыше 1×10^6 /мл. Из патогенетических механизмов развития ИТШ, связанных с действием ЛОС, наиболее значимы:

нарушение энергетических процессов в клеточных мембранах, прежде всего

в форменных элементах крови и эндотелии сосудов;

расстройства микроциркуляции, внутрисосудистое свертывание крови, которые уже на ранних этапах развития ИТШ приводят к развитию полиорганных нарушений.

Центральное кровообращение нарушается позже. Все это объясняет высокую летальность при fulminantной менингококкемии.

Проникновение возбудителя в субарахноидальное пространство приводит к развитию гнойного менингита. Первыми признаками инфицирования субарахноидального пространства является лактат-ацидоз СМЖ, вызванный биологической активностью возбудителя. Затем всего выявляют признаки повышенной проницаемости ГЛБ и продукции СМЖ, что сопровождается повышением ЛД и увеличением содержания глюкозы в СМЖ до 3-4 ммоль/л и более. Затем очень быстро (в течение нескольких часов) развивается картина разлитого гнойного менингита. Тяжесть течения и исход менингита в ранние сроки определяются степенью выраженности острого ОНГМ, а в поздние сроки при отсутствии адекватной терапии - прогрессированием гнойно-воспалительного процесса, вовлечением в него вещества и желудочков мозга, нарушением ликвородинамики и развитием водянки головного мозга.

В патогенезе острого ОНГМ ведущую роль играют два компонента - токсический и воспалительный. Токсическое поражение сосудов мозга, микроциркуляторные расстройства, воспалительный процесс приводят к гипоксии мозга, повышению проницаемости ГЭБ. Увеличение объема мозга связано с проникновением жидкости во внеклеточное пространство и увеличением объема нейроцитов и глиальных элементов вследствие выхода из строя ионного насоса и поступления в клетки натрия и воды. Увеличение объема мозга в замкнутом пространстве ведет к дислокации

продолговатого мозга с опущением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, что приводит к сдавлению, ишемии, а затем к демиелинизации и гибели клеток ствола мозга и сопровождается нарушением жизненно важных функций. В целом более 90% летальных исходов при менингококковой инфекции обусловлено ИТШ, острым ОНГМ или их сочетанием. Около 10% летальных исходов связано с прогрессирующим менингоэнцефалитом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при генерализованных формах длится от 1 до 10, чаще 2-4 сут. Клиническая картина многообразна. Разработана отечественная классификация, приближенная к международной.

Менингококковая инфекция

• Локализованные формы:

носительство; кокковый назофарингит.

• Генерализованные формы:

менингококкемия:

- острая неосложненная;
- острая осложненная ИТШ (синдром Уотерхауса-Фридериксена);
- хроническая; менингококковый менингит:
- неосложненный;
- осложненный ОНГМ с дислокацией;
- менингоэнцефалит; сочетанная (смешанная форма):
- неосложненная;
- осложненная ИТШ;
- осложненная ОНГМ с дислокацией; другие формы:
- артрит;
- иридоциклит;
- пневмония;
- эндокардит.

Менингококковое носительство протекает бессимптомно, но при осмотре можно обнаружить картину острого фолликулярного фарингита.

Менингококковый назофарингит - наиболее частое проявление менингококковой инфекции. Он может предшествовать генерализованной форме менингококковой инфекции, но в большинстве случаев это самостоятельная форма болезни. Больные жалуются на затруднение носового дыхания, скудные выделения из носа, небольшой кашель, боли в горле, головную боль. Лихорадку (чаще субфебрильную) продолжительностью до 4 сут отмечает половина больных. В более тяжелых случаях температура достигает 38,5-39,5 °С, что сопровождается ознобом, болями в мышцах и суставах. При осмотре - бледность кожных покровов, инъекция сосудов склер и конъюнктив. Слизистая оболочка передних отделов зева без патологических изменений. Слизистая оболочка задней стенки глотки гиперемирована, отечна, часто видны наложения слизи. На 2-3-й день появляется гиперплазия лимфоидных фолликулов. Особенно выражены воспалительные изменения в носоглотке, они

распространяются на заднюю часть носовых ходов и хоаны, приводя к нарушению носового дыхания. Через несколько дней воспалительные изменения стихают, но гиперплазия фолликулов сохраняется до 2 нед.

У детей в возрасте до 3 лет выражены насморк, кашель, воспалительные изменения распространяются на миндалины, нёбные дужки и мягкое нёбо.

Изменения картины крови для назофарингита малохарактерны, в более тяжелых случаях - нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и увеличение СОЭ.

Менингококкемия характеризуется сочетанием лихорадочно-интоксикационного синдрома с поражением кожного покрова и широким диапазоном тяжести течения. В типичных случаях начало внезапное или на фоне назофарингита. Появляются озноб, боли в пояснице, суставах, мышцах, головная боль, иногда рвота, резкая слабость, температура повышается в течение нескольких часов до 39 °С и выше. Через 6-24 ч после начала озноба появляется кардинальный симптом менингококкемии - полиморфная геморрагическая сыпь. Элементы сыпи имеют неправильную, часто звездчатую форму, размеры варьируют от петехий до крупных экхимозов диаметром 2-3 см и более. Крупные элементы плотноваты на ощупь, чувствительны при пальпации, возвышаются над поверхностью кожи. Сыпь локализуется преимущественно в дистальных отделах конечностей, на латеральной поверхности бедер и ягодиц. В течение суток она может стать обильнее; в дальнейшем новые элементы не появляются. Мелкие элементы пигментируются и через несколько дней исчезают; крупные подвергаются некрозу, покрываются коркой, после отпадения которой остаются эрозивно-язвенные дефекты с последующим формированием рубцов. Чем раньше появляется сыпь и чем крупнее элементы, тем тяжелее протекает болезнь. До появления геморрагических элементов возможно возникновение необильных папулезных или розеолезных высыпаний, которые быстро исчезают или трансформируются в геморрагии. Возможны также геморрагии на конъюнктивах и слизистой оболочке ротоглотки, носовые кровотечения.

Легкие формы менингококкемии часто не диагностируются или диагностируются уже при развитии осложнений (артрит, иридоциклит). Для них характерны кратковременная лихорадка, длящаяся несколько часов или сутки, типичная, но мелкая и необильная сыпь или только розеолезные и папулезные элементы.

Совершенно иначе протекает *фульминантная менингококкемия*. Начало бурное, с потрясающего озноба. Характерен резко выраженный токсикоз с первых часов болезни, проявляющийся интенсивной головной болью и рвотой, головокружением, болями в пояснице, конечностях, суставах, тахикардией, одышкой, возможны боли в животе, диарея. Температура в течение нескольких часов достигает 40 °С и более. Сыпь появляется, как правило, в течение первых 12 ч после начала озноба. Элементы крупные, быстро некротизируются и приобретают багрово-синюшную окраску, локализуются не только в типичных местах, но и на лице, шее, животе, передней поверхности грудной клетки, причем в этих местах часто бывает обильнее. Возможны геморрагические некрозы кончика носа, мочек ушей, гангрена ногтевых фаланг и даже кистей и стоп. Появлению сыпи предшествуют обильные кровоизлияния в конъюнктивы и склеры глаз, слизистые оболочки ротоглотки. На этом фоне развивается картина ИТШ. В наиболее тяжелых случаях развитие шока предшествует появлению сыпи.

Симптомы первой фазы шока (компенсированный шок): двигательное беспокойство, тревога, снижение критики к своему состоянию; гиперестезия, бледность кожного покрова, похолодание конечностей, цианоз губ и ногтевых фаланг, одышка. В это время АД еще в пределах нормы, иногда даже повышено. *Вторая фаза шока (субкомпенсаторный шок)* развивается через несколько часов. На фоне вновь появляющихся элементов сыпи снижается температура тела, АД падает до 50%

нормы (особенно диастолическое), тоны сердца становятся приглушенными, нарастает одышка, снижается диурез, усиливается цианоз. Переход в *третью фазу шока* характеризуется падением АД менее 50% нормы. Часто давление на локтевой артерии определить невозможно, хотя пульсация сонных и бедренных артерий сохраняется. Температура тела снижается до 35-36 °С, цианоз становится разлитым. На коже появляются багово-синюшные пятна. Развиваются носовые, желудочно-кишечные, почечные, маточные кровотечения, олигоанурия. У больных часто сохраняется сознание, но они находятся в состоянии прострации, безучастны, испытывают ощущение холода; гиперестезия сменяется анестезией. У части больных возможны потеря сознания, судороги, что указывает на присоединение ОНГМ. Тоны сердца глухие, аритмия. В легких дыхание ослаблено, особенно в нижних отделах. У больных с третьей фазой шока при проведении комплексной терапии возможен благоприятный исход болезни. Если эффект отсутствует, диагностируют четвертую фазу шока (рефрактерный шок). Прогностически наиболее тяжело протекают случаи, когда сыпь появляется в первые 6 ч болезни или симптомы шока появляются раньше кожных высыпаний, а также случаи с выраженными диспепсическими расстройствами.

Больные умирают от остановки сердца, реже дыхания (при сопутствующем отеке мозга).

На фоне лечения у части больных в течение шока доминируют проявления тромбгеморрагического синдрома, у других - шокового легкого или ОПН. У лиц пожилого возраста причиной летального исхода в поздние сроки становятся прогрессирующая сердечная недостаточность (снижение сократительной способности миокарда по данным УЗИ), отек мозга с дислокацией, а также вторичные бактериальные пневмонии.

Картина крови у больных менингококкемией характеризуется резко выраженным нейтрофильным лейкоцитозом до 30-40 тыс. клеток в 1 мкл, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, появлением в крови миелоцитов и промиело-цитов, нередко отмечают умеренную тромбоцитопению. При тяжелых формах менингококкемии, осложненных шоком, лейкоцитоз часто отсутствует, возможны лейкопения и нейтропения, а также тромбоцитопения до 40-50 тыс. и ниже. Тромбоцитопения сочетается с резким снижением функциональной активности тромбоцитов. Лейкопения и тромбоцитопения - неблагоприятные прогностические признаки.

Изменения в моче малохарактерны, однако в тяжелых случаях отмечают протеинурию, гематурию, снижение плотности. Изменения в системе гемостаза зависят от тяжести течения болезни. При неосложненных формах преобладает тенденция к гиперкоагуляции за счет повышения уровня фибриногена и угнетения фибрино-лиза. В тяжелых случаях развивается коагулопатия потребления с резким снижением уровня фибриногена, активности тромбоцитарных и плазменных факторов свертывания и появлением в крови продуктов деградации не только фибрина, но и фибриногена.

Изменения кислотно-основного состояния сводятся в тяжелых случаях к метаболическому ацидозу (при развитии шока - декомпенсированному), гипоксемии, уменьшению артериально-венозного соотношения по кислороду за счет шунтирования крови в малом круге. При развитии шока, как правило, наблюдают гипокалиемию, которая при развитии ОПН сменяется гиперкалиемией, сочетающейся с повышением содержания креатинина. При микроскопии мазка крови часто обнаруживают характерные диплококки, расположенные чаще внеклеточно, иногда скоплениями.

Менингит, так же как и менингококкемия, начинается остро, но не столь бурно. Появляются познабливание, головная боль, температура в течение первых суток

достигает 38,5-39,5 °С. Головная боль быстро усиливается и к концу суток становится труднопереносимой, приобретает распирающий характер. Она обычно бывает диффузной, но может локализоваться преимущественно в лобно-теменной или затылочной области. Головная боль усиливается при резких движениях, под воздействием яркого света и громких звуков. Несколько позже присоединяется тошнота, а затем рвота, часто «фонтаном». Одновременно появляется гиперестезия кожи конечностей, живота. Во второй половине суток или на второй день болезни при осмотре четко определяются менингеальные симптомы, которые могут сочетаться с симптомами натяжения (симптомы Нери, Ласега). Степень выраженности менингеального синдрома по мере развития менингита прогрессирует. С 3-4-го дня болезни больные (особенно дети) занимают вынужденную менингеальную позу: на боку с запрокинутой головой и поджатыми к туловищу ногами (поза «легавой собаки»). У детей раннего возраста первыми симптомами менингококкового менингита могут быть монотонный крик, отказ от еды, срыгивание, выбухание и прекращение пульсации родничка, симптом Лесажа (подвешивания), симптом «треножника». Со 2-х суток нарастает общемозговой синдром: заторможенность, сопор, психомоторное возбуждение. На 2-3-й дни также возможно появление очаговых симптомов: парезы черепных нервов (чаще лицевого и глазодвигательных), пирамидные знаки, иногда парезы конечностей, тазовые расстройства. Особенно серьезно развитие гнойного лабиринтита или кохлеарного неврита VIII пары черепных нервов. При этом появляется шум в ухе (ушах), затем сразу развивается нейросенсорная тугоухость (больные говорят «отключен слух»). Со стороны внутренних органов существенной патологии не отмечают. Возможны относительная брадикардия, повышение АД, особенно систолического.

Картина крови при менингококковом менингите аналогична таковой при менингококкемии, но лейкоцитоз менее выражен, в пределах 15-25 тыс. в 1 мкл. Изменения в моче отсутствуют. При исследовании кислотно-основного состояния отмечают тенденцию к респираторному алкалозу. Наиболее информативны изменения в СМЖ. При спинномозговой пункции жидкость уже с первых часов болезни вытекает под повышенным давлением, однако при частой рвоте возможна и ликворная гипотензия. Раньше всего отмечают повышение уровня глюкозы до 3,5-4,5 ммоль/л. В дальнейшем этот уровень падает, а на 3-4-й день глюкоза может не определяться. Далее в СМЖ при нормальном цитозе появляются нейтрофилы. В это время, фактически до развития воспаления, возбудитель можно обнаружить в субарахноидальном пространстве всеми доступными методами. Затем в течение нескольких часов СМЖ приобретает гнойный характер, становится мутной, нейтрофилов содержит до 3-10 тыс. в 1 мкл (причем они составляют более 90% всех клеток), количество белка повышается до 1,5-6,0 г/л и более. Содержание лактата увеличивается до 10-25 ммоль/л. Становятся резко положительными осадочные пробы, pH СМЖ снижается до 7-7,1 (ацидоз). При исследовании СМЖ важно обращать внимание на наличие ксантохромии и примеси эритроцитов, указывающих на субарахноидальное кровоизлияние на фоне менингита.

Наиболее частое осложнение менингококкового менингита - ОНГМ той или иной степени. Тяжелый, жизнеугрожающий ОНГМ с синдромом дислокации и ущемлением ствола мозга наблюдается у 10-20% больных генерализованной формой менингококковой инфекции. ОНГМ может развиваться с первых часов болезни (молниеносная форма менингита), когда еще не сформировался гнойный экссудат в оболочках мозга, а у больных старше 70 лет с исходно сниженным мозговым кровотоком - до 3-5-го дня лечения.

Симптомы тяжелого прогрессирующего ОНГМ - спутанное сознание, психомоторное возбуждение с быстрым развитием комы, генерализованные клонико-тонические судороги.

Решающее диагностическое значение имеют нарушения дыхания: тахипноэ, аритмия (как по частоте, так и по глубине дыхательных движений), появление шумного паралитического дыхания с участием вспомогательных мышц при малой экскурсии диафрагмы. Подобный тип дыхания сопровождается нарастанием гипоксемии и гипокании, способствует угнетению дыхательного центра, гиповентиляции нижних отделов легких, а в дальнейшем - развитию пневмонии. У части больных регистрируют дыхание типа Чейна-Стокса, затем наступает апноэ (сердечная деятельность, как правило, сохраняется еще несколько минут).

Довольно показательны изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Брадикардию наблюдают редко, чаще тахикардию с быстрым изменением частоты сердечных сокращений в пределах 120-160 в минуту (в два раза чаще возрастной нормы). АД повышено за счет систолического до 140-180 мм рт.ст., нестабильно. У части больных, особенно у детей, наоборот, наблюдают выраженную гипотензию. Характерны **вегетативные нарушения**: багрово-синюшная (при гипотензии - пепельно-серая) окраска лица, усиленное пото- и салоотделение. При исследовании крови - гипергликемия, тенденция к гипонатриемии, гипоксемия, гипокания со снижением p_aCO_2 до 25 мм и ниже, декомпенсированный респираторный алкалоз.

Чаще всего встречается *сочетанная* (смешанная) *форма* менингококковой инфекции. При этом всегда менингококкемия предшествует менингиту, который может развиваться после кратковременной (несколько часов) ремиссии после появления сыпи. Вновь повышается температура, нарастает головная боль и появляются менингеальные симптомы. Сочетанной форме, так же как и менингококкемии, часто предшествует менингококковый назофарингит.

Менингококковую пневмонию, как правило, клинически не дифференцируют от пневмококковой, поэтому достоверных данных о ее частоте нет. Менингококковый артрит и иридоциклит обычно являются следствием недиагностированной менингококкемии.

Хроническая менингококкемия протекает с периодическими подъемами температуры, сопровождающимися высыпаниями на коже, артритом или полиартритом. После нескольких приступов появляется систолический шум в области сердца, свидетельствующий о развитии эндокардита. Больные попадают в поле зрения врача обычно в результате развития менингита.

Помимо описанных выше, наиболее частое осложнение генерализованной формы менингококковой инфекции - *полиартрит*. Он развивается обычно у больных менингококкемией и сочетанной формой болезни и очень редко при менингококковом менингите. Полиартрит может развиваться в первые дни болезни. В этих случаях поражаются преимущественно мелкие суставы кисти. На 2-3-й неделе чаще наблюдаются артриты и полиартриты с поражением крупных и средних суставов (коленного, голеностопного, плечевого, локтевых). При поздних артритях в полости сустава накапливается серозный или гнойный экссудат. Возможно также развитие миокардита или миоперикардита, протекающего по типу инфекционно-аллергического. При тяжелых формах болезни, осложненных шоком или отеком мозга, часто развиваются пневмонии, вызванные стафилококком, синегнойной палочкой, клебсиеллой. Они могут носить деструктивный характер и существенно отягощают прогноз. После перенесенного шока, особенно при применении массивных доз глюкокортикоидов, возможно развитие сепсиса.

Менингококковая инфекция (МИ), вызванная менингококком W (MKW). МИ, вызванная MKW, отличается существенными клинико-патогенетическими особенностями. Болеют преимущественно взрослые, геморрагическая сыпь появляется на 2-3-и сутки лихорадки, при других вариантах МИ - на 1-2-е сутки, менингеальный синдром - на 3-6-е сутки, при других вариантах - на 2-3-и сутки, у половины больных характерная сыпь отсутствует. Поздняя диагностика способствует более тяжелому, осложненному

течению болезни, 70% больных госпитализируют в ОРИТ, летальность более чем в 1,5 раза выше, чем при МИ, вызванной серотипами А, В, С.

Обращает на себя внимание тот факт, что у большинства больных (около 70%) выявляется двусторонняя пневмония, имеется картина катарального ларингита, а признаки назофарингита отсутствуют. По нашим наблюдениям, участились случаи пневмонии, вызванной МКВ, характеризующиеся тяжелым течением. Полученные данные позволяют с большой степенью вероятности предполагать, что при МИ, вызванной МКВ, входными воротами возбудителя являются дыхательные пути, а не носоглотка. В отдельных случаях у больных МИ, вызванной МКВ, в СМЖ при отсутствии воспалительных изменений выявляют лактат-ацидоз, а наличие возбудителя подтверждается бактериологическим исследованием и ПЦР.

ДИАГНОСТИКА

Клинический диагноз единичных случаев менингококкового назофарингита маловероятен в связи с отсутствием патогномичных симптомов и всегда требует бактериологического подтверждения, т.е. получения из носоглоточной слизи и типирования культуры менингококка.

Клиническая диагностика менингококкемии и сочетанной формы менингококковой инфекции в типичных случаях не представляет трудностей, однако возможно большое сходство с целым рядом болезней, протекающих с геморрагическими высыпаниями и поражением ЦНС. Менингококковый менингит клинически трудноотличим от других гнойных первичных менингитов, поэтому важно лабораторно подтвердить диагноз генерализованной менингококковой инфекции. Особое значение для дифференциальной диагностики с вирусными инфекциями имеют островоспалительные изменения в крови. Для диагностики менингококкового менингита решающее значение имеет исследование СМЖ.

Из лабораторных способов диагностики наиболее значимы микробиологические методы, РЛА и ПЦР. Бактериоскопически менингококк можно обнаружить в крови и СМЖ, однако данные бактериоскопии ориентировочны. Выделение культуры менингококка - наиболее достоверный метод, но его результаты зависят от многих факторов.

- Применение антибиотиков до забора СМЖ и крови уменьшает частоту посева в 2-3 раза.
- Важно доставить материал в лабораторию сразу после забора (без охлаждения).
- При использовании качественных питательных сред частота положительных результатов на практике составляет 30-60%.

РЛА, применяемая для выявления антигена менингококка в СМЖ, увеличивает частоту положительных результатов до 45-70%, однако иногда дает ложноположительные результаты; наконец, ПЦР позволяет подтвердить диагноз более чем у 90% больных, прием антибиотиков в течение 1-2 сут не влияет на частоту положительных результатов. Перспективно применение ПЦР как метода экспресс-диагностики.

Получение культуры возбудителя позволяет определить его чувствительность к антимикробным препаратам и при необходимости провести коррекцию этиотропной терапии.

Иммунологическая диагностика (РПГА) имеет вспомогательное значение, так как антитела выявляются не ранее 3-5-го дня болезни. Достоверное значение имеет исследование парных сывороток крови, причем 4-кратное нарастание титров выявляется у 40-60% больных, а у детей в возрасте до 3 лет - не более чем у 20-30%.

Дифференциальную диагностику проводят, основываясь на клинической форме болезни. Менингококковый назофарингит дифференцируют от ОРЗ, ангины. Менингококкемию в ряде случаев приходится дифференцировать от других инфекционных болезней, для которых характерны ЛИС и геморрагическая сыпь (риккетсиозы, ГЛ, лептоспироз), сепсиса, токсико-аллергических (медикаментозных) дерматитов, геморрагического васкулита, тромбоцитопенической пурпуры, острого лейкоза. Сочетанную форму болезни также дифференцируют от сепсиса, лептоспироза, риккетсиозов.

Дифференциальную диагностику менингококкового менингита проводят с другими первичными и вторичными гнойными менингитами, серозными вирусными менингитами, туберкулезным менингитом; менингизмом при острых лихорадочных заболеваниях, экзогенных и эндогенных интоксикациях, нарушениях мозгового кровообращения, особенно с субарахноидальным кровоизлиянием, объемных процессах в ЦНС.

Главная особенность менингококкемии состоит в появлении *геморрагической сыпи* в течение первых суток болезни, при других инфекциях - не ранее 2-4-го дня болезни. При сепсисе, чаще вызванном грамотрицательными микроорганизмами, сыпь может быть внешне сходна с коккемической, возможно развитие ИТШ, но в большинстве случаев имеются входные ворота (например, гениталии) и первичный очаг (мочевыводящие, желчевыводящие пути и др.). Характерные признаки - увеличение селезенки, полиорганность поражений, более поздние сроки появления сыпи (на 3-5-й день). До настоящего времени встречаются случаи, когда на догоспитальном этапе диагностируют геморрагическую форму гриппа. Следует подчеркнуть, что сыпь, в том числе геморрагическая, при гриппе не возникает, однако возможны мелкие петехии в местах трения одежды, при сильном кашле у детей - кровоизлияния в склеры, веки, на лбу, на шею.

Токсико-аллергическая сыпь может в редких случаях носить геморрагический характер или приобретать геморрагический характер на 2-4-й день, однако при этом отсутствуют лихорадка, озноб и другие проявления токсикоза. Сыпь обильная, часто сливная, особенно в области суставов, на щеках, животе, выпуклой части ягодиц. Наблюдаются стоматит, глоссит. Для геморрагического васкулита лихорадка и интоксикация не характерны, элементы сыпи располагаются вблизи крупных суставов, имеют вид бляшек, папул правильной округлой формы, которые на 2-3-й день приобретают геморрагический характер. Описанной в литературе молниеносной формы капилляротоксикоза не существует, по всем клиническим и лабораторным критериям она соответствует фульминантной менингококкемии.

Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) характеризуется повышенной кровоточивостью слизистых оболочек, правильной формы кровоизлияниями в кожу, отсутствием лихорадочно-интоксикационного синдрома.

При остром лейкозе возможно появление геморрагической сыпи на фоне других проявлений болезни (общей слабости, носовых кровотечений, бледности кожи, некротической ангины, лихорадки), которые предшествуют появлению сыпи на 2-3 нед и более.

Большие трудности представляет дифференциальная диагностика сочетанной формы менингококковой инфекции с острым сепсисом, чаще всего стафилококковым, протекающим с эндокардитом и тромбоэмболиями мозга. В этих случаях сыпь может появиться на 2-3-й день болезни, но часто наряду с геморрагиями имеются пустулезные и пустулезно-геморрагические элементы. Особенно характерны геморрагические высыпания в области ладоней, стоп, на пальцах. Часто выслушиваются шумы на сердце. Помимо менингеальной, обнаруживают грубую очаговую симптоматику. Исследования СМЖ выявляют 2-3-значный нейтрофильный

или смешанный плеоцитоз, высокий уровень лактата. Следует отметить, что в ранние сроки УЗИ сердца не позволяет обнаружить наложения на клапанах.

Важно подчеркнуть, что, помимо менингококкового, первичными (без наличия гнойно-воспалительного очага) могут быть *пневмококковый* и *гемофильный менингиты*. При этом клинические различия носят количественный характер и не позволяют провести дифференциальную диагностику без лабораторного подтверждения. Важное значение имеет выявление пневмонии, отита, синусита, свойственных вторичному пневмококковому менингиту. Кроме того, пневмококковый менингит может быть проявлением пневмококкового сепсиса (пневмококкемии), для которого характерна мелкая геморрагическая сыпь, локализуемая преимущественно на боковых поверхностях грудной клетки. Вторичные формы гнойного менингита развиваются при наличии гнойного очага или сепсиса, поэтому дифференциальная диагностика не представляет трудностей. Дифференциальная диагностика с серозным вирусным менингитом часто возможна на догоспитальном этапе на основании:

<2 клинических симптомов вирусной инфекции (катарально-респираторный или диспепсический синдром, паротит);

<2 появления признаков менингита на 3-5-й дни болезни и позже; доброкачественной картины болезни (умеренно или слабо выраженный менингеальный синдром, лихорадка в пределах 37,5-39 °С, отсутствие расстройств сознания).

Определенные трудности возникают при исследовании СМЖ на ранних этапах развития болезни. В этих случаях часто выражен нейтрофильный плеоцитоз (до 90% нейтрофилов). При этом, как правило, СМЖ прозрачная, количество клеток не превышает 200 в 1 мкл, содержание глюкозы соответствует верхней границе нормы или повышено, уровень лактата не более 3,0 ммоль/л. В сомнительных случаях следует сделать повторную пункцию через 24-48 ч. Если цитоз станет лимфоцитарным, то речь идет о вирусном менингите, если же менингит бактериальный, в СМЖ обнаруживают высокий нейтрофильный цитоз. В последние годы чаще, в связи с ростом заболеваемости туберкулезом, встречается *туберкулезный менингит*. В поле зрения инфекциониста попадают, как правило, больные, у которых туберкулез не диагностирован, либо менингит - единственное клиническое проявление болезни. При этом характерны выраженная лихорадка, постепенное, в течение нескольких дней, нарастание головной боли, затем присоединение рвоты и появление менингеальных симптомов на 5-7-й день болезни, ранние парезы черепных нервов. При исследовании СМЖ характерны невысокий (до 200-300 в 1 мкл) лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз, снижение уровня глюкозы со 2-й недели болезни, повышенное содержание белка. При малейшем подозрении на туберкулезную этиологию менингита необходимы микробиологические исследования на микобактерию туберкулеза, исследование СМЖ методами ИФА и ПЦР, рентгенологическое исследование легких и осмотр глазного дна (милиарный туберкулез!). Если клинически нельзя исключить туберкулезную этиологию менингита, специфическое лечение следует начинать, не дожидаясь лабораторного подтверждения диагноза.

При многих лихорадочных заболеваниях (грипп, пневмония, сальмонеллез, рожа и др.) может развиваться менингеальный синдром. В этих случаях больных следует экстренно госпитализировать в инфекционный стационар. Окончательный диагноз устанавливают на основании исследования СМЖ. Менингизм возможен при некоторых отравлениях (например, суррогатами алкоголя), комах (диабетической, уремической, печеночной). Во всех этих случаях отсутствует выраженная лихорадка, доминирует общемозговой синдром, присутствуют признаки соответствующей патологии.

При субарахноидальных кровоизлияниях на 3-4-й день болезни часто развивается картина асептического менингита, сопровождающаяся лихорадкой, нарастанием менингеальных симптомов. СМЖ, полученная при спинномозговой пункции, окрашена кровью, причем после центрифугирования выявляется ее ксантохромия. При микроскопическом исследовании обнаруживают эритроциты, количество лейкоцитов составляет 100-400 в 1 мкл, значительно повышен уровень белка. Главная трудность состоит в том, что при менингококковом менингите воспаление оболочек также может носить гнойно-геморрагический характер. Именно поэтому очень важны анамнестические данные: для субарахноидального кровоизлияния характерны внезапная головная боль («удар в голову»), рвота, раннее появление менингеальных симптомов. Лихорадка присоединяется позднее, на 2-3-й день болезни. В сомнительных случаях необходимо дополнительное обследование (эхоэнцефалография, КТ, МРТ).

Показания к консультациям специалистов

Консультация невролога - для уточнения характера поражения ЦНС, при подозрении на внутричерепные осложнения, для уточнения диагноза в сомнительных случаях.

Консультация нейрохирурга - при необходимости дифференциальной диагностики с объемными процессами головного мозга (абсцесс, эпидурит, опухоль и др.).

Консультация офтальмолога - при подозрении на поражение органа зрения или объемные образования в ЦНС (осмотр глазного дна).

Консультация отоневролога - при поражении слухового анализатора (неврит VIII пары черепных нервов, снижение слуха).

Консультация кардиолога - при наличии клинических и электрокардиографических признаков тяжелого поражения сердца (эндокардит, миокардит, перикардит).

Консультация реаниматолога - при нарушении жизненно важных функций, при необходимости катетеризации центральной вены.

Пример клинического диагноза

A39.0 Менингококковая инфекция, менингит (выделена культура менингококка серогруппы А из СМЖ). Сопутствующее заболевание - ИБС. Осложнения: ОНГМ.

Показания к госпитализации

Клинические - подозрение на генерализованную форму менингококковой инфекции.

Эпидемиологические: менингококковый назофарингит (подтвержденный бактериологически или обнаруженный в очаге инфекции).

ЛЕЧЕНИЕ Режим и диета

При генерализованной форме менингококковой инфекции режим вначале строгий постельный, в дальнейшем - постельный и палатный. Специальной диеты не требуется. При коме, проведении ИВЛ - зондовое и/или парентеральное питание.

Медикаментозная терапия

Лечение менингококковой инфекции зависит от клинической формы болезни. При назофарингите терапия симптоматическая. Если диагноз подтвержден бактериологически, применяют бензилпенициллин, ампициллин, ЦС I-II поколения, хлорамфеникол, цефтриаксон в средних терапевтических дозах в течение 3 сут. Не следует использовать ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм], ами-ногликозиды, к которым большинство циркулирующих штаммов менингококка устойчивы.

Больные с предположительным диагнозом генерализованной формы менингококковой инфекции подлежат экстренной госпитализации в специализированные отделения инфекционных стационаров. Препаратом выбора для лечения генерализованных форм менингококковой инфекции остается бензилпенициллин, к которому чувствительны почти все штаммы менингококка, встречающиеся на территории РФ. Пенициллин назначают в суточной дозе 200-300 тыс. ЕД/кг, разовые дозы вводят с интервалом 4 ч. При внутривенном введении суточную дозу повышают до 300-400 тыс. ЕД/кг. При позднем поступлении, менингоэнцефалите целесообразно повысить дозу до 400-500 тыс. ЕД/кг. Недостатком пенициллина является 6-8-кратное введение.

Высокоэффективен цефтриаксон, обладающий выраженной антимикробной активностью и удовлетворительным пассажем через ГЭБ. Взрослым его назначают в дозе 4 г однократно, детям - 100 мг/кг, но не более 4 г/сут. Эффективен также цефотаксим в дозе 200 мг/кг (не более 12 г/сут). По индивидуальным показаниям применяют хло-рамфеникол в дозе 80-100 мг/кг в сутки в 2-3 приема, фторхинолоны III поколения в максимальных терапевтических дозах. Антибиотики проникают в субарахноидальное пространство только при наличии воспалительного процесса, поэтому в период лечения возможны ситуации, когда концентрация этих препаратов может снижаться ниже терапевтической, и бактерицидного эффекта достичь не удастся.

В этом плане пенициллин имеет преимущество в связи с очень низкой токсичностью, отсутствием нефротоксического и гепатотоксического действия, поэтому дозу можно увеличивать до 500 тыс. ЕД/кг и более.

Длительность антимикробной терапии зависит от сроков санации СМЖ и составляет от 5 до 10 сут. Установлено, что при снижении цитоза ниже 100 в 1 мкл (а у детей в возрасте до года - ниже 50 в 1 мкл) и количестве нейтрофилов менее 30% при менингококковом менингите СМЖ стерильна. Важным показателем эффективности терапии является снижение уровня лактата в СМЖ до 3,0 ммоль/л.

Дезинтоксикационную терапию неосложненных генерализованных форм болезни проводят по общим правилам. В патогенетической терапии важное место занимают анальгетики и седативные препараты.

При менингококковом менингите главное направление патогенетической терапии - дегидратация, цель которой - уменьшить отек мозга и внутричерепную гипертензию путем мобилизации жидкости из субарахноидального пространства и вещества мозга. Наиболее эффективен фуросемид в суточной дозе 20-40 мг, максимально - 80 мг, детям - до 6 мг/кг. Интенсивную дегидратацию в режиме нормоволемии проводят в первые 5-7 сут, затем используют более слабые диуретики, в частности ацета-золамид. Потери жидкости восполняют введением полиионных растворов.

При развитии ИТШ на ранних этапах основные направления медикаментозной терапии следующие.

- Дезинтоксикация (режим форсированного диуреза - до 1 л жидкости в сутки, детям - до 100 мл/кг). Применяют криоплазму, 5-10% раствор альбумина человека (Альбумин*), декстран, полиионные растворы, глюко-зо-калиевую смесь. Одновременно вводят фуросемид под контролем уровня гематокрита и ЦВД. Оптimalен режим умеренной гемодилюции (гематокрит приблизительно составляет 35%); по показаниям проводят ультрафильтрацию плазмы.

- Стабилизация гемодинамики, борьба с микроциркуляторными нарушениями [допамин, норэпинефрин (Норадреналин*), преднизолон - 3-5 мг/кг, гидрокортизон 200 мг/сут внутривенно].

- Борьба с гипоксией путем ингаляций кислорода через маску или назальные катетеры - до 6 л/мин.

- Коррекция метаболического ацидоза и электролитных нарушений (по индивидуальным показаниям).

При наличии артериальной гипотензии для стабилизации АД показано введение норэпинефрина (Норадреналин*) в дозе 0,5-1 мкг/кг в минуту. В дальнейшем переходят на введение допамина или добутамина в индивидуальных дозах, необходимых для поддержания АД у нижних границ физиологической нормы. Обязательна коррекция декомпенсированного метаболического ацидоза с использованием натрия гидрокарбоната и других буферных растворов. При недостаточной эффективности оксигенотерапии больных переводят на ИВЛ. При развитии ОПН проводят коррекцию объемов вводимой жидкости и доз медикаментов, выводимых почками. При прогрессировании ОНГМ назначают дексаметазон в дозе 0,15-0,25 мг/кг в сутки до восстановления сознания; проводят оксигенотерапию, а при нарастании дыхательных расстройств и развитии комы больных переводят на ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции ($p_a\text{CO}_2 > 25$ мм рт.ст.). При возбуждении, а также судорогах назначают диазепам, натрия оксибутират, пиридоксин, магния сульфат. Если судороги купировать не удастся, используют тиопентал натрия или гексобарбитал. Проводят также коррекцию водно-электролитных и метаболических нарушений, при этом наиболее опасна гипернатриемия, которую корригируют путем замены натрийсо-держащих препаратов (натрия оксибутират, бензилпенициллин и др.).

Важное значение имеют уход, полноценное энтерально-парентеральное питание, профилактика внутрибольничной инфекции и трофических нарушений.

Прогноз

Летальность при генерализованной форме менингококковой инфекции составляет 3-5% (до 20% в непрофильных стационарах). Максимальная летальность (до 20-30%) у детей в возрасте до года и лиц старше 60 лет. Наиболее высокая летальность в последние годы наблюдается при менингококковой инфекции, вызванной менингококком серогруппы W-135. При ИТШ - 20-30%, при ОНГМ с дислокацией мозга - 15-20%. При своевременной диагностике и лечении неблагоприятные последствия (инвалидизация) редки. Самые частые причины инвалидизации - снижение слуха, гидроцефально-гипертензивный синдром.

Диспансеризация

Диспансеризацию осуществляют участковый терапевт (педиатр) и невролог в течение 1 года с явкой через 1, 3, 6 и 12 мес после выписки из стационара.

ПАМЯТКА ПАЦИЕНТУ

Пациенты, перенесшие менингококковую инфекцию, должны посещать врача в рекомендуемые сроки в течение не менее 1-3 мес, максимально ограничивать физическую и умственную нагрузку, в течение 1 года избегать инсоляции (не загорать!), употребления алкоголя, соленой пищи (селедка, соленые огурцы). Детям дошкольного возраста не рекомендуется посещать детские учреждения на протяжении 3-6 мес, школьникам - занятия в школе в течение 1-3 мес после выписки, занятия физкультурой - до 1 года. Отпуска, каникулы следует проводить в своей климатической зоне.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рациональная антимикробная фармакотерапия / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. - М.: Литтерра, 2003.

2. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.

3. Сорокина М.Н., Ианова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. - М.: Медицина, 2003.

4. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 4-е изд. - Т. 1. - 639 с.

20.17. СЕПСИС

Сепсис - полиэтиологическая бактериальная инфекционная болезнь, развивающаяся на фоне нарушения защитных механизмов и характеризующаяся неконтролируемой бактериемией, приводящей к развитию инфекционно-токсического шока и полиорганным поражениям, ациклическим прогрессирующим течением болезни с неблагоприятным исходом при отсутствии адекватной терапии.

КОДЫ ПО МКБ-10

A40 Стрептококковая септицемия. A41 Другая септицемия.

A48 Другие бактериальные болезни, не классифицируемые в других рубриках. A49 Бактериальная инфекция неуточненной локализации. R65.10 Синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения без органической дисфункции. R65.20 Тяжелый сепсис без септического шока. R65.21 Тяжелый сепсис с септическим шоком. B37.7 Кандидозная септицемия.

T80-T88 Осложнения хирургических и терапевтических вмешательств, не классифицированные в других рубриках. O85 Послеродовой сепсис.

O08 Осложнения, вызванные абортom, внематочной или молярной беременностью.

R57.8 Другие виды шока. Эндотоксический шок.

ЭТИОЛОГИЯ

Анализ огромного клинического материала показывает, что наиболее распространенными возбудителями сепсиса являются грамположительные (золотистый стафилококк, пиогенный стрептококк, пневмококк, листерии) и грамотрицательные (менингококк, кишечная палочка, клебсиелла, протей, синегнойная и

гемофильная палочки, энтерококки) и другие условно-патогенные бактерии, постоянно или часто входящие в состав флоры наружных покровов (кожи и слизистых оболочек). Реже сепсис вызывается высокопатогенными микроорганизмами: возбудителями чумы и другими иерсиниями, сибирской язвы, легионеллами и др., а при тяжелых предшествующих поражениях (высокие дозы радиации, обширные ожоги, тяжелые травмы, полиорганная недостаточность) - сапрофитной флорой: коагулазоотрицательный стафилококк, негемолитический стрептококк, бактероиды. Анализ свойств возбудителей сепсиса показывает, что при всем их морфологическом и биологическом многообразии они обладают рядом общих свойств:

1) являются внеклеточными паразитами;

2) не обладают тканевым или органным тропизмом;

3) в очагах вызывают гнойное воспаление;

4) выделяют экзотоксины или содержат эндотоксин, к которым имеются рецепторы у клеток, инициирующих генерализованное и местное воспаление, участвующих в активации фагоцитоза, формировании клеточного и гуморального иммунитета;

5) их циркуляция и размножение в крови при сепсисе не контролируется факторами защиты;

6) за редким исключением являются аэробами.

Внутриклеточные паразиты (риккетсии, вирусы, малярийные плазмодии и др.) не могут вызывать сепсис, так как обладают выраженным тропизмом к определенным тканям и органам и не вызывают гнойного воспаления.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В большинстве случаев сепсис вызывается аутофлорой, однако возможно и экзогенное заражение, например при инвазивных манипуляциях (катетеризация сосудов, мочеиспускательного канала, эндоскопические исследования, инъекции и др.), при нарушении правил асептики и антисептики. В условиях стационара, особенно в котором сосредоточены пациенты из групп риска по сепсису (роддомы, онкогематологические отделения, отделения трансплантологии, ОРИТ, гнойной хирургии и др., где широко применяются иммуносупрессоры - кортикостероиды, цитостатики), возможны обмен флорой, в частности мультирезистентной к антибиотикам, и возникновение групповых заболеваний сепсисом.

ПРОФИЛАКТИКА

Сводится к строгому соблюдению санитарно-гигиенического режима в стационарах, систематической влажной уборке с использованием хлорсодержащих дезинфектантов, кварцеванию помещений, использованию одноразового инструментария, систем для инфузий и т.д., тщательной стерилизации инструментария многократного использования. Важно ограничение применения антибиотиков широкого спектра действия, не основанного на определении чувствительности выделенной от пациента флоры.

ПАТОГЕНЕЗ

Сепсис вызывается чаще аутофлорой, поэтому входные ворота инфекции - повреждение наружных покровов, инвазивное вмешательство - часто отсутствуют. Первичный очаг, т.е. местный гнойно-воспалительный процесс (фурункул, панариций, флегмона, аппендицит, пневмония, пиелонефрит, холецистит, тромбофлебит, эндокардит и др.), выявляются значительно чаще. При нормальной функции защитных механизмов этот очаг сопровождается переходящей бактериемией (например, при пневмококковой пневмонии бактериемия выявляется у 20% больных), адекватной генерализованной воспалительной реакцией, направленной на локализацию очага инфекции (выпадение фибрина), его санацию (фагоцитоз, выработка специфических антител и др.), которые инициируются комплексом провоспалительных цитокинов, белков ранней фазы, простаноидов, кининов и других биологически активных веществ. При сепсисе по разным причинам (врожденные дефекты в системах защиты, приобретенные иммунодефициты) местный очаг прогрессирует (перфорация аппендикса, желчного пузыря с развитием перитонита, абсцедирование пневмонии и др.) или же происходит генерализация инфекционного процесса, резко возрастает интенсивность бактериемии, она, в отличие от циклически протекающих генерализованных бактериальных инфекций (брюшной тиф, лептоспироз и др.), факторами защиты не контролируется, поэтому интенсивность ее резко возрастает, что сопровождается резкой активацией системной воспалительной реакции. Избыточное количество бактериальных токсинов, цитокинов и других биологически активных веществ приводит к развитию шока, полиорганной недостаточности, фатальному исходу болезни до формирования органных септических очагов. Интенсивность бактериемии (микробная нагрузка) по данным ПЦР при этом достигает 1×10^6 - 10^8 в/мкл, например при фульминантной менингококкемии, молниеносном стафилококковом сепсисе. При этом возбудитель

обнаруживается в мазках крови, внеклеточно, так как фагоцитоз подавлен, или на аутопсии в виде скоплений в микроциркулярных сосудах. Подобный сценарий свойственен для пациентов с генетическими дефектами в системах защиты в отношении отдельных микроорганизмов при сохранении способности организма к нормальной или избыточной реакции в виде системного воспаления, это характерно для молниеносного сепсиса. При наличии предшествующего иммунодефицита, снижении интенсивности системной воспалительной реакции (СВР), например у больных ВИЧ-инфекцией, уровень неконтролируемой бактериемии значительно ниже, например при стафилококковом сепсисе - 1×10^3 - 1×10^5 в/мкл, поэтому шок, как правило, не развивается. В то же время формируются множественные органые септические очаги, пневмония, эндокардит, менингит, пиелонефрит, абсцессы, флегмоны в различных органах, приводящие к развитию органной и полиорганной недостаточности и смертельному исходу. Такая динамика септического процесса характерна для острого, затяжного и хронического сепсиса. Эти различия определяют многообразие клинических вариантов течения сепсиса. Важное значение в развитии сепсиса имеют системы гемостаза и фибринолиза. На самом раннем этапе развития сепсиса наблюдается гиперкоагуляция с резким повышением уровня фибриногена, которая сопровождается подавлением фибринолиза. Длительное сохранение гиперкоагуляции при пролонгированном течении сепсиса приводит к локальному внутрисосудистому тромбообразованию и тромбоэмболическим осложнениям, при острейшем и остром течении болезни, особенно при развитии шока, развивается ДВС-синдром, приводящий к коагулопатии потребления, развитию геморрагического синдрома и утрате защитной функции системы гемостаза, направленной на локализацию инфекционного процесса.

При формировании септических очагов выявляются особенности местного воспалительного процесса: доминирование деструктивных процессов (стафилококковая деструкция легких), быстрое образование гнойного экссудата, слабая клеточно-пролиферативная реакция (инфильтрация).

При длительном течении сепсиса, как правило, нарушается гемопоэз, развиваются гипохромная анемия, гипопроотеинемия, особенно снижается уровень альбумина вплоть до развития отеочно-асцитического синдрома, повышается проницаемость клеточных мембран (синдром генерализованного цитолиза), сопровождающийся выраженным повышением активности в крови цитоплазматических ферментов.

Следует подчеркнуть, что сепсис без бактериемии невозможен, хотя при ряде инфекционных болезней возможно развитие шока, органной недостаточности, летальных исходов. Так, развитие шока возможно при многих бактериальных (брюшной тиф, генерализованный сальмонеллез, рожа, пневмония, дифтерия, лептоспироз, риккетсиозы и др.) инфекциях, при которых характерно циклическое течение болезни и контролируемая бактериемия.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период неизвестен. В большинстве случаев сепсис развивается как аутоинфекция. При экзогенном инфицировании инкубационный период длится от нескольких часов до 2-3 сут. Единой классификации сепсиса не существует. Существуют классификации по этиологии, локализации первичного очага, особенностям течения болезни, особенностям контингента больных. Классификация по этиологии имеет важное значение для выбора антибиотика для эмпирической терапии. По локализации первичного очага (миндалины, легкие, печень, почки и т.д.) можно предположить вероятность вида возбудителя. Ведение сепсиса у разных контингентов (сепсис новорожденных, хирургический, посттравматический, катетерассоциированный, терминальный у реанимационных больных, сепсис у больных ВИЧ-инфекцией и др.) имеет клиническое значение для определения

вероятных возбудителей, характеристики особенностей клинического течения, определения тактики комплексной терапии.

По особенностям течения выделяют молниеносный (острейший сепсис) длительностью от нескольких часов до 3 сут, характеризующийся гипертермией, часто геморрагической сыпью, быстрым развитием шока, геморрагического синдрома и полиорганной недостаточности, отсутствием септических очагов.

Острый сепсис (4 сут - 2 нед) характеризуется ЛИС, высыпаниями на коже, развитием у большей части больных шока на 3-5-е сутки, спленомегалией, появлением септических очагов, органной и полиорганной недостаточностью.

Подострый (затяжной) сепсис длится от 3 нед до 3 мес. Характеризуется ЛИС, гепатоспленомегалией, септическими очагами, редко осложняется шоком. Причиной летальных исходов чаще является органная недостаточность, тромбогеморрагические осложнения, анемия, тяжелые метаболические нарушения.

Хронический сепсис (длительностью более 3 мес) связан с наличием органического очага (эндокардит, пиелонефрит, хроническая пневмония, хронический абсцесс легкого и т.д.).

В целом для сепсиса характерно сочетание септического синдрома: высокой, с большими суточными колебаниями, часто нарушением циркадного ритма температуры тела (пик лихорадки может приходиться на ночные и утренние часы), причем повышение температуры сопровождается выраженным ознобом, а снижение - обильным потоотделением. Характерны резкая слабость (миастения), даже при снижении уровня температуры, анорексия, нарушение сна, заторможенность, сопор, возможны бред и галлюцинации. Как правило, наблюдается выраженная артериальная гипотензия, тахикардия.

Септический синдром сочетается с органопатологией. Наиболее характерны нижеследующие.

1. Сыпь (чаще пустулезная, геморрагическая, пустуллезно-геморрагическая). Для пустулезных элементов характерна слабая инфильтрация и гиперемия (тонкий ободок вокруг гнойного центра), безболезненность. Геморрагические элементы обычно неправильной формы, иногда плотноватые на ощупь. Сыпь при менингококкемии может иметь большое внешнее сходство с тяжелой пневмококковой и гемофильной септициемией.

2. Поражение опорно-двигательного аппарата. Чаще всего наблюдаются гнойные поли- и моноартриты с накоплением в полости сустава гнойного экссудата. Наблюдаются также периартриты инфекционно-аллергического генеза с выраженным отеком, гиперемией в области сустава, выраженным болевым синдромом. Возможны также остеомиелит, периостит.

3. Лимфатическая система. Лимфоузлы, как правило, не увеличены, за исключением случаев с первичным очагом в виде фурункула, панариция, нагноившейся раны на конечностях, локального тромбоза. В этих случаях возможен регионарный лимфаденит, часто с нагноением.

4. Сердечно-сосудистая система. Поражаются сердце, артерии и вены. Чаще всего наблюдается эндокардит митрального и аортального клапана, возможны трех- и четырехклапанные поражения. При остром течении сепсиса часто множественные тромбоэмболии сосудов конечностей (характерные геморрагические некрозы в области ладоней и стоп), гангрена фаланг пальца, мочки уха, носа, тромбоэмболия сосудов сетчатки глаза с нарушением зрения, сосудов головного мозга с появлением очаговой неврологической симптоматики, формированием абсцессов мозга, характерно развитие гнойного менингита. Наблюдаются тромбоэмболии артерий конечностей, тромбоэмболия легочной артерии и др.; перфорация клапанов, отрыв створок с острой сердечной недостаточностью, возможны

абсцессы миокарда, особенно у основания клапанов, флегмона, как правило, токсический миокардит со снижением сократительной функции. Реже - гнойный или фибринозно-гнойный перикардит.

5. Органы дыхания. Частым и характерным поражением является двусторонняя полисегментарная пневмония, которая носит деструктивный характер, инфильтрация легочной ткани выражена слабо, поэтому физикальные данные скудны, нередко пневмония рентгенологически визуализируется поздно при появлении очагов деструкции. Наиболее характерными клиническими признаками являются одышка, цианоз, снижение pO_2 артериальной крови. Для ранней диагностики показаны КТ и МРТ грудной клетки. Возможен также гнойный бронхит, эмпиема плевры.

6. Органы пищеварения. Поражаются главным образом при локализации очага в органах брюшной полости (гнойный аппендицит, холецистит, панкреатит, перфорация язвы желудка, кишечника и т.д.). В остальных случаях наблюдается анорексия, обусловленная резким снижением секреции пищеварительных ферментов. Поскольку лечение сепсиса требует массивной антибиотикотерапии, часто наблюдается дисбиоз, сопровождающийся диареей, иногда поражением кишечной стенки с формированием эрозий, язв, кишечными кровотечениями. Как правило, развивается токсический гепатит, сопровождающийся гепатомегалией и нарушением, прежде всего белково-синтетической функции печени со снижением уровня альбумина, белков протромбинового комплекса, нарастанием уровня мочевины.

7. Селезенка. Реагирует, как правило, уже в ранние сроки в связи с ее активным участием в септическом процессе, однако спленомегалия не всегда выявляется, так как селезенка в первые дни мягкая, плохо выявляется при пальпации. УЗИ также не всегда эффективно, так как селезенка в этот период слабоэхо-генна. Нередки инфаркты и абсцессы селезенки.

8. Мочевыводящая система. Почки постоянно участвуют в септическом процессе. Помимо поражения при септическом шоке, поражение почек обусловлено выведением ими возбудителей сепсиса (бактериурия), бактериальных токсинов и аутоксина, образующихся в септических очагах, формированием в почках и мочевыводящих путях септических очагов. Поражаются все отделы нефрона. Результатом этих поражений может быть развитие ОПН, являющееся одной из частых причин летального исхода.

9. Поражение ЦНС проявляется нейротоксикозом, вазогенными поражениями, возможностью при развитии ТГС внутричерепных гематом. Возможно развитие тромбоэмболических поражений, разлитого гнойного менингита.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В крови характерен нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево («септическая кровь»), однако при тяжелом сепсисе, осложненном шоком, нередко - лейкопения, которая сопровождается резкой тромбоцитопенией (менее 20 тыс./мкл). При затяжном течении болезни наблюдается прогрессирующая гипохромная анемия, возможен гемолиз, особенно при сепсисе, вызванном возбудителями, вырабатывающими гемолизин (стрептококк). У большинства больных в крови повышается активность цитоплазматических ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, ЩФ), обусловленная генерализованным цитолизом (повышением проницаемости клеточных мембран) и непосредственным поражением печени и других органов. Содержание белка в плазме прогрессивно снижается, особенно альбумина, растет уровень мочевины, при поражении почек - креатинина. Менее демонстративно повышение концентрации калия, так как при сепсисе имеется тенденция к гипокалиемии. Изменения в системе гемостаза зависят от особенностей течения болезни. В раннем периоде возможна гиперкоагуляция, подавление фибринолиза. При развитии шока - ДВС-синдром с развитием коагулопатии потребления, резким снижением концентрации фибриногена и прокоагулянтов I фазы и про-тромбинового комплекса. При развитии тромбоэмболического синдрома резко (в 10-100 раз)

повышается концентрация D-ДФ. Следует отметить снижение p_aO_2 , метаболический ацидоз, обусловленный как нарушением микроциркуляции, так продукцией лактата возбудителем. При этом уровень лактата в крови повышается до 5-10 ммоль/л. При исследовании мочи отмечается бактериурия, протеинурия. В зависимости от характера поражения почек могут преобладать микрогематурия или лейкоцитурия, увеличивается количество цилиндров.

ДИАГНОСТИКА

Подозрение на сепсис возникает при наличии у больного высокой лихорадки, сопровождающейся ознобами и потами, выраженной интоксикацией. Важно, но не обязательно наличие первичного очага или входных ворот возбудителя. Наличие двух или более признаков СВР (температура тела 38°C и выше или 36°C и ниже; частота сердечных сокращений (ЧСС) - 90 и более в минуту, частота дыхания (ЧД) - 20 и более в минуту или p_aCO_2 - ≤ 32 мм рт.ст. и ниже; лейкоцитоз 12×10^9 мл и более или лейкопения $4,0 \times 10^9$ мл и менее) даже при наличии очага инфекции не является надежным диагностическим критерием сепсиса, так как признаки СВР наблюдаются при роже, туляремии, орнитозе, пневмонии, пиелите и многих других болезнях бактериальной этиологии. В то же время явный очаг инфекции нередко отсутствует при сепсисе (пневмококковая, гемофильная септицемия).

Для лабораторного подтверждения сепсиса используют определение уровня прокальцитонина, который при сепсисе превышает 1,1 нг/мл, однако этот тест отражает тяжесть течения инфекционного процесса и бывает положительным при многих тяжелых инфекциях. В то же время он является надежным маркером эффективности антибактериальной терапии и снижается в этих случаях до нормы в течение 1-3 сут.

Основу лабораторной диагностики сепсиса составляют специфические методы, позволяющие установить наличие возбудителя в крови и других субстратах и идентифицировать его. Бактериологическое исследование крови, мочи, СМЖ, содержимого септического очага позволяет получить культуру возбудителя, определить его чувствительность к антибактериальным средствам, проводить мониторинг динамики чувствительности возбудителей сепсиса к антибактериальным препаратам. В связи с широким применением антибактериальных средств информативность этого метода снизилась, что породило ненаучные концепции о необязательности бактериемии при сепсисе. Для повышения эффективности бактериологического метода важно стремиться производить забор материала до применения антибиотиков. Важно соблюдение правил асептики для исключения попадания в среду флоры с рук и дыхательных путей персонала, посев на среду у постели больного, транспортирование в лабораторию без охлаждения материала.

ПЦР-диагностика в настоящее время выходит на первое место, так как обладает 100% специфичностью, позволяет идентифицировать возбудителя на фоне антибактериальной терапии, в ранние сроки определить ее эффективность по снижению микробной нагрузки в крови. Результаты исследования могут быть получены через несколько часов при использовании индивидуальных тест-систем. Недостатком метода является невозможность определения чувствительности (кроме метициллинчувствительности стафилококка) возбудителя к антимикробным средствам.

Дифференциальная диагностика проводится со всеми острыми лихорадочными заболеваниями, сопровождающимися ознобами, потами, выраженной интоксикацией, спленогепатомегалией, особенно при наличии локальных гнойно-воспалительных очагов.

Показания к консультации других специалистов при сепсисе возникают часто в связи с полиорганностью поражений (кардиолога, пульмонолога, нефролога, реаниматолога).

Примеры формулировки диагноза

1. Острый криптогенный стафилококковый сепсис (эндокардит митрального и аортального клапанов, двусторонняя полисегментарная пневмония, артрит правого коленного сустава).
2. Флегмона кисти правой руки. Эндокардит аортального клапана, сепсис, ИТШ 2-й степени, тромбоэмболия левой бедренной артерии, тромбоэмболии сосудов сетчатки (двусторонние), тромбоэмболии сосудов головного мозга, гнойный менингоэнцефалит.

ЛЕЧЕНИЕ

При подозрении на сепсис показана экстренная госпитализация в зависимости от локализации первичного очага, доминирования определенной органопатологии в соответствующее отделение многопрофильной больницы, при наличии шока - в ОРИТ, при отсутствии явного первичного очага и входных ворот, доминировании септического синдрома - в инфекционное отделение (стационар). В остром периоде - строгий постельный режим. Специальной диеты не требуется. В тяжелых случаях показана сбалансированная парентеральная нутритивная поддержка [растворы декстрозы (Глюкоза*), аминокислот, жировые эмульсии].

Основу лечения сепсиса составляет антибактериальная терапия, которая при отсутствии сведений о чувствительности возбудителя проводится с учетом наличия или отсутствия первичного очага, его локализации, условий заражения (внебольничный, внутрибольничный сепсис). Используются препараты широкого спектра действия: защищенные пенициллины, ЦС III-IV поколения, фторхинолоны II-IV поколения, меропенем, имипенем, дориценем, линезолид, тигекцилин, ванкомицин. Антибиотики вводятся внутривенно в максимальных суточных дозах с минимальными интервалами капельно до появления признаков купирования бактериемии, прекращения ознобов и потов, снижения уровня или нормализации температуры, отсутствия новых очагов инфекции, уменьшения интоксикации. Для санации очагов целесообразно максимально (для данного препарата) увеличить разовую дозу и интервалы между их введением. Продолжительность лечения составляет не менее 3 нед. Отмена возможна при санации септических очагов, стойкой (7-10 сут) нормализации температуры тела.

Замена препаратов на альтернативные целесообразна при отсутствии клинического эффекта в течение 3-5 сут, в более ранние сроки - при прогрессировании заболевания (нарастание лихорадки, интоксикации, появление признаков шока, новых септических очагов). С первых дней целесообразно назначение пробиоти-ков, антимикотических препаратов. Важным аспектом является применение препаратов человеческого иммуноглобулина, содержащих или обогащенных IgM [иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgM + IgA] (Пентаглобин*), иммуноглобулин человека нормальный (Иммуноглобулин человека нормальный*)]. В ряде случаев эффективно применение полибактериофагов (полифаг, пиофаг), а при установлении возбудителя - монофагов. Преимущество бактериофагов состоит в том, что они не взаимодействуют с макроорганизмом и не вызывают побочных эффектов. При наличии доступных гнойных очагов необходимо хирургическое вмешательство. Различные аспекты патогенетической терапии решаются индивидуально.

Прогноз

Прогноз при сепсисе серьезный. Даже при своевременной адекватной терапии летальность составляет от 20% и выше, нелеченный (недиагностированный) сепсис всегда заканчивается летальным исходом.

Диспансеризация

Диспансеризация проводится в зависимости от органопатологии пульмонологами, кардиологами, нефрологами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н. и соавт. Руководство по медицинской микробиологии. Книга 3. Том 2. / Под ред. А.С. Лабинской. - М.: Бином, 2014. - 880 с.
2. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. 3-е издание / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. - М.: Медицинское информационное агентство, 2013. - 360 с.
3. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - 4-е изд. - Т. 1. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 656 с.

20.18. ДИФТЕРИЯ

Дифтерия (*diphtheria*, удушающая болезнь) - острая антропонозная инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся преимущественным поражением ротоглотки и дыхательных путей с развитием местного фибринозного воспаления и токсическим поражением сердечно-сосудистой системы, нервной системы и почек.

КОДЫ ПО МКБ-10

A36 Дифтерия. A36.0 Дифтерия глотки. A36.1 Дифтерия носоглотки. A36.2 Дифтерия гортани. A36.3 Дифтерия кожи. A36.8 Другая дифтерия. A36.9 Дифтерия неуточненная.

ЭТИОЛОГИЯ

Corynebacterium diphtheriae (род *Corynebacterium*, семейство *Corynebacteriaceae*) - не образующая спор грамположительная палочка булавовидной формы.

Corynebacterium diphtheriae растет только на специальных питательных средах (наиболее распространена теллуритовая среда). По своим биологическим свойствам коринебактерии дифтерии разделяются на три биовара: *mitis* (40 сероваров), *gravis* (14 сероваров) и близкий к нему *intermedius* (4 серовара). Основным фактор патогенности возбудителя - экзотоксин. Нетоксигенные штаммы заболевания не вызывают. Дифтерийный экзотоксин обладает термолабильностью, высокой токсичностью (уступает только ботулотоксину и столбнячному токсину), иммуногенностью, нейтрализуется антитоксической сывороткой.

Дифтерийная палочка устойчива в окружающей среде: в дифтерийных пленках, на предметах домашнего обихода, в трупах сохраняется около 2 нед; в воде, молоке - до 3 нед. Под воздействием дезинфицирующих средств в обычных концентрациях гибнет в течение 1-2 мин, при кипячении - мгновенно.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Дифтерийная инфекция отличается клиническим многообразием от бессимптомного течения (бактерионосительства) до очень тяжелых форм. Актуальность проблемы заключается в постоянной циркуляции токсигенных штаммов в человеческой популяции. Существует естественный резервуар инфекции с наличием эндемичных очагов высокой заболеваемости в странах Африки к югу от Сахары (в частности в Нигерии), а также в Индии, Непале, Бангладеше, Индонезии, на Филиппинах, во Вьетнаме, Лаосе, Папуа - Новой Гвинее, в Бразилии, Афганистане и Ираке.

Источник возбудителя - больные любой клинической формой дифтерии, а также бактерионосители токсигенных штаммов. Основной путь передачи возбудителя - воздушно-капельный, возможен контактно-бытовой (при дифтерии кожи, половых органов, глаз), в редких случаях - алиментарный (молоко). Восприимчивость к дифтерии всеобщая, но у части людей инфекционный процесс протекает в форме бессимптомного носительства.

Иммунитет при дифтерии антитоксический и антибактериальный. Возможны повторные заболевания и заболевания у вакцинированных антидифтерийным анатоксином, протекающие чаще в легкой форме.

Наиболее интенсивный источник возбудителя - больные люди. Сроки заразности индивидуальны, определяются результатами бактериологического исследования. Носители опасны в связи с их большей по сравнению с больными численностью, отсутствием клинических симптомов, активным образом жизни. Особенно опасны носители, страдающие респираторными инфекциями, при которых активизируется механизм передачи возбудителя. Средняя продолжительность носительства около 50 дней (иногда больше). Число носителей токсигенных кори-небактерий в сотни раз превышает количество больных дифтерией. В очагах дифтерии носителями могут быть до 10% и более внешне здоровых лиц. Дифтерию относят к управляемым инфекциям, т.е. заболеваемость высока в том случае, если не проводилась массовая вакцинация населения. В прошлом и во время последней эпидемии была отмечена осенне-зимняя сезонность. До начала плановой вакцинации дифтерии была свойственна периодичность: подъемы заболеваемости возникали каждые 5-8 лет и длились 2-4 года. 90% больных составляли дети, во время последней эпидемии среди заболевших преобладали взрослые.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфические

Иммунопрофилактика - основной метод борьбы с дифтерией. Плановую вакцинацию и ревакцинацию населения, согласно национальному календарю прививок, проводят вакцинами, содержащими адсорбированный дифтерийный анатоксин (АКДС, АКДС-М, АДС-М, АД-М).

Неспецифические

Важное значение имеют раннее выявление и изоляция больных и носителей токсигенных коринебактерий, выписка их после двукратного отрицательного результата бактериологического исследования отделяемого ротоглотки. В коллективе после изоляции больного в течение 7 сут проводят термометрию и ежедневный врачебный осмотр. Контактных с больными и носителями однократно обследуют бактериологически. В очаге инфекции после изоляции больного или носителя проводят заключительную дезинфекцию.

ПАТОГЕНЕЗ

Дифтерийный экзотоксин - первичный поражающий фактор при дифтерии. Тяжелые формы дифтерии у отдельного индивидуума развиваются только при отсутствии или низком титре антитоксических антител. Проникший в кровь токсин взаимодействует с клеткой посредством связывания с цитоплазматическими рецепторами.

Дифтерийный токсин может повреждать любые клетки, особенно при высокой его концентрации, но наиболее часто поражает клетки-мишени: кардиомиоциты, олигодендроглиоциты, лейкоциты.

В эксперименте показано, что экзотоксин блокирует карнитин-челночный механизм, который имеет универсальное значение в системе метаболизма. Эта концепция получила подтверждение и в клинической практике. Есть данные о высокой эффективности применения карнитина для лечения и профилактики поражения миокарда при дифтерии. Вследствие блокады карнитин-челночного механизма токсином нарушаются магистральные пути обмена белков (аминокислот), жиров и углеводов в силу того, что ацетил-КоА не может пройти через цитоплазматическую мембрану митохондрий и вступить в цикл Кребса. Клетка начинает испытывать энергетический «голод», вследствие чего изменяются основные метаболические пути. В результате при тяжелом поражении клетки в цитозоле прогрессивно увеличивается концентрация восстановленной формы никотина-мидадениндинуклеотида, лактата и ионов

водорода, ингибируется гликолиз, что может привести к декомпенсированному внутриклеточному ацидозу и гибели клетки. Внутриклеточный ацидоз и высокое содержание жирных кислот вызывают активацию перекисного окисления липидов. При выраженной интенсификации перекисного окисления липидов деструктивные изменения мембранных структур влекут за собой необратимые сдвиги гомеостаза. Это один из универсальных механизмов дезорганизации и гибели клетки. Вследствие поражения клеток-мишеней при тяжелой дифтерии возникают следующие патофизиологические изменения.

- В первые дни болезни наибольшее значение имеет развитие гиповолемии и ДВС-синдрома.
- Поражение экзотоксином кардиомиоцитов (у больных тяжелой дифтерией уже с первых дней болезни).
- Поражение нейронов возникает при всех формах дифтерии, но при тяжелой дифтерии характер этих изменений всегда массивный и выраженный. Помимо черепных и соматических нервов, при тяжелой дифтерии также поражается парасимпатический отдел вегетативной нервной системы.

Многофакторность поражения различных органов и систем (действие токсина, цитокиновый каскад, перекисное окисление липидов, развитие различных видов гипоксии, аутоиммунные процессы и др.) в клинической практике проявляется развитием ряда синдромов.

Основные причины смерти при дифтерии - поражение сердца, паралич дыхательной мускулатуры, асфиксия при дифтерии дыхательных путей, ДВС-синдром с развитием ОПН и/или РДС взрослых и вторичная бактериальная инфекция (пневмония, сепсис).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период 2-12 (чаще 5-7) сут.

Классификация

Дифтерию классифицируют по локализации процесса и тяжести течения болезни. Самые частые формы - дифтерия ротоглотки (зева) и дыхательных путей. Возможна также дифтерия носа, глаз, уха, половых органов. Эти формы обычно сочетаются с дифтерией ротоглотки. Дифтерия кожи и ран встречается главным образом в тропических странах.

Основные симптомы и динамика их развития

Дифтерия ротоглотки характеризуется наличием на миндалинах пленчатых налетов, которые могут распространяться за пределы миндалин на нёбную занавеску, язычок, мягкое и твердое нёбо. Налеты имеют равномерную белую или серую окраску, расположены на поверхности миндалин («плюс ткань»), с усилием снимаются шпателем, при этом обнажается эрозированная кровоточащая поверхность. Налеты не растираются, не тонут и не растворяются в воде.

Катаральная форма дифтерии ротоглотки диагностируется очень редко на основании эпидемиологических, клинических и бактериологических данных, когда налеты отсутствуют, есть лишь легкая гиперемия и отечность миндалин.

Дифтерию ротоглотки (пленчатая и легкая по течению) в зависимости от характера налетов разделяют на следующие формы:

локализованная (островчатая, пленчатая) - налеты не выходят за пределы миндалин;

^ распространенная - налеты переходят на мягкое и твердое нёбо, десны.

Возможно формирование налетов на слизистой оболочке щек после химического ожога, на ранке после экстракции зуба и прикуса языка. По тяжести течения эти формы относят к легкой дифтерии. Для легкой формы дифтерии ротоглотки характерны острое начало с повышения температуры тела до 37,5-38,5 °С, общего

недомогания, боли в горле (незначительной или умеренной). Налеты появляются через сутки, на 2-й день приобретают характерный вид. При осмотре отмечают бледность лица, умеренную гиперемию миндалин с синюшным оттенком. Поднижнечелюстные ЛУ, как правило, не увеличены, безболезненны при пальпации. Лихорадка длится до 3 сут. Без лечения налеты сохраняются до 6-7 дней. При легких формах дифтерии ротоглотки (локализованная и распространенная) *возможен отек только миндалин*.

Токсические формы дифтерии. Наличие отека ротоглотки дает основание диагностировать токсическую форму дифтерии, которая протекает в среднетяжелой и тяжелой форме. Тяжесть течения обусловлена степенью выраженности основных синдромов, прежде всего степенью функциональных изменений различных органов и систем во все периоды болезни. Выраженность отека слизистой ротоглотки и шейной клетчатки - лишь один из многих признаков, характеризующих тяжесть течения дифтерии, и зачастую не самый важный.

Субтоксическая и токсическая дифтерия ротоглотки I степени чаще имеет среднетяжелое течение. Эти формы отличаются более выраженной общей интоксикацией, более высокой (до 39 °С) и длительной лихорадкой, выраженной астенией, тахикардией, более сильными болями в горле. Налеты на миндалинах распространенные, иногда поражена только одна миндалина. Миндалины отечны, ярко гиперемированы. Отек шейной клетчатки локализуется при субтоксическом варианте в подчелюстной области, а при токсической дифтерии I степени - распространяется до середины шеи.

Токсическая дифтерия II, III степени и гипертоксическая дифтерия характеризуются быстрым развитием общей интоксикации, ознобом, повышением температуры тела до 40 °С и выше, резкой мышечной слабостью, головной болью, сильными болями в горле. При осмотре выявляют бледность кожи, выраженный отек шейной клетчатки, распространяющийся при токсической дифтерии II степени до ключиц, при III степени - ниже ключиц на грудную клетку. Отек тестоватой консистенции, безболезненный. Поднижнечелюстные ЛУ умеренно болезненны, значительно увеличены, контуры их из-за отека и периаденита нечеткие. При осмотре слизистой ротоглотки обнаруживают диффузную гиперемию и резкую отечность миндалин, которые могут смыкаться по средней линии, что затрудняет дыхание, глотание, придает голосу носовой оттенок. Налеты в первые сутки могут иметь вид белесоватой паутины, на 2-3-й день болезни приобретают характерный вид, причем у этой категории больных пленки плотные, распространенные, выходят за пределы миндалин, образуют складки.

При гипертоксической дифтерии на 2-3-й день болезни развиваются ИТШ и полиорганная недостаточность. Для геморрагического варианта характерно пропитывание налетов кровью, из-за чего они приобретают багровую окраску. Наблюдают также кровоизлияния в зоне отека, носовые кровотечения и другие проявления геморрагического синдрома.

При тяжелом течении болезни лихорадка и интоксикация сохраняются до 7-10 сут, налеты отторгаются еще в более поздние сроки, оставляя после себя эрозированную поверхность.

Дифтерия дыхательных путей (дифтерийный круп) - частая форма болезни. Дифтерийный круп может быть локализованным (дифтерия гортани), распространенным (дифтерия гортани и трахеи) и нисходящим, когда процесс распространяется на бронхи и бронхиолы. Тяжесть течения этой формы болезни определяется степенью стеноза (т.е. выраженностью ДН).

Болезнь начинается с небольшого повышения температуры тела, появления сухого, «лающего» кашля, охриплости голоса, переходящей в афонию. В течение 1-3 сут

процесс прогрессирует, появляются признаки стеноза гортани: шумный вдох, сопровождающийся втяжением эпигастральной области, межреберий, над- и подключичных ямок, яремной ямки. Через несколько часов - 2-3 сут присоединяются признаки ДН: двигательное беспокойство, бессонница, цианоз, бледность кожи, тахикардия, повышение АД, сменяющиеся заторможенностью, судорогами, артериальной гипотензией. При исследовании крови выявляют нарастающую гипоксемию, гиперкапнию, респираторный ацидоз. У взрослых из-за широкого просвета гортани такие симптомы, как афония и стенотическое дыхание, могут отсутствовать, процесс развивается медленно. Признаки ДН проявляются на 5-6-й день болезни при развитии нисходящего крупа: возникают чувство нехватки воздуха, тахикардия, бледность кожных покровов, цианоз, аускультативно - ослабление дыхания. Локализованный и распространенный круп часто выявляют только при ларингоскопии - обнаруживают дифтерийные пленки на голосовых связках. Пленки легко снимаются и могут быть удалены электроотсосом.

Дифтерия носа - третья по частоте форма болезни. Начинается постепенно. Температура тела нормальная или субфебрильная. Отмечают сукровичные или слизисто-гнойные выделения, чаще односторонние, появляется мацерация кожи у входа в нос, при риноскопии выявляют эрозии, корки, фибриновые пленки в носовых ходах, которые могут распространяться на кожу, слизистую оболочку гайморовых пазух. В редких случаях возникает отек лица.

Дифтерия глаз. Процесс обычно односторонний. Характерен отек век, сужение глазной щели, гнойно-сукровичное отделяемое. На переходной складке конъюнктивы появляется фибриновая пленка, которая может распространяться на глазное яблоко. Возможен отек мягких тканей в области глазницы.

Дифтерия половых органов встречается у девочек. Характерны отечность вульвы, выделения. Фибриновые пленки локализуются в области малых губ и входа во влагалище.

Дифтерия кожи и ран встречается преимущественно в тропиках, характеризуется наличием поверхностной малоболлезненной язвы, покрытой фибриновой пленкой. Общее состояние нарушается мало; течение вялое, до 1 мес. Встречается и токсическая форма, когда вокруг раны выражена отечность кожи и мягких тканей. Характерны общие проявления токсикоза и токсическое поражение сердца, почек, НС.

Комбинированная дифтерия. Чаще всего наблюдается сочетание дифтерии ротоглотки с дифтерией дыхательных путей и носа, реже глаза и половых органов.

Для тяжелых токсических форм дифтерии характерно поражение различных органов и систем. В клинической практике целесообразно выделять несколько клинических синдромов.

Синдром местных проявлений (отек подкожной клетчатки, распространенные фибриновые налеты и др.) описан выше. В абсолютном большинстве случаев именно на основании этого синдрома врач может диагностировать дифтерию.

Интоксикационный синдром наблюдают у всех больных с токсическими формами дифтерии. Характерны: резкая слабость, лихорадка, артериальная гипотензия, жажда, тахикардия, снижение диуреза, анорексия и бессонница. Выраженность интоксикационного синдрома в острый период болезни - один из критериев тяжести течения.

Синдром токсико-метаболического шока. При особо тяжелом течении дифтерии (фульминантная форма) и выраженной интоксикации у 3-7% больных развивается токсико-метаболический шок. Он характеризуется тяжелым ДВС-синдромом (проявляющимся не только лабораторными изменениями, но и клиническими

симптомами), выраженной гиповолемией, ОДН и ОПН, нарушением функции миокарда (нарушение сократимости и проводимости) и поражением черепных нервов. При синдроме токсико-метаболического шока происходит быстрое и выраженное поражение клеток-мишеней, и в последующем декомпенсируются нарушения функций многих органов и систем. При развитии синдрома токсико-метаболического шока летальный исход наблюдается практически в 100% случаев.

Синдром ДН при тяжелой дифтерии может быть обусловлен следующими основными причинами: ИТШ, стенозом гортани, частичной непроходимостью верхних дыхательных путей (отек надгортанника, выраженный отек ротоглотки с дисфункцией мягкого нёба, западение корня языка, преимущественно у алкоголиков, аспирация пленки в трахею), нисходящим крупом, быстрым внутривенным введением больших доз противодифтерийной сыворотки (ПДС) с развитием РДС, обструктивным бронхитом и тяжелой пневмонией, полинейропатией с поражением диафрагмы и вспомогательных дыхательных мышц.

Синдром ДН в период своего проявления практически всегда определяет тяжесть течения болезни, при тяжелом течении дифтерии наблюдается примерно в 20% случаев.

Наиболее частые признаки ДН - одышка, цианоз (акроцианоз), угнетение сознания различной степени, нестабильная гемодинамика (артериальная гипертензия, тахи- и брадиаритмии), снижение диуреза, гипоксемия, гиперили гипокания.

Стеноз гортани и нисходящий круп - наиболее частые причины летального исхода при дифтерии (особенно в первые 10 дней болезни). В отдаленные сроки болезни (после 40-го дня) синдром ДН также часто приводит к гибели больных; развивается он прежде всего из-за нарушения иннервации дыхательной мускулатуры и присоединения пневмонии.

ДВС-синдром наблюдают при всех формах токсической дифтерии. Клинические признаки ДВС-синдрома при тяжелых формах регистрируют примерно в 15% случаев. Развитие сывороточной болезни усугубляет течение ДВС-синдрома.

Синдром поражения миокарда. Сердце страдает в результате непосредственного действия экзотоксина. При тяжелых формах дифтерии действуют дополнительные поражающие факторы: гипоксические состояния различного генеза (ДВС-синдром, ДН, анемия), объемные перегрузки при ОПН, электролитные нарушения. Поражение сердца в большинстве случаев определяет тяжесть состояния больного, особенно с 10-го и по 40-й день болезни.

Клинические проявления синдрома складываются из кардиальных жалоб, синдрома сердечной недостаточности и физикальных данных. Кардиальные жалобы при дифтерии непостоянны и не отражают тяжести поражения сердца. При обследовании наибольшее значение имеет выявление аритмии и дефицита пульса, бледности или цианоза. Для более точной и ранней оценки состояния миокарда необходимы данные ЭКГ, УЗИ, а также результаты исследования активности кар-диоспецифических ферментов.

Критерии, определяющие тяжелое поражение миокарда с неблагоприятным прогнозом:

прогрессирующая сердечная недостаточность преимущественно по правожелудочковому типу (по клиническим данным);

выраженные нарушения проводимости, такие как атриовентрикулярная диссоциация с идиовентрикулярным ритмом, атриовентрикулярная блокада II степени 2-го типа по Мобитцу, сочетающиеся с ди- и трифасцикулярными блокадами ножек пучка Гиса (по данным ЭКГ);

снижение сократимости, т.е. уменьшение фракции выброса левого желудочка менее чем на 40% (по данным УЗИ);

выраженное повышение или, наоборот, относительно низкие показатели активности кардиоспецифических ферментов в сочетании с перечисленными выше признаками;

развитие в поздние сроки болезни электрической нестабильности миокарда в виде частых тахикардий и фибрилляции желудочков.

Синдром поражения миокарда при тяжелой дифтерии выявляют постоянно, в сочетании с другими синдромами это наиболее частая причина летального исхода при тяжелых формах дифтерии ротоглотки.

Синдром поражения ПНС связан с прямым действием экзотоксина на нервные волокна и проявляется в виде бульбарного пареза (паралич) и полинейропатии.

Парез (паралич) черепных нервов при токсических формах дифтерии выявляют примерно в 30% наблюдений. Возникают гнусавость голоса и поперхивание при приеме жидкой пищи. Эти изменения регистрируют как в начальном периоде (3-16-е сутки), так и в более поздние сроки (после 30-х суток) болезни. Поражение других пар черепных нервов (III, VII, X, XII) встречается реже, возникает парез (паралич) мышц глотки, языка, мимической мускулатуры, нарушается кожная чувствительность. Полинейропатия возникает примерно в 18% случаев, проявляется нарушением функции (парез или паралич) конечностей, диафрагмы, межреберных нервов. Полинейропатия возникает, как правило, после 35-40-го дня болезни. Выявляют периферический парез (или паралич) с угнетением или отсутствием сухожильных рефлексов, уменьшением мышечной силы, нарушениями чувствительности, ограничением подвижности диафрагмы (определяют рентгенологически или по экскурсии нижнего края легких). Больные предъявляют жалобы на мышечную слабость, нарушение чувствительности, онемение пальцев, нарушение походки или невозможность ходьбы, чувство нехватки воздуха, одышку. Поражение конечностей всегда возникает раньше дыхательных расстройств, а восстанавливается раньше функция дыхательной мускулатуры.

Степень тяжести полинейропатии оценивают на основании жалоб больного и результатов общепринятых методов клинического обследования (определение рефлексов, кожной чувствительности, частоты дыхательных движений и др.). Методом электронейромиографии (ЭНМГ) можно выявить значительную диссоциацию между темпом развития и выраженностью клинических признаков и степенью электрофизиологических нарушений. ЭНМГ-исследования выявляют сниженную скорость проведения импульса по нервам и уменьшение амплитуды М-ответа не только при явных клинических признаках, но и в их отсутствие. Изменения ЭНМГ возникают за 2-3 нед до клинических проявлений. Наиболее часто и тяжело полинейропатия протекает у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Синдром поражения почек. Поражение почек при дифтерии принято характеризовать термином «токсический нефроз». При тяжелом течении заболевания поражение почек проявляется микрогематурией, лейкоцитурией, цилиндрурией, протеинурией. Прямое поражающее действие экзотоксина на паренхиму почек минимально, не приводит к клиническим проявлениям почечной недостаточности и не влияет на тяжесть течения. Развитие ОПН при дифтерии определяется только вторичными факторами воздействия:

развитием выраженного ДВС-синдрома и гиповолемии на 5-20-е сутки болезни;

развитием полиорганной (септической) недостаточности после 40-х суток; ятрогенными причинами (передозировка ПДС, назначение аминогликозидов).

При развитии ОПН у больных наблюдают олигоанурию, повышение уровня мочевины, в меньшей степени креатинина и калия в плазме крови. Большее повышение уровня мочевины по сравнению с уровнем креатинина связано с высокой активностью катаболических процессов. При повышении концентрации калия в плазме возможны асистолия и летальный исход.

Осложнения

Все вышеперечисленные синдромы связаны с действием токсина, местным процессом. Они определяют тяжесть, течение и исход болезни, поэтому рассматриваются как характерные проявления, а не осложнения. При тяжелой дифтерии возможны осложнения неспецифического характера, которые могут превалировать в клинической картине и даже быть непосредственной причиной летального исхода.

Синдром неспецифических инфекционных осложнений. Выраженность данного синдрома зависит от тяжести течения дифтерии, поражения иммунной системы и преморбидного фона. Синдром неспецифических инфекционных осложнений может развиваться как в 1-ю неделю заболевания, так и в более отдаленные сроки (после 30-го дня болезни). Чаще всего регистрируют пневмонию, бронхит, инфекцию МВП; возможно развитие абсцесса миндалин, перитонзиллярного абсцесса.

Эти осложнения значительно чаще наблюдают у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Их возникновению способствуют неадекватная санация трахеобронхиального дерева при длительной ИВЛ, аспирация секрета ротовой полости или желудочного содержимого в дыхательные пути. Катетеризация мочевого пузыря, центральных вен. Развитие сепсиса возможно даже в поздние сроки заболевания.

Ятрогенные осложнения. Возможны следующие виды ятрогенных осложнений.

- Осложнения, связанные с развитием сывороточной болезни вследствие введения ПДС: экзантема, миокардит, полиартрит, «обострение» ДВС-синдрома, поражение почек, ДН; возможен анафилактический шок.
- Осложнения, обусловленные длительным назначением глюкокортикоидов, что приводит к угнетению иммунитета, гипокалиемии (с развитием мышечной слабости, экстрасистолии, вялой перистальтики кишечника, со вздутием живота), эрозивному гастриту, трофическим нарушениям.
- Поражение почек вследствие приема аминогликозидов.

Летальность и причины смерти

При тяжелых формах дифтерии летальность составляет 10-70%. Основные причины смерти - поражение сердца, паралич дыхательной мускулатуры, асфиксия при дифтерии дыхательных путей, ИТШ, а также вторичные бактериальные осложнения.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз дифтерии, независимо от локализации процесса, устанавливают на основании наличия на слизистых оболочках или коже фибринозной пленки, обладающей характерными свойствами. При распространенной и токсических формах большое диагностическое значение имеет распространение налетов за пределы миндалин, отек миндалин, а при токсических формах - отек мягких тканей.

Для подтверждения диагноза важны данные микробиологического исследования мазков с пораженной поверхности (слизистая оболочка миндалин, носа и др.). После выделения культуры возбудителя определяют ее токсигенные и биологические свойства. Однако клинические проявления при токсических формах дифтерии

настолько типичны и специфичны, что диагноз может быть установлен без лабораторного подтверждения.

Дифференциальная диагностика

Локализованную дифтерию ротоглотки дифференцируют от всех болезней, протекающих с синдромом острого тонзиллита.

В практике наиболее трудна дифференциальная диагностика между лакунарной ангиной и локализованной дифтерией ротоглотки.

Основные дифференциально-диагностические критерии.

- Для лакунарной ангины характерно острое развитие синдрома интоксикации, при локализованной дифтерии ротоглотки интоксикация выражена слабо.
- При лакунарной ангине выявляют более выраженную реакцию тонзиллярных ЛУ.
- Налеты на миндалинах гнойные, легко снимаются, растворяются в воде. Фибринозный налет на миндалинах значительно чаще встречается при дифтерии.
- При ангине боль в горле более интенсивна, особенно при глотании.
- При ангине слизистая ротоглотки ярко гиперемирована, при локализованной дифтерии ротоглотки тусклая, с сероватым или синюшным оттенком.
- Длительно сохраняющиеся (3-8 сут) налеты после нормализации самочувствия и температуры тела характерны для локализованной дифтерии ротоглотки. Помимо стрептококковой и стафилококковой ангины, следует иметь в виду ИМ, язвенно-некротическую ангину Симановского-Плаута-Венсана, ангинозно-бубонную туляремию, сифилитическую ангину, грибковые поражения ротоглотки, некротическую ангину при агранулоцитозе и остром лейкозе.

При токсической дифтерии дифференциальную диагностику проводят с паратонзиллярным абсцессом, эпидемическим паротитом, флегмоной дна полости рта (флегмона Людвига), химическими ожогами.

Дифтерию дыхательных путей дифференцируют от крупа при ОРВИ: характерны катаральные явления, отсутствие афонии. У взрослых часто ошибочно диагностируют бронхит, пневмонию, астматическое состояние, инородное тело в гортани. Важна своевременная ларингоскопия.

Показания к консультации других специалистов

При необходимости показаны консультации следующих специалистов: - невролога (парезы черепных нервов, периферическая полинейропатия); - кардиолога (синдром поражения миокарда); - реаниматолога (дыхательные нарушения, полиорганная недостаточность); - оториноларинголога (дифтерия гортани, дифтерийный круп).

Пример формулировки диагноза

A36 Дифтерия ротоглотки, токсическая, степень II, тяжелое течение (поражение миокарда, полинейропатия). Осложнения: ДН, пневмония.

Показания к госпитализации

Все больные с подозрением на дифтерию подлежат госпитализации и изоляции.

ЛЕЧЕНИЕ Режим и диета

В остром периоде болезни и в более поздние сроки при наличии признаков поражения сердца и нервной системы показан постельный режим. В зависимости от состояния больного используют стол № 10, зондовое или парентеральное питание.

Медикаментозная терапия

Основное средство лечения - ПДС, которая нейтрализует дифтерийный токсин, циркулирующий в крови (поэтому она эффективна только в ранние сроки болезни - в первые 2 сут). После 3-х суток болезни введение ПДС малоэффективно, а в ряде случаев даже вредно. При легком течении заболевания (локализованная, распространенная форма) сыворотку вводят только при отрицательных результатах кожной пробы. Если результат положительный, от введения сыворотки следует воздержаться. При среднетяжелой и тяжелой форме дифтерии ротоглотки, а также при дифтерии дыхательных путей сыворотку вводят обязательно, хотя при дифтерии дыхательных путей эффект менее явный. При положительной кожной пробе сыворотку вводят в условиях отделения реанимации после предварительного введения 60-90 мг преднизолона и антигистаминных препаратов. Доза сыворотки и путь введения зависят от тяжести течения болезни (табл. 20.43). Сыворотку вводят однократно внутримышечно и внутривенно. При комбинированных формах дозу увеличивают на 20-30 тыс. МЕ.

Таблица 20.43. Доза сыворотки при различных формах дифтерии

Форма дифтерии	Доза сыворотки, тыс. МЕ
Локализованная дифтерия ротоглотки, носа, глаза, кожи, половых органов	10-20
Распространенная дифтерия ротоглотки	20-30
Субтоксическая дифтерия ротоглотки	30-40
Токсическая дифтерия I степени	30-50
Токсическая дифтерия II степени	50-60
Токсическая дифтерия III степени, гипертоксическая дифтерия	60-80
Локализованная дифтерия органов дыхания	10-20
Распространенная нисходящая дифтерия органов дыхания	20-30

Повторное введение сыворотки и повышение дозы не показаны, так как антитела длительно циркулируют в крови, и концентрация ее, выше необходимой для нейтрализации токсина, приводит к учащению и утяжелению поражения сердца и нервной системы, а также к сывороточной болезни. Чрезвычайно отрицательно сказывается на состоянии больных введение массивных доз сыворотки (1 млн МЕ и более), так как при этом в организм попадает огромное количество чужеродного белка, который блокирует почки, провоцирует развитие РДС и ИТШ, ДВС-синдрома. Избыточные дозы сыворотки блокируют рецепторы иммунокомпетентных клеток и синтез собственных антител, обладающих наибольшей овидностью.

При средней тяжести и тяжелых формах, а также при дифтерии дыхательных путей для скорейшего подавления возбудителя назначают антибиотики: пени-циллины, ЦС, препараты тетрациклинового ряда, макролиды, комбинированные препараты [ампициллин + [оксациллин](#) (Ампиокс*)] - в средних терапевтических дозах в течение 5-8 сут. Проводят дезинтоксикационную терапию. В тяжелых случаях показан плазмаферез. Кратковременное применение глюкокортикоидов целесообразно только по экстренным показаниям (ИТШ, стеноз гортани), так как у больных тяжелыми формами болезни выражена иммуносупрессия и существует высокая вероятность развития бактериальных осложнений.

При дифтерии дыхательных путей показаны тепловые и отвлекающие процедуры, ингаляция, антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, оксигенотерапия. При прогрессировании стеноза - интубация трахеи или трахеотомия. При нисходящем крупе оперативное лечение малоэффективно, его необходимо дополнять санационной бронхоскопией для удаления пленок.

При миокардите необходим полный покой. Применяют [карнитин](#). При поли-нейропатии назначают постельный режим, полноценное питание, нейротропные

препараты, повторные сеансы плазмафереза, при дыхательных расстройствах - ИВЛ, профилактику вторичной инфекции.

При лечении тяжелой дифтерии необходимо решить следующие задачи: - доза и способ введения ПДС;

- лечение гиповолемии и ДВС-синдрома;
- антимедиаторное воздействие;
- нормализация метаболизма;
- устранение различных видов гипоксии (ИВЛ);
- дезинтоксикационная терапия;
- обеспечение энерготрат (полноценное питание);
- рациональная антимикробная терапия;
- иммунокорригирующая терапия.

Прогноз

Прогноз при раннем введении ПДС благоприятный. Летальный исход чаще возникает при поздней госпитализации и у лиц с отягощенным преморбидным фоном (алкоголизм, иммунопатии).

Примерные сроки нетрудоспособности

Примерные сроки нетрудоспособности сильно варьируют, их определяют индивидуально.

Диспансеризация

Сроки наблюдения за больным определяют индивидуально (но не менее 6 мес).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фаворова Л.А., Астафьева Н.В. Дифтерия. - М.: Медицина, 1988. - 208 с.
2. Дифтерия / Н.М. Беляева, М.Х. Турьянов, А.Д. Царегородцев и др. СПб.: Нестор-История, 2012. - 254 с.
3. Дифтерия в России в 2005-2009 годах / Н.М. Максимова, С.С. Маркина, К.А. Яцковский и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2010. - № 3. - С. 31-36.
4. Control of diphtheria: guidance for consultants in communicable disease control / J.M. Bonnet, N.T. Begg // World Health Organization. Com. Dis. Publ. Health. - 1999. - Vol. 2, Is. 4. - P. 242-249.
5. *Corynebacterium ulcerans* 0102 carries the gene encoding diphtheria toxin on a prophage different from the *C. diphtheriae* NCTC 13129 prophage/ T. Sekizuka, A. Yamamoto, T. Komiya, T. Kenri et al. // BMC Microbiology. - 2012. - 12:72. [Электронный ресурс] - режим доступа <http://www.biomedcentral.com/1471> - 2180/15/42. - 16.09.2015.
6. Diphtheria in the post epidemic period, Europe, 2000-2009/ K.S. Wagner et al. // Emerg Infect Dis. 2010 - Vol. 18. - № 2. - P. 217-225.
7. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни. Руководство для врачей. - М.: Бином, 2015. - 640 с.

20.19. ГЕМОФИЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Гемофильная инфекция - острая антропонозная инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, которая характеризуется преимущественным поражением респираторного тракта и оболочек мозга.

КОДЫ ПО МКБ-10

A41.3 Септицемия, вызванная *Haemophilus influenzae* (палочка Афанасьева-Пфейффера).

A49.3 Инфекция, вызванная *Haemophilus influenzae*, неуточненная. B96.3 *Haemophilus influenzae* как причина болезни, классифицируемая в других рубриках.

J14 Пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae*.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - бактерия *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*, син. - палочка Пфейффера). Гемофильная палочка рода *Haemophilus* (семейства *Pasteurellaceae*) - мелкая коккобацилла, может иметь полисахаридную капсулу. В окружающей среде неустойчива. Имеет К- и О-антигены. По капсульному антигену выделяют шесть сероваров (a, b, c, d, e, f). Из представителей *Haemophilus* для человека наиболее патогенен *H. influenzae* типа b (Hib), вызывающий 90% инвазивных форм гемофильной инфекции, 1% вызывается типами l и f. Около 90% сепсиса и неинвазивных форм гемофильной инфекции вызываются нетипируемыми штаммами. Основные факторы патогенности - капсула и пили. Капсула подавляет фагоцитарную активность лейкоцитов, пили обеспечивают адгезию возбудителя к клеткам эпителия. Дополнительные факторы патогенности - IgA-протеазы, расщепляющие секреторные Ig. Возбудитель также содержит липополисахаридный и глико-протеиновый комплекс. Имеются данные о существенной роли ЛПС в патогенезе ИТШ у больных Hib-инфекцией. *H. influenzae* малоустойчива в окружающей среде. Гибнет в течение 30 мин при температуре 55 °С, под воздействием солнечных лучей и при высыхании. Дезинфицирующие растворы в обычно применяемых на практике концентрациях убивают *H. influenzae* через несколько минут.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник инфекции - больные любой клинической формой Hib-инфекции, а также здоровые носители. Частота носоглоточного носительства гемофилов может достигать 90%, но капсульные штаммы Hib, с которыми связаны почти все случаи болезни, обнаруживают только у 3-5% обследованных. Основной путь передачи возбудителя - воздушно-капельный; возможен также контактный путь. Восприимчивость человека изучена плохо. Известно, что вероятность заражения у детей от 3 мес до 5 лет в 6000 раз выше, чем в других возрастных группах. По-видимому, высокая восприимчивость детей в возрасте до 5 лет к инвазивным формам гемофильной инфекции (более 90% больных) обусловлена не только отсутствием иммунитета, но и анатомо-физиологическими особенностями. Основная регистрируемая форма гемофильной инфекции - Hib-менингит. Заболеваемость неинвазивными формами гемофильной инфекции по оценкам в 5-10 раз выше.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика специфическая. Применяют вакцины согласно национальному календарю профилактических прививок:

1) вакцина гемофильная тип В конъюгированная* (Россия) лиофилизированная для внутримышечного введения;

2) АКТ-ХИБ (конъюгированная вакцина для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b)* (Франция) в дозе 0,5 мл внутримышечно или подкожно (с 2-3 до 6 мес - трехкратно с интервалом 1-2 мес с однократной ревакцинацией через 1 год; от 6 до 12 мес - двукратно с интервалом 1 мес и ревакцинацией через 18 мес; от 1 года до 5 лет - однократно);

3) вакцина для профилактики инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* (Хиберикс*) (Бельгия) в дозе 0,5 мл подкожно или внутримышечно (от 3 нед до 6 мес - трехкратно с интервалом 1-2 мес и ревакцинацией через 1 год; от 6 мес до 1 года - двукратно с интервалом 1 мес и однократной ревакцинацией через 18 мес; от 1 года до 5 лет - однократно).

ПАТОГЕНЕЗ

Входные ворота инфекции - слизистая оболочка верхних дыхательных путей, где возбудитель может длительно бессимптомно персистировать. С этой локализацией возбудителя связаны ОРЗ, эпиглоттит, отит, синусит. Механизм развития гемофильной пневмонии неизвестен. При нарушении или неполноценности механизмов защиты капсульные штаммы возбудителя преодолевают барьер слизистой оболочки и попадают в кровь. Бактериемия приводит к развитию септицемии (может осложняться ИТШ), артрита, остеомиелита и менингита в результате проникновения возбудителя через ГЛБ. При этом защитные ресурсы организма ограничиваются фагоцитозом, что и объясняет высокую летальность (свыше 50%) в отсутствие адекватной терапии. Гемофильный менингит (Hib-менингит) - наиболее типичная и частая форма Hib-инфекции. В развитии болезни выявляют три фазы: - фазу респираторной инфекции;

- бактериемию (частота выделения гемокультуры свыше 60%); - фазу менингита.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период Hib-инфекции составляет, по-видимому, от 2 до 4 дней. Единой классификации Hib-инфекции нет. Целесообразно выделять бессимптомное носительство, локализованные [ОРЗ (ринофарингит), ОРЗ, осложненное синуситом, отитом, флегмона, целлюлит] и генерализованные (инвазивные) формы болезни (эпиглоттит, пневмония, септицемия, менингит, остеомиелит, артрит).

ОРЗ, вызванные *Haemophilus influenzae*, существенно не отличаются от ОРЗ другой этиологии, но часто осложняются отитом и синуситом.

Эпиглоттит - воспаление надгортанника, тяжелая форма Hib-инфекции. Чаше наблюдают у детей 2-7 лет. Начало острое: озноб, высокая лихорадка, слюнотечение. В течение нескольких часов нарастают симптомы ДН (инспираторная одышка, тахикардия, стридор, цианоз, втяжение податливых участков грудной клетки). Больные занимают вынужденное положение. Возможно развитие септицемии, менингита.

Флегмона. Наблюдают у детей до 1 года, наиболее частая локализация - голова и шея. Клинической картиной может напоминать рожу. Возможны бактериемия и менингит.

Целлюлит также наблюдают у детей до 1 года; чаще локализуется на лице и шее. Часто развивается на фоне ринофарингита. В области щеки или вокруг глазницы, на шее появляются гиперемия с синюшным оттенком и отечность кожи. Общая интоксикация не выражена, но могут присоединиться отит, менингит и пневмония.

Пневмония. Клиническая картина не отличается от таковой при пневмококковой пневмонии. Может осложняться менингитом, плевритом, септициемией.

Септицемия. Чаше наблюдают у детей до 1 года. Характеризуется гипертермией, часто геморрагической сыпью, развитием ИТШ.

Остеомиелит, артрит обычно развиваются на фоне септицемии.

Менингит, вызванный гемофильной палочкой типа b (Hib-менингит), занимает 3-е место по частоте встречаемости в этиологической структуре бактериальных менингитов, составляя от 5 до 25%, а у детей в возрасте до 5 лет - 2-е место (10-50%).

Имея много общих черт с другими видами бактериального менингита, Hib-менингит отличается рядом существенных клинико-патогенетических особенностей, которые необходимо учитывать при ранней диагностике и выборе оптимальной тактики этиотропной и патогенетической терапии.

Hib-менингит поражает преимущественно детей в возрасте до 5 лет (85-90%). Часто (10-30%) болеют и дети до 1 года, включая первый месяц жизни. На долю детей старше 5 лет и взрослых приходится 5-10% заболевших. У большинства больных Hib-менингит развивается на отягощенном преморбидном фоне (органические поражения ЦНС, отягощенное течение второй половины беременности и родов, частые респираторные инфекции в анамнезе, нарушения в иммунной системе). У детей старше 5 лет и взрослых существенное значение имеют врожденные и приобретенные анатомические дефекты (*spina bifida*), назальная ликворея. Эти больные, как правило, неоднократно болеют бактериальным менингитом различной этиологии.

Болезнь чаще начинается подостро: с кашля, насморка, повышения температуры тела до 38-39 °С. У некоторых больных в начальном периоде могут доминировать диспепсические расстройства. Этот период длится от нескольких часов до 2-4 сут, затем состояние ребенка ухудшается: усиливаются симптомы интоксикации, температура достигает 39-41 °С, усиливается головная боль, присоединяются рвота, менингеальные симптомы, расстройства сознания, судороги, а через 1-2 дня - очаговые симптомы. При остром начале болезни катаральные явления могут отсутствовать. Болезнь в этих случаях начинается с быстрого повышения температуры тела до 39-40 °С, головной боли, рвоты. Отчетливые менингеальные симптомы появляются на 1-2-й день болезни. В среднем отчетливые признаки поражения ЦНС при Hib-менингите отмечают на 2 дня позже, чем при менингококковом менингите, и на сутки позже, чем при пневмококковом менингите. Это часто приводит к поздней диагностике и позднему началу этиотропной терапии.

Лихорадка при Hib-менингите чаще ремиттирующая или неправильная, регистрируется даже на фоне антибактериальной терапии, длительностью от 3-5 до 20 сут (в среднем 10-14) и более. Уровень лихорадки выше, чем при бактериальных менингитах другой этиологии. Сыпь возможна в отдельных случаях. Катаральные явления в форме фарингита обнаруживают более чем у 80% больных, ринита - более чем у 50% больных. Реже отмечают явления бронхита, у отдельных больных - пневмонию. Часто увеличены селезенка и печень, что свидетельствует о бактериемии; аппетит отсутствует, возникают рвота, срыгивание пищи, задержка стула (но возможна диарея). Заторможенность, адинамия, быстрая истощаемость характерны для большинства больных. Реже развивается сопор, в отдельных случаях - кома. На фоне дегидратационной и адекватной антибактериальной терапии сознание полностью восстанавливается в сроки от 4-6 ч до 2-3 сут. Выраженную картину отека мозга наблюдают примерно у 25% больных, но признаки дислокации мозга (кома, генерализованные судороги, расстройства дыхания) обнаруживают редко.

В то же время очаговую неврологическую симптоматику выявляют не менее чем у 50% больных. Чаще отмечают парезы черепных нервов, ухудшение слуха, фокальные судороги, атаксию, нарушения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, реже - парезы конечностей.

Менингеальный синдром (в частности взбухание родничка, симптом подвешивания) выражены умеренно. Ригидность мышц затылка, как правило, характерна для детей старше 1 года, а симптомы Брудзинского и Кернига у части больных слабо выражены или отсутствуют. Картина СМЖ характеризуется умеренным нейтрофильным или смешанным плеоцитозом, небольшим повышением уровня белка. Мутность СМЖ может быть обусловлена огромным количеством гемофильной палочки, которая при микроскопии занимает все поле зрения. Содержание глюкозы в первые 1-2 дня варьирует от резкого снижения до повышения уровня, после 3-го дня - менее 1 ммоль/л или глюкоза не определяется, до 10-20 ммоль/л повышается уровень лактата.

Картина крови отличается слабо или умеренно выраженным лейкоцитозом: почти у половины больных лейкоцитоз, у остальных - нормоцитоз или лейкопения. У большинства больных - абсолютная лимфопения (до 300-500 клеток в 1 мкл), а также тенденция к уменьшению количества эритроцитов и гемоглобина.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика любых форм Hib-инфекции, кроме эпиглоттита, ориентировочная, так как Hib - наиболее частый его возбудитель. Диагноз Hib-инфекции устанавливают на основании выделения гемокультуры возбудителя и культуры из патологических секретов (СМЖ, гной, плевральный выпот, мокрота, мазки из носоглотки). В последнем случае диагностическое значение имеет только выделение капсульных штаммов. Для посева используют шоколадный агар с факторами роста. Для диагностики менингита применяют также бактериоскопию, РЛА СМЖ, посев и ПЦР, а также посев и ПЦР крови.

Дифференциальная диагностика

Эпиглоттит дифференцируют от дифтерии верхних дыхательных путей, крупа при ОРВИ и инородного тела в гортани (табл. 20.44). Другие формы Hib-инфекции отличают на основании результатов лабораторных исследований.

Hib-менингит дифференцируют от других видов бактериального, вирусного менингита, менингизма при острых лихорадочных заболеваниях.

Таблица 20.44. Дифференциальная диагностика острого эпиглоттита

Симптомы	Нозологическая форма			Инородное тело в гортани
	Острый эпиглоттит	Дифтерийный круп	Круп при ОРВИ	
Начало	Бурное	Постепенное	Острое	Внезапное
Лихорадка	Высокая	Субфебрильная	Субфебрильная, до 38-39 °С	Отсутствует
Интоксикация	Резко выражена	Не характерна	Не выражена	Отсутствует
Афония	Охриплость голоса	Афония	Охриплость голоса	Охриплость голоса
Стридор	Наблюдается	Не наблюдается	Наблюдается	Наблюдается
Катаральные явления	Слабо выражены	Отсутствуют	Характерны	Отсутствуют

Окончание табл. 20.44

Симптомы	Нозологическая форма			Инородное тело в гортани
	Острый эпиглоттит	Дифтерийный круп	Круп при ОРВИ	
Саливация	Характерна	Отсутствует	Отсутствует	Не характерна
Затруднение при глотании	Характерно	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Кашель	Возможен	Сухой	Приступообразный, лающий	Приступообразный
Боли при глотании	Характерны	Отсутствуют	Возможны	Возможны
Степень стеноза гортани	III-IV	III-IV	I-II	I-II
Ларингоскопия	Резкий отек и гиперемия надгортанника, отек мягких тканей	Налеты на голосовых связках	Гиперемия, отек подвязочного пространства	Инородное тело в просвете или стенке гортани

Показания к консультации других специалистов

При признаках поражения ЦНС показана консультация невролога, при местных гнойно-воспалительных очагах - хирурга; при признаках стеноза гортани - отоларинголога.

Показания к госпитализации

Клинические: наличие менингеального синдрома, ДН, стеноза гортани, местных гнойно-воспалительных процессов (флегмона, целлюлит, артрит, остеомиелит). Режим в стационаре - постельный. Диета

Стол № 13. При эпиглоттите - стол № 1А, парентеральное или зондовое питание.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Этиотропная терапия генерализованных форм болезни представлена в табл. 20.45.

Таблица 20.45. Этиотропная терапия генерализованных форм Hib-инфекции*

Препарат	Суточная доза, мг/кг	Кратность введения, раз	Путь введения
<i>Препараты первого ряда</i>			
Хлорамфеникол	25-50, при менингите - 80-100	3-4	Внутривенно, внутримышечно
Амоксициллин + клаву-лановая кислота	30	3-4	Перорально,внутривенно
Цефотаксим	50-100, при менингите - 200	4	Внутривенно, внутримышечно
Цефтриаксон	20-80, при менингите - 100	1-2	Внутривенно, внутримышечно
<i>Препараты второго ряда</i>			
Меропенем	30, при менингите - 120	3	Внутривенно
Ципрофлоксацин**	20, при менингите - 30	2	Перорально,внутривенно

* Ампициллин в настоящее время не рекомендуется, так как более 30% штаммов Hib к нему резистентны. ** Детям назначается комиссионно по витальным показаниям.

Пример формулировки диагноза

A41.3 Септицемия, вызванная Hib, гнойный менингит, ОНГМ.

Длительность лечения не менее 7-10 сут.

Для лечения локализованных форм также применяют:

- азитромицин в дозе 10 мг/кг перорально однократно;
- рокситромицин - по 5-8 мг/кг 2 р/сут перорально;
- ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (Ко-тримоксазол*) - по 120 мг 2 р/сут перорально в течение 3 сут.

Патогенетическую терапию назначают, основываясь на клинических показаниях, и проводят по общим правилам. При менингите показана дегидратационная терапия (фуросемид, ацетазоламид в средних терапевтических дозах; дексаметазон в дозе 0,5 г/кг в сутки внутривенно или внутримышечно). При ОНГМ применяют ИВЛ, оксигенотерапию, противосудорожные средства.

При остром эпиглоттите показаны интубация трахеи, петлевые диуретики, глюкокортикоиды, антигистаминные препараты.

При местных нагноительных процессах (флегмона, остеомиелит) используют хирургические методы лечения.

Прогноз

При менингите, септицемии, эпиглоттите - серьезный, при остальных формах Hib-инфекции - благоприятный. После менингита возможны стойкая тугоухость, гидроцефально-гипертензивный синдром.

Сроки нетрудоспособности при менингите составляют 1-2 мес после выписки из стационара.

Диспансерное наблюдение

При Hib-менингите показано. Осуществляет невролог, продолжительность не менее 1 года.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смит А., Шляйсе М. Инфекции, вызываемые *Haemophilus influenzae* // Инфекционные болезни у детей: Пер. с англ. / Под ред. Д. Марри. - М.: Практика, 2006. - С. 224-236.
2. Учайкин В.Ф. Гемофилус инфлюэнца-инфекция: руководство по инфекционным болезням у детей. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - С. 617-621.
3. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 4-е изд. - Т. 1. - 639 с.
4. Jalie K., Singelton R., Levine O.S. et al. Reemergence of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska // J. Infect. Dis. - 1999. - Vol. 179. - P. 101-106.
5. Wenger J.D. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in the United States and Canada // Pediatr. Infect. Dis. J. - 1998. - Vol. 17. - P. 132-136.

20.20. ЛЕГИОНЕЛЛЕЗЫ

Легионеллезы (питтсбургская пневмония, лихорадка Понтиак, лихорадка форта Брегг) - группа сапронозных заболеваний, вызываемых бактериями рода легионелла, с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующихся лихорадкой, интоксикацией, преимущественным поражением органов дыхания, а также почек и ЦНС.

КОДЫ ПО МКБ-10

A48.1 Болезнь легионеров.

A48.2 Болезнь легионеров без пневмонии (лихорадка Понтиак).

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители рода *Legionella* семейства *Legionellaceae* насчитывают 50 видов. Легионеллы - грамотрицательные, подвижные коккобациллярные бактерии, имеющие жгутики и фимбрии. Спор не образуют. Имеют внутриклеточные вакуоли и множество рибосом. Характерно наличие внутренней и внешней мембран. Нуклеоид диффузно распределен в цитоплазме. Геномная ДНК имеет молекулярную массу $2,5 \times 10^9$ Да. Легионеллы - факультативные внутриклеточные паразиты со сложной ферментативной системой, активность которой зависит от среды культивирования и условий обитания. Антигенная структура сложная, основные антигены тип- и группоспецифичны. По антигенам у легионелл выделяют не менее 8 серогрупп. Имеется антигенное родство между *L. pneumophila* и *Chlamydia psittaci*. Факторы патогенности - термостабильный белково-полисахаридный эндотоксин, обладающий гемолитической активностью, и цитолизин с цитотоксическим и протеолитическим действием. Вирулентность легионелл на уровне видовых и штаммовых различий играет существенную роль в возникновении спорадических случаев и эпидемических вспышек легионеллеза. Легионеллы устойчивы к действию физических и химических факторов, чувствительны к ультрафиолетовому облучению, антибиотикам (макролидам, рифампицину, фторхинолонам, хлорам-фениколу).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Легионеллез распространен повсеместно, вызывая спорадические случаи и крупные эпидемические вспышки с высокой летальностью в различных странах мира. Одна из крупнейших вспышек была зарегистрирована в России в 2007 г. (г. Верхняя Пышма Свердловской области), когда заболели более 100 человек, 5 из которых умерли.

Легионеллы - естественные обитатели водоемов, способны существовать в различных условиях окружающей среды. Их можно обнаружить в воздухе и в естественных водоемах, где они существуют в симбиозе с сине-зелеными водорослями (предположительно они способны обитать внутри морских водорослей и свободноживущих амёб). Однако популяционная плотность легионелл в природных водных экосистемах крайне низка и не превышает 10^3 КОЕ/л воды. До опасной для человека концентрации легионеллы размножаются в определенных типах искусственных водных систем, к которым относятся централизованные системы кондиционирования. Вторым типом потенциально опасной водной систем может быть водопроводная вода в системе горячего водоснабжения общественных зданий, где при определенных условиях легионеллы способны к колонизации на поверхности труб и другого водопроводного оборудования, что способствует накоплению возбудителя в высоких концентрациях. К третьему типу потенциально опасных систем относятся различные типы вихревых ванн, бассейнов, джакузи. Система постоянного разбрызгивания водного аэрозоля при температуре 32-42 °С создает благоприятные условия для размножения легионелл и распространения водного аэрозоля. В хлорированной питьевой воде легионеллы сохраняются более 1 года. При внутрибольничном легионеллезе потенциально опасная доза снижается до нескольких клеток, в то время как при внебольничной инфекции она составляет не менее 10^4 КОЕ/л.

Основной путь передачи возбудителя инфекции - аэрозольный, а для контингента групп риска, к которым относятся больные стационаров, где применяется интенсивная иммуносупрессорная терапия, больные диабетом, сердечнососудистыми заболеваниями, хроническими легочными болезнями и больные, находящиеся на ИВЛ. Факторы передачи инфекции - вода и почва в эндемичных районах, вода в системах кондиционирования воздуха рециркуляторного типа, а также в системах водоснабжения.

Легионеллез характеризуется четко выраженной сезонностью (лето-осень). Более частую регистрацию инфекции в летние месяцы можно объяснить интенсивным использованием систем кондиционирования воздуха, нередко служащих резервуаром возбудителя. Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины. Чаще это заболевание встречаются у лиц среднего возраста и пожилых людей. Инфекцию без пневмонии по типу ОРЗ чаще диагностируют у лиц более молодого возраста. Факторы риска, предрасполагающие к возникновению заболевания, - иммунодефицитные состояния, курение, злоупотребление алкоголем, проживание вблизи мест земляных работ.

Эпидемиологической особенностью легионеллеза является наличие трех групп заболеваний, различающихся по характеру заражения: внебольничная пневмония легионеллезной этиологии, нозокомиальный легионеллез и легионеллез, связанный с путешествиями. В настоящее время создана единая Международная система эпидемиологического контроля за случаями легионеллеза, связанного с туристическими и деловыми поездками.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическая профилактика не разработана. Особенно важно своевременно обнаружить водный резервуар возбудителя, механизмы образования водного аэрозоля и провести дезинфекцию (обеззараживание ванных комнат, душевых сеток формалином и хлорсодержащими препаратами, обеззараживание и замена кондиционеров и т.д.). На промышленных предприятиях, электростанциях, в больницах и гостиницах замкнутые водные системы необходимо чистить и дезинфицировать не менее двух раз в год. На смену

хлорированию и термообработке приходит широкое применение дезинфектантов, не содержащих хлора (приборы для ультрафиолетового облучения, приспособления, обогащающие воду ионами серебра и меди). Профилактика нозокомиального легионеллеза основана на микробиологическом контроле воды в лечебных учреждениях и исключении возможности контакта пациентов групп риска с водой, контаминированной легионеллами.

ПАТОГЕНЕЗ

Входные ворота возбудителя инфекции - слизистая оболочка дыхательных путей, в том числе ткань легких. Размеры частиц аэрозоля, аэродинамические характеристики потока воздуха, а также особенности внешнего дыхания больного определяют различную вероятность заражения. Существуют данные о возможности попадания возбудителя в кровь, тканевую жидкость с последующим развитием инфекции при медицинских манипуляциях, оперативных вмешательствах у лиц с иммунодефицитным состоянием.

Наиболее тяжелое течение легионеллеза в форме острого альвеолита наблюдают в случаях, когда инфицирующая доза высока, а диаметр частиц аэрозоля не превышает 2-2,5 мкм, что позволяет им достигать альвеол. Легионеллы, преодолев барьер реснитчатого эпителия, заносятся в бронхиолы и альвеолярные протоки, могут непосредственно внедряться в клетки альвеолярного эпителия. Однако в большинстве случаев наблюдают мобилизацию защитного клеточного вала вокруг внедрившихся легионелл. В этом случае легионеллы фагоцитируются альвеолярными макрофагами, моноцитами и полиморфноядерными нейтрофилами. При электронной микроскопии легионеллы можно обнаружить как внутри-, так и внеклеточно.

Легионеллезные поражения легких сопровождаются вовлечением в процесс сосудов, что вызывает нарушения микроциркуляции вплоть до развития РДС. При легионеллезе, протекающем в форме ОРЗ-подобного синдрома, острого трахеита или бронхита, основное количество микроорганизмов не проходит барьер цилиарной системы и длительно задерживается в слизистой оболочке трахеи и бронхов. Это активизирует защитные механизмы. Отдельные микроорганизмы, достигающие терминальных бронхиол и альвеолярных протоков, подвергаются активному

фагоцитозу, при этом отсутствует выраженная инфильтрация, характерная для воспалительного процесса. Патология легких начинается с бронхита и бронхо-лита с быстрым образованием лобулярных часто сливающихся очагов воспаления. Это приводит к долевым, нередко двусторонним поражениям легких в виде плевропневмоний, макроскопически сходных с серым и красным опеченением легкого при пневмококковой пневмонии. Поражение легких при тяжелом течении заболевания часто заканчивается абсцедированием. Диссеминация возбудителя происходит лимфогенно по септальным лимфатическим сосудам. Через региональные ЛУ микроорганизмы поступают в кровь, в результате чего развивается бактериемия, приводящая у части больных к поражению печени, почек и других органов. Эндотоксин обуславливает синдром интоксикации, поражение ЦНС и сердечнососудистой системы вплоть до развития ИТШ.

Таким образом, патогенез легионеллеза включает фазы бронхогенного, лимфо-генного и гематогенного развития инфекционного процесса.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Классификация

Различают острый респираторный легионеллез (лихорадку Понтиак), пневмонию (болезнь легионеров, острый альвеолит), лихорадку с экзантемой (лихорадку форта Брега).

Острый респираторный легионеллез

Длительность инкубационного периода составляет от 6 ч до 3 сут. Заболевание начинается с прогрессирующего недомогания, диффузных мышечных болей. С первых дней болезни температура тела повышается от 37,9 до 40 °С. Лихорадка сопровождается ознобом, головной болью, мышечными болями. Часто отмечают симптомы нейротоксикоза: головокружение, светобоязнь, бессонницу, нарушение сознания и координации.

Респираторный синдром характеризуется сухим кашлем, болью в грудной клетке при дыхании. В некоторых случаях отмечается боль в горле и сухость в ротоглотке. Симптомы интоксикации, респираторный синдром нередко сочетаются с болями в животе, рвотой. В крови наблюдают умеренный лейкоцитоз. Заболевание длится без лечения 2-5 дней. В период реконвалесценции длительно сохраняется астения.

Пневмония

Инкубационный период длится от 2 до 10 (чаще до 5) дней. Болезнь начинается подостро с продромального периода, который длится 1-2 дня. Больные жалуются на повышенную утомляемость, снижение аппетита, умеренную головную боль. Довольно часто в продромальном периоде наблюдается диарея. Период разгара характеризуется повышением температуры до 39-40 °С. Лихорадка может продолжаться до 2 нед. Она носит ремиттирующий или неправильный характер, заканчивается лизисом. Для периода разгара характерны выраженная потливость, астения, интенсивные боли в грудной клетке при дыхании. Плевральные боли типичны для большинства больных. У трети больных локализация и интенсивность болей точно соответствуют развивающемуся парапневмоническому фибринозному плевриту, усугубляющему ДН. Со 2-го или 3-го дня болезни появляется сухой кашель, который в последующие дни становится продуктивным. Мокрота скудная, вязкая, слизисто-гнойная. У трети больных отмечают кровохарканье. Пневмония выявляется как физикально, так и рентгенологически. Над пораженным участком легкого определяют укорочение перкуторного звука, при аускультации - влажные мелкопузырчатые хрипы. У половины больных выслушивают сухие хрипы, указывающие на развитие бронхиальной обструкции. Легионеллезную пневмонию характеризует разнообразие локализации патологического процесса и значительная частота тотальных и субтотальных поражений легкого (у каждого пятого больного). Рентгенологически чаще определяют одностороннюю плевропневмонию, для которой характерны длительное сохранение инфильтрации, плевральных изменений и их медленная инволюция. У больных с иммунодефицитом различного генеза определяют деструкцию легочной ткани. У больных легионеллезом быстро развиваются симптомы легочной недостаточности. Типичны выраженная одышка, многих больных уже в ранние сроки приходится переводить на ИВЛ. У большинства больных в остром периоде болезни отмечают артериальную гипотензию, относительную брадикардию, сменяющуюся тахикардией. Тоны сердца приглушены. Более чем у трети больных на 4-5-й день болезни появляется жидкий водянистый стул. Диарея продолжается в среднем 7 дней и сопровождается болями в животе различной локализации и метеоризмом. У 30% больных поражение печени проявляется повышением активности ами-нотрансфераз, возможна желтуха. Функция печени восстанавливается в течение первых 2 нед заболевания, печеночная недостаточность не наблюдается. Часто нарушается функция почек, главным образом вследствие очагового нефрита. Возможно развитие почечной недостаточности, которая может сохраняться до 9 мес после острого периода болезни.

Поражения ЦНС характерны для большинства больных. В основном они проявляются головной болью, энцефалопатией. Наиболее часто поражаются структуры мозжечка и ствола мозга, что проявляется дизартрией, атаксией, нистагмом, параличом глазодвигательных мышц. Характерны депрессия, эмоциональная лабильность.

Возможен серозный менингит, менингоэнцефалит. В период реконвалесценции многие больные жалуются на ухудшение памяти, некоторые из них не могут вспомнить события, происходившие с ними в острой фазе болезни.

В периферической крови отмечают увеличение лейкоцитов до $10-15 \times 10^9/\text{л}$, часто со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, в тяжелых случаях возможны тромбоцитопения и лимфопения. СОЭ может повышаться до 80 мм/ч. При благоприятном течении болезни со 2-й недели состояние больных улучшается. В периоде реконвалесценции длительно сохраняются слабость, головокружение, раздражительность. Рентгенологические изменения в легких могут сохраняться в течение 10 нед. В единичных случаях заболевание осложняется абсцессом легких и эмпиемой плевры. Более частое осложнение болезни - ИТШ.

Острый альвеолит

Характерно острое начало с повышением температуры тела до 39-40 °С. Больные жалуются на головную, мышечные боли. С первых дней болезни появляется сухой кашель. В дальнейшем нарастает одышка, появляется кашель с отделением скудной (слизистой или слизисто-гнойной) мокроты. При аускультации легких определяют распространенную двустороннюю обильную длительно сохраняющуюся крепитацию. При затяжном прогрессирующем течении развивается фиброзирующий альвеолит.

Острое лихорадочное заболевание

Инкубационный период составляет от нескольких часов до 10 сут. Основные симптомы: лихорадка до 38 °С, озноб, головная боль, полиморфная сыпь. Длительность болезни - 3-7 сут. Течение благоприятное.

Осложнения

Самые грозные осложнения - ОДН, ОПН, ИТШ. Могут развиваться кровотечения (носовые, желудочно-кишечные и маточные) и тромбоэмболия. Редко регистрируют острую печеночную недостаточность и нагноительные процессы в легких (абсцесс легкого, эмпиема плевры).

Летальность

При пневмонической форме летальность достигает 15-20%, чаще у лиц с хроническими заболеваниями легких, иммунодефицитом. Причины смерти - развитие ИТШ, легочно-сердечной недостаточности или суперинфекции.

ДИАГНОСТИКА

В качестве диагностических критериев легионеллезной пневмонии действуют международные, а с 2010 г. - национальные стандарты, в соответствии с которыми диагноз легионеллеза в случае острой инфекции НДП считается установленным:

- 1) при обнаружении легионелл в отделяемом респираторного тракта или легочной ткани методом ПЦР или с помощью прямой иммунофлюоресценции;
- 2) при нарастании титра специфических антител к *Legionella pneumophila* в РНИФ;
- 3) при определении растворимого антигена к *Legionella pneumophila* в моче иммуноферментным или иммунохроматографическим методом.

При невозможности исследования сыворотки крови в динамике выявление высокого уровня антител к *Legionella pneumophila* (1:128 и выше позволяет) считать диагноз легионеллеза установленным. Базовым методом диагностики легионеллеза является иммунохроматографический метод. По данным ВОЗ, 90% случаев легионеллеза в мире устанавливается по определению легионелл в моче. В случае острой тяжелой

пневмонии легионеллез иммунохроматографическим методом можно диагностировать в течение 30-40 мин.

Дифференциальная диагностика

Пневмонию легионеллезной этиологии дифференцируют с пневмониями другой этиологии, в первую очередь с атипичной пневмонией (орнитоз, коксиеллез, респираторный микоплазмоз), а также с пневмококковой, гемофильной, стафилококковой, клебсиеллезной пневмонией (табл. 20.46). В связи с клиническим сходством пневмоний различной этиологии решающее значение имеют результаты микробиологических, генетических и иммунологических исследований.

Таблица 20.46. Дифференциальная диагностика легионеллезной пневмонии

Критерии дифференциальной диагностики	Дифференцируемые заболевания				
	легионеллез	коксиеллез	орнитоз	респираторный мико-плазмоз	пневмохла-мидиоз
Начало болезни	Острое, бурное	Острое	Острое	Чаше постепенное	Острое, может быть подострое
Характер лихорадки	Высокая с начала заболевания, ремиттирующая. Сохраняется до 2-3 нед	Достигает макс-симума в первые 1-2 дня, сохра-няется на протя-жении 6-9 дней, иногда до месяца и более. Возмож-ны рецидивы	Высокая, в течение 1-2 сут дости-гает макси-мума, длится от несколь-ких дней до 3-4 нед, неправильного типа, с озно-бами	В первые дни субфебриль-ная, затем, с развитием пневмонии, - высокая в течение 1-5 дней, длительный субфебри-литет	Высокая, длится несколько дней, при тяжелых фор-мах сохраня-ется до 2 нед, ремитти-рующая или неправильная
Потливость	Характерна, резко выражена	Часто, иногда обильная	Не характерна	Не харак-терна	Не выражена
Внешний вид, поражение ЦНС	Кожный покров бледный. Пора-жения ЦНС раз-виваются у боль-шинства больных (энцефалопатия), редко - менин-гит, менингоэн-цефалит	В начале болезни у большинства больных гиперемия лица и шеи, конъюнктив, в тяжелых слу-чаях - возбуж-дение, делирий, редко - менин-гит, менингоэн-цефалит	Кожа лица бледная. Возможны нарушения сна, затор-моженность, редко - менингит	Возможна бледность	Кожа лица бледная. Поражения ЦНС не характерны
Критерии дифференциальной диагностики	Дифференцируемые заболевания				
	легионеллез	коксиеллез	орнитоз	респираторный мико-плазмоз	пневмохла-мидиоз
Боль в глазных яблоках	Характерна	Характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна
Головная боль	Характерна, выраженная	Характерна	Характерна	Иногда	Иногда
Экзантема	При лихорадке форта Брегг возможна с первых дней болезни	Редко. На 2-10-й день болезни	Нет	Возможна	Нет
Катаральные явления	Не характерны	Возможны. Гиперемия слизистой оболочки ротоглотки. Редко ринит	Отсутствуют	Характерны в продромальном периоде (гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, кратковременный ринит)	Часто - явления фарингита, ринита, заложенность носа
Поражения респираторного тракта	Возможен бронхит	Более чем у половины больных трахеит, бронхит, трахео-бронхит	Возможны со 2-4-го дня болезни ларингит, трахеиттра-хеобронхит	Бронхит, иногда тра-хеобронхит	Бронхит

Изменения в легких	Пневмония (со 2-4-го дня болезни), нередко плевропневмония. Определяется клинически, физикально. Быстро развиваются и нарастают симптомы ДН	Интерстициальная пневмония (2-10-й день болезни). Жалобы и физикальные данные могут быть скудными или отсутствовать	Характерны со 2-4-го дня болезни. Физикальные данные: укорочение перкуторного звука, мелкопузырчатые хрипы, иногда шум трения плевры	Пневмония, чаще интерстициальная, возможен плевральный выпот, развивается на 4-6-й день болезни. Физикальные данные скудные, могут отсутствовать	Интерстициальная пневмония. Жалобы и физикальные данные скудные
Рентгенография органов грудной клетки	Характерно разнообразие локализации патологического процесса, тотальное и субтотальное поражение легких, возможен фибринозный плеврит, длительное сохранение инфильтрации и плевральных изменений	Картина интерстициальной пневмонии: пятнистые уплотнения, «облаковидные» инфильтраты. Возможен плеврит. Корни легких уплотнены и расширены, часто увеличение прикорневых ЛУ	Расширение корней легких, усиление бронхоскулистого рисунка, в отдельных случаях - увеличение бифуркационных ЛУ. Поражение нижних долей, чаще справа. Возможны интерстициальные, мелкоочаговые, крупноочаговые, лобарные пневмонии	Сегментарные, очаговые или интерстициальные поражения легочной ткани, иногда расширение корней легких, эксудативный плеврит и интерлобит	Диффузный бронхит и/или интерстициальная пневмония с расширением и уплотнением корней легких, часто увеличение бифуркационных ЛУ

Критерии дифференциальной диагностики	Дифференцируемые заболевания				
	легионеллез	кокциеллез	орнитоз	респираторный микоплазмоз	пневмохламидиоз
Изменения органов пищеварения	Возможны тошнота, боли в животе различной локализации, урчание, водянистый стул (до 7 дней)	Язык обложен, с отпечатками зубов. Возможны боли в животе различной локализации, запор или жидкий стул	Возможна тошнота, рвота, возможен жидкий стул	Часто боль в животе, тошнота, рвота, диарея	Не характерно
Гепатолиенальный синдром	Характерны гепатомегалия и явления гепатита	Типичен с первых дней болезни	Характерен с 6-7-го дня болезни	Редко	Редко
Эпидемиологический анамнез	Работа на гидростанции; земляные, строительные работы. Пользование кондиционером	Профессиональный контакт с животными или различными продуктами животного происхождения	Контакт с птицами, домашний и производственный	Контакт с больными ОРЗ, особенно в организованных коллективах	Контакт с больными ОРЗ, в организованных коллективах

Показания к дополнительным методам диагностики и консультациям других специалистов

Показания к консультации невролога - развитие менингита и менинго-энцефалита в остром периоде болезни и признаки астеновегетативного синдрома в период реконвалесценции, к консультации оториноларинголога - носовые кровотечения, к консультации гинеколога - маточные кровотечения, при развитии почечной недостаточности - консультация нефролога.

Пример формулировки диагноза

A48.1 Болезнь легионеров, правосторонняя нижнедолевая пневмония, среднетяжелое течение (культура *L. pneumophila* из мокроты).

ЛЕЧЕНИЕ

Этиотропная терапия

В качестве этиотропного средства используют эритромицин в суточной дозе 2-4 г ежедневно в течение 2-3 нед или другие препараты из группы макролидов (klarитромицин, азитромицин, спирамицин). В тяжелых случаях эритромицин вводят в виде фосфата или аскорбината внутривенно капельно по 0,6-1 г/сут (максимально 2-3 г) или сочетают парентеральное и пероральное введение эритромицина в дозе 500 мг 4 р/сут, особенно при развитии легионеллеза на фоне иммунодефицита, легочно-сердечной недостаточности. Возможно сочетание макролидов с рифампицином. Рифампицин назначают в дозе 0,15-0,3 г 3 р/сут. Высокоэффективны фторхинолоны (левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксиф-локсацин). Длительность курса лечения антибиотиками - 2-3 нед.

Патогенетическая терапия

Предусматривает проведение оксигенотерапии, почти каждому четвертому больному необходима ИВЛ. Целесообразно включение в комплексную терапию ИФН-α (Лейкинферона*). Препарат вводят внутримышечно по 10 000 МЕ 1-3 раза в день в течение 5-7 дней. Рекомендованы противокашлевые, бронхоли-тические и отхаркивающие средства.

Противошоковые мероприятия, борьбу с кровотечениями и интоксикацией проводят общепринятыми методами. Вопрос о применении глюкокортикоидов в терапии легионеллеза остается дискуссионным. Если легионеллез осложнен ОПН, проводят гемодиализ.

Сроки восстановления трудоспособности

Определяют на основании особенностей течения болезни у отдельного пациента. Рентгенологические изменения в легких могут сохраняться до 2-3 мес, признаки почечной недостаточности - до 3-9 мес, астеновегетативный синдром - в течение года.

Диспансеризация

Диспансеризация больных предполагает консультации пульмонолога, невролога. Определяющий критерий продолжительности диспансерного наблюдения - самочувствие больного и нормализация клинических показателей, данных лабораторных и инструментальных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бактериальные болезни / Под ред. Н.Д. Ющука. - М.: ГЭОТАР Медиа, 2014. - 976 с.
2. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 2016. - Т. 1.
3. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: учебник. - М.: Медицина, 2014. - 2-е изд. - 724 с.
4. Чучалин А.Г. и соавт. Диагностика и лечение легионеллезной инфекции // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2009. - Т. 11. - № 1.
5. Журнал «Инфекционные болезни». - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - № 4.
6. Тартаковский И.С., Груздева О.А., Галстян Г.М., Карпова Т.И. Профилактика, диагностика и лечение легионеллеза. - М., 2013.
7. Темежникова Н.Д., Тартаковский И.С. Легионеллезная инфекция. - М.: Медицина, 2007.

8. Яцышина С.Б., Карпова Т.И., Мариненко О.В., Дронина Ю.Е. и др. Применение ПЦР для диагностики легионеллезной инфекции у гематологических больных // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2015. - Т. 17, № 1. - С. 52-56.

20.21. ВОЗВРАТНЫЕ ТИФЫ

Возвратные тифы - группа острых антропонозных инфекционных трансмиссивных болезней, вызываемых боррелиями. Характеризуются приступами лихорадки, чередующимися с периодами апирексии. Передаются вшами или клещами.

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ВОЗВРАТНЫЙ ТИФ ВШИНЫЙ

Эпидемический возвратный тиф вшинный - антропоноз, передается вшами, характеризуется приступами лихорадки, интоксикацией, увеличением печени и селезенки, чередующимися с периодами апирексии.

КОД ПО МКБ-10

A68.0 Вшинная возвратная лихорадка.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - спирохета *Borrelia recurrentis Obermeieri* (спирохета Обермейера), относящаяся к семейству *Spirochaetaceae*, роду *Borrelia*, по форме напоминающая нитевидную спираль с 6-8 завитками; обладает активной подвижностью; анаэроб. Размножается поперечным делением. Хорошо окрашивается анилиновыми красителями, грамотрицательна, растет на специальных питательных средах. Количество белковых антигенов боррелии достигает нескольких десятков, синтез их кодируется разными генами, часть которых периодически находится в неактивной «молчащей» форме. Во время заболевания вследствие перегруппировок в хромосоме происходит активация «молчащего» гена и появляется генерация боррелий с новым антигенным составом.

Спирохета Обермейера содержит токсические вещества типа эндотоксина. Пирогенами боррелий являются липопроотеины наружной мембраны.

В окружающей среде *B. recurrentis* малоустойчива, быстро погибает при высушивании и нагревании до 50 °С. Чувствительна к пенициллину, тетрациклину, хлорамфениколу, макролидам.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В прошлом вшинный возвратный тиф был широко распространен во многих странах мира, заболеваемость резко возрастала во время войн, голода и других социально-экономических бедствий. В годы Первой и Второй мировых войн эпидемии отмечались повсеместно. В России вшинный возвратный тиф удалось полностью ликвидировать в середине прошлого века, однако нельзя исключить возможность завоза этой болезни в нашу страну из эндемичных регионов: некоторых стран Азии, Африки (Эфиопии и соседних стран), Центральной и Южной Америки. Начиная с июля 2015 г. опубликовано несколько сообщений из стран Европы с описанием случаев возвратного тифа среди беженцев из Восточной Африки.

Единственным источником возбудителя является больной человек, заразность которого особенно велика во время лихорадочных приступов. Переносчиком боррелий служит вошь (преимущественно платяная, реже - головная), которая способна передавать инфекцию спустя 6-28 дней после того, как напитается кровью больного человека. Спирохеты размножаются и накапливаются в гемолимфе вши. Заражение человека происходит при раздавливании вши и попадании ее гемолимфы на поврежденную при расчесах, трении одеждой кожу. Восприимчивость людей к этой инфекции абсолютная. Иммуитет после перенесенного вшиного возвратного тифа

нестойкий, возможны повторные заболевания. Сезонность в странах с умеренным и холодным климатом зимне-весенняя.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическая профилактика не разработана, неспецифическая осуществляется в очаге и заключается в борьбе с педикулезом, раннем выявлении и изоляции больных, срочной камерной дезинфекции их вещей и постельных принадлежностей. Вещи контактных лиц подвергаются санитарной обработке, за лицами устанавливается медицинское наблюдение с ежедневной термометрией в течение 25 дней после госпитализации больного и осмотра на педикулез.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Проникшие через кожу в организм человека боррелии захватываются клетками гистиофагоцитарной системы и размножаются в них - эта фаза соответствует инкубационному периоду. Затем возбудитель поступает в кровь - развивается боррелиемия, клинически проявляющаяся ознобом, лихорадкой, интоксикацией. Через несколько дней вырабатываются антитела, инактивирующие боррелии. В периферической крови микробы не обнаруживаются, лихорадка прекращается. Вследствие гибели спирохет высвобождается эндотоксин, действующий на клетки эндотелия сосудов, печени, селезенки, вызывающий нарушение терморегуляции и микроциркуляции. Скопление боррелий в мелких сосудах приводит к развитию тромбов, кровоизлияний, ДВС-синдрома. Боррелиемия и токсинемия клинически проявляются первым лихорадочным приступом, по окончании которого часть спирохет сохраняется в ЦНС, костном мозге и селезенке. В этих органах микробы размножаются и через несколько дней после нормализации температуры снова поступают в кровь, вызывая второй лихорадочный приступ. Новая генерация боррелий по антигенной структуре отличается от предыдущей, поэтому возбудитель не нейтрализуется образовавшимися во время первого приступа антителами, но разрушается под действием фагоцитов и антител, вырабатываемых во время второго приступа. Процесс повторяется до тех пор, пока не появятся антитела ко всем генерациям боррелий, и наступает выздоровление.

Патологоанатомические изменения у скончавшихся от вшиного возвратного тифа обнаруживаются прежде всего в селезенке, печени, головном мозге, почках. Селезенка может быть увеличена в 5-8 раз, капсула ее напряжена, легко разрывается; в паренхиме выявляются кровоизлияния, инфаркты, очаги некроза; в сосудах - тромбозы, скопление боррелий. В печени находят очаги некроза. В головном мозге выявляют расширение сосудов, кровоизлияния, периваскулярные инфильтраты. Иногда выявляется геморрагический отек легких, при этом в альвеолах находят боррелии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая классификация предусматривает выделение стертой, легкой, средней тяжести и тяжелой форм. Критериями тяжести считают высоту и длительность лихорадки, выраженность интоксикации, интенсивность гемодинамических расстройств.

Инкубационный период - от 3 до 14 дней (в среднем 7-8).

Основные симптомы и их динамика

Для подавляющего большинства случаев характерно бурное, внезапное начало с потрясающего озноба, который через несколько часов сменяется жаром и быстрым повышением температуры тела до 39-40 °С и выше. Изредка болезнь начинается с

продромального периода, во время которого наблюдаются общая слабость, разбитость, головные и суставные боли.

Уже в первый день появляются сильнейшая головная боль, ломота в мышцах (особенно икроножных), пояснице, суставах, светобоязнь, бессонница. Пропадает аппетит, могут возникать тошнота, рвота, жажда. Больные становятся вялыми, апатичными, у некоторых выявляют менингеальные симптомы. Наблюдаются инъекция склер, гиперемия конъюнктив. Кожа лица в первые дни болезни ярко гиперемирована. Возможны носовые кровотечения, петехиальная сыпь, кровохарканье. Со второго дня болезни увеличивается селезенка, что вызывает ощущение тяжести, давления или тупые боли в левом подреберье.

С 3-4-го дня присоединяется иктеричность кожи и склер, увеличивается печень. Типичны одышка, тахикардия до 140-150 в минуту, снижение АД. Язык сухой, густо обложен белым налетом, приобретает «молочный», «фарфоровый» вид. Диурез снижен, моча темная.

Гипертермия сохраняется 5-7 дней, после чего температура тела критически снижается до субнормальной, что сопровождается проливным потоотделением и падением АД вплоть до коллапса. Продолжительность первого приступа от 3 до 13 сут. Во время «кризиса» выделяется до 3-4,5 л светлой мочи. После нормализации температуры самочувствие больных улучшается, пульс урежается, однако сохраняется выраженная слабость.

Заболевание может ограничиться одним лихорадочным приступом (особенно при рано начатом антибактериальном лечении). При симптоматической терапии у большинства больных после 7-10 дней апиреksии вновь внезапно повышается температура тела и наступает второй лихорадочный приступ, подобный первому, но менее продолжительный (3-4 дня), хотя нередко и более тяжелый. Более чем в половине случаев болезнь заканчивается после второго приступа. Иногда через 9-12, крайне редко - через 20 дней после очередного периода апиреksии наступает третий приступ, еще более короткий и легкий. Всего возможно 4-5 лихорадочных приступов, причем каждый из последующих короче предыдущего, а периоды апиреksии становятся более продолжительными. Раннее начало этиотропной терапии купирует лихорадку.

В типичных случаях температурная кривая настолько характерна, что именно она позволяет заподозрить возвратный тиф.

Период реконвалесценции длительный, самочувствие больных восстанавливается медленно, в течение нескольких недель после окончательной нормализации температуры сохраняются общая слабость, быстрая утомляемость, головокружение, бессонница.

Осложнения

Специфические осложнения, как и при других спирохетозах, - менингит, энцефалит, ирит, иридоциклит. У беременных возможны выкидыши. Самое тяжелое, но редкое осложнение - разрыв селезенки. Возможны также носовые и маточные кровотечения, кровоизлияние в мозг и другие органы. Критическое снижение температуры тела на 4-5 °С может осложниться коллапсом.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основывается в значительной степени на данных эпидемиологического анамнеза - пребывание в местности, где встречается вшиный возвратный тиф, или среди мигрантов из эндемичных стран. В период первого приступа учитывают главные симптомы: острейшее начало болезни, гипертермию с первых же часов, выраженный болевой синдром (головная, мышечная боль), раннее увеличение и болезненность селезенки и печени, субиктеричность кожи и склер. При последующих приступах диагностике помогает типичный вид температурной кривой.

В клиническом анализе крови отмечают умеренную анемию, тромбоцитопению, увеличение СОЭ, нормальное или слегка повышенное содержание лейкоцитов. В моче обнаруживают небольшое количество эритроцитов, белок, гиалиновые цилиндры.

Наиболее информативный метод специфической лабораторной диагностики - обнаружение боррелий Обермейера в периферической крови во время лихорадки (редко в период апирексии). Исследуют мазок и толстую каплю крови, окрашенные по Романовскому-Гимзе. В последние годы используют ПЦР - ДНК боррелий выявляют в крови больных.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с малярией, клещевым возвратным тифом, лептоспирозом, гриппом, сыпным тифом, менингитом, пневмонией. Ошибок можно избежать, если учитывать детали эпидемиологического анамнеза (пребывание в сроки, соответствующие продолжительности инкубационного периода, в местности, где встречается вшивый возвратный тиф), повторные приступы лихорадки и результаты тщательного исследования мазков крови у пациентов, заболевших внезапно, с высокой лихорадкой, выраженными признаками интоксикации, быстрым и значительным увеличением селезенки и ее болезненностью.

Показания к консультации других специалистов

При подозрении на разрыв селезенки необходима срочная консультация хирурга; при появлении признаков ИТШ - реаниматолога.

ЛЕЧЕНИЕ

Больных возвратным тифом госпитализируют. Обязателен строгий постельный режим вплоть до стойкой нормализации температуры тела. Специальная диета не предусмотрена.

Специфическая этиотропная терапия

Проводится в течение 7-10 дней одним из антибиотиков, действующих на боррелии. Препаратом выбора считают доксциклин по 100 мг 2 р/сут. К альтернативным антибактериальным препаратам относятся цефтриаксон 1 г/сут и бензилпенициллин по 2-3 млн ЕД/сут внутримышечно, эритромицин в суточной дозе 1 г.

Одновременно назначают инфузионную дезинтоксикационную терапию.

Следует иметь в виду, что после начала лечения антибиотиками (особенно пенициллином) возможна реакция обострения Яриша-Герксгеймера, связанная с гибелью большого количества спирохет и высвобождением значительного количества эндотоксина. Состояние больных при этом резко ухудшается через 30-40 мин после инъекции пенициллина или введения другого антибиотика, падает АД, нарастает тахикардия, появляются признаки эндотоксического шока, и спасти больного от смерти может только ургентная противошоковая терапия. При разрыве селезенки необходимо срочное оперативное вмешательство.

Реконвалесцентов выписывают из стационара не ранее чем через 3 нед после нормализации температуры тела.

ВОЗВРАТНЫЙ ТИФ КЛЕЩЕВОЙ (ЭНДЕМИЧЕСКИЙ)

Возвратный клещевой тиф (эндемический) - острый природно-очаговый зооноз, передается человеку клещами, характеризуется множественными приступами лихорадки, периодами апирексии.

Код по МКБ-10

A68.1 Эндемический возвратный тиф.

Этиология

Возбудители - спирохеты рода *Borrelia* (более 20 видов), морфологически идентичные спирохете Обермейера, отличающиеся от нее антигенной структурой и патогенностью. Чаще всего заболевание вызывают африканская *B. duttoni*, азиатская *B. persica*, а также *B. hermsii* и *B. nereensis*. В окружающей среде боррелии малоустойчивы. Чувствительны к пенициллину и другим бета-лактамам антибиотикам, а также к тетрациклинам, макролидам, фторхинолонам.

Эпидемиология

Возвратный тиф клещевой - классическое природно-очаговое заболевание. Оно широко распространено во многих странах Азии (в том числе в бывших среднеазиатских республиках Советского Союза, а также в Израиле, Иордании, Иране), Африки и Латинской Америки; в Европе регистрируется в Испании, Португалии, на юге Украины, Северном Кавказе и в Закавказье. Природные очаги возвратного клещевого тифа в России существуют в Краснодарском и Ставропольском краях, Дагестане.

Источник возбудителя инфекции - животные, в том числе грызуны, хищники, насекомоядные, рептилии и др. Основным резервуаром и переносчиком возбудителя служат аргасовые клещи рода *Alectorobius* - *орнитодорины*, встречающиеся в пустынях и полупустынях, предгорных районах и в горах, а также в населенных пунктах (хозяйственные строения, скотники, глинобитные постройки). Заражение человека происходит во время присасывания инфицированного клеща. У людей, постоянно живущих в эндемических очагах, как правило, вырабатывается иммунитет. Болеют преимущественно приезжие из других регионов (туристы, путешественники, останавливающиеся на отдых в развалинах, брошенных жилищах, пещерах, военнослужащие). Заболеваемость увеличивается в весенне-летнее время, что связано с наибольшей активностью клещей-переносчиков; в странах с тропическим климатом заражение может происходить в течение всего года. Восприимчивость человека высокая. Иммунитет непродолжителен и строго специфичен для каждой разновидности спирохет; он поддерживается повторным инфицированием, поэтому возможны повторные заболевания.

Болеют преимущественно приезжие из других регионов (туристы, путешественники, останавливающиеся на отдых в развалинах, брошенных жилищах, пещерах и т.д.), в том числе военнослужащие.

Меры профилактики

Специфической профилактики не разработано.

Неспецифическая профилактика заключается в уничтожении орнитодовых клещей и грызунов в очагах, ношении защитной одежды в местах обитания клещей, применении репеллентов. Некоторые авторы рекомендуют в высокоэндемичных регионах при обнаружении следов присасывания клеща проводить профилактику доксициклином по 100 мг/сут в течение 4 дней.

Патоморфология и патогенез идентичны таковым при вшивом возвратном тифе, но морфологические изменения в органах выражены слабее.

Клиническая картина

По клинической классификации выделяют легкую, средней тяжести и тяжелую формы в зависимости от степени и продолжительности интоксикации, нарушения функции внутренних органов.

В месте укуса клеща через несколько минут наблюдается местная реакция кожи - появляется розовое пятно, затем узелок (папула) диаметром около 5 мм с

геморрагическим ободком. Это *первичный аффект*, который может сохраняться до 2-3 нед.

Продолжительность инкубационного периода от 4 до 20, чаще 11-12 дней.

Первый лихорадочный приступ возникает обычно внезапно, реже - после продромы и характеризуется высокой температурой тела, ознобом, сильной головной болью и другими симптомами интоксикации, как при вшином возвратном тифе, характерны возбуждение, бред, галлюцинации. Приступ длится 2-4 дня (реже - несколько часов), затем температура тела резко снижается, больные обильно потеют, после чего самочувствие нормализуется. Продолжительность периода апиреksии от 4 до 20 дней. Количество приступов может достигать 10-12 и более. Каждый последующий приступ короче, а период апиреksии - длиннее предыдущего. Возможно беспорядочное чередование приступов лихорадки и безлихорадочных интервалов. Общая продолжительность заболевания составляет несколько месяцев, но при раннем назначении антибактериальной терапии клиническая картина стертая, наблюдается одна волна лихорадки.

Во время приступов отмечают гиперемию лица, субиктеричность склер. Тоны сердца приглушены, характерны снижение АД, относительная брадикардия. Возможны боли в животе, жидкий стул; с 3-го дня умеренно увеличиваются печень и селезенка.

В Восточной Африке и в некоторых штатах США встречаются случаи тяжелого течения возвратного клещевого тифа, в остальных регионах он протекает обычно в легкой или среднетяжелой форме, что может быть связано с биологическими особенностями местных штаммов боррелий.

Осложнения встречаются реже, чем при вшином возвратном тифе. Могут быть острый психоз, энцефалит, увеит, иридоциклит, кератит. Летальные случаи возможны при «африканском» клещевом возвратном тифе, вызываемом *B. duttoni*.

В клиническом анализе крови наблюдаются незначительный лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз, эозинопения, повышение СОЭ; через несколько приступов появляется умеренная гипохромная анемия.

Диагностика

Существенную роль играет эпидемиологический анамнез (пребывание в местах обитания клещей-переносчиков), обнаружение первичного аффекта, чередование лихорадочных приступов с периодами апиреksии.

Окончательно диагноз устанавливается при выявлении боррелий в крови больного (исследуется толстая капля, окрашенная по Романовскому-Гимзе). Боррелий в периферической крови может быть мало, поэтому кровь берут несколько раз в сутки, предпочтительнее во время лихорадочного приступа. Существенным подспорьем в диагностике является непрямая РИФ; специфические антитела в сыворотке крови начинают тестировать с 5-7-го дня болезни. В настоящее время для диагностики успешно используется ПЦР.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с вшиным возвратным тифом, малярией, лептоспирозом, сепсисом, гриппом и другими заболеваниями, сопровождающимися высокой лихорадкой. В отличие от вшиного возвратного, клещевой тиф характеризуется не столь высокой лихорадкой, кратковременностью и многочисленностью приступов, быстрым улучшением самочувствия больного по окончании приступа, отсутствием болезненности селезенки и умеренным ее увеличением, возбуждением (а не адинамией) больного, характерным видом температурной кривой, отсутствием закономерности в продолжительности как самих

приступов, так и периодов апирексии, наличием первичного аффекта, более легким течением. Сходство клещевого возвратного тифа и малярии может быть столь велико, что только результат исследования окрашенных по Романовскому-Гимзе мазка и толстой капли крови позволяет установить окончательный диагноз.

Показания к консультации других специалистов

Консультации других специалистов (невролога, психиатра, окулиста) показаны в случае возникновения вышеперечисленных осложнений.

Лечение

Лечение проводят в стационаре теми же антибиотиками и в тех же дозах, что и при вшином возвратном тифе, до 5-7-го дня стойко нормальной температуры. При необходимости назначают дезинтоксикационную терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богомолов Б.П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. - М.: Дизайн-Пресс, 2000. - 232 с.
2. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
3. Assous M.V., Wilamowski A., Bercovier H., Marva E. Molecular characterization of tickborn relapsing fever *Borrelia* // Emerg. Infect. Dis. - 2006. - Vol. 11. - P. 1740-1743.
4. Encyclopedia of Infectious Diseases / Carol Turkington, Bonnie Ashby. - N.Y., 1998. - P. 229, 283-284.
5. Lucchini A., Lipani F., Costa C. et al. Louseborne Relapsing Fever among East African Refugees, Italy, 2015 // Emerging Infectious Diseases. - 2016. - Vol. 2. - P. 298-300.

20.22. ИКСОДОВЫЕ КЛЕЩЕВЫЕ БОРРЕЛИОЗЫ

Иксодовые клещевые боррелиозы (болезнь Лайма, системный клещевой боррелиоз, лайм-боррелиоз) - группа природно-очаговых инфекционных болезней, вызываемых боррелиями, с трансмиссивным механизмом передачи, характеризующаяся преимущественным поражением кожи, нервной системы, сердца, суставов и склонностью к хроническому течению.

КОДЫ ПО МКБ-10

A69.2 Болезнь Лайма. Хроническая мигрирующая эритема, вызванная *Borrelia burgdorferi*.

L90.4 Акродерматит хронический атрофический. M01.2 Артрит при болезни Лайма.

ЭТИОЛОГИЯ

Боррелии относятся к отряду *Spirochaetes*, классу *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaceae*, роду *Borrelia*. Возбудители иксодовых клещевых боррелиозов - грамотрицательные бактерии, входящие в так называемый комплекс *Borrelia burgdorferi sensulato*. Всего к комплексу *Borrelia burgdorferi sensulato* в настоящее время относят 14 видов боррелий. Основными из них являются *B. burgdorferi sensu stricto* (болезнь Лайма в Северной Америке и Европе), *B. garinii*, *B. afzelii* (в Евразии) и некоторые другие виды (*B. lusitaniae*, *B. valaisiana*, *B. spielmanii*).

В 1995 г. японскими учеными был идентифицирован новый вид боррелий, передаваемых клещами, - *B. miyamotoi*. Проявления заболевания, вызванного *B. miyamotoi*, имеют отличия от иксодового клещевого боррелиоза, ассоциированного

с *B. burgdorferi sensulato* и близки к картине возвратного клещевого боррелиоза. Кроме этого, в последние годы выявлен в клещах новый вид патогенных боррелий - *B. spielmanii*.

Длина боррелий - 10-30 мкм, диаметр - около 0,2-0,25 мкм. Они способны активно передвигаться с помощью жгутиков (рис. 20.5, см. цв. вклейку). Микробная клетка состоит из протоплазматического цилиндра, который окружен трехслойной клеточной мембраной, содержащей термостабильный ЛПС (эндотоксин). Различают три группы антигенов боррелий: поверхностные (OspA, OspB, OspD, OspE и OspF), жгутиковый (H) и цитоплазматический. Боррелии выращивают на специальной жидкой питательной среде, обогащенной аминокислотами, витаминами, альбумином бычьей и кроличьей сыворотки и другими веществами (среда BSK).

Геном боррелий содержит одну линейную хромосому размером 1×10^6 п.н. и не менее 20 линейных и кольцевых плазмид. Для дифференциации видов и генетических групп боррелий анализируют с помощью секвенирования продукты амплификации межгенного спейсера *rrfA-rrlB* (5S-23SpPHK). Разделение возбудителя на геномные группы имеет клиническое значение. Так, *B. Burgdorferi sensu stricto* ассоциируется с преимущественным поражением суставов, *B. garinii* - с развитием менингоэнцефалита, *B. afzelii* - с кожными поражениями.

Боррелии малоустойчивы в окружающей среде: гибнут при высыхании, хорошо сохраняются при низких температурах, при температуре 50 °C гибнут в течение 10 мин, погибают под действием ультрафиолетового облучения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Иксодовые клещевые боррелиозы - облигатно-трансмиссивные природно-очаговые инфекции, распространенные преимущественно в умеренном климатическом поясе северного полушария, лесной ландшафтной зоне и связанные с клещами рода *Ixodes*. Источник инфекции - иксодовые клещи: *I. ricinus*, *I. persulcatus* - в Европе и Азии; *I. scapularis*, *I. pacificus* - в Северной Америке. Резервуар возбудителя - мышевидные грызуны, дикие и домашние животные; птицы, распространяющие инфицированных клещей при миграционных перелетах. Клещи могут нападать на человека во всех стадиях жизненного цикла: личинка - нимфа - имаго. Установлена возможность трансвариальной и трансфазовой передачи возбудителя у клещей.

Очаги иксодовых клещевых боррелиозов часто сопряжены с очагами клещевого энцефалита, поскольку имеют одних и тех же переносчиков в Евразии - клещей *I. persulcatus* (таежный клещ) и *I. ricinus* (европейский лесной клещ). Весенне-летняя сезонность болезни обусловлена периодом активности клещей (май-сентябрь). Естественная восприимчивость людей близка к абсолютной. Случаи заболевания регистрируются среди всех возрастных групп. Чаще болеет взрослое трудоспособное население.

Постинфекционный иммунитет нестерильный; возможно повторное заражение.

В Российской Федерации официальная регистрация клещевых боррелиозов ведется с 1992 г. В настоящее время число заболеваний в отдельные годы достигает 10 000 случаев и превышает заболеваемость другими природно-очаговыми инфекциями.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическая профилактика не разработана.

Мероприятия по предупреждению заражения: акарицидная обработка лесопарковых зон в природных очагах, использование репеллентов, защитной одежды и специальных противоклещевых костюмов, само- и взаимоосмотры в очагах, снятие клещей и их обследование на наличие боррелий. При положительных результатах

исследования снятых переносчиков эффективна антибиотикопрофилактика доксициклином, Бициллином-3*, амоксициллином, амоксициллин, клавуланат. ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Поскольку боррелии имеют много общих свойств с другими патогенными спирохетами, целый ряд клинико-патогенетических проявлений клещевого боррелиоза присущ всей группе спирохетозов. К ним можно отнести медленное распространение возбудителя, его способность к длительной персистенции в организме, полисистемность поражений, стадийность инфекционного процесса, нестерильный характер иммунитета.

Из места присасывания со слюной клеща боррелии проникают в кожу. После размножения возбудителя в области входных ворот происходит лимфогенная и гематогенная диссеминация в ЛУ, внутренние органы, суставы, ЦНС. При этом наблюдается частичная гибель боррелий с высвобождением эндотоксина, обуславливающего явления интоксикации.

Генерализация инфекции клинически проявляется системным поражением внутренних органов - ЛУ, печени, мышц, сердечно-сосудистой и нервной системы, а также кожи. В это время возбудитель способен проникнуть в ЦНС, преодолев ГЭБ, в другие органы и ткани с преимущественным поражением ретикуло-эндо-телиальной системы. Способность боррелий к длительной персистенции в организме приводит к хроническому течению инфекционного процесса с поражением суставов и нервной системы.

Проявления болезни, независимо от стадии, связывают с наличием в организме живых боррелий. Поражение различных систем организма в случае генерализации инфекции доказано результатами многочисленных экспериментов на животных, исследованиями биоптатов органов и трупного материала.

Отсутствие кожного процесса в дебюте, по-видимому, связано с трансмиссивным характером передачи инфекции, когда часть боррелий непосредственно попадает в кровяное русло.

B. burgdorferi стимулируют выработку различных медиаторов воспаления (ИЛ- 1, ИЛ-6, ФНО- α), участвующих в развитии артритов. В патогенезе нейроборрелиоза предполагается участие аутоиммунных реакций. Так, с помощью моноклональных антител обнаружены общие антигенные детерминанты, в частности у флагеллярного антигена 41 kDa и некоторых тканей человека, а именно миелиновых волокон периферических нервов, нервных клетках и аксонах ЦНС, некоторых эпителиальных клеток синусов и синовиальных оболочек и кардиомиоцитах, т.е. именно в тех органах и тканях, которые наиболее часто поражаются при иксодовых клещевых боррелиозах. У больных острым боррелиозом уже в разгаре болезни повышается концентрация антител к денатурированной ДНК, митохондриям клеток, экстрагируемым ядерным антигенам и антител к компонентам ткани миокарда.

Существенное значение имеют процессы, связанные с накоплением специфических иммунных комплексов, содержащих антигены боррелий, в синовиальной оболочке суставов, дерме, почках, миокарде.

Иммунный ответ у больных относительно слабый. В ранние сроки заболевания начинают вырабатываться IgM-антитела, содержание которых достигает максимального уровня на 3-6-й неделе болезни. IgG обнаруживаются позднее; их концентрация увеличивается через 1,5-3 мес после начала болезни.

Патоморфология иксодовых клещевых боррелиозов изучена недостаточно (в связи с редкостью летальных исходов заболевания) в основном на основании гистологического исследования биоптата кожи, лимфоузлов на аутопсии исследования селезенки, вещества мозга и других органов. В области мигрирующей

эритемы выявляют дистрофические изменения эпителия, расстройства микроциркуляции. Во внутренних органах в очагах поражения имеется слабая или умеренная лимфоцитарно-макрофа-гальная периваскулярная инфильтрация, инфильтрация пораженных тканей.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая классификация. Единой классификации иксодовых клещевых боррелиозов нет. Обычно используют классификацию A.C. Steer (табл. 20.50), согласно которой в течении болезни выделяют 3 стадии:

- 1 - ранняя локализованная инфекция;
- 2 - ранняя диссеминированная инфекция;
- 3 - хроническая инфекция (персистирующая стадия).

Таблица 20.50. Клиническая классификация иксодовых клещевых боррелиозов (по A.C. Steer в модификации E. Asbrink и A. Ноугпагк)

Течение	Стадия	Степень тяжести
Субклиническое	-	-
Острое	Ранняя локализованная инфекция.	Легкая.
	Ранняя диссеминированная инфекция	Средней тяжести.
		Тяжелая
Хроническое	Ремиссия	-
	Обострение	

Инкубационный период от 5 до 30 дней, чаще 10-14 дней.

Наиболее частый вариант - субклиническое течение инфекции. Факт заражения подтверждают нарастанием титра специфических антител в парных сыворотках. Острое течение (от нескольких недель до 6 мес) включает в себя две последовательные стадии - раннюю локализованную инфекцию и раннюю диссеминированную инфекцию. Хроническая форма болезни может длиться пожизненно. Основные клинические проявления иксодовых клещевых боррелиозов в зависимости от стадии заболевания представлены в табл. 20.51.

Таблица 20.51. Клинические проявления иксодовых клещевых боррелиозов на разных этапах инфекционного процесса

Поражение органов и систем	Ранняя локализованная инфекция	Ранняя диссеминированная инфекция	Хроническая инфекция
Общеинфекционные проявления	Гриппоподобный синдром	Слабость, недомогание	Синдром хронической усталости
Лимфатическая система	Регионарный лимфаденит	Генерализованная ЛАП	-
Кожа	Мигрирующая эритема	Вторичные эритема и экзантема	Доброкачественная лимфоцитома кожи; хронический атрофи-ческий акродерматит
Сердечно-сосудистая система		Миокардит, атриовентрикулярная блокада	
Нервная система		Менингит,менингоэнцефалит, невриты черепных нервов, радику-лонеуриты, синдром Баннварта	Энцефаломиелит, радикулопатии, церебральные васкулиты
Опорно-двигательный аппарат	Миалгии	Мигрирующие боли в костях, суставах, мышцах, первые атаки артрита	Хронический полиартрит

Стадия ранней локализованной инфекции

Начало заболевания острое или подострое. Первые симптомы болезни неспецифичны: утомляемость, озноб, жар, повышение температуры, головная боль, головокружение, слабость, ломота в мышцах, боли в костях и суставах. Нередко на фоне интоксикации возникают катаральные явления (першение в горле, сухой кашель и др.), являющиеся причиной диагностических ошибок.

Основное проявление ранней локализованной стадии иксодовых клещевых боррелиозов - мигрирующая эритема в месте присасывания клеща. В течение

нескольких дней участок гиперемии расширяется (мигрирует) во все стороны (рис. 20.6, см. цв. вклейку).

Другие симптомы острого периода изменчивы и преходящи. Возможна урти-карная сыпь, небольшие преходящие красные точечные и кольцевидные высыпания и конъюнктивит. У одной трети больных отмечают увеличение ЛУ, близких к входным воротам инфекции.

Острый период может протекать без эритемы. В этом случае в клинической картине превалирует общеинфекционный синдром, рецидивирующая лихорадка, симптомы поражения оболочек мозга.

Исходом I стадии может быть полное выздоровление, вероятность которого значительно возрастает при проведении адекватной антибактериальной терапии. В противном случае даже при нормализации температуры и исчезновении эритемы болезнь переходит в стадию диссеминированной инфекции.

Стадия ранней диссеминированной инфекции

Развивается через несколько недель или месяцев после окончания стадии ранней локализованной инфекции. Гематогенное распространение возбудителя чаще всего сопровождается изменениями со стороны нервной и сердечно-сосудистой системы, кожного покрова. Поражение нервной системы обычно развивается на 4-10-й неделе болезни и выражается в развитии невритов черепных нервов (рис. 20.7), менингита, радикулоневрита, лимфоцитарного менингоадикулоневрита (синдром Баннварта). Синдром Баннварта - вариант нейроборрелиоза, распространенный в Западной Европе. Ему свойственны вялое течение, выраженные радикулярные (преимущественно ночные) боли, лимфоцитарный плеоцитоз в СМЖ.

Поражения сердца при лайм-боррелиозе довольно разнообразны: нарушения проводимости (например, атриовентрикулярная блокада - от I степени до полной поперечной блокады), ритма, миокардит, перикардит.

В этот период у больных возникают преходящие множественные эритематоз-ные высыпания на коже. Реже обнаруживают паротит, поражения глаз (конъюнктивит, ирит, хориоидит, ретинит, панофтальмит), органов дыхания (фарингит, трахеобронхит), мочеполовой системы (орхит и др.).

Стадия хронической инфекции

Хроническому течению свойственно преимущественное поражение суставов, кожи и нервной системы.

Обычно у больных наблюдают прогрессирующие артралгии, сменяющиеся хроническим полиартритом. У большинства пациентов рецидивы артрита отмечают на протяжении ряда лет (рис. 20.8, см. цв. вклейку).

В некоторых случаях хроническая инфекция протекает в виде доброкачественной лимфоцитомы кожи и хронического атрофического акродерматита. Доброкачественная лимфоцитома кожи характеризуется узелковыми элементами, опухолями или нечетко отграниченными инфильтратами (рис. 20.9).

Хроническому атрофическому акродерматиту свойственна атрофия кожи, которая развивается после предшествующей воспалительно-инфильтративной стадии (рис. 20.10, см. цв. вклейку).

Хроническое течение болезни характеризуется чередованием периодов ремиссий и обострений, после которых в инфекционный процесс вовлекаются другие органы и системы.

ДИАГНОСТИКА

При сборе анамнеза и осмотре пациента обращают внимание на: - сезонность (апрель-август);

- посещение эндемичных районов, леса, нападение клещей; - лихорадку;
- наличие сыпи на теле, эритемы в месте присасывания клеща;
- ригидность мышц шеи;
- признаки воспаления суставов.

Клиническая диагностика боррелиоза может быть достоверна при наличии таких типичных, специфических признаков, как кольцевая мигрирующая эритема, хронический атрофический акродерматит, синдром Баннварта, двусторонний неврит лицевого нерва при наличии соответствующего эпидемиологического анамнеза. Мигрирующая эритема - патогномоничный симптом, обнаружения которого достаточно для постановки окончательного диагноза даже без лабораторного подтверждения.

Клинические и лабораторные диагностические тесты

В остром периоде болезни для общего анализа крови характерны повышение СОЭ, лейкоцитоз. При наличии тошноты, рвоты, ригидности мышц затылка, при положительном симптоме Кернига показана спинномозговая пункция с микроскопическим исследованием СМЖ (окрашивание мазка по Граму, подсчет форменных элементов, бактериологическое исследование, определение концентрации глюкозы и белка).

Специфическая диагностика

Для лабораторной диагностики используют следующие методы: бактериоскопия, бактериология, молекулярная диагностика, серология.

Боррелии выявляют в иксодовых клещах, снятых с человека, с помощью световой микроскопии (окраска по Романовскому-Гимзе), темнопольной и люминесцентной микроскопии.

Боррелии можно выделить с использованием среды BSK2 у больных из очагов кожных поражений, из крови, СМЖ.

Молекулярно-биологическая диагностика (ПЦР) основана на выявлении ДНК боррелий в пробах биологического материала (биоптаты кожи с мест присасывания клещей, СМЖ, кровь, моча).



Рис. 20.7. Односторонний парез лицевого нерва



Наибольшее распространение в клинической практике получила серологическая диагностика (ИФА, РНИФ). Для исключения ложноположительных реакций в качестве подтверждающего теста используют иммуноблоттинг. Исследования на наличие антител к боррелиям желательно проводить в динамике в парных сыворотках, взятых с интервалом в 2-4 нед.

Дифференциальная диагностика

Затруднения в диагнозе вызывают формы заболевания, протекающие без эритемы, а также хронические поражения сердечно-сосудистой, нервной, опорно-двигательной

системы и кожи. Дифференциальную диагностику проводят с другими трансмиссивными заболеваниями со сходным ареалом распространения (см. табл. в разделе «Клещевой энцефалит»). Изолированное поражение суставов необходимо дифференцировать от инфекционного артрита, реактивного полиартрита, а в сочетании с патологией кожи - от системных заболеваний соединительной ткани. В отдельных случаях иксодовые клещевые боррелиозы дифференцируют от острого ревматизма, при неврологических нарушениях - от других воспалительных заболеваний периферической и ЦНС. При развитии миокардита, АВ-блокады нужно исключить инфекционный миокардит другой этиологии. Основу дифференциальной диагностики в этих случаях составляют серологические исследования на наличие антител к боррелиям.

Показания к дополнительным методам диагностики и консультациям специалистов

Инструментальные методы исследования

- При поражении нервной системы:
 - методы нейровизуализации (МРТ, КТ) - при затяжном неврите черепных нервов;
 - ЭНМГ - для оценки динамики заболевания.
- При артритах - рентгенологическое исследование пораженных суставов, УЗИ, МРТ.
- При поражении сердца - ЭКГ, эхокардиография. Консультации специалистов
- Невролог - при поражении ЦНС и ПНС.
- Кардиолог - при гипотонии, одышке, нарушениях ритма сердца, изменениях на ЭКГ.
- Дерматолог - при экзантеме и воспалительно-пролиферативных заболеваниях кожи.
- Артролог - при поражении суставов. ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

Больные боррелиозом не представляют эпидемической опасности. Госпитализации подлежат следующие категории больных: со среднетяжелым и тяжелым течением болезни, при подозрении на микст-инфекцию с вирусом клещевого энцефалита, при отсутствии эритемы (для проведения дифференциальной диагностики). Специальной диеты для больных не требуется (стол № 15).

Режим активности больного определяется тяжестью течения заболевания: палатный режим - при легком, среднетяжелом течении болезни; постельный - при тяжелом течении, миокардите, нарушениях ритма сердца, менингоэнцефалите, полиартрите.

Основу лечения составляют антибактериальные препараты, дозы и длительность приема которых определяются стадией и формой болезни (табл. 20.52).

Своевременно начатое лечение способствует быстрому выздоровлению и предупреждает хронизацию процесса.

Таблица 20.52. Схемы антибиотикотерапии при лечении иксодовых клещевых боррелиозов

Характер течения	Форма	Препарат	Разовая доза	Способ введения	Кратность приема в сутки	Длительность, сут
Острое	Стадия ранней локализованной инфекции	Основной препарат - докси-циклин	0,1 г	Внутрь	2	10
		Препараты выбора				
		Амоксициллин	0,5 г	Внутрь	3	10
		Цеффиксим	0,4 г	Внутрь	1	10

	Стадия ранней диссеминированной инфекции	Азитромицин	0,5 г	Внутрь	1	10
		Амоксицил-лин + клавулановая кислота (Амоксиклав*)	0,375 г	Внутрь	3	10
		Основной препарат - цефтриаксон	2 г	В/м	1	14
		Альтернативные препараты				
		Цефотаксим	2 г	В/м	3	14
		Пенициллин	0,5-2 млн ЕД	В/м	8	14
		Доксициклин	0,2 г	Внутрь	1	14
Хроническое течение		Амоксициллин	0,5 г	Внутрь	3	14
		Основной препарат - цефтриаксон	2 г	В/м	1	21
		Препараты выбора				
		Цефотаксим	2 г	В/м	3	21
		Пенициллин	2-3 млн ЕД	В/м, в/в	6-8	21

При менингите, менингоэнцефалите - цефтриаксон 4,0 г внутривенно однократно 10-14 дней.

В случаях микст-инфекции (лайм-боррелиоз и клещевой энцефалит) наряду с антибиотиками применяют иммуноглобулин против клещевого энцефалита в расчетных дозах. Дезинтоксикационную терапию проводят по общим принципам. По индивидуальным показаниям применяют сосудистые средства, антиоксиданты. В период реабилитации проводят гипербарическую оксигенацию, лечебную физкультуру, массаж. Санаторно-курортное лечение показано пациентам в стадии ремиссии при хроническом течении с поражением костно-суставной и нервной системы.

Прогноз для жизни благоприятный. При поздно начатой или неадекватной терапии заболевание прогрессирует, приобретает хроническое течение и часто приводит к инвалидизации.

Сроки восстановления трудоспособности

Острое течение, стадия ранней локализованной инфекции - 7-10 дней. Острое течение, стадия ранней диссеминированной инфекции - 15-30 дней.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение в условиях поликлиники осуществляет врач общей практики или врач-инфекционист в течение 2 лет. В случае перенесенной микстинфекции с клещевым энцефалитом срок диспансерного наблюдения увеличивают до 3 лет. При осмотре больных особое внимание уделяют состоянию кожных покровов, костно-суставной, сердечно-сосудистой и нервной системы. При отсутствии жалоб и падении титров антител к *B. burgdorferi* больных снимают с диспансерного учета.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение показано пациентам в стадии ремиссии при хроническом течении с поражением костно-суставной и нервной системы. В период реабилитации проводят гипербарическую оксигенацию, ЛФК, массаж.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. Клещевые трансмиссивные инфекции. - Новосибирск: Наука, 2016. - 246 с.
2. Иксодовые клещевые боррелиозы (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): Методические рекомендации для врачей / Ю.В. Лобзин, А. Р. Усков, Н.Д. Ющук и др. - М: ФГОУ ВУНМЦ Росздрави, 2007. - 45 с.
3. Инфекции, передаваемые клещами в сибирском регионе / Под ред. В.В. Власова,

В. Е. Репина. - Новосибирск: Изд. СО РАН, 2011. - С. 84-108.

4. Коренберг Э.И. Инфекции, передающиеся клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2013. - № 5. - С. 7-17.

5. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов // Журнал инфектологии. - 2012. - Т. 4, № 2. - С. 5-14.

6. Соловей Н.В., Щерба В.В., Карпов И.А., Данилов Д.Е., Анисько Л.А. Последствия перенесенного клещевого боррелиоза: миф и реальность с позиций доказательной медицины // Инфекционные болезни. - 2013. - Т. 11, № 2. - С. 55-63.

7. Утенкова Е.О. Исходы иксодовых клещевых боррелиозов // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2013. - № 1. - С. 31-35.

8. Lantos P.M. Chronic Lyme disease: the controversies and the science // Expert Rev. Anti Infect. Ther. - 2011. - Vol. 9, N 7. - P. 787-797.

9. Stricker R.B., Johnson L. Lyme disease: the next decade // Infect. Drug Resist. - 2011. - N 4. - P. 1-9.

10. Tick-borne diseases of humans / Ed. by J.L. Goodman, D.T. Dennis, D.E. Sonenshine Washington, D.C.: ASM Press. - 2005. - 399 p.

20. 22.1. Боррелиоз, вызванный *Borrelia miyamotoi* ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Острая зоонозная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, которая характеризуется наличием первичного аффекта в месте присасывания клеща, короткими приступами лихорадки, разделенными периодами апирексии, полиорганными поражениями и благоприятным исходом.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

Возбудитель *B. miyamotoi* был обнаружен в Японии на острове Хоккайдо в 1991-1992 гг. Дальнейшие исследования показали широкое распространение микроорганизма в мире, включая РФ. Работами российских (Корань Л.С., Платонов А.Е., Сарксян Д.С., 2013-2019) и других отечественных и зарубежных авторов доказана вирулентность *B. miyamotoi*, выявлено широкое распространение в мире, генетические особенности возбудителя, особенности клинической картины, диагностики и лечения.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель *B. miyamotoi* относится к спирохетам рода *Borrelia* и по своей морфологии, биологии не отличается от других боррелий, близких к боррелиям клещевого возвратного тифа.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником возбудителя являются многие виды млекопитающих, особенно мелких, и птицы, переносчиком и резервуаром - иксодовые клещи.

I. nanus u persulcatus, ареал распространения такой же, как у других иксодовых клещевых боррелиозов.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Меры профилактики такие же, как при других иксодовых боррелиозах.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Патоморфология и патогенез изучены плохо, известные факты свидетельствуют о близости патогенетических механизмов к клещевому возвратному боррелиозу (быстрое развитие бактериемии, появление в крови при каждом возврате лихорадки штаммов, различных по антигенной структуре, сохранение возбудителя в различных органах и тканях в межприступный период).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Продолжительность инкубационного периода от 2 до 30 сут. В месте присасывания клеща формируется первичный аффект - папула с геморрагическим венчиком. Кольцевидная эритема наблюдается в редких случаях - при одномоментном заражении *B. miyamotoi* и *B. burgdorferis*. Болезнь начинается с резкого повышения температуры тела до 38,5 °С и выше и выраженной интоксикации. Рано выявляются увеличение печени и селезенки, патологические изменения со стороны сердца и почек. По окончании приступа состояние больных нормализуется. Если больной получал рациональную этиотропную терапию, наступает выздоровление. В отсутствие таковой возможны до 3 приступов лихорадки и более, разделенных различными по длительности периодами апиреksии, нарастание органопатологии. В анализе крови возможны умеренная лейкопения за счет лимфоцитов, увеличение СОЭ, умеренная тромбоцитопения, увеличение уровня фибриногена и D-димера фибрина, незначительное повышение активности АЛТ и АСТ. Возможна протеинурия.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения - редки.

ИСХОД БОЛЕЗНИ

Исход болезни - благоприятный.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основывается на клинико-эпидемиологических данных (присасывание клеща, первичный аффект, острое начало, высокая лихорадка, повторные приступы при отсутствии антибиотикотерапии). Для подтверждения диагноза используют бактериоскопию мазка крови, ПЦР, РНИФ с 5-7-го дня болезни.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика проводится с клещевым возвратным тифом, иксодовым клещевым боррелиозом, лихорадочной формой клещевого энцефалита.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

В редких случаях целесообразна консультация кардиолога и нефролога.

Лечение. Этиотропная терапия проводится доксициклином, тетрациклином, бензилпенициллином, цефтриаксоном по тем же схемам, что и при возвратном клещевом тифе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Корань Л.С., Колясникова Н.М., Гриднева К.А. и др. Детекция *Borrelia miyamotoi* в клещах рода *Ixodes* и мелких млекопитающих // Инфекция и иммунитет. - 2013. - № 2. - С. 136.
2. Платонов А.Е., Малеев В.В., Корань Л.С. Боррелиозные возвратные лихорадки: забытые и новые // Тер. архив. - 2010. - Т. 82, № 11. - С. 74-80.
3. Сарксян Д.С., Платонов А.Е., Корань Л.С. и др. Клинические особенности «нового» клещевого боррелиоза, вызываемого *Borrelia miyamotoi* // Тер. Архив. - 2012. - Т. 84, № 11. - С. 34-41.

20.23. ЛЕПТОСПИРОЗ

Лептоспироз (болезнь Васильева-Вейля, иктерогеморрагическая лихорадка, инфекционная желтуха, японская 7-дневная лихорадка, водная лихорадка, покосно-луговая лихорадка - рус., leptospirosis, Weits disease, canicoll fever - англ.; Weillische Krankheit, Morbus Weil - нем., leptospirose - франц.) - зоонозная природно-очаговая инфекционная болезнь с преимущественно водным путем передачи возбудителя. Характеризуется лихорадкой с выраженной интоксикацией, поражением почек, печени, ЦНС, развитием геморрагического синдрома и высокой летальностью.

КОДЫ ПО МКБ-10

A27 Лептоспироз. A27.0 Лептоспироз желтушно-геморрагический.

Лептоспироз, вызванный *Leptospira interrogans*, серовар *icterohaemorrhagiae*. A27.8 Другие формы лептоспироза. A27.9 Лептоспироз неуточненный.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель лептоспироза - лептоспиры, отнесены к роду *Leptospira* семейства *Leptospiraceae* порядка *Spirochaetales*. Лептоспиры представлены двумя номевидами: паразитическим - *L. interrogans sensu lato* и сапрофитным - *L. biflexa sensu lato*. Согласно серологической классификации, среди патогенных лептоспир выделяют 250 сероваров, более 20 серогрупп и 17 геномных видов. В этиологической структуре лептоспироза человека преобладают возбудители серогрупп *Grippotyphosa*, *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Pomona* и *Sejroe*. Лептоспиры - тонкие, спиралевидные, подвижные микроорганизмы длиной 6-15 мкм, диаметром 0,1-0,25 мкм, грамотрицательные, спор и капсул не образуют, плохо окрашиваются анилиновыми красителями, хорошо видны в темном поле. Оба конца лептоспир, как правило, загнуты в виде крючков, но встречаются и бескрючковые формы. Лептоспиры имеют три основных структурных элемента: наружную оболочку, осевую нить и цитоплазматический цилиндр, который винтообразно закручен вокруг продольной оси. Высокую подвижность лептоспир обуславливают специфические локомоторные органеллы - периплазматические жгутики, расположенные между многослойной наружной оболочкой и протоплазматическим цилиндром, т.е. внутри, а не вне клетки, как жгутики других бактерий. Размножаются лептоспиры путем поперечного деления. Геном лептоспиры представлен двумя кольцевидными хромосомами размером 4500 и 350 kb.

Патогенные лептоспиры относятся к тканевым паразитам, обладающим адгезивностью и инвазивностью. Лептоспиры продуцируют экзотоксиноподобные вещества (экстрацеллюлярный растворимый гемолизин) с цитотоксическими и гемолитическими свойствами, ферменты (фибринолизин, плазмокоагулазу, липазу, фосфолипазу A2, гиалуронидазу и др.) и содержат эндотоксин, оказывающий пирогенное, кожно-некротическое и летальное действие.

Лептоспиры - строгие аэробы; их выращивают на специальных сывороточных и синтетических средах при pH 7,2-7,4 и температуре 25-35 °C, однако и в таких условиях они растут чрезвычайно медленно. Лептоспиры являются гидробионтами и при высушивании быстро погибают. Они чувствительны к солнечным лучам, высокой температуре, обычным дезинфицирующим растворам. Лептоспиры погибают при нагревании до 55 °C через 25-30 мин, а при температуре 76-96 °C - практически мгновенно. К действию низких температур лептоспиры более устойчивы. Этим объясняют их способность зимовать в открытых водоемах и влажной почве, полностью сохраняя вирулентность. Так, при -30-70 °C они сохраняют жизнеспособность и вирулентность в течение многих месяцев. В открытых водоемах и влажной почве могут сохранять жизнеспособность от 2 нед до 3 мес и более, на продуктах питания с щелочной и нейтральной средой - от нескольких часов до 30

дней. Под воздействием ультрафиолета и при высушивании лептоспиры погибают в течение 2 ч. Лептоспиры чувствительны к препаратам пенициллина, ЦС, хлорамфениколу, тетрациклину.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником возбудителя инфекции служат более ста видов диких, сельскохозяйственных и домашних животных. Основными хозяевами (резервуарами) среди диких млекопитающих в природе являются грызуны (серые полевки, мыши, крысы) и насекомоядные (ежи, землеройки). В хозяйственных (антропургических) очагах эту роль играют домашние животные - собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, реже козы и лошади, а также пушные звери клеточного содержания - лисицы, песцы, нутрии. Больной человек является «тупиком» инфекции и не имеет практического значения как ее источник.

У грызунов и насекомоядных лептоспирозная инфекция протекает бессимптомно, сопровождаясь выделением лептоспир с мочой. У взрослых домашних животных возможны как бессимптомные, так и клинически манифестные формы. Последние чаще наблюдаются у невакцинированных против лептоспироза животных и у молодняка. Лептоспироз у коров, свиней и овец протекает нередко с различными нарушениями репродуктивной функции (абортами, мертворождениями и т.д.), а у коров - также с атипичными маститами. Независимо от клинической формы инфекции и вида животного через 10-20 дней у отдельных особей развивается бессимптомное лептоспираноительство, длительностью от нескольких недель до 2 и более лет.

Наибольшее число видов-лептоспираносителей зарегистрировано среди крыс рода *Rattus*. В пределах внетропической Евразии серая крыса является основным резервуаром и источником лептоспир серогруппы *Icterohaemorrhagiae*. Достигая иногда колоссальной численности, будучи чрезвычайно подвижной и легко адаптирующейся к различным условиям обитания, серая крыса при лептоспирозе имеет огромное эпидемиологическое значение.

Лептоспироз передается человеку контактным, водным и пищевым путями. Животные-носители выделяют лептоспир в окружающую среду с мочой, инфицируя воду, пищевые продукты, корма, почву и другие объекты. Человек чаще заражается при проникновении лептоспир через наружные покровы и слизистые - перкутанный механизм заражения, который чаще реализуется при наличии микротравм. Основным фактором передачи инфекции является вода, загрязненная мочой инфицированных животных. Заражение человека лептоспирозом происходит при купании в открытых пресноводных водоемах, рыбной ловле, охоте, различных сельскохозяйственных работах, работе на угольных шахтах, при питье воды из открытых водоемов и колодцев, употреблении инфицированных продуктов, прямом контакте с больными животными. Факторами передачи, помимо воды, бывают также влажная почва, трава пастбищ, загрязненные выделениями больных животных. Заражение может происходить при забое скота, разделке туш, а также при употреблении в пищу молока и термически не обработанного мяса. Возможен профессиональный характер заражения, при этом выделяют сельскохозяйственный, промысловый, производственный и лабораторный типы заболеваемости. В группу риска входят лица, имеющие профессиональный контакт с больными животными: ветеринары, дератизаторы и сельскохозяйственные работники. Возможно внутрилабораторное заражение при работе с грызунами и другими животными, а также непосредственно с культурами вирулентных штаммов лептоспир. В последнее время к группе риска заражения лептоспирозом относят спортсменов, занимающихся водными видами спорта.

Восприимчивость к лептоспирозу у людей высокая. После перенесенного заболевания остается стойкий сероварспецифический иммунитет, возможны

повторные заболевания, вызванные другими сероварами возбудителя. Среди заболевших преобладают мужчины молодого и среднего возраста. В последнее десятилетие отмечается тенденция к урбанизации лептоспироза, проявляющаяся в прогрессирующем возрастании доли городского населения в общей структуре заболеваемости.

Лептоспирозу свойственна летне-осенняя сезонность с пиком в августе, однако спорадические заболевания, связанные с профессиональным заражением или в домашних очагах (например, от собак), возможны в любое время года. Помимо спорадических случаев лептоспироза, регистрируются эпидемические очаги, чаще связанные с купанием в открытых водоемах и употреблением инфицированной лептоспирами питьевой воды. В последнее время риск заражения лептоспирозной инфекцией значительно возрос в связи с популярностью отдыха в странах тропического и субтропического поясов.

Природные очаги лептоспироза существуют практически во всех странах мира, но заболеваемость наиболее высокая в регионах с влажным субтропическим и тропическим климатом (Латинская Америка, Юго-Восточная Азия, Австралия и др.). В Российской Федерации лептоспироз относится к числу наиболее распространенных природно-очаговых инфекций, ежегодно регистрируется от 250-1500 случаев заболеваний (относительный показатель - 0,18-1,5 на 100 тыс. населения). Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается в Северо-Западном, Южном и Центральном федеральных округах. Так, существующий на Кубани активный природный очаг лептоспироза поддерживает заболеваемость с периодическими подъемами каждые 3-4 года (0,61-12,0 на 100 тыс. населения).

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Неспецифические

Профилактика лептоспироза осуществляется совместно органами Роспотребнадзора и ветеринарной службы и основывается на комплексе мероприятий по охране открытых водоемов от загрязнений выделениями животных, запрещению купания в непроточных водоемах, обеззараживанию воды из открытых источников, защите пищевых продуктов и сельскохозяйственных объектов от грызунов, мерам личной профилактики среди лиц, профессионально связанных с животными, информированию и образованию потребителей.

Устанавливается контроль за соблюдением требований санитарного законодательства в отношении источников централизованного водоснабжения, а также - мест купания людей, водопоя скота и спуска сточных вод от животноводческих ферм.

Все больные с манифестным заболеванием или подозрительные по заболеванию лептоспирозом подлежат немедленной госпитализации (по клиническим показаниям). Разобщение контактных с больным не производится. Карантин не устанавливается. По каждому случаю болезни направляют экстренное извещение в территориальное управление Роспотребнадзора. Врач-эпидемиолог совместно с ветеринарными специалистами проводит эпидемиологическое обследование, устанавливает возможную связь заболевания с профессиональной деятельностью больного.

Специфические

Плановой вакцинации подлежат лица из группы риска заражения: ветеринарные работники, животноводы, сотрудники зоопарков, зоомагазинов, собачьих питомников, звероводческих хозяйств, предприятий по переработке животноводческого сырья, сотрудники лабораторий, работающие с культурами лептоспир. Профилактическая вакцинация населения против лептоспироза проводится по эпидемическим показаниям, определяемым местными органами здравоохранения в зависимости от

эпидемической и эпизоотической ситуации. Вакцинации подлежат также рабочие, занятые оборудованием или ремонтом стойловых помещений и транспортировкой животных, кормов, работники очистных канализационных сооружений, складских помещений, рыбоводческих хозяйств, шахтеры и другие.

Профилактика лептоспироза проводится с 7-летнего возраста. В России применяется вакцина лептоспирозная концентрированная инактивированная жидкая (*Vaccinum Leptospirorum concentratum inactivum fluidum*). Вакцинацию проводят однократно в дозе 0,5 мл (подкожно в область нижнего угла лопатки). Ревакцинацию проводят через 1 год однократно дозой 0,5 мл. Лептоспирозная вакцина относится к числу препаратов с низкой реактогенностью.

В неблагополучных по лептоспирозу населенных пунктах вакцинируются главным образом дети, а в природных очагах - рисоводы, мелиораторы и другие лица, подвергающиеся риску заражения. В этих случаях прививки проводятся за 2 мес до эпидемического сезона. В ветеринарии - плановая вакцинация осуществляется сельскохозяйственным животным и собакам.

Экстренная профилактика

Лицам, подвергшимся риску заражения лептоспирозом, назначают доксици-клин по 0,1 г раз в день в течение 5 дней. Решение об экстренной химиопрофилактике принимается территориальными центрами Роспотребнадзора.

При попадании возможно инфицированного материала (при забое животных и т.п.) на кожные покровы немедленно проводится их обработка 5% раствором йода. Слизистые оболочки глаз необходимо промыть 1% раствором борной кислоты, струей воды и ввести в глаза несколько капель 1% раствора азотнокислого серебра; в нос ввести 1% раствор серебра протеината (Протаргола*); рот и горло прополоскать 1% раствором борной кислоты.

ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе лептоспироза выделяется 5 фаз (по Покровскому В.И., Бары-шеву П.М., 1983), которые соответствуют периодам болезни.

Первая фаза - внедрения и размножения лептоспир. Входными воротами для лептоспир, как правило, служат микроповреждения кожных покровов и слизистых оболочек полости рта, пищевода, конъюнктивы глаз. Проникновению возбудителя способствует его высокая подвижность. Первичный аффект в месте входных ворот не образуется, также отсутствует реакция со стороны регионарных ЛУ. С током крови (первичная бессимптомная лептоспиремия) происходит диссеминация лептоспир в различные паренхиматозные органы, такие как печень, почки, легкие, селезенка, а также проникновение через ГЛБ. Вслед за адгезией лептоспир к поверхности клеток происходит их размножение и накопление в межклеточном пространстве, причем наиболее значительно - в тканях печени и почек. Эта фаза патогенеза соответствует инкубационному периоду заболевания и продолжается обычно 6-14 дней.

Вторая фаза знаменуется повторным массивным выходом лептоспир в кровь (вторичная лептоспиремия), с последующим их разрушением, токсинемией, накоплением продуктов метаболизма и распада. Происходит генерализация инфекции. Из крови лептоспиры вновь проникают в ткани, проявляя тропизм к паренхиматозным органам: почкам, печени, а также легким, надпочечникам и оболочкам мозга. Длительность второй фазы - 3-7 дней, клинически она соответствует начальному периоду заболевания. Массивная лептоспиремия и воздействие высоких концентраций эндотоксина запускают системную воспалительную реакцию, которая и определяет острое начало заболевания с фебрильной лихорадки и выраженного синдрома интоксикации. В этот период возможна манифестация лептоспирозного менингита, который может быть основным

клиническим проявлением болезни при безжелтушной форме инфекции. Типично проникновение лептоспир в поперечно-полосатую скелетную мускулатуру (особенно икроножные мышцы), что уже в начальном периоде болезни приводит к специфическому миозиту с фокальной инфильтрацией мышечной ткани мононуклеарами и выраженным рабдомиолизом. В результате массивного некроза мышц в крови повышается уровень миоглобина и КФК. Миоглобин оседает в почечных клубочках, нарушает фильтрацию и усугубляет последующее поражение почек. Эндотоксин лептоспир повреждает эндотелий капилляров, повышает их проницаемость, развивается генерализованный капилляротоксикоз, в начальном периоде проявляющийся носовыми кровотечениями и кровоизлияниями в склеры. *Третья фаза* патогенеза характеризуется дальнейшим нарастанием токсемии и развитием тяжелого поражения внутренних органов. Продолжается размножение лептоспир в межуточном пространстве органов-мишеней с колонизацией поверхности гепатоцитов и эндотелия проксимальных извитых канальцев почек. В этом периоде лептоспиры могут проникать непосредственно в клетки, вызывая различные структурно-функциональные изменения - от дистрофии до глубокой дегенерации и некроза. Через поврежденные стенки сосудов лептоспиры мигрируют в легочную ткань, миокард, СМЖ и вещество мозга. Клинически 3-я фаза патогенеза соответствует периоду разгара, начинающемуся с конца 1-й недели заболевания и продолжающемуся на 2-3-й неделях.

Генерализованный капилляротоксикоз сопровождается геморрагическим синдромом с кровоизлияниями в органы, внутренними и внешними кровотечениями, глубокими нарушениями микроциркуляции. Продуцируемый лептоспирами гемолизин повреждает мембрану эритроцитов, приводит к ингибированию ряда ферментов, что вызывает снижение кислородной емкости эритроцитов, развитие гипоксии, ведет к гемолизу с высвобождением свободного гемоглобина. Поражение почек многофакторно и проявляется интерстициальным нефритом, с некрозом эпителиальных клеток и основной мембраны клубочков, с последующим вовлечением в процесс почечных извитых канальцев и развитием ОПН с олигоанурией. В разгар болезни внутри клубочков и в стенке мелких капилляров находят отложения Ig, компонента комплемента С3, миоглобина. Первоначально снижение фильтрационной функции почек может быть связано с гемодинамическими нарушениями, гипоксемией, гемоглобинемией и миоглобинемией с формированием гемоглобинемического нефроза. В последующем ведущая роль отводится специфическому повреждению токсинами и цитопатическому действию лептоспир с поражением преимущественно проксимальных извитых канальцев. В период полиурии нарушение концентрационной функции почек связано с развивающейся резистентностью клеток нефрона к вазопрессину.

Желтуха может наблюдаться у больных независимо от серогруппы лептоспир, вызвавших заболевание. Однако если при лептоспирозе, связанном с *L. rotomana* и *L. grippotyphosa*, желтушные формы составляют 3-10%, то при лептоспирозе, вызванном *L. icterohaemorrhagiae* и *L. canicola*, - 40-85%. Причиной появления желтухи являются дегенеративные изменения гепатоцитов с нарушением желчеобразующей и выделительной функции, внутрипеченочный холестаз вследствие отека и гемолиз эритроцитов, а также эритрофагия клетками ретикулоэндотелиальной системы в селезенке, печени и других органах.

При лептоспирозе легкие являются одним из шоковых органов, поражение которых следует вторично вслед за развитием инфекционно-токсического шока и ДВС-синдрома. Для летальных исходов на ранних стадиях болезни характерно развитие отека легочной ткани, тогда как на 2-й неделе болезни в легких уже выявляются инфильтративные и пролиферативные изменения. В генезе этих нарушений ведущая роль отводится токсическому фактору.

Полиорганную недостаточность нередко усугубляет специфический интерстициальный лептоспирозный миокардит, возникающий вследствие тропности лептоспир к поперечно-полосатой мускулатуре. Развитие миокардита может привести к острой сердечно-сосудистой недостаточности. В ряде случаев формируется острый коронарный артериит, распространяющийся на основные ветви коронарных артерий, который становится причиной инфаркта миокарда.

Поражение нервной системы при лептоспирозе имеет широкий диапазон - от функциональных расстройств, вызванных специфической интоксикацией, до органического поражения как периферической, так и ЦНС. В периоде разгара появляются признаки лептоспирозного менингита, который носит серозный характер и имеет доброкачественное течение даже при тяжелых формах болезни. В редких случаях возможен гнойный менингит с распространением процесса на вещество мозга и клинической картиной менингоэнцефалита. При тяжелой форме лептоспироза может развиваться токсическая энцефалопатия и отек мозга.

Повреждение внутренних органов усиливает иммуноопосредованное действие через образующиеся циркулирующие иммунные комплексы. Важным фактором патогенности лептоспир является их резистентность к бактерицидному действию факторов защиты: системы комплемента, фагоцитозу.

В результате триггерного действия токсинов на периферические сосуды и миокард возможно развитие инфекционно-токсического шока. В тяжелых случаях развивается сочетанная острая почечно-печеночная недостаточность, являющаяся наряду с ИТШ и геморрагическим синдромом основной причиной смерти при лептоспирозе.

Неблагоприятные исходы могут быть обусловлены развитием РДС, пневмонии, менингита. Основной причиной смерти в периоде разгара лептоспироза является полиорганная недостаточность, формирующаяся вследствие не только альтернативного действия лептоспиры и ее токсинов, но и иммунопатологических реакций системного воспаления.

В *четвертой фазе* патогенеза формируется нестерильный иммунитет (соответствует периоду угасания клинических проявлений - 3-4-я недели болезни и периоду ранней реконвалесценции). Количество специфических антител в крови нарастает, но лептоспиры еще сохраняются в органах, чаще всего в почках. Оставаясь в проксимальных извитых канальцах, микроорганизмы становятся недоступными действию специфических антител. Вследствие этого лептоспиры длительно сохраняются на почечном эпителии и обнаруживаются в почечной ткани до 40-го дня болезни. Лептоспиры могут сохраняться и в других «забарьерных» для иммунной системы органах: в нервной системе, внутренней камере глаза. В этот период возможны как рецидивы заболевания, так и осложнения со стороны глаз, сердца, почек, нервной системы.

Пятая фаза патогенеза - формирование стерильного сероварспецифического иммунитета, продолжается от 5-8 нед до 6 мес от начала болезни, соответствует периоду поздней реконвалесценции. При развитии иммуносупрессии в этой фазе возможно затяжное течение болезни и появление отдаленных осложнений лептоспироза иммуновоспалительного характера.

Патологическая анатомия при лептоспирозе отражает изменения, наблюдаемые при смерти от полиорганной недостаточности в результате ИТШ, геморрагического синдрома, острой почечно-печеночной недостаточности, РДС.

Макроскопически отмечается выраженная желтуха с охряным, красновато-желтым, шафрановым цветом, проступающая на фоне синюшного общего фона и придающая органам коричневый или глинистый оттенок. Многочисленны кровоизлияния в кожу, слизистые и серозные оболочки, кровоизлияния в слизистую желудка, эпикард и перикард, надпочечники, головной мозг. Определяется геморрагический транссудат в

брюшной, плевральной полостях и перикарде. Характерны полнокровие и отек внутренних органов, увеличение массы печени и почек. Гистологически выявляют резкое нарушение кровообращения с поражением сосудов микроциркуляторного русла, полнокровие, дистрофические изменения паренхимы внутренних органов с очагами некроза, особенно выраженными в почках, печени, надпочечниках, миокарде, поджелудочной железе. Отмечают явления межуточного и очагового миокардита, отек легких, пневмонические очаги. Гистологически в печени наблюдают межуточный отек с дискомплексацией балок, внутрипеченочный холестаз, умеренную лимфогистиоцитарную инфильтрацию портальных трактов, дистрофию гепатоцитов, точечные или зональные некрозы гепатоцитов. В почках выявляются преимущественно канальцевые изменения в виде зернистой и белковой дистрофии их эпителия, некроза, отека стромы и кровоизлияний в паренхиму.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Клинические рекомендации «Лептоспироз у взрослых», утвержденные решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов (2014), приводят клинико-патогенетическую классификацию иктерогеморрагического лептоспироза по В.В. Лебедеву, М.Г. Авдеевой, 2001, представленную в табл. 20.47. Таблица 20.47. Клинико-патогенетическая классификация иктерогеморрагического лептоспироза

Степень тяжести Форма течения		Исходы
1. Легкая.	A. 1. Острая.	1. Выздоровление. 2. Резидуальные проявления со стороны внутренних органов. 3. Смерть
2. Среднетяжелая.	2. Затяжная.	
3. Тяжелая.	B. 3. Желтушная.	
4. Очень тяжелая	4. Безжелтушная.	
	C. 5. Без рецидивов. 6. С рецидивами.	
	D. 7. Без осложнений.	
	8. С осложнениями: ИТШ, ОПН, острая почеч-но-печеночная недостаточность, ДВС-синдром, респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ),менингит, пневмония, миокардит, ирит, иридоциклит, помутнение стекловидного тела, паротит, отит, гингивит и др.	

При формулировании диагноза лептоспироза целесообразно указывать вид возбудителя: лептоспироз иктерогеморрагический, каникола, гриппотифоза и т.д.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Лептоспироз является острым циклическим заболеванием. В его течении выделяют четыре периода: инкубационный, начальный (ранний), разгара (органных поражений), реконвалесценции.

Инкубационный период

Длительность инкубационного периода может колебаться от 2 до 30 дней, но чаще составляет 7-14 дней.

Динамика развития основных симптомов

Начальный период. Лептоспироз начинается остро, без продромы, с резкого подъема температуры до 39-40 °С. Больные часто называют не только день, но и час начала заболевания. Лихорадка сопровождается ознобом, упорной головной болью, общей слабостью. На 2-й день болезни появляются мышечные боли, затрудняющие движение, реже беспокоят суставные боли. Характерен внешний вид больных - лицо и шея гиперемированы, инъецированы сосуды склер и конъюнктив, лицо несколько одутловато, на губах и крыльях носа часто появляются герпетические высыпания, в тяжелых случаях - геморрагические, возможна гиперемия зева. К 3-5-му дню болезни

присоединяются тошнота, рвота, может появиться кашель, хрипы в легких, отмечаются тахикардия и гипотония.

Лихорадка, как правило, максимальна в первые 1-3 дня заболевания, носит постоянный или ремиттирующий характер, типичен волнообразный тип температурной кривой с появлением от 2 до 4 лихорадочных волн.

Продолжительность первой волны от 3 до 12 сут. Температура снижается критически или ускоренным лизисом. Нормализация температуры тела при лептоспирозе не всегда является благоприятным симптомом, особенно в начальном периоде, и часто происходит при развитии ИТШ и органной патологии.

Важным симптомом для ранней диагностики лептоспироза служат мышечные боли.

Миалгии возникают в покое, усиливаются при движении, пальпация мышц болезненна. Наиболее типичны и постоянны боли в икроножных мышцах, а также мышцах поясничной области (ложный симптом Пастернацкого или признак Коковина), менее интенсивны и реже встречаются боли в мышцах шеи, спины, живота.

Интенсивность и распространенность миалгий соответствует тяжести заболевания: чем выраженнее боли и выше локализация миалгий, тем тяжелее протекает заболевание. В некоторых случаях интенсивные боли в мышцах передней брюшной стенки могут имитировать картину острого живота и вести к диагностическим ошибкам.

С 3-4-го дня болезни присоединяется геморрагический синдром в виде кровоизлияний в склеры, носовых кровотечений, на 4-5-й день появляется петехиальная сыпь, кровоизлияния в местах инъекций, в тяжелых случаях - рвотокровяные.

В конце начального периода - на 4-5-й день возникают первые симптомы поражения почек. Снижается диурез, суточное количество мочи составляет менее 600-500 мл. Удельный вес мочи падает из-за нарушения концентрационной функции канальцев, появляется протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия, клетки почечного эпителия.

При нетяжелом течении заболевания эти изменения умеренно выражены и быстро регрессируют. Следует подчеркнуть, что в первые дни болезни «почечная» симптоматика может маскироваться выраженным синдромом интоксикации и требует повышенного внимания врачей для ее выявления. Увеличение содержания мочевины и креатинина в крови позволяет диагностировать ОПН на ранней стадии. В случаях тяжелого течения лептоспироза олигурия может появляться уже на 2-3-й день болезни, к 5-му дню переходя в стадию анурии.

Такие симптомы, как энантема на слизистой оболочке рта, розеолезная или полиморфная быстро проходящая сыпь на коже туловища и конечностей, встречаются реже, не зависят от степени тяжести заболевания, но могут иметь дифференциально-диагностическое значение. Катаральные явления не характерны. В отдельных случаях в начале болезни возможны боли в горле, редко - жидкий стул.

В *период разгара* лептоспироза клиническую картину определяют симптомы поражения печени, почек, легких, сердечно-сосудистой системы, ЦНС, признаки генерализованного капилляротоксикоза. Полиорганность поражения и возможность различных сочетаний патологии внутренних органов создают трудности в диагностике и лечении больных.

Вслед за первыми признаками патологии почек или одновременно с ними появляется желтуха, один из опорных клинических признаков лептоспироза. Именно появление желтухи часто заставляет больных обратиться за медицинской помощью, а врачам помогает заподозрить лептоспироз. Яркая иктеричность кожи с шафранно-красным оттенком появляется на 4-6-й день болезни и сохраняется от нескольких дней до одного месяца, в зависимости от тяжести заболевания. Моча становится темной, полная ахолия кала наблюдается редко, но гипохолія имеется у большинства больных. Интенсивность желтухи в большинстве случаев соответствует тяжести

лептоспироза. Возможен незначительный зуд кожи. Характерна гепатомегалия, край печени пальпируется на 2-3 см ниже реберной дуги, умеренно болезненный, реже отмечается увеличение селезенки.

Поражение почек достигает максимума с 7-10-го дня болезни, наблюдается в 50-100% случаев и часто определяет тяжесть течения заболевания. При легком течении возможны только отклонения в анализах мочи, в тяжелых случаях снижается как секреторная, так и экскреторная функции почек, олигоурия сменяется анурией, развивается ОПН. Тяжелый уремический синдром клинически проявляется упорной икотой, рвотой, нарастающей энцефалопатией, при этом отсутствуют отеки и артериальная гипертензия. Не характерна и гиперкалиемия, выявляемая в единичных случаях. При отсутствии адекватной терапии ОПН определяет летальный исход заболевания. При благоприятном течении лептоспироза по мере выздоровления больных олигоанурия сменяется полиурией с изогипостенурией и постепенным в течение 2-4 нед восстановлением концентрационной функции почек. При лептоспирозе может наблюдаться неолигурический тип ОПН, протекающей без снижения диуреза и заканчивающейся выздоровлением. Изолированное развитие ОПН при лептоспирозе встречается редко. Как правило, поражение почек сочетается с нарушением функции печени. При тяжелой форме лептоспироза в разгаре заболевания ведущим клиническим синдромом становится острая почечно-печеночная недостаточность.

Клиническую картину периода разгара лептоспироза дополняет прогрессирующий геморрагический синдром, достигающий максимума на 2-й неделе болезни. Чаще он наблюдается при желтушной форме. Становится более обильной петехи-альная сыпь на туловище, появляются обширные кровоизлияния в местах инъекций, макрогематурия, легочное и желудочно-кишечное кровотечения.

Изменения сердечно-сосудистой системы характеризуются значительной приглушенностью сердечных тонов, тахикардией, снижением АД. Реже наблюдается брадикардия, экстрасистолия, мерцательная аритмия. При электрокардиографическом исследовании, даже при отсутствии клинических проявлений, выявляются диффузные изменения миокарда, нарушение ритма и проводимости. Инфекционно-токсический миокардит регистрируется у 10-12% больных, в основном при тяжелой форме заболевания. Возможно развитие эндокардита и перикардита.

С 3-го по 12-й день болезни в 10-60% случаев заболевание осложняется ИТШ, развивающимся чаще при желтушной форме лептоспироза, летальность в этом случае достигает 10-35%.

Поражение легких при лептоспирозе в разгар заболевания, по данным разных авторов, встречается от 3 до 62% случаев. Чаще регистрируется острый бронхит и очаговая пневмония, могут развиваться и быть причиной смерти геморрагическая пневмония или «геморрагический отек» легких. Тяжело протекающая ОДН, как правило, развивается на фоне ИТШ, и в настоящее время расценивается как РДС. Его первыми признаками служат нарастающая одышка, появление кровянистой мокроты, гипоксемия, рефрактерная к ингаляции кислорода. Рентгенологически выявляются двусторонние инфильтративные изменения в легких. При лептоспирозе, вызванном *L. icterohaemorrhagiae*, описаны специфические мелкоочаговые и крупноочаговые пневмонии, из мокроты выделялись лептоспиры.

Поражение ЦНС при лептоспирозе в виде токсической энцефалопатии разной степени выявляется уже в начальный период заболевания, усиливается в период разгара и клинически выражается головной болью, головокружением, бессонницей, адинамией, реже - бредом и галлюцинациями. В конце 1-й-начале 2-й недели болезни у 2-40% больных развивается менингеальный синдром: усиливается головная боль,

появляется светобоязнь, рвота, ригидность мышц затылка, симптом Кернига, реже - верхний и нижний симптомы Брудзинского, обусловленные развитием чаще серозного менингита. При исследовании СМЖ плеоцитоз варьирует от 50 до 5000 лейкоцитов в 1 мкл, чаще лимфоцитарного, реже - смешанного или, при высоком плеоцитозе, - нейтрофильного характера. Серозный менингит может протекать и при отсутствии менингеальной симптоматики. Прогноз при лептоспирозных менингитах, как правило, благоприятный. Ликворологические изменения в ряде случаев сохраняются дольше менингеальных симптомов. При развитии энцефалита прогноз ухудшается, может наступить летальный исход. При тяжелой форме лептоспироза заболевание может осложняться ОНГМ.

Таким образом, ведущими проявлениями периода разгара лептоспироза являются олигоанурия, желтуха, геморрагический синдром, энцефалопатия, реже миокардит, бронхопневмония, менингит.

Период ранней реконвалесценции начинается при благоприятном течении с 3-й, а при тяжелом течении - с 4-й недели заболевания и продолжается до 6-8 нед.

Выздоровление больных наступает постепенно. Улучшается их самочувствие, исчезают головные, мышечные боли, желтуха, геморрагические проявления, восстанавливается диурез. Однако после купирования основных проявлений заболевания длительно сохраняются астеновегетативный синдром, общая мышечная слабость.

Кроме того, на 3-5-й неделях болезни могут появляться признаки поражения ЦНС в виде моно- и полиневропатий, вегетососудистая дистония, в единичных случаях - увеит, конъюнктивит, кератит. При тяжелом течении этот период характеризуется присоединением вторичных осложнений - флебиты, тромбозы, пневмония, сепсис. К моменту выписки больных из стационара в половине случаев сохраняется увеличение печени, патологические изменения ЭКГ.

Сроки выздоровления значительно увеличиваются при развитии рецидивов болезни. Частота рецидивов при лептоспирозе составляет 20-60%. Наблюдается развитие рецидивов на 5-6-й неделе болезни, более характерных на современном этапе для безжелтушных форм легкого и среднетяжелого течения. Возникает второй приступ лихорадки, и вновь повторяются все симптомы заболевания, но, как правило, в более легкой степени. Длительность рецидива обычно 1-6 дней. Рецидивов может быть несколько.

В периоде поздней реконвалесценции сохраняются изменения со стороны печени, почек, сердца, нервной системы с постепенным восстановлением нарушенных функций. В то же время возможны новые осложнения и усугубляется имеющаяся патология.

Патологию печени выявляют у 65% больных в течение первого полугодия после острого заболевания, в отдельных случаях она сохраняется до 5-9 лет. Хронический процесс со стороны печени имеет волнообразное, в целом доброкачественное течение, с периодическим чередованием обострений и ремиссий, и соответствует картине гепатоза. Изменения функции почек и мочевыделительной системы характерны для большинства больных в периоде отдаленной реконвалесценции в виде хронического нефрозо-нефрита с последующим переходом в латентную стадию хронической почечной недостаточности. Выраженность и частота развития патологических изменений со стороны почек и печени существенно не зависят от тяжести и формы заболевания в остром периоде. У 1/3 больных наблюдаются признаки миокардиодистрофии. Астенический синдром у половины больных сохраняется до 6 мес, в некоторых случаях вегетососудистая дистония и неврастенический синдром. Лептоспирозные менингиты, несмотря на благоприятное течение в остром периоде, в реконвалесценции нередко приводят к формированию

арахноидитов. В течение первого года после лептоспироза у отдельных больных возможно появление полирадикулонейропатии, невритов, люмбоишиалгического синдрома. Осложнения со стороны нервной системы, как правило, сочетаются с поражением печени, почек, миокарда, органа зрения.

Осложнения со стороны глаз регистрируются у 7% больных, перенесших лептоспироз, и наиболее вероятны в течение первых 6 мес, но могут проявляться в период до полутора лет после острого процесса. В первое полугодие после лептоспироза более высок риск появления иридоциклита и кератоиридоциклита, в отдаленном периоде возможно осложнение в виде хориоидита. Патология органа зрения у реконвалесцентов лептоспироза характеризуется рецидивирующим течением. Появление поздних осложнений со стороны глаз вероятно у больных, перенесших лептоспирозный менингит.

Осложнения и исходы лептоспироза

Выделяют ранние и поздние осложнения лептоспироза. К ранним относятся специфические осложнения начального периода и периода разгара, такие как ИТШ, ОПН, острая почечно-печеночная недостаточность, ДВС-синдром с массивными внутренними и внешними кровотечениями, РДС, ОНГМ, миокардит, острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН), а также неспецифические бактериальные осложнения (пневмония, сепсис, гингивит, отит, паротит и др.). К поздним относят осложнения периода реконвалесценции со стороны органов зрения: увеит, конъюнктивит, кератит, иридоциклит, кератоиридоциклит, хориоидит; и нервной системы: неврит, полирадикулонейропатия. Резидуальные явления со стороны внутренних органов представляют астенизация, гепатоз, хронический нефрозонефрит с развитием хронической почечной недостаточности, миокардиодистрофии и др.

Основные причины смерти при лептоспирозе

Летальность при лептоспирозе составляет 1-3%, при тяжелом течении может увеличиваться до 28-35%. Причины летальных исходов зависят от сроков болезни. В начальном периоде - на 3-5-й день заболевания, угрожаемыми для жизни являются ИТШ и геморрагический синдром. В периоде разгара - на 2-3-й неделе болезни, основной причиной смерти становится ОПН и острая почечно-печеночная недостаточность, а также сочетание геморрагического синдрома и ОРДС. С 4-й недели болезни и позже на 1-е место по значимости в развитии неблагоприятного исхода выходят вторичные бактериальные осложнения, сепсис, септический шок.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика случаев, подозрительных на заболевание лептоспирозом, проводится при выявлении больных с острым лихорадочным заболеванием с жалобами на головную боль, общую слабость, боли в икроножных мышцах, носовое кровотечение, тошноту, рвоту, появление желтухи, уменьшение количества мочи. При объективном исследовании выявляется желтуха, увеличение размеров печени, петехиальная сыпь, инъекция сосудов склер и кровоизлияния в склеры, олигоанурия. Подозрение на лептоспироз может возникнуть также при остром развитии серозного менингита, особенно в характерный эпидемический сезон (лето, осень).

В эпидемиологическом анамнезе важны контакт с малопроточной водой открытых водоемов, влажной почвой (рыбалка, купание, водные виды спорта, охота, туризм и др.) или контакт с животными (наличие в доме собак, крыс, мышей, риск профессионального заражения и др.), наличие риска профессионального заражения лептоспирозом. К группам профессионального риска относятся: работники животноводческих хозяйств, мясокомбинатов, боен, утильзаводов, канализационной

сети, портов, складских помещений, шахтеры, сельскохозяйственные рабочие, занятые на покосах, жатве, возделывании риса, работники культурных и спортивных учреждений, работающие с животными (цирки, конно-спортивные клубы и др.); персонал лабораторий, работающих с патогенными лептоспирами, и различных организаций, работающих с мелкими млекопитающими в полевых условиях.

Подозрительным на лептоспироз является любой случай острого инфекционного заболевания, возникший в эпизоотологически и/или эпидемиологически подтвержденном очаге лептоспироза, при наличии факторов риска заражения. Согласно клиническим рекомендациям «Лептоспироз у взрослых», утвержденным решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов (2014), диагноз лептоспироза у человека считают установленным при лабораторном подтверждении любым из существующих методов (серологическим, микроскопическим, молекулярно-генетическим, микробиологическим и др.), а также при характерной клинической картине и подтвержденном случае лептоспироза у контактного животного или выделении лептоспир из водоема, с которым доказана эпидемиологическая связь заболевания.

Неспецифическая лабораторная диагностика

Со стороны периферической крови в начальном периоде и разгаре заболевания наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз ($10-20 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до 20-30% палочкоядерных нейтрофилов, анэозинофилия, лимфопения, увеличение СОЭ до 50-60 мм/ч. При тяжелой форме лептоспироза, особенно вызванного *L. icterohaemorrhagiae*, развивается прогрессирующая анемия со снижением эритроцитов до $3,0-2,0 \times 10^{12}/\text{л}$ и ниже, гемоглобина до 105-80 г/л, тромбоцитопения $95-40 \times 10^9/\text{л}$. Нарушения в системе гемостаза могут протекать по типу ДВС-синдрома. В анализе мочи - гипоизостенурия, протеинурия, в осадке: лейкоциты, эритроциты, гиалиновые и зернистые цилиндры, почечный эпителий. Содержание мочевины в крови повышается до 50-90 ммоль/л, уровень креатинина - до 1400-1900 мкмоль/л. Гипербилирубинемия связана с повышением как связанного, так и свободного билирубина. Повышение общего билирубина крови выше 200 мкмоль/л является неблагоприятным прогностическим признаком. Уровень аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) повышается незначительно, не более чем в 2-3 раза. Определенное дифференциально-диагностическое значение имеет повышение креатинфосфокиназы сыворотки крови как показателя повреждения мышечной ткани.

Специфическая диагностика

Естественный иммунитет к лептоспирозу у человека отсутствует. После перенесенной лептоспирозной инфекции формируется длительный и прочный иммунитет, имеющий преимущественно сероварспецифический характер. Специфические про-тиволептоспирозные антитела (агглютинины, лизины, гемолизины, преципитины, комплементфиксирующие гемагглютинины) появляются в крови больных с 6-7-го дня заболевания и достигают максимальных титров обычно в периоде реконвалесценции. В первые 10 дней заболевания в крови происходит нарастание специфических IgM, обуславливающих первичный иммунный ответ. Их титр быстро нарастает и быстро снижается, через 3-4 мес они могут исчезнуть. Умеренно увеличивается содержание IgA. Начиная с 10 дня, возрастает количество IgG, они длительно сохраняются и могут рассматриваться как анамнестические антитела.

Метод прямой микроскопии. Лептоспиры плохо воспринимают окраску, поэтому все наблюдения проводят с живыми возбудителями в темном поле зрения микроскопа. Для выявления лептоспир методом микроскопии готовят препарат «раздавленная капля». Метод микроскопии цитратной крови - простой и доступный метод ранней диагностики лептоспироза, ввиду его низкой чувствительности (10 кл./мл) и

кратковременности периода лептоспиремии (около 1 нед) отрицательный результат микроскопии цитратной крови не позволяет исключить лептоспироз. На фоне антибиотикотерапии диагностическая эффективность микроскопического метода резко снижается. Методы микроскопии мочи, СМЖ, ткани паренхиматозных органов также имеют низкую чувствительность и специфичность. За лептоспиры могут быть ошибочно приняты нити фибрина, стромы эритроцитов, дефекты покровного стекла и др.

Бактериологическим методом исследуют тот же материал и в те же сроки, что и при использовании метода микроскопии. Лептоспиры относятся к медленно растущим микроорганизмам, поэтому выделение культуры имеет значение только для ретроспективного подтверждения клинического диагноза «лептоспироз» и более детальной расшифровки этиологии случая или вспышки. Основными методами лабораторной диагностики лептоспироза являются *серологические исследования*. В мировой практике «золотым стандартом» остается реакция микроагглютинации (РМА) лептоспир, отличающаяся высокой чувствительностью и специфичностью. Кроме того, РМА позволяет определить серогруппу возбудителя, что важно для последующего проведения эпидобследования. Исследование проводят дважды с интервалом 7-10 дней для выявления нарастания титров антител.

С целью серологического скрининга и ранней диагностики лептоспирозов используются также реакцию слайд-агглютинации, ИФА и др. с родоспецифическими антигенами лептоспир. Агглютинины в сыворотке крови больных лептоспирозом обнаруживаются в низких разведениях (1:20) начиная с 4-го, но чаще с 7-8-го дня болезни, с последующим нарастанием на протяжении 3-4 нед. Диагностическим считается титр 1:100. Однако при тяжелом течении лептоспироза, особенно иктерогеморрагического, может наблюдаться иммуносупрессия (серогенативные случаи) или отсроченный синтез специфических антител только спустя 2-3 мес от начала болезни. У больных с типичной клинической картиной лептоспироза, характерным эпидемиологическим анамнезом, но отрицательными результатами серологического исследования РМА следует повторить перед выпиской из стационара, а иногда, особенно при наличии поздних осложнений, через 3-6 мес диспансерного наблюдения. Агглютинины в сыворотке крови переболевших лептоспирозом обнаруживаются в течение 3-5 лет и даже в более отдаленные сроки после перенесенного заболевания, что используется для ретроспективной диагностики и изучения иммунологической структуры населения.

РМА на стекле используют для предварительного тестирования сывороток больных с подозрением на лептоспирозную инфекцию и массового скрининга. В реакции Байрам-Али-слайд-агглютинации используются родоспецифические антигены. Техника постановки реакции проста, поэтому она может быть использована в лабораториях любого уровня оснащенности, в том числе и клинических.

ПЦР при лептоспирозе характеризуется высокой специфичностью и чувствительностью (от 10 до 1000 клеток в пробе), а также высокой диагностической эффективностью на 1-й неделе заболевания (начиная с 1-х суток), даже на фоне антибиотикотерапии. Поэтому его можно рекомендовать как метод ранней экспресс-диагностики лептоспирозов. В качестве исследуемого клинического материала используют кровь, СМЖ, мочу. При тяжелом течении инфекции на фоне отсроченного синтеза специфических антител ПЦР может быть отнесена к методам выбора для быстрого лабораторного подтверждения клинического диагноза. Вместе с тем отрицательный результат ПЦР-анализа не должен быть основанием для прекращения диагностического поиска, так как день начала болезни не всегда точно известен. Диагностическая чувствительность лабораторного анализа при

лептоспирозе значительно повышается при одновременном применении серологического теста (РМА) и ПЦР вне зависимости от фазы заболевания.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика лептоспироза проводится с гриппом и другими ОРЗ, геморрагическими лихорадками, тифо-паратифозными заболеваниями, вирусными и токсическими гепатитами, иерсиниозом, сепсисом и менингитами различной этиологии, а также другими болезнями, протекающими остро с лихорадкой и выраженным синдромом интоксикации.

В начальном периоде лептоспироза и при безжелтушных формах заболевания наиболее вероятным диагнозом, требующим исключения, является грипп. При этом необходимо учитывать различия в эпидемиологическом анамнезе и сезонности заболеваний. Грипп сравнительно редко наблюдается летом. Лихорадочный период при гриппе чаще длится 2-4 дня, при лептоспирозе - 5-9 дней. Катаральные явления в виде болей в горле, заложенности носа, кашля типичны для гриппа, однако в летний период могут отсутствовать и не характерны для лептоспироза. При гриппе миалгии носят диффузный характер, отсутствуют боли в икроножных мышцах, нет признаков поражения почек, значительно меньше и реже выражены геморрагические проявления. Увеличение печени и селезенки при гриппе не наблюдается. В общем анализе крови при гриппе чаще наблюдаются лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз, остается нормальной СОЭ.

Лептоспироз и ГЛПС нередко имеют природные очаги, расположенные в одной местности. Общими для них являются летняя сезонность заболевания, острое начало, озноб, высокая лихорадка, гиперемия лица, инъекция сосудов склер, боли в мышцах, пояснице, поражение почек, геморрагические проявления. При ГЛПС присутствуют жалобы на ухудшение зрения, боли в животе, более характерны расстройство стула, брадикардия, не свойственные лептоспирозу. Мышечные боли, в отличие от лептоспироза, при ГЛПС более выражены в области живота и поясницы, а не в икроножных мышцах. Для ГЛПС характерна локализация петехиальной сыпи в области плечевого пояса, по подмышечным линиям. Поражение почек при ГЛПС характеризуется более выраженной протеинурией, наличием в осадке мочи фибринных цилиндров, клеток почечного эпителия. Увеличение печени и селезенки чаще наблюдается при лептоспирозе. В ранний период заболевания при ГЛПС в крови имеет место лейкопения, что для лептоспироза не характерно. Самым же убедительным аргументом в пользу лептоспироза при дифференциации этих двух заболеваний является желтуха. Для ГЛПС не свойственно сочетанное почечно-печеночное поражение.

Диагностические трудности в разграничении лептоспироза от тифо-паратифозных заболеваний заключаются в том, что в некоторых случаях, особенно при паратифах, возможно острое начало заболевания, сыпь появляется на 1-й неделе болезни, а головная боль, высокая температура, увеличение печени и селезенки являются общими симптомами (табл. 20.48). Однако при тифо-паратифозных заболеваниях нет мышечных болей, сыпь носит розеолезно-папулезный характер, а геморрагические проявления бывают крайне редко и развиваются значительно позже, поражение почек менее выражено, в крови наблюдается лейкопения. Больные брюшным тифом апатичны, бледны. Язык утолщен, покрыт густым налетом у основания и корня, а края и кончик его - ярко-розовые. Часто, особенно у мужчин, отмечается относительная брадикардия, дикротия пульса. Больные лептоспирозом возбуждены, лицо в первые дни болезни гиперемировано, одутловато, явления склерита и конъюнктивита выражены, регистрируется тахикардия. Желтуха для тифо-паратифозных заболеваний не характерна.

Таблица 20.48. Дифференциальная диагностика безжелтушных форм лептоспироза

Показатель	Лептоспироз	Грипп	ГЛПС	Брюшной тиф
Сезонность*	Летне-осенняя	Ноябрь-март	Летне-осенняя	Летне-осенняя
Длительность лихорадки	5-9 дней	3-5 дней	3-10 дней	От 1 до 5-6 нед
Максимальная лихорадка	Первые 1-3 дня	Первые 1-3 дня	Первые 1-3 дня	2-я неделя
Катаральные явления	Гиперемия зева	Характерны, трахеит, бронхит	Гиперемия зева	Не характерны
Кожа лица	Гиперемирована	Гиперемирована	Гиперемирована	Бледная
Конъюнктивита, склеры	Склерит, кровоизлияния в склеры	Склерит, конъюнктивит	Склерит, кровоизлияния в склеры	Не изменены
Миалгии	Выражены преимущественно в икроножных мышцах	Диффузные, выраженные	Диффузные, выраженные	Не характерны
Сыпь: характер, локализация	Петехиальная - туловище; геморрагии, экхимозы - в местах инъекций	Отсутствует	Геморрагическая - верхняя часть туловища	Roseola elevata - верхняя часть живота, нижняя часть груди
Геморрагический синдром	Выражен: носовое, желудочное кровотечение	Редко (носовые кровотечения)	Резко выражен - желудочное кровотечение и др.	Кишечное кровотечение
Увеличение печени	Характерно	Нет	Возможно	Характерно
Увеличение селезенки	Часто	Нет	Редко	Характерно
Поражение почек	Характерно	Нет	Характерно	Нет
ЧСС	Тахикардия	Соответствует температуре тела, относительная брадикардия	В начале болезни абсолютная брадикардия	Относительная брадикардия
Изменения в анализе мочи	Характерны	Не характерны	Характерны	Не характерны
Протеинурия	Высокая	Возможна, незначительная	Массивная	Возможна, незначительная
Гематурия	Микрогематурия	Редко микрогематурия	Микро-, макрогематурия	Нет
Лейкоцитурия	Возможна	Нет	Возможна	Нет
Цилиндрурия	Часто	Нет	Часто	Возможна
Менингеальный синдром	Часто	Редко	Редко	Редко
Плеоцитоз СМЖ	Лимфоцитарный, смешанный	Нет	Нет	Нет
Анемия	Возможна	Нет	Часто	Возможна

Окончание табл. 20.48

Тромбоцитопения	Часто	Нет	Часто	Возможна
Количество лейкоцитов в крови	Лейкоцитоз	Лейкопения	Лейкопения -> лейкоцитоз	Лейкопения
СОЭ	Высокая	Норма	Нерезко повышена	Нерезко повышена
Специфическая диагностика	РМА, ПЦР	Метод флюоресцирующих антител, ПЦР	РНИФ, ИФА, ПЦР	Бактериологическое исследование, РНГА, ИФА, ПЦР

* Для стран с умеренным климатом.

С появлением желтухи у больных лептоспирозом наиболее частым ошибочным диагнозом является ВГ (табл. 20.49). Симптомы начального периода этих заболеваний могут быть сходными. Однако необходимо обращать внимание на преобладание в преджелтушном периоде ВГ артралгий над миалгиями, отсутствие глазных симптомов (склерита, кровоизлияния в склеры), редкость геморрагического синдрома. В желтушный период основной отличительной чертой острых ВГ от лептоспироза служит отсутствие поражения почек, легких, нервной системы. Для острых ВГ типична лейкопения и выраженное повышение активности трансфераз в 10 и более раз. При лептоспирозе, напротив, наблюдается лейкоцитоз, активность трансфераз в 2-3 раза выше нормы, характерны анемия, тромбоцитопения.

Таблица 20.49. Дифференциальная диагностика желтушной формы лептоспироза

Показатель	Лептоспироз	ВГ	Малярия	Токсические гепатиты
Начало	Острое	Острое, подострое	Острое	Постепенное, острое
Желтуха	С 5-7-го дня, умеренная или интенсивная	С 3-20-го дня, умеренная или интенсивная	С 5-10-го дня, слабая, умеренная	Умеренная или интенсивная

Лихорадка	Высокая, 5-9 сут	Умеренная, до 3-4 сут	Высокая, повторные приступы озноба	Нет
Кожа лица	Гиперемирована	Бледная	Гиперемирована	Бледная
Сыпь	Петехиальная	Возможна, уртикарная	Нет	Нет
Диспепсический синдром	Рвота, анорексия	Тошнота, тяжесть в правом подреберье, анорексия	Возможна диарея	Анорексия
Увеличение печени	Постоянно	Постоянно	Постоянно	Постоянно
Увеличение селезенки	Часто	Возможно	Постоянно	Отсутствует
Геморрагический синдром	Часто	Редко, в тяжелых случаях	Не характерен	Возможен
Анемия	Часто	Не характерна	Постоянно	Не характерна
Тромбоцитопения	Часто	Не характерна	Часто	Не характерна
Количество лейкоцитов в крови	Лейкоцитоз	Лейкопения	Лейкопения	Нормоцитоз
СОЭ	Повышена	Нормальная, снижена	Незначительно повышена	Нормальная
Билирубин	Повышен, обе фракции	Повышен, больше связанный	Повышен, больше свободный	Повышен связанный

Окончание табл. 20.49

Трансферазы	Незначительно повышены	Резко повышены	Незначительно повышены	Резко повышены
КФК	Повышена	В норме	Незначительно повышена	В норме
Протеинурия	Высокая	Незначительная	Умеренная	Возможна
Гематурия	Микрогематурия	Не характерна	Гемоглобинурия	Возможна
Лейкоцитурия	Часто	Не характерна	Не характерна	Не характерна
Цилиндрурия	Часто	Не характерна	Возможна	Редко
Специфическая диагностика	РМА	Специфические маркеры ВГ	Микроскопия мазка и толстой капли крови	Токсикологическое исследование

При иерсиниозе (псевдотуберкулезе), так же как и при лептоспирозе, наблюдается острое начало заболевания, одно-двухволновая лихорадка, выраженный синдром интоксикации, могут быть желтуха, экзантема. Однако для иерсиниоза характерна зимне-весенняя сезонность заболеваемости, в начальном периоде болезни часто имеется диарея, более выражены боли в суставах, а не мышцах, сыпь «скарлатино-подобная», часто наблюдается симптом «перчаток», «капюшона», возможна узловатая эритема, желтуха менее интенсивная, не характерно развитие ИТШ, ОПН.

В отличие от лептоспироза, при сепсисе различной этиологии температура имеет неправильный гектический характер, ознобы наблюдаются не только в первые дни заболевания, выражена бледность кожи, потливость, часто выявляется первичный гнойный очаг, отсутствуют характерные для лептоспироза боли в мышцах, почки поражаются позже. Течение сепсиса осложняется быстро прогрессирующей гипохромной анемией, однако значительных кровотечений не бывает. У больных лептоспирозом менингеальный синдром в случае развития менингита появляется в конце 1-й - начале 2-й недели заболевания. Оболочечные симптомы выражены умеренно, сознание сохранено. При серозном характере СМЖ прежде всего необходимо исключать туберкулез, паротитную инфекцию, лимфоцитарный хориоменингит, клещевой энцефалит. При гнойном характере СМЖ дифференциальная диагностика в первую очередь проводится с менингококковой инфекцией, вторичными гнойными менингитами пневмококковой, стафилококковой и другой этиологии, листериозом.

Такие ошибочные диагнозы при лептоспирозе, как ангина, пневмония, пиело-цистит, гастроэнтерит, холецистит, панкреатит, аппендицит, чаще всего отмечаются при недостаточной оценке клинико-эпидемиологических данных, когда не учитывается динамика процесса, отдельные симптомы принимаются за предполагаемое заболевание, и лептоспироз как более редкое заболевание выпадает из поля зрения врача.

Показания к консультациям других специалистов

При развитии осложнений показана консультация невролога, офтальмолога, хирурга, клинического фармаколога.

ЛЕЧЕНИЕ, РЕЖИМ, ДИЕТА

• Больные лептоспирозом подлежат обязательной госпитализации в инфекционные отделения многопрофильных больниц и инфекционные больницы. Медицинская помощь больным с

неотложными состояниями оказывается в ОРИТ инфекционной или многопрофильной больницы.

- Комплексная терапия лептоспироза включает постельный режим в течение всего лихорадочного периода. Полноценное и сбалансированное питание

является существенным дополнением к лечению, особенно при тяжелых формах лептоспироза, так как у больных наряду с мультиорганной дисфункцией практически всегда страдают белковый, жировой, углеводный, минеральный и витаминный обмены. Больным лептоспирозом во время пребывания в стационаре назначается щадящий вариант диеты, рекомендуемый при заболеваниях почек и печени. Соблюдение соответствующих диет целесообразно и при выписке из стационара в раннем периоде реконвалесценции.

Медикаментозная терапия

Этиотропная терапия. Наиболее эффективным антибактериальным препаратом при лептоспирозе остается пенициллин и его производные. Бензилпенициллин (Бензилпенициллина натриевая соль*) назначается внутримышечно в дозе от 4 до 6, в тяжелых случаях до 12 млн ЕД/сут в течение 5-10 дней, до 3-5-го дня нормальной температуры. В случаях лептоспирозного менингита дозу пенициллина увеличивают до 18 млн ЕД/сут и вводят внутримышечно и внутривенно. Кроме пенициллина, в последние годы в лечении больных лептоспирозом шире стали использоваться ЦС III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), фторхинолоны II-IV поколений (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), к которым отмечается высокая чувствительность лептоспир. Эффективен также хлорамфеникол в дозе 30 мг/кг.

Учитывая возможный массивный бактериолиз с развитием ИТШ, введение бактерицидных антибиотиков необходимо осуществлять на фоне адекватной дезинтоксикации и введения глюкокортикоидов. Результаты назначения бактериостатиков (хлорамфеникол) в качестве этиотропного препарата для лечения ИТШ у больных лептоспирозом показали отсутствие его преимущества перед пенициллином. При вторичных бактериальных осложнениях в поздние сроки болезни на фоне развивающегося иммунодефицита антибиотикотерапия проводится с учетом чувствительности возбудителя. С учетом нефро- и гепатотоксичности (особенно в больших дозах) аминогликозидов, тетрациклинов и макролидов назначение их при лептоспирозе нежелательно.

Патогенетическая терапия определяется ведущим симптомокомплексом и отличается в зависимости от периода и тяжести течения болезни. При легкой и среднетяжелой форме лептоспироза назначаются НПВС, антигистаминные препараты, поливитамины, энтеросорбенты. В качестве энтеросорбентов рекомендовано применение как активированных углей [микросор[®], полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель*)], так и полимеров растительного происхождения [лигнин гидролизный (Полифепан*), лигнин гидролизный (Фильтрум-СТИ*), лактuloза + лигнин гидролизный (Лактофильтрум*)] по схеме - 30-50 г сорбента каждые 4-6 ч в течение 5-7 дней, кремния диоксид коллоидный (Полисорб МП*) - полифункциональный энтеросорбент на основе высокодисперсного кремнезема назначается по 6-12 г/сут.

При тяжелой форме болезни особое значение приобретают методы интенсивной терапии, включающие дезинтоксикацию, коррекцию нарушений гомеостаза и функций жизненно важных органов. Объем инфузионной терапии рассчитывают, исходя из суточной потребности организма в воде - 30-40 мл/кг массы тела, в условиях ОПН этот показатель уменьшают вдвое. Таким образом, средний объем вводимых растворов для человека массой 60-80 кг составляет 1200-1500 мл/сут + патологические потери + объем возобновившегося диуреза. Необходимо избегать

болюсных введений значимых объемов жидкости. Это касается и ограничения питьевого режима: не более 500 мл жидкости в день при отсутствии диуреза. Инфузионную терапию проводят изотоническими растворами кристаллоидов. Восполнение физиологической потребности в воде и электролитах обеспечивают 5-10% раствором декстрозы (Глюкоза*) и изотоническим раствором NaCl, эти растворы являются базисными в терапии. Для регуляции водно-солевого и кислотно-основного состояния добавляют калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия лактат + натрия хлорид (Лактасол*), натрия ацетат + натрия хлорид (Дисоль*), кварта-сол^Р, Йоностерил*, трисамин⁸. В последние годы с успехом применяются сбалансированные инфузионные растворы: меглюмина натрия сукцинат (Реамберин*) и Ремаксол¹. Проводят медленную трансфузию одноклассной свежезамороженной плазмы (СЗП)(25 мл/ч), инфузию натрия гидрокарбоната (Натрия бикарбонат*) 4% - 100 мл. Не рекомендуется использовать синтетические коллоидные растворы (декстраны, гидроксиэтилкрахмалы и т.п.), которые в условиях повышенной проницаемости сосудов могут усугубить развитие отека легких.

Особого внимания у больных лептоспирозом требует правильная стартовая терапия ИТШ. Оптимизация гемодинамики достигается инфузией вазопрессоров - дофамина (Дофамин*) в начальной дозе 1-5 мкг/кг х мин, в резистентных случаях - в сочетании с норэпинефрином (Норадреналин*) - в начальной дозе 0,5 мкг/мин с увеличением до 30 мкг/мин для достижения среднего АД не менее 90 мм рт.ст.

При поражении легких необходима респираторная поддержка путем ингаляции увлажненного O₂ 2-6 л/мин для поддержания SaO₂ не ниже 90%. При отсутствии эффекта - перевод на ИВЛ. Глюкокортикостероидная терапия проводится сочетанием преднизолона и дексаметазона в дозе из расчета по преднизолону 3-5 мг/кг в сутки, для терапии ИТШ рекомендуется применять гидрокортизон.

Лечение ДВС-синдрома ведется с учетом его варианта и стадии. При коагуляционном варианте ДВС-синдрома основным компонентом терапии является применение антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины). При повышенной агрегационной активности тромбоцитов назначаются антиагреганты (пентоксифиллин по 100 мг внутривенно 2 р/сут). При наличии дефицита антитромбина II - инфузия СЗП в дозе 3-3,5 мл/кг в сутки. При фибринолитическом варианте ДВС основным компонентом терапии являются ингибиторы протеаз - апротинин (Трасилол 50000*) сначала внутривенно болюсно 70-100 тыс. ЕД, затем в виде внутривенной непрерывной инфузии - до 500 тыс. ЕД/сут) в сочетании с препаратом, снижающим сосудистую проницаемость, - этамзилатом (Дицинон*) по 250 мг внутривенно 4-6 р/сут. При коагулопатии потребления основным компонентом лечения является плазмаферез с инфузией больших доз СЗП (до 30 мл/кг в сутки). Назначаются ингибиторы протеаз и гепарин натрия (Гепарин*). При острой кровопотере с появлением одышки, сердцебиения, снижения АД применяется переливание эритромазсы.

Лечение ОПН условно можно разделить на два этапа: консервативной и заместительной терапии. Этап консервативной терапии включает профилактику ОПН: терапия шока, коррекция онкотического давления, адекватные дозировки дофамина, отказ от введения диуретиков, нефротоксичных препаратов и растворов, содержащих поливинилпирролидон, раннее назначение глюкокортикоидов. На этапе заместительной терапии подключаются эфферентные методы: ультрафильтрация плазмы, гемофильтрация, гемодиализация, мембранный плазма-ферез. Показанием к применению эфферентных методов заместительной терапии служит развитие уремии, проявляющееся снижением клубочковой фильтрации до 40 мл/мин/1,73 м², возрастанием уровня мочевины плазмы >20 ммоль/л, креатинина >0,2 ммоль/л, некорректируемыми нарушениями КОС и/или осмо-лярности плазмы. Лечебная тактика при острой почечно-печеночной недостаточности должна соответствовать принципам комплексной интенсивной терапии полиорганной

недостаточности. Пациентам назначаются обменный плазмаферез + гемоксигенация или гемодиализация с интервалом 24-48 ч курсом из 3-4 сеансов.

Для профилактики развития затяжного течения инфекционного процесса у больных лептоспирозом применяется иммунокоррекция. Положительные результаты получены при назначении производных аминокислот [аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит®)] по 100 мг внутримышечно 2 р/сут в течение 5 дней, а также препарата аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан®) по 1 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 6 дней. В периоде реконвалесценции по показаниям применяют методы общеукрепляющей терапии, физиолечение, ультрафиолетовое облучение крови.

Примерные сроки нетрудоспособности

Длительность нетрудоспособности существенно зависит от тяжести течения заболевания. Стационарное лечение при легком течении лептоспироза продолжается в среднем 7-10 дней, при среднетяжелом - 14-21 день, при тяжелом - 28-35 дней. Неконтагиозность пациентов позволяет выписывать их через 10 дней после нормализации температуры при полном клиническом выздоровлении, при наличии менингита - после санации СМЖ.

Критериями выздоровления/улучшения считаются: - стойкая нормализация температуры; - отсутствие интоксикации;

- отсутствие или значительное уменьшение симптомов заболевания.

Трудоспособность после заболевания восстанавливается медленно, но полностью. При тяжелом течении болезни проводится амбулаторное лечение. Трудоспособность восстанавливается через 1-3 мес.

Диспансерное наблюдение и реабилитация реконвалесцентов

Лица, переболевшие лептоспирозом, подлежат диспансерному наблюдению в течение 6 мес с обязательным клиническим осмотром офтальмологом, неврологом и терапевтом в первый месяц после выписки из стационара. При наличии стойких остаточных явлений переболевшие передаются под наблюдение специалистам по профилю клинических проявлений (офтальмологам, неврологам, кардиологам) не менее чем на 2 года. В случае наличия резидуальных проявлений со стороны почек больным назначается лечебное питание, при явлениях ТИН в комплексную терапию включают фито- и вазоактивные препараты [пентоксифиллин (Трентал®)] в течение 30 дней, ФТЛ.

Санаторно-курортное лечение показано не ранее чем через 6 мес после перенесенного острого процесса и выписки из стационара. Показания к санаторно-курортному лечению определяются ведущим симптомокомплексом имеющихся резидуальных проявлений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева М.Г. Исходы и течение отдаленной реконвалесценции при иктерогеморрагическом лептоспирозе // Клиническая медицина. - 2003. - № 6. - С. 42-7.
2. Авдеева М.Г., Городин В.Н., Пронин М.Г. Лептоспироз: осложнения, причины смерти и патоморфогенез // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2015. - Т. 20. № 3. - С. 36-46.
3. Ананьина Ю.В. Лептоспирозы людей и животных: тенденции распространения и проблемы профилактики // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2010. - № 2. - С. 13-6.

4. Городин В.Н., Лебедев В.В., Заболоцких И.Б. Оптимизация интенсивной терапии тяжелых форм лептоспироза (усовершенствованная медицинская технология). - Краснодар, 2007. - 54 с.
5. Лебедев В.В., Авдеева М.Г., Шубич М.Г., Ананьина Ю.В., Турьянов М.Х., Лучшев В.И. Иктерогеморрагический лептоспироз / Под редакцией В.В. Лебедева. - Краснодар: Советская Кубань, 2001. - 208 с.
6. Покровский В.И., Акулов К.И. Эпидемиология, диагностика и профилактика лептоспироза: методические рекомендации. - М., 1987. - 56 с.
7. Профилактика лептоспирозной инфекции у людей. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.2835-11.
8. Руководство по инфекционным болезням (2 тома) / Ю. Лобзин, К. Жданов. - СПб.: Фолиант, 2011. - 664 с.
9. Стоянова Н.А., Токаревич Н.К., Ваганов А.Н. и др. Лептоспирозы: пособие для врачей / Под ред. Ю.В. Ананьиной. - СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2010. - 116 с.
10. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 2007. - 1032 с.

20.24. СТОЛБНЯК

Столбняк - острая инфекционная болезнь из группы сапрозоонозов с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся мышечным гипертонусом и приступами генерализованных судорог, обусловленных действием токсина возбудителя.

КОДЫ ПО МКБ-10

A33 Столбняк новорожденного. A34 Акушерский столбняк. A35 Другие формы столбняка.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель столбняка *Clostridium tetani* относится к семейству *Bacillaceae*, роду *Clostridium*, имеет форму палочки длиной 4-8 мкм, диаметром 0,4-0,6 мкм, с закругленными концами; она подвижна, при доступе кислорода образует круглую спору, расположенную терминально, что придает ей вид барабанной палочки. В молодой культуре грамположительна. Возбудитель столбняка - строгий анаэроб, хорошо растет на простых питательных средах. При посеве на плотные питательные среды, помещенные затем в анаэроостат, через 2-4 сут вырастают прозрачные или слегка сероватые колонии. При росте на кровяном агаре колонии окружены зоной гемолиза. *Cl. tetani* имеет жгутиковый Н-антиген, специфический, термолабильный и групповой соматический О-антиген. Известно 10 сероваров, отличающихся по Н-антигену, но продуцирующих однородный экзотоксин, который является основным фактором патогенности и состоит из двух компонентов: тетаноспазмина и тетаногемолизина. Тетаноспазмин поражает клетки нервной системы, вызывает тоническое сокращение поперечнополосатых мышц. Тетанолизин разрушает эритроциты, но не имеет клинического значения.

Вегетативные формы чувствительны к воздействию физических и химических агентов, при температуре 60-70 °С погибают в течение 30 мин. Споры обладают устойчивостью к действию физических и химических факторов, при кипячении погибают через 30-50 мин; 5% раствор сулемы вызывает их гибель через 8-10 ч. К экзотоксину чувствительны лошади, крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, собаки, кошки, белые мыши, морские свинки. Экспериментальный столбняк развивается у животных по типу восходящего столбняка. Вначале наступает паралич конечности,

куда был введен токсин, а затем паралич распространяется на мускулатуру туловища, шеи. Токсин достигает пирамидальных клеток передних рогов спинного мозга, и животное погибает.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Столбнячные палочки являются постоянным обитателем кишечника преимущественно жвачных животных и человека, попадают с фекалиями в почву и сохраняются в ней в виде спор десятилетиями. При наличии анаэробных условий споры прорастают и происходит накопление возбудителя, например, в скотомогильниках.

Таким образом, почва служит естественным резервуаром возбудителя, что позволяет отнести столбняк к сапрозоонозам. Удобряемые и унавоженные почвы значительно больше обсеменены спорами столбнячного микроба, чем неудобряемые. Чаще болеют дети и люди, работающие в сельском хозяйстве. Механизм передачи возбудителя столбняка контактный. Заболевание связано с травматизмом, когда в рану из почвы попадают споры. Заражение возможно во время внебольничных родов. Заболевание может возникнуть в случае даже незначительных повреждений кожи и слизистых оболочек (уколы острыми предметами, занозы), при ожогах, отморожениях. Заболеваемость столбняком, несмотря на чрезвычайно широкое распространение возбудителя в природе, в обычных условиях минимальна. В настоящее время столбняк встречается обычно в виде спорадических случаев. В Российской Федерации в 2015-2016 гг. заболеваемость столбняком не зарегистрирована, за последнее десятилетие - от 0 до 13 случаев в год. Значительное количество заболеваний может наблюдаться во время войн. Высокая заболеваемость, преимущественно новорожденных, сохраняется в ряде развивающихся стран.

ИММУНИТЕТ

Иммунитет после перенесенного заболевания непродолжительный и слабонапряженный; возможно повторное заболевание. От матери, вакцинированной против столбняка, новорожденным передается непродолжительный пассивный анитоксический иммунитет.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ СТОЛБНЯКЕ

С целью предупреждения возникновения заболеваний столбняком проводят неспецифическую и специфическую профилактику.

Неспецифическая профилактика направлена на предупреждение травматизма в быту и на производстве, исключение возможности заражения операционных, пупочных и других ран, раннюю и тщательную хирургическую обработку ран.

Специфическую профилактику (иммунопрофилактику) проводят в виде плановой активной иммунизации детей и взрослых и экстренной иммунопрофилактики для предупреждения возникновения столбняка в случае травм.

Плановая специфическая профилактика столбняка

Наиболее эффективным методом предупреждения столбняка является иммунизация анатоксином столбнячным [Анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АС-анатоксин)*]. Защита от столбняка у детей создается путем иммунизации вакциной для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка [Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная жидкая (АКДС-вакцина)* или анатоксином дифтерийно-столбнячным [Анатоксин диф-терийно-столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АДС-анатоксин)*], у подростков и взрослых - анатоксином дифтерийно-столбнячным [Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АДС-М-

анатоксин)» или АС-анатоксином. Законченный курс иммунизации включает вакцинацию и первую ревакцинацию. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок РФ вакцинация детей проводится в 3 мес, 4,5 мес, 6 мес, 1-я ревакцинация - в 18 мес, 2-я ревакцинация - в 6-7 лет, 3-я ревакцинация - в 14 лет. Для поддержания иммунитета против столбняка далее на достаточном уровне необходимо периодически с интервалом 10 лет проводить ревакцинацию путем однократного введения препаратов, содержащих АС-анатоксин. После законченного курса иммунизации организм человека в течение длительного срока (порядка 10 лет) сохраняет способность к быстрой (в течение 2-3 дней) выработке антитоксинов в ответ на повторное введение препаратов, содержащих АС-анатоксин.

Экстренная иммунопрофилактика столбняка

Экстренная иммунопрофилактика осуществляется дифференцированно в зависимости от предшествующей иммунизации пациента против столбняка путем введения АС-анатоксина или АДС-М-анатоксина (экстренная ревакцинация) либо с помощью активно-пассивной иммунизации путем одновременного введения АС-анатоксина и противостолбнячной сыворотки (ПСС) или противостолбнячного человеческого иммуноглобулина (ПСЧИ).

Экстренная активно-пассивная профилактика у ранее не привитых людей не гарантирует во всех случаях предупреждение столбняка, кроме того, она сопряжена с риском немедленных и отдаленных реакций, а также осложнений в ответ на введение ПСС. Для исключения повторного введения ПСС в случае новых травм всем лицам, получившим активно-пассивную профилактику, необходимо обязательно закончить курс активной иммунизации путем однократной ревакцинации АС-анатоксином или АДС-М-анатоксином.

При экстренной активно-пассивной профилактике столбняка дополнительно с АС-анатоксином и АДС-М для создания пассивного иммунитета применяются Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная* (ПСС) или иммуноглобулин человека противостолбнячный. Одна профилактическая доза ПСС составляет 3000 МЕ; одна профилактическая доза ПСЧИ составляет 250 МЕ.

Экстренную профилактику столбняка проводят при: травмах с нарушением целостности кожных покровов и слизистых оболочек; обморожениях и ожогах (термических, химических, радиационных) 2-й, 3-й и 4-й степени; проникающих повреждениях ЖКТ, прободениях (при хирургических операциях на ЖКТ в стационарах экстренная профилактика не проводится); внебольничных абортах; родах вне медицинских учреждений; гангрене или некрозе тканей любого типа, длительно текущих абсцессах, карбункулах, остеомиелитах; укусах животными. Экстренная профилактика столбняка заключается в первичной хирургической обработке раны и одновременной специфической иммунопрофилактике. Экстренную иммунопрофилактику столбняка следует проводить как можно раньше и вплоть до 20-го дня с момента получения травмы, учитывая длительность инкубационного периода при столбняке.

Назначение препаратов для экстренной иммунопрофилактики столбняка проводится дифференцированно в зависимости от наличия документального подтверждения о проведении профилактической прививки или данных иммунологического контроля напряженности противостолбнячного иммунитета, а также с учетом характера травмы.

Введение препаратов не проводится: детям и подросткам, имеющим документальное подтверждение о проведении плановых профилактических прививок в соответствии с возрастом, независимо от срока, прошедшего после очередной прививки; взрослым людям, имеющим документальное подтверждение о проведенном полном курсе иммунизации не более 5 лет назад; лицам, имеющим, по данным экстренного

иммунологического контроля, титр столбнячного антитоксина в сыворотке крови выше 1:160 по данным РПГА, что соответствует титру выше 0,1 МЕ/мл по данным биологической реакции нейтрализации - РН (защитный титр).

Вводят только 0,5 мл АС-анатоксина: детям и подросткам, имеющим документальное подтверждение о проведении курса плановых профилактических прививок без последней возрастной ревакцинации, независимо от срока последней прививки; взрослым, имеющим документальное подтверждение о проведенном полном курсе иммунизации более 5 лет назад; лицам всех возрастов, получившим две прививки не более 5 лет назад либо одну прививку не более 2 лет назад; детям с 6-месячного возраста, подросткам, военнослужащим и лицам, проходившим службу в Вооруженных Силах Российской Федерации, прививочный анамнез которых неизвестен, а противопоказаний к проведению прививок не было; лицам, имеющим, по данным экстренного иммунологического контроля, титр столбнячного анатоксина в пределах 1:20-1:80 по данным РПГА или в пределах 0,01-0,1 МЕ/мл по данным РН. Вместо 0,5 мл АС можно вводить 0,5 мл АДС-М, если необходима иммунизация этим препаратом. При экстренной профилактике АС-анатоксин вводят в количестве 0,5 мл в соответствии с инструкцией по применению препарата. Если локализация раны позволяет, АС предпочтительно вводить в область ее расположения путем подкожного обкалывания.

При проведении активно-пассивной профилактики столбняка взрослым вводится 1 мл АС, детям от 6 мес до 14 лет - 0,5 мл АС, затем другим шприцем в другой участок тела - ПСЧИ (250 МЕ) или после проведения внутрикожной пробы - ПСС (3000 МЕ).

Активно-пассивная профилактика проводится: лицам всех возрастов, получившим две прививки более 5 лет назад, либо одну прививку более 2 лет назад; непривитым, а также лицам, не имеющим документального подтверждения о прививках, исключая контингенты, указанные в п. 6.2.8; лицам, имеющим, по данным экстренного иммунологического контроля, титр столбнячного антитоксина менее 1:20 по данным РПГА или менее 0,01 МЕ/мл по данным РН.

Все лица, получившие активно-пассивную профилактику столбняка, для завершения курса иммунизации в период от 6 мес до 2 лет должны быть ревакцинированы 0,5 мл АС или 0,5 мл АДС-М.

Непривитым по разным причинам детям до 5 мес вводят только 250 МЕ ПСЧИ или (при отсутствии ПСЧИ) - 3000 МЕ ПСС.

Мероприятия в очаге. Дезинфекцию в очаге и разобщение в отношении контактных лиц не проводят, так как больной не опасен для окружающих.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Столбняк - нейроинфекция с поражением соответствующих структур ЦНС (спинной и продолговатый мозг). Входными воротами возбудителя инфекции является поврежденная кожа, реже - слизистые оболочки. Особенно опасны раны, в которых создаются анаэробные условия, - колотые, с некротизированными тканями, гематомами, инородными телами. Столбняк с невыясненными воротами инфекции относят к криптогенному. В условиях анаэробно-биоза из спор прорастают вегетативные формы, которые размножаются и выделяют экзотоксин. Токсин распространяется в организме тремя путями: через кровеносную, лимфатическую систему и по ходу двигательных нервных волокон, достигает спинного и продолговатого мозга, где вызывает паралич вставочных нейронов полисинаптических рефлекторных дуг, снимая их тормозящее влияние на мотонейроны. В норме вставочные нейроны осуществляют коррекцию импульсов, возникающих в мотонейронах. Вследствие паралича вставочных нейронов импульсы с мотонейронов дискоординированно поступают на периферию к скелетным мышцам, вызывая характерное для столбняка

постоянное тоническое напряжение их. Периодические судороги связаны с усиленной афферентной и соответственно эфферентной импульсацией, что обусловлено неспецифическими раздражителями - звуковыми, световыми, тактильными, вкусовыми, обонятельными, термо- и бароимпульсными. Поражаются дыхательный центр, ядра блуждающего нерва. Блокада нейронов ретикулярной формации ствола мозга способствует торможению парасимпатической нервной системы, что приводит к активации симпатической нервной системы. Значительное повышение реактивности симпатической нервной системы приводит к артериальной гипертензии, гипертермии, тахикардии, аритмии, усилению потоотделения, гиперсаливации и обезвоживанию, что усиливает ацидоз и потенцирует судорожный синдром. Судорожный синдром приводит к развитию метаболического ацидоза, гипертермии, нарушению функции дыхания (асфиксии) и кровообращения.

Патоморфологические изменения в организме возникают в основном вследствие повышенной функциональной нагрузки при судорогах. В скелетных мышцах обнаруживают коагуляционный некроз, который нередко приводит к разрыву мышц с образованием гематом. Иногда, особенно у детей, вследствие судорог наблюдают компрессионные переломы грудных позвонков. Прямое действие токсина на сосудодвигательный и дыхательный центры приводит к асфиксии и остановке сердца, что является причиной смерти. Гистологические изменения в ЦНС незначительны: отек, застойное полнокровие мозга и его мягкой оболочки. Большинство нейронов передних рогов хорошо сохранены, но на разных уровнях спинного мозга отмечается острый отек групп клеток.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

С учетом входных ворот инфекции различают: - травматический столбняк;

- столбняк, развившийся в результате воспалительных и деструктивных процессов;

- криптогенный столбняк (с невыясненными входными воротами).

По распространенности процесса заболевание разделяют на общий (генерализованный) и местный столбняк. Последний наблюдают редко.

По тяжести течения различают легкую, среднетяжелую, тяжелую форму и очень тяжелую форму болезни.

Инкубационный период варьирует от нескольких дней до 1 мес, в среднем 1-2 нед. Имеется четкая обратная зависимость тяжести течения болезни от длительности инкубационного периода. Заболевание начинается остро, лишь иногда отмечают продромальные явления в виде напряжения и подергивания мышц в месте ранения, недомогания, головной боли, потливости, раздражительности. Различают три периода болезни: начальный, судорожный (разгара), выздоровления.

В начальный период столбняка в части случаев может проявиться его наиболее ранний признак - тупые тянущие боли в области входных ворот инфекции, даже в уже полностью заживших ранах, фебрильные подергивания прилегающих мышц, потливость, повышенная раздражительность. Основные специфические симптомы, возникающие в этот период, - тризм, «сардоническая улыбка», дисфагия и ригидность затылочных мышц. Эти признаки появляются рано и почти одновременно.

Тризм - тоническое напряжение жевательных мышц, что приводит к затрудненному открыванию рта. Повышается тонус мимической мускулатуры, появляется застывшая маска - «сардоническая улыбка» (*risus sardonicus*), придающая лицу больного своеобразное выражение: морщинистый лоб, суженные глазные щели, растянутые губы, опущенные (или приподнятые) уголки рта. Дисфагия (затрудненное болезненное глотание) обусловлена судорожным спазмом мышц глотки. Сочетание тризма, «сардонической улыбки» и дисфагии характерно только для столбняка.

Наблюдается ригидность затылочных мышц, обусловленная тоническим напряжением мышц шеи.

В разгар заболевания гипертонус распространяется на мышцы туловища и конечностей (не захватывая кисти и стопы). Тоническое напряжение мышц постоянно, расслабления мышц, как правило, не происходит даже во сне. Четко обрисовываются, особенно у мужчин, контуры крупной скелетной мускулатуры. С 3-4-го дня болезни мышцы брюшной стенки становятся твердыми, как доска, ноги чаще вытянуты, движения в них ограничены. Одновременно в процесс вовлекаются межреберные мышцы и диафрагма, дыхание становится поверхностным и учащенным. Тоническое напряжение мышц промежности приводит к затруднению дефекации и мочеиспускания. В результате выраженного напряжения и болезненности мышц спины при тяжелом столбняке развивается опистотонус: при положении больного на спине голова его запрокинута назад, поясничная часть тела приподнята над кроватью таким образом, что между спиной и постелью можно просунуть руку. Если преобладает тоническое сокращение мышц брюшного пресса, возникает вынужденное положение тела с согнутым вперед туловищем - эмпростотонус, а если сокращаются мышцы на одной стороне, - сгибание тела в одну сторону - плевростотонус. К постоянным симптомам болезни относятся интенсивная боль в мышцах вследствие их постоянного тонического напряжения и чрезмерного функционирования и тетанические судороги, приступы генерализованных судорог, после которых, в отличие от клонических судорог, сохраняется мышечный гипертонус. Их продолжительность колеблется от нескольких секунд до минуты. Чаще всего их провоцируют слуховые, зрительные болевые и тактильные раздражители. В легких случаях заболевания наблюдают 1-2 приступа судорог в день, при тяжелом течении столбняка они могут повторяться до десятков раз в течение часа, становятся более длительными и распространенными. Приступы судорог возникают внезапно. При этом лицо больного принимает страдальческое выражение и становится цианотичным, более четко обрисовываются контуры мышц, усиливается опистотонус. Больные стонут и кричат из-за болей, стараются ухватиться руками за спинку кровати, чтобы облегчить дыхание. Повышается температура тела, кожа (особенно лица) покрывается крупными каплями пота, отмечают гиперсаливацию, тахикардию, одышку, тоны сердца громкие, АД склонно к повышению. Судорожный синдром развивается и усиливается при сохранении ясного сознания больного, спутанное сознание и бред появляются лишь незадолго до смерти. Тяжелые приступы судорог дыхательных мышц, гортани и диафрагмы резко нарушают акт дыхания и могут привести к асфиксии и смерти. Нарушения дыхания, кровообращения обуславливают возникновение застойной пневмонии. Спазм глотки нарушает акт глотания, что вместе с тризмом, усиленным потоотделением и гиперсаливацией приводит к голоданию и обезвоживанию. Сознание больного не нарушается, что усиливает его страдания. Болезненные судороги сопровождаются бессонницей, при которой неэффективны снотворные и наркотические средства. Постоянный общий гипертонус, частые приступы судорог приводят к резкому усилению теплопродукции и гипертермии (до 41-42 °С). Изменения со стороны органов кровообращения характеризуются с 2-3-го дня болезни тахикардией на фоне громких тонов сердца. Пульс напряжен, АД повышено, появляются симптомы перегрузки правого отдела сердца. С 7-8-го дня болезни тоны сердца становятся глухими, сердце расширено за счет обоих желудочков, возможен паралич его деятельности. Со стороны крови характерных изменений не обнаруживают, хотя возможен нейтрофильный лейкоцитоз.

В случаях благоприятного исхода период реконвалесценции длительный; постепенно ослабевающие клинические проявления заболевания сохраняются 2-4 нед, выздоровление затягивается до 1,5-2 мес. Сначала прекращаются приступы судорог, затем исчезает мышечный гипертонус.

Тяжесть течения столбняка определяется совокупностью нескольких показателей.

При легком течении заболевания инкубационный период чаще превышает 20 дней. Тризм, «сардоническая улыбка» и опистотонус умеренные, гипертонус других групп мышц слабо выражен. Температура тела нормальная или субфебрильная. Симптомы болезни нарастают в течение 3-5 дней. В случаях средне-тяжелого течения инкубационный период составляет 15-20 дней. Основные клинические признаки заболевания нарастают за 3-4 дня. Судороги возникают несколько раз в сутки, тахикардия и потливость умеренные, температура тела субфебрильная или (реже) высокая. Тяжелая форма столбняка отличается укороченным до 7-14 дней инкубационным периодом, быстрым (за 1-2 дня) нарастанием симптомов, типичной клинической картиной с частыми и интенсивными тетаническими судорогами (несколько раз в течение часа), выраженными потливостью и тахикардией, высокой лихорадкой. Очень тяжелое течение отличает укороченный (менее недели) инкубационный период и молниеносное развитие заболевания. Общие судороги возникают несколько раз в течение 3-5 мин. Их сопровождают гиперпирексия, выраженная тахикардия и тахипноэ, цианоз, угрожающая асфиксия.

Одна из тяжелейших форм генерализованного нисходящего столбняка - головной («бульбарный») столбняк Бруннера. Он протекает с преимущественным поражением мышц лица, шеи и глотки, со спазмами глотательных и межреберных мышц, мышц голосовой щели и диафрагмы. Обычно происходит поражение дыхательного, сосудодвигательного центров и ядер блуждающего нерва. Тяжестью течения и неблагоприятным прогнозом отличаются также гинекологический столбняк и столбняк новорожденных, являющийся одной из важных причин детской смертности в развивающихся странах. Он связан с неудовлетворительными условиями оказания акушерской помощи и отсутствием программ иммунизации женщин. Наблюдаемый в редких случаях восходящий столбняк сначала проявляется болью, напряжением и фибриллярными подергиваниями в одной группе мышц, в дальнейшем по мере поражения новых вышележащих отделов спинного мозга заболевание приобретает типичные черты генерализованного процесса.

Местный столбняк встречаются редко. Одним из его типичных проявлений, развивающихся после ранений лица и головы, бывает лицевой паралитический столбняк Розе. Возникают тризм, ригидность затылочных мышц, «сардоническая улыбка», к которым присоединяются парезы черепных нервов. Поражение обычно двустороннее, более выражено на стороне ранения.

При определении прогноза столбняка большое внимание уделяют периоду между появлением первых признаков болезни (тризма и других) и возникновением судорог. Если этот период составляет менее 48 ч, прогноз заболевания крайне неблагоприятный.

Осложнения

Одно из опасных осложнений столбняка - асфиксия. Вместе с тем существует мнение, что асфиксия и остановка сердца представляют собой не осложнения, а проявления симптомокомплекса тяжелого течения заболевания. К осложнениям также относят пневмонии, разрывы мышц, переломы костей, компрессионные деформации позвоночника. Нарастающая при судорогах гипоксия может способствовать развитию спазма коронарных сосудов и инфаркта миокарда, остановке сердечной деятельности. В период выздоровления возможны мышечные контрактуры и параличи III, VI и VII пар черепных нервов. Столбняк новорожденных может осложняться сепсисом.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз столбняка ставят на основании клинических данных. Специфические симптомы столбняка, возникающие уже в начальный его период, - тупые тянущие боли в области раны (даже уже зажившей), тризм, «сардоническая улыбка», дисфагия и ригидность затылочных мышц. Сочетание этих симптомов характерно только для столбняка. В разгаре заболевания присоединяется болезненное тоническое напряжение мышц туловища и конечностей (не захватывающее кисти и стопы), а на их фоне - периодические, внезапно возникающие судороги тетанического характера, частота и продолжительность которых во многом определяет тяжесть заболевания.

Дифференциальная диагностика

Сохранение у больных столбняком полного сознания позволяет сразу отбросить подозрение на определенные болезни, сопровождающиеся судорогами. Дифференциальная диагностика проводится с менингитом, энцефалитом, бешенством, эпилепсией, спазмофилией, отравлением стрихнином, истерией, у новорожденных - с внутричерепной травмой. Затрудненное открывание рта наблюдается при общих заболеваниях глотки, нижней челюсти, околоушных желез, но при этом есть также другие симптомы соответствующей болезни. При отравлении стрихнином отсутствует тризм, судороги симметричны, начинаются с дистальных отделов конечностей, между судорожными приступами мышцы полностью расслабляются. Тонического напряжения мышц нет и при других болезнях, сопровождающихся судорогами. У больных эпилепсией, кроме этого, обнаруживают потерю сознания во время приступа, пену изо рта, прикусывание языка, самовольные дефекацию и мочеиспускание, полное расслабление мышц после приступа. Спазмофилию отличает характерное положение рук (симптом руки акушера), симптомы Хвостека, Труссо, Эрба, ларингоспазм, отсутствие тризма, нормальная температура тела. При истерии «судороги» по типу тикоподобных и дрожащих движений, нет потливости, характерна связь болезни с психотравмирующей ситуацией, эффективны психотерапевтические мероприятия, полное расслабление мышц в состоянии медикаментозного сна.

Лабораторная диагностика

При сгущении крови из-за выраженного и постоянного чрезмерного потоотделения, а также при вторичных бактериальных осложнениях возможен нейтро-фильный лейкоцитоз. При развитии типичной клинической картины выделение возбудителя и его идентификация могут не потребоваться. Исследованию подлежит материал от больного или трупа, перевязочный и шовный хирургический материал, а также почва, пыль и воздух. Бактерии обычно обнаруживают в месте проникновения в организм больного. Поэтому наиболее рационально исследование различного материала, взятого в месте ранения. В тех случаях, когда входные ворота неизвестны, следует тщательно осмотреть больного для выявления ссадин, царапин, катаральных и воспалительных процессов. Особо следует обратить внимание на старые рубцы после ранений, так как возбудитель может долго в них сохраняться. В некоторых случаях исследуют слизь из носа, бронхов, глотки, налет с миндалин, а также выделения из влагалища и матки (при послеродовом или постабортальном столбняке). При бактериологическом исследовании трупов также принимают во внимание возможность генерализации инфекции. Для анализа забирают кровь (10 мл) и кусочки печени и селезенки (20-30 г). Для выделения возбудителя применяют методы, общие для получения чистых культур анаэробных бактерий. При исследовании материала, взятого от больного или трупа, параллельно бактериологическому анализу проводят выявление столбнячного экзотоксина в биологической пробе на мышах. Для этого материал измельчают, добавляют двойной объем изотонического раствора натрия хлорида, инкубируют в течение часа при комнатной температуре, фильтруют. Часть фильтрата смешивают с ПСС из расчета

0,5 мл (200 АЕ/мл) сыворотки на 1 мл экстракта и инкубируют 40 мин. Затем одной группе животных вводят экстракт без предварительной инкубации с сывороткой, а другой группе - проинкубированную смесь. При наличии *C. tetani* у животных 1-й группы развиваются симптомы столбняка.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение столбняка проводят в ОРИТ с участием анестезиолога. Необходимо обеспечить охранительный режим, исключая слуховые, зрительные и тактильные раздражители. Кормление больных осуществляют через зонд или парентерально (при парезе ЖКТ). Проводят профилактику пролежней: частое поворачивание больного в постели, разглаживание смятого постельного и нательного белья, его чистку и периодическую смену. Инфицированную рану, даже зажившую, обкалывают ПСС (в дозе 1000-3000 МЕ), затем проводят тщательную ревизию и хирургическую обработку раны с широкими лампасными разрезами (для создания аэробных условий), удалением инородных тел, загрязненных и некротизированных тканей. Для предупреждения судорог все эти манипуляции лучше проводить под наркозом. В последующем для лечения ран целесообразно применять протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин и др.).

Для нейтрализации столбнячного экзотоксина, циркулирующего в кровотоке, однократно вводят внутримышечно 50 000 МЕ ПСС или 1500-10 000 ЕД (средняя доза 3000 ЕД) специфического человеческого иммуноглобулина с предварительной проверкой индивидуальной чувствительности к ним. Эти препараты следует вводить в максимально ранние сроки, поскольку столбнячный токсин свободно циркулирует в крови не более 2-3 сут, а связанный токсин не инактивируется, что снижает терапевтический эффект. После введения гетерогенной ПСС необходимо наблюдать за больным в течение 1 ч из-за опасности развития анафилактического шока.

Борьбу с судорожным синдромом проводят применением седативных и наркотических, нейроплегических средств и миорелаксантов. В последнее время широко используют диазепам по 5-10 мг внутрь каждые 2-4 ч; в тяжелых случаях его вводят внутривенно по 10-20 мг каждые 3 ч. Детям препарат назначают внутривенно или внутримышечно по 0,1-0,3 мг/кг каждые 6 ч (максимально до 10-15 мг/кг в сутки). Можно применять инъекции смеси 2,5% раствора хлорпромазина (Аминазин*), 1% раствора тримеперидина (Промедол*) и 1% раствора дифенгидрамина (Димедрол*) (по 2 мл каждого препарата) с добавлением 0,5 мл 0,05% раствора скополамина гидробромида⁸. Назначают также диазепам (Седуксен*), барбитураты, натрия оксибутират, в тяжелых случаях - дроперидол, фентанил, курареподобные миорелаксанты (пипекурония бромид, d-тубокурарина хлорид). При лабильности симпатической нервной системы иногда применяют α - и β -блокаторы. При расстройствах дыхания проводят интубацию или трахеотомию, миорелаксацию сочетают с ИВЛ, очищением дыхательных путей аспиратором; больным дают увлажненный кислород. Имеются сообщения об эффективности гипербарической оксигенации.

В небольших дозах назначают слабительные средства, ставят газоотводную трубку и катетер в мочевого пузырь (при необходимости). Для профилактики пневмоний необходимы частые поворачивания больного, форсаж дыхания и кашля.

Для предупреждения и лечения бактериальных осложнений применяют β -лактамы антибиотики - ампициллин до 4,0 г/сут, цефтриаксон до 4,0 г/сут, «респираторный» фторхинолон - левофлоксацин до 0,4 г/сут. Применение антибиотиков не исключает возможности развития пневмоний и других вторичных инфекций.

Борьбу с гипертермией, ацидозом и обезвоживанием проводят внутривенными вливаниями 4% раствора натрия гидрокарбоната (Натрия бикарбонат*), полиионных

растворов, Гемодеза*, декстрана [ср. мол. масса 35 000-45 000] (Реополиглюкин*), альбумина человека (Альбумин*), плазмы.

Прогноз заболевания всегда серьезный. При относительно малой заболеваемости летальность достаточно высока (до 30-50% и более), особенно у новорожденных (до 80-100%).

Диспансерное наблюдение за переболевшими осуществляют в течение 2 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эпидемиологический надзор за столбняком. Методические указания. МУ 3.1.243609. Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 20 января 2009 г. и введены в действие с 1 марта 2009 г.
2. Atkinson W. Tetanus Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (12 ed.). - Public Health Foundation. May 2012. - P. 291-300.
3. Farrar J.J., Yen L.M., Cook T., Fairweather N., Binh N., Parry J., Parry C., Tetanus M. // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. - September 2000. - Vol. 69 (3). - P. 292-301.
4. Doshi A., Warrell C., Dahdaleh D., Kullmann D. Just a graze? Cephalic tetanus presenting as a stroke mimic // Pract.Neurol. February.- 2014. - Vol. 14 (1). - P. 39-41.
5. Kwon J.C., Park Y., Han Z.A., Song J.E., Park H.S. Trismus in cephalic tetanus from a foot injury // Korean J. Intern. - January 2013. - Med 28 (1). - 121 p.
6. World Health Organization. Current recommendations for treatment of tetanus during humanitarian emergencies // Disease Control in Humanitarian Emergencies (English). WHO. - 12 June 2013.

20.25. БОТУЛИЗМ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ботулизм - острая инфекционная болезнь из группы сапрозоонозов, вызываемая блокадой передачи нервных импульсов токсинов возбудителя и характеризующаяся парезами и параличами поперечнополосатых и гладких мышц.

Выделяют пищевой ботулизм, ботулизм новорожденных и раневой ботулизм. Пищевой ботулизм, составляющий более 99% всех случаев ботулизма, вызывается токсином, содержащимся в употребляемых пищевых продуктах. При раневом ботулизме токсин продуцируется микроорганизмом в инфицированных тканях, а при ботулизме новорожденных - в ЖКТ.

КОД ПО МКБ-10

A05.1 Ботулизм.

ЭТИОЛОГИЯ

Cl. botulinum - анаэробная, грамположительная палочка семейства *Bacillaceae* рода *Clostridium*, образующая термостабильные споры, достаточно широко распространенные в природе. Так, в пробах почвы споры *Cl. botulinum* обнаруживаются с частотой до 10%. В благоприятных условиях для прорастания спор и размножения *Cl. botulinum* (низкое парциальное давление кислорода, наличие питательных веществ и пр.) начинается выработка самого сильного из известных природных бактериальных ядов. Смертельная доза для человека составляет не более 0,0000003 г, он в 375 000 раз сильнее яда гремучей змеи. Оптимальная температура роста и токсинообразования - +28-35 °С, т.е. ниже температуры тела теплокровных животных, однако продукция токсина может продолжаться и при +3 °С, т.е. при температуре домашнего холодильника, причем

очень строгих анаэробных условий для образования токсина (особенно типа Е) не требуется.

По антигенной структуре различают 7 типов токсина, которые продуцируются 7 типами возбудителя: А, В, С, D, Е, F, G. Однако патологию человека в основном определяют 4 из них: А, В, Е и F.

Токсин ботулизма отличается достаточно высокой устойчивостью: под воздействием прямых солнечных лучей и кислорода атмосферы он сохраняет свою активность до 118 ч, в водных растворах с pH среды ниже 7 - в течение многих суток; высокие концентрации поваренной соли (до 18%) не оказывают на него инактивирующего воздействия. В то же время токсин в течение 10 мин полностью разрушается при нагреве до 100 °С и инактивируется щелочными растворами (pH >8). Vegetативные формы гибнут при 80 °С в течение 30 мин. Споры высоко-устойчивы к физическим факторам, при кипячении гибнут через 5 ч, при автокла-вировании - через 10 мин.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпидемиология ботулизма своеобразна. ЖКТ и ткани живого организма не являются оптимальной средой для размножения и токсинообразования *Cl. botulinum*.

botulinum. Инфекционный характер заболевания отчетливо проявляется лишь в случаях раневого ботулизма и ботулизма грудных детей. Процесс размножения и токсинообразования *botulinum* достигает своего максимума только постмортально, т.е. «источником инфекции» при ботулизме является труп. В этой связи становится объяснимой уникальная токсичность ботулинического токсина, конечным результатом действия которого является смерть макроорганизма и подготовка этим оптимальной среды для роста *botulinum* и дальнейшего токсинообразования. Важным источником спор ботулизма являются жвачные животные, в многокамерных желудках которых имеются анаэробные условия для размножения возбудителя, вегетативные формы которых, выделяясь с испражнениями, превращаются в споры. В пользу этого свидетельствует высокая обсемененность спорами *Cl. botulinum* почвы в местах выпаса скота. В почве, в придонном иле водоемов периодически создаются анаэробные условия, способствующие образованию вегетативных форм возбудителя и его размножению. Например, летом в непроточных водоемах происходит интенсивное размножение одноклеточных водорослей, которые потребляют кислород, создавая условия для размножения клостридий. Описана эпизоотия ботулизма среди водоплавающих птиц, вызванная накоплением в воде ботулотоксина. Анаэробные условия создаются анаэробной флорой при процессах брожения (например, в силосных башнях), в пищевых продуктах, даже не герметизированных, при которых происходит накопление клостридий и спорообразование. Широкое распространение в природе спор *Cl. botulinum* приводит к попаданию их в организм различных животных, рыб. Они могут заноситься с пылью на пестики цветов медоносных растений, а затем вместе с нектаром, собираемым пчелами, в мед, в детские питательные смеси, содержащие мед. Организм человека высокочувствителен к ботулотоксину. Заболевание развивается при таких низких концентрациях ботулотоксина, которые не вызывают ответной реакции иммунной системы, поэтому возможны повторные заболевания.

Таким образом, при пищевом ботулизме инфекционный процесс как таковой (взаимодействие макро- и микроорганизма) имеет второстепенное значение, так как клинические проявления ботулизма обуславливаются экзогенно выработанным токсином. Постоянная циркуляция возбудителя в природе поддерживается различными путями в результате поедания трупов животных, павших от ботулизма, другими представителями животного мира, что приводит к развитию у последних клинической картины заболевания с закономерно следующим летальным исходом, чем достигается формирование нового «источника инфекции».

Для человеческого общества эпидемиология ботулизма приобретает иные, чем в дикой природе, черты, что связано с возможностью роста *Cl. botulinum* и токсинообразования в продуктах питания, обработанных специальным образом в целях предотвращения (или резкого замедления) процессов гниения. Исторически название «ботулизм» идет от латинского «*botulus*», что значит колбаса - продукта, который прежде наиболее часто вызывал ботулизм и откуда впервые был выделен возбудитель. Однако мясные продукты в настоящее время исключительно редко являются причиной возникновения ботулизма. Чаще всего причиной заражения ботулизмом являются консервы домашнего приготовления, вид которых зависит от приверженности населения. На первый же план в нашей стране выдвинулись консервированные домашним способом грибы (65-68% случаев), овощи и несколько реже соленая и копченая рыба кустарного производства. Опасности домашнего консервирования очевидны: термостойкость спор позволяет им переносить даже длительное (до 6 ч) кипячение при 100 °С, в то время как концентрации солей и уксуса, применяемые при консервировании, не препятствуют токсинообразованию, а последующая герметизация банок с самодельными консервами приводит к созданию анаэробных условий. При этом содержащие токсин консервы не изменяют ни своего внешнего вида, ни органолептических свойств - в уже смертельной концентрации токсин ботулизма не меняет ни вкуса, ни цвета, ни запаха содержащих его продуктов. Вопреки широко распространенному заблуждению бомбажа консервных банок также не наблюдается, так как жизнедеятельность *Cl. botulinum* не сопровождается газообразованием. Указанные изменения обычно связаны с размножением в консервах других клостридий, обычно *Cl. perfringens*. Не требуется и абсолютной герметичности - описаны случаи ботулизма после употребления в пищу соленых грибов, приготовленных в таре большого объема «под гнетом». Анаэробные условия могут создаваться в пищевом продукте в результате наличия дополнительной аэробной флоры, например стафилококка, потребляющего [кислород](#).

Относительно безопасны консервы промышленного производства, так как технология их производства предусматривает автоклавирование, позволяющее уничтожить споры *Cl. botulinum* высокой температурой. Относительно недавно стали регистрироваться случаи ботулизма, связанные с употреблением в пищу соленой (вяленой) рыбы, в том числе сельди, в вакуумной упаковке.

Все сказанное выше в сочетании с популярностью домашнего консервирования и объясняет в конечном итоге наблюдающуюся во всем мире достаточно высокую заболеваемость ботулизмом (по РФ за последнее десятилетие в среднем регистрировалось 300-400 случаев в год с летальностью 7-9%, в США - около 200 случаев ежегодно).

Профилактика. Активная иммунизация осуществляется только лицам, имеющим или могущим иметь контакт с возбудителями ботулизма и их токсинами. Прививки проводят полианатоксином трехкратно с интервалами 45 сут между 1-й и 2-й и 60 сут между 2-й и 3-й инъекциями препарата. В профилактике ботулизма существенное значение имеет строгое соблюдение ГОСТов (ТУ) на производстве консервов и санитарное просвещение населения в отношении правил консервирования продуктов питания, которые могут стать причиной ботулизма. В частности, важно тщательное мытье грибов, овощей, удаление кишечника при засоле рыбы, так как размножение возбудителя не сопровождается газообразованием, изменением внешнего вида и органолептических свойств продукта, перед употреблением домашних консервов их целесообразно прокипятить на водяной бане в течение 15 мин.

ПАТОГЕНЕЗ

Начальным звеном патогенеза пищевого ботулизма является всасывание токсина из верхних отделов ЖКТ. Диффундируя через обкладочные клетки кишечника, токсин гематогенным путем попадает в нервно-мышечные синапсы. Ботулинический токсин

через ГЭБ не проникает. Токсин не проходит через плаценту и специфического поражения плода не вызывает.

Интимный механизм действия токсина ботулизма сложен и до конца еще не выяснен, однако исследования последних лет позволили понять его основные моменты. Есть основания полагать, что токсин является своего рода резлинг-фактором, включающим какие-то пока малоизученные процессы в больших мотонейронах передних рогов спинного мозга и в аналогичных им клетках периферических ядер двигательных черепно-мозговых нервов, которые препятствуют освобождению медиатора (ацетилхолина) из ацетилхолинсодержащих пузырьков и, как следствие, вызывают возникновение парезов и параличей за счет нарушения нейромышечной передачи. Наиболее неблагоприятным проявлением паралитического синдрома является нарушение спонтанного дыхания в результате пареза дыхательной мускулатуры с развитием ОДН, которая при отсутствии адекватной респираторной поддержки и является при ботулизме основной причиной неблагоприятных исходов. С другой стороны, аналогичное описанному выше действие токсина распространяется и на клетки парасимпатической нервной системы, у которых медиатором передачи импульса на нервно-мышечных синапсах также является ацетилхолин, что клинически проявляется расширением зрачков, сухостью слизистых, парезом ЖКТ и пр. Полностью исключить роль самого возбудителя при пищевом ботулизме нельзя: возможность удлинения инкубации до 5 сут, обострения в процессе болезни, случаи с невыясненным продуктом - источником заражения, в частности у потребителей наркотиков, наличие антимикробных антител у 30% переболевших.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период ботулизма вариабелен и может колебаться от 2-4 ч до 2-3 и даже 5 сут. Утверждения о возможности 10-14-дневного инкубационного периода при пищевом ботулизме недостоверны. Существует нерезкая обратная корреляционная зависимость между длительностью инкубационного периода и тяжестью болезни, однако нередки случаи, когда тяжелые и даже летальные формы болезни развивались после предельно длительного периода инкубации.

Как правило, симптоматика ботулизма проявляется остро, так что больные могут указать даже час начала заболевания. Почти у половины больных первыми клиническими проявлениями ботулизма являются симптомы поражения ЖКТ: тошнота, рвота до 3-5 раз, 2-4-кратный жидкий стул, а также кратковременное повышение температуры тела. Появление неврологической симптоматики на фоне или вслед за желудочно-кишечными проявлениями знаменует собой дальнейшее прогрессирование процесса. Наличие в начальном периоде симптомов поражения ЖКТ, по-видимому, связано с наличием в продуктах энтеропатогенной флоры (*Cl. perfringens*, стафилококка).

Отличительной чертой паралитического синдрома при ботулизме является симметричность. При отсутствии диспепсических проявлений, как правило, первой жалобой большинства больных ботулизмом являются жалобы на нарушение зрения - появление «тумана» и/или «пелены» перед глазами, расплывчатость контуров предметов, диплопию, усиливающуюся при взгляде в сторону. При осмотре определяется более или менее выраженное ограничение движений глазных яблок во все стороны, расширение зрачков (мидриаз) и вялость или отсутствие всех зрачковых реакций (на свет, на конвергенцию, аккомодацию, косоглазие, двусторонний птоз). Иногда в крайних отведениях выявляется нистагм, как правило, горизонтальный; корнеальный и конъюнктивальный рефлекс угнетаются. В тяжелых случаях болезни возможна полная наружная и внутренняя офтальмоплегия - неподвижность глазных яблок с отсутствием зрачковых реакций. Косоглазие, анизокория, диплопия

обусловлены неполным совпадением выраженности парезов глазодвигателей и орбикулярной мышцы зрачка справа и слева. Нарушение глотания и сухость во рту - почти столь же ранние симптомы, как и расстройства зрения. В наиболее легких случаях возможны лишь жалобы на чувство «комка» в горле или незначительное затруднение при глотании твердой, сухой пищи. По мере прогрессирования болезни нарушается глотание пищи мягкой и жидкой консистенции. Возможность питья жидкости ограничивается в самую последнюю очередь. Парез надгортанника и мягкого нёба приводит к тому, что проглатываемая жидкость частично попадает в трахею, вызывая поперхивание, а частично выливается через нос. Атропиноподобное действие ботулотоксина на вегетативную нервную систему приводит обычно к выраженной гипосаливации и субъективному ощущению сухости во рту и жажды. При исследовании полости рта обращают на себя внимание сухость и довольно часто гиперемия слизистых ротовой полости, густо обложенный белым, бело-желтым или коричневым налетом язык, свисание (неподвижность) или ограничение подвижности мягкого нёба, снижение или отсутствие глоточного и нёбного рефлексов.

Меняется и голос больных - появляются охриплость, носовой оттенок речи - «гнусавость», ее смазанность и невнятность. Объясняется это парезами мышц мягкого нёба, языка и голосовых связок, зиянием голосовой щели. Крайняя степень этих нарушений выражается в афонии и анартрии. Парез языка, мягкого нёба, надгортанника и голосовых связок способствует аспирации пищи, жидкости, слюны и слизи из ротоглотки.

Важным клиническим признаком является парез лицевого нерва по периферическому типу, проявляющийся сглаженностью носогубных складок, невозможностью полностью оскалить зубы или наморщить лоб. Лицо больного при выраженном парезе этой пары черепно-мозговых нервов маскообразное, амимичное.

При отсутствии парезов конечностей, мышц шеи характерна общая миастения, больные не могут идти, сидеть и даже стоять, голову поддерживают в положении сидя руками.

Однако важнейшим и наиболее грозным проявлением ботулизма является поражение диафрагмы и межреберных мышц с развитием ОДН. Парез диафрагмы уменьшает подвижность легочного края. Объективные признаки ОДН - снижение МОД, pO_2 артериальной крови часто появляются до появления клинических симптомов ДН, так как больные из-за миастении снижают свою дыхательную активность. Часто первым симптомом является разорванность речи. Больные, после произнесения 3-5 слов, должны сделать вдох. Появляется одышка, чувство нехватки воздуха, тахипноэ. ДН может прогрессировать различными темпами от внезапной остановки дыхания («смерть на полуслове») до 2-3 сут. Развитию ОДН способствуют высокое стояние диафрагмы, приводящее к гиповентиляции нижних долей легких, аспирация, пневмония, нарушение проходимости ВДП.

В соматическом статусе прослеживается ряд довольно характерных изменений, что особенно заметно при среднетяжелых и тяжелых формах болезни.

АД в случаях легкого и среднетяжелого течения ботулизма имеет некоторую тенденцию к повышению, в то время как для тяжелых форм болезни характерна артериальная гипотензия.

Живот в большинстве случаев несколько вздут, газы отходят плохо. Перистальтика не выслушивается. Стул закономерно задержан. Печень и селезенка не увеличены.

Температурная реакция не специфична. В подавляющем большинстве случаев имеет место субфебрилитет; легкие формы могут протекать афебрильно. Высокая

лихорадка, как правило, свидетельствует о присоединении вторичных бактериальных осложнений.

Существует несколько классификаций ботулизма, однако в лечебной практике наиболее приемлемым оказалось деление на легкую, среднетяжелую и тяжелую форму болезни.

Легкая форма ботулизма характеризуется малой выраженностью всей симптоматики.

К среднетяжелой форме относятся случаи заболевания, протекающие с выраженными неврологическими проявлениями, но без признаков декомпенсированной ОДН и при сохраненной способности к глотанию жидкости.

Тяжелая форма ботулизма характеризуется максимальной выраженностью всех симптомов болезни и в первую очередь признаками ОДН.

Ботулизм грудных детей. Ботулизм грудных детей в возрасте до 6 мес, развивающийся в результате внутрикишечной продукции токсина вегетативными *Cl. botulinum*, был распознан как самостоятельная форма заболевания в 1976 г. в США, а к 1978 г. было описано уже более 60 случаев. В целом симптомы болезни идентичны таковым при пищевом ботулизме у взрослых с учетом специфики детского возраста. Так, больной ребенок перестает держать голову, плач становится редким и хриплым, отмечается вялость сосания и пр.

Никаких признаков токсина в пище, которую получали дети до заболевания, обнаружено не было. Предполагают, что *Cl. botulinum* попадают в кишечник детей непосредственно из окружающей среды или вместе с питательными смесями при искусственном вскармливании. В пользу теории о внутрикишечной продукции токсина у грудных детей говорит и факт выделения его из кала одного из пациентов через 100 дней после клинического выздоровления.

Раневой ботулизм. Раневой ботулизм развивается в результате выработки токсина вегетативными формами возбудителя в области травмированных тканей. Впервые он был описан в 1961 г. (наблюдение относится к 1943 г.). В мировой литературе описываются единичные случаи данной разновидности ботулизма, что объясняется редкостью массивного обсеменения раны. Клиническая картина раневого ботулизма мало отличается от классической, однако чаще имеется и более выражена лихорадочная реакция. При раневом ботулизме не наблюдается гастроинтестинальных симптомов (рвота, понос), которые часто сопровождают начальный период пищевого ботулизма.

В последние два десятилетия появились, а затем стали нарастать сообщения о наблюдениях случаев ботулизма у героиновых наркоманов. При этом обращается внимание на то, что основным фактором риска развития раневого ботулизма у наркоманов является именно внутримышечное или подкожное введение наркотического средства. Предлагается подозревать раневой ботулизм у наркоманов, использующих парентеральное введение наркотиков, когда у пациентов развивается парез черепно-мозговых нервов и нисходящий паралич.

ДИАГНОСТИКА БОТУЛИЗМА

Диагностика ботулизма, как правило, основывается на эпидемиологических и клинических данных. Лабораторное подтверждение - процесс длительный и трудоемкий. Не менее чем в 50% случаев диагноз ботулизма ставится при отрицательных анализах на наличие в крови токсина, а также при отсутствии *Cl. botulinum* в подозрительной пище и материале, полученном от больного (выделение бактериальной культуры и/или ПЦР-исследование на токсинпродуцирующие кло-стридии).

Наиболее широко в настоящее время для обнаружения и идентификации токсина как в сыворотке больных, так и в подозрительных продуктах используются биологическая проба и реакция нейтрализации на мышах.

Все мероприятия, связанные с попытками обнаружения токсина или самого возбудителя, должны проводиться специально подготовленным персоналом в лабораториях при центрах Санэпиднадзора. Для лабораторной диагностики в центры Санэпиднадзора направляются кровь больного, кал, рвотные массы или промывные воды желудка.

Забор материала для лабораторных исследований осуществляется при первом подозрении на ботулизм до введения больному противоботулинической сыворотки (ПБС).

В случае раневого ботулизма на исследование берутся, кроме того, отделяемое от раны, кусочки отторгаемых тканей и мазки - отпечатки с поверхности раны.

Обычные лабораторные и инструментальные данные при отсутствии вторичных бактериальных осложнений малоинформативны.

Дифференциальная диагностика

Несмотря на четкую очерченность клинической картины, некоторые симптомы, характерные для ботулизма, могут иметь место и при других заболеваниях как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Начальные симптомы заболевания в виде гастроэнтерита, общетоксические проявления, связь с употреблением недоброкачественных продуктов, «взрывной» характер вспышек - все это сближает ботулизм с сальмонеллезом и пищевыми токсикоинфекциями.

Однако при сальмонеллезах и пищевых токсикоинфекциях любого другого генеза никогда не бывает расстройств зрения, параличей глазных мышц, нарушений глотания. Для ботулизма характерны нарушения дыхания, в то время как при пищевых токсикоинфекциях преобладают сердечно-сосудистые расстройства.

Для ботулизма, в отличие от других поражений ЦНС, характерны: ясность сознания, симметричность поражений, отсутствие судорог, отсутствие нарушений чувствительности, воспалительных изменений СМЖ, выраженной лихорадки.

Довольно часто приходится проводить дифференциальную диагностику между ботулизмом и энцефаломиелорадикулоневропатией типа Гийена-Барре. Скорость развития симптомов при энцефаломиелорадикулоневропатии может существенно варьировать и сопровождаться общемозговой симптоматикой. Глазодвигательные нарушения обусловлены поражением чаще всего III пары черепно-мозговых нервов, обычно носящим частичный характер. В различных комбинациях могут поражаться и другие черепно-мозговые нервы (I, V, VII, XII), выявляются пара- и тетрапарезы различной степени выраженности. Типичными являются выпадение сухожильных и периостальных рефлексов и нарушения различных видов чувствительности, что не характерно для ботулизма. Наличие глазодвигательных, бульбарных и дыхательных нарушений, сочетающихся со слабостью мышц туловища и конечностей, указывает на близость клинических проявлений ботулизма с *генерализованной миастенией*. Однако отсутствие эпидемиологического анамнеза, менее стремительное развитие болезни, асимметричность экстраокулярных расстройств и динамичность клинических симптомов отличают миастению от ботулизма. В дифференциальной диагностике ботулизма и миастении большое значение имеет фармакологический тест с введением антихолинэстеразных препаратов, которые значительно уменьшают клинические проявления миастении.

Нередко нужна дифференциальная диагностика между ботулизмом и энцефалитом. Энцефалит обычно начинается с лихорадки, головной боли. Глазодвигательные нарушения обусловлены поражением чаще всего III пары черепно-мозговых нервов, обычно носящим частичный характер. В различных комбинациях могут поражаться и другие черепно-мозговые

нервы (I, V, VII, XII), чего не бывает при ботулизме, парезы асимметрии. Заболевание нередко сопровождается различного типа гиперкинезами, расстройствами чувствительности, слуховой и зрительной гиперестезией, иногда галлюцинациями, спутанностью сознания, фокальными судорогами. Указанные симптомы свидетельствуют о диффузном поражении глубинных структур мозга, чего при ботулизме не встречается. Заболевание протекает с воспалительными изменениями в СМЖ.

Клиническая картина в течение полисезонных энцефалитов отличается большим полиморфизмом, причем при стволовой локализации процесса может наблюдаться сходство этого заболевания с ботулизмом. Однако при энтеровирусном энцефалите очаговые симптомы поражения серого вещества вокруг силвиева водопровода и ядер ствола на разных уровнях сочетаются с грубыми общемозговыми симптомами, пирамидными знаками, реже - с мозжечковыми и подкорковыми нарушениями, поражения асимметричны, в СМЖ - воспалительные изменения.

Поражение нервной системы при ботулизме может быть смешано с бульбарной формой полиомиелита. Особенно затрудняется диагностика при отсутствии анамнестических сведений, указывающих на пищевое отравление. В таких случаях необходимо иметь в виду, что при ботулизме поражение глазодвигательных нервов (парез аккомодации, диплопия и др.) носит симметричный характер.

Поражения глазодвигательных нервов при полиомиелите встречаются редко и носят почти всегда характер односторонних парезов. Для полиомиелита характерны параличи мышц туловища и конечностей с рано развивающейся гипотрофией мышц и специфическими электромиографическими данными.

Состав СМЖ при ботулизме нормальный, в то время как при полиомиелите выявляются воспалительные изменения.

В последние годы чаще обычного стали ошибочно связывать неврологическую симптоматику при ботулизме с расстройствами кровообращения в области ствола мозга.

При подозрении на сосудистую природу заболевания следует обращать внимание на состояние внутренних органов, особенно сердца и почек. В анамнезе, как правило, имеется указание на повышение АД или на церебральный атеросклероз, ревматизм или другое системное сосудистое заболевание. Для ишемических поражений в области ствола мозга характерны мозаичность, разбросанность очагов поражения. На стороне очага бывает паралич подъязычного нерва, мягкого нёба и голосовых связок (синдром Авеллиса), на противоположной - диссоциированная анестезия с болями или парестезиями. Могут наблюдаться пирамидные и мозжечковые симптомы в виде повышения сухожильных и периостальных рефлексов, появления патологических знаков, атаксии.

При передозировке атропина и родственных ему препаратов (скополамин, экстракт и настойка красавки, противоастматические сигареты, астматол), а также при отравлениях растениями, содержащими этот алкалоид (красавка, белена, дурман), возникает клиническая картина отравления, в общих чертах напоминающая ботулизм. Явления отравления беленой развиваются быстро (иногда через 10-15 мин): появляются сухость во рту и носу, головокружения, головная боль. Зрачки расширяются, исчезает их реакция на свет. Лицо становится гиперемированным, на туловище появляется скарлатиноподобная сыпь. Наблюдаются расстройства психики, клонико-тонические судороги, тахикардия, снижение АД, нарушение ритма и глухость сердечных тонов.

ЛЕЧЕНИЕ

Все больные ботулизмом или подозрением на него подлежат обязательной госпитализации. Лечение складывается из 2 основных направлений. Первое состоит

из мероприятий, направленных на предотвращение реализации возможности токсинообразования *in vivo*, на максимально быстрое выведение токсина из организма больного и на нейтрализацию циркулирующего в крови токсина. Второе направление включает в себя меры по устранению вызванных ботулиническим токсином патологических изменений, в том числе и вторичных.

Специфическая терапия

Эффективных терапевтических средств лечения ботулизма в настоящее время не существует. ПБС имеет ограниченные терапевтические возможности при наличии достаточно четко выраженных побочных эффектов. Ввиду этого при осуществлении серотерапии необходимо учитывать ряд принципиально важных моментов.

1. ПБС способна нейтрализовать лишь свободно циркулирующий в крови токсин, т.е. не способна оказать какое-либо воздействие на имеющуюся на момент введения сыворотки клиническую симптоматику.
2. От момента связывания токсина с нервными структурами, когда он становится недостижимым для ПБС, до достижения обусловленной им симптоматики своего апогея проходит от нескольких часов до суток, ввиду чего выраженность паралитического синдрома может нарастать даже после введения ПБС, роль которой сводится к нейтрализации токсина и профилактике дальнейшего нарастания паралитического синдрома.
3. Будучи чужеродным белком, ПБС способна вызвать целый комплекс аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока.

ПБС применяют с лечебной и профилактической целью в строгом соответствии с инструкцией по ее применению.

Для лечения заболеваний, вызванных неизвестным типом токсина (возбудителя) ботулизма, используют смесь моновалентных сывороток (типа А и Е 10 тыс. МЕ, типа В 5 тыс. МЕ). При известном типе токсина (возбудителя), что на практике бывает чрезвычайно редко, используют моновалентную сыворотку соответствующего типа.

Вне зависимости от степени выраженности клинической симптоматики внутривенно капельно вводят только одну лечебную дозу препарата.

Сыворотку вводят однократно, внутривенно на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Увеличение разовых доз или повторные введения ПБС юридически не запрещено, но категорически не рекомендуется, так как после однократного введения в крови концентрация антител в течение длительного времени превышает возможную концентрацию ботулотоксина. Повторные введения сыворотки резко учащают частоту тяжелых аллергических реакций. Для снижения риска анафилактического шока целесообразно предварительное введение 60 мг преднизолона внутривенно.

Обязательным, учитывая гипотетическую возможность продукции токсина *in vivo*, является назначение антибиотиков широкого спектра действия. При этом исключаются антибиотики, обладающие нейротоксическим действием (аминогликозиды, спектиномицин).

Патогенетическая терапия и уход

Инфузионно-трансфузионная терапия, имеющая целью неспецифическую дезинтоксикацию организма и коррекцию белкового и водно-электролитного баланса, а также обеспечение необходимого суточного калоража (не менее 1600-1800 ккал/сут) при невозможности энтерального питания даже через зонд, т.е. при наличии застоя в желудке.

Эффективность терапевтических мероприятий при ботулизме тем выше, чем меньше времени прошло от момента начала заболевания, причем начинать лечение можно и нужно на догоспитальном этапе. Это относится в первую очередь к промыванию желудка 5% раствором NaHCO_3 и высокому промыванию кишечника аналогичным раствором с целью удаления и инактивации еще не всосавшейся части токсина. Ввиду опасности аспирации рвотных масс у больных с нарушением глотания жидкости первичное промывание желудка 5% раствором NaHCO_3 проводится этому контингенту пациентов только посредством желудочного зонда, в объеме 2-3 л, и в последующем повторяется уже в стационаре, не реже 2 раз в день до полного исчезновения застоя в желудке.

Энтеральное питание через желудочный зонд должно начинаться как можно раньше - немедленно по исчезновении застоя в желудке в постепенно нарастающем объеме, начиная с 200 мл слабоконцентрированного куриного или мясного бульона. В последующем консистенция пищи, подаваемой пациентам, становится все более грубой, и к моменту перевода больных из реанимационного в общее инфекционное отделение (т.е. к моменту полного восстановления глотания жидкости) должна приближаться к стандартной диете № 15 (основной вариант стандартной диеты).

Ввиду наличия пареза кишечника очистительные клизмы - ежедневно с использованием в течение первых 3-4 дней пребывания больного в стационаре 5% раствора NaHCO_3 до полного восстановления моторики кишечника и самостоятельного стула.

В комплекс терапевтических мероприятий при ботулизме по возможности должна входить гипербарическая оксигенация. В среднем на курс лечения больным требуется 7-10 сеансов, проводимых по общепринятой методике.

Обеспечение проходимости дыхательных путей и респираторная поддержка. Динамика развития неврологических поражений при ботулизме имеет достаточно четкую направленность «сверху вниз»: нарушение зрения глотания (твердой пищи жидкости) дыхания, т.е. ОДН наступает после полного исчезновения способности к глотанию жидкости (афагии). Признание данного факта делает целесообразным осуществление плановой назотрахеальной интубации всем пациентам с афагией. ИВЛ при ботулизме осуществляется традиционными методами с индивидуальным подбором параметров вентиляции в зависимости от физиологических данных пациентов и сопутствующей патологии с тенденцией к нормовентиляции-онному режиму. По возможности (при отсутствии объективных причин) от трахеостомии следует воздержаться, так как отрицательные последствия применения этой методики перетягивают ее положительные стороны.

Осложнения и причины летальных исходов

К неспецифическим осложнениям относятся различные вторичные микробные осложнения, среди которых как по частоте возникновения, так и по влиянию на исходы основного процесса выделяются пневмонии, генез которых очевиден (гиповентиляция, аспирация и пр.).

Единственным более или менее специфическим осложнением ботулизма можно считать поражения сердца в виде миокардиодистрофии («ботулинический миокардит»). Миокардиодистрофия возникает, как правило, на 7-15-й день болезни, клинически и на ЭКГ проявляя себя как «миокардит» и сопровождаясь резким снижением фракции выброса по данным УЗИ, однако явления воспаления в сердечной мышце при этом не отмечаются, тогда как в тяжелых случаях регистрируется жировая (инфарктоподобная) дистрофия миокарда. Порядок выписки больных из стационара. Четких сроков выписки больных из стационара не существует, так как они сугубо индивидуальны и зависят только от

скорости обратного развития симптоматики как основного процесса, так и осложнений последнего.

Сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности сильно варьируют в зависимости от тяжести основного процесса и наличия осложнений и определяются индивидуально.

Диспансеризация

Не регламентирована. Целесообразно наблюдение не менее 6 мес с участием инфекциониста, терапевта (кардиолога) и невролога.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бургасов П.Н., Румянцев С.Н. Эволюция клостридиозов. - М.: Медицина, 1974. - 248 с.
2. Никифоров В.Н., Никифоров В.В. Ботулизм. - М.: Медицина, 1985. - 200 с.
3. Попелянский Я.Ю., Фокин М.А., Пак С.Г. Поражение нервной системы при ботулизме. - М.: Медицина, 2000. - 192 с.
4. Cherington M. Clinical spectrum of botulism // Muscle and Nerve. - 1998. - Vol. 21. - P. 701-710.
5. Martin C., Schaller M.-D., Lepori M., Liaudet L. Cranial nerve paralysies and descending paralysis in a drug abuser resulting from wound botulism // Intensive Care Med. - 1999. - Vol. 25. - P. 765-769.
6. Mechem C.C., Walter F.G. Wound botulism // Vet Hum Toxicol. - 1994. - Vol. 36. - P. 233-237.
7. Mulleage L., Bonner S.M., Samuel A., Nichols P., Khan M., Shaw S., Gr^ning T. Wound botulism in drug addicts in the United Kingdom // Anaesthesia. - 2001. - Vol. 56. - P. 120-123.
8. Rock J.R., Ascher D.P., Smith R.A. Infantile botulism: an atypical case of an uncommon disease // Pediatrics. - 1999. - Vol. 103. - Issue 5. - P. 1038-1039.
9. Thompson J.A., Glasgow L.A., Warpinski J.R., Olson C. Infant botulism: clinical spectrum and epidemiology // Pediatrics. - 1980. - Vol. 66. - P. 936-942.

20.26. ЛЕПРА* 20.27. РИККЕТСИОЗЫ

Риккетсиозы - группа острых трансмиссивных инфекционных болезней, вызываемых риккетсиями и характеризующихся развитием генерализованного васку-лита, интоксикации, поражением ЦНС, специфическими высыпаниями на коже. В эту группу не включены коксиеллез (Ку-лихорадка), бартонеллез (доброкачественный лимфоретикулез, болезнь Карриона, бациллярный ангиоматоз, бациллярный пурпурный гепатит) и эрлихиозы (лихорадка сеннетсу, моноцитарный и гранулоцитарный эрлихиозы).

КОДЫ ПО МКБ-10

A75 Сыпной тиф.

A79.0 Другие риккетсиозы.

ЭТИОЛОГИЯ

Представители рода *Rickettsia* семейства *Rickettsiaceae* - грамотрицательные бактерии, облигатные внутриклеточные паразиты, не растущие на питательных средах. Для их культивирования используют куриные эмбрионы и их фибробласты, культуры клеток млекопитающих. Обладают выраженным плеоморфизмом: в зависимости от фазы инфекционного процесса могут иметь кокковидную или короткую палочковидную форму. Ядро отсутствует; ядерная структура представлена зернышками, содержащими ДНК и РНК. Риккетсии плохо воспринимают основные анилиновые красители, поэтому обычно для их окраски используют метод Романовского-Гимзы. Бактерии содержат термолабильные белковые токсины и ЛПС - группоспецифический антиген со свойствами эндотоксина, сходный с антигеном штаммов *Proteus vulgaris*. Риккетсии обладают гемолитической активностью, малоустойчивы в окружающей среде, чувствительны к нагреванию и воздействию дезинфицирующих средств, но в высушенном состоянии и при низких температурах сохраняются длительное время. Чувствительны к антибиотикам группы тетрациклинов, фторхинолонов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Все риккетсиозные заболевания подразделяются на антропонозы (сыпной тиф, рецидивный сыпной тиф) и природно-очаговые зоонозы (остальные инфекции, вызванные риккетсиями). В последнем случае источник инфекции - мелкие грызуны, рогатый скот и другие животные, а переносчик - кровососущие членистоногие (клещи, блохи и вши).

Риккетсиозы - широко распространенные заболевания, регистрируемые на всех континентах. В развивающихся странах они составляют 15-25% всех лихорадочных заболеваний неясной этиологии, в России - не более 0,01% всех инфекционных заболеваний.

ПАТОГЕНЕЗ

Проникая через кожный покров, риккетсии размножаются в месте внедрения. При некоторых риккетсиозах возникает местная воспалительная реакция с формированием первичного аффекта. Затем происходит гематогенная диссеминация возбудителя, вследствие чего развивается генерализованный бородавчатый васкулит (высыпания на коже, поражение сердца, оболочек и вещества головного мозга с формированием инфекционно-токсического синдрома).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В большинстве современных классификаций выделяют три группы риккетсиозов.

• Группа сыпного тифа:

- эпидемический сыпной тиф и его рецидивная форма - болезнь Брилла (антропоноз, возбудитель - *Rickettsia prowazekii* Rocha-Lima, переносчики - вши);

- эндемический (крысиный) сыпной тиф (возбудитель *Rickettsia typhi*(mooseri), резервуар возбудителя - крысы и мыши, переносчики - блохи).

• Группа пятнистых лихорадок:

- пятнистая лихорадка Скалистых гор (ПЛСГ) (возбудитель - *Rickettsia rickettsii*, резервуар - животные и птицы, переносчики - клещи); - марсельская, или средиземноморская, лихорадка (возбудитель - *Rickettsia conori*, резервуар - клещи и собаки, переносчики - клещи); - австралийский клещевой риккетсиоз, или североавстралийский клещевой сыпной тиф (возбудитель - *Rickettsia australis*, резервуар - мелкие зверьки, переносчики - клещи);

- клещевой сыпной тиф Северной Азии (возбудитель - *Rickettsia sibirica*, резервуар - грызуны и клещи, переносчики - клещи);
- везикулезный, или осповидный, риккетсиоз (возбудитель - *Rickettsia acari*, резервуар - мыши, переносчики - клещи);
- лихорадка цуцугамуши, или японская речная лихорадка (возбудитель - *Orientia tsutsugamuchi*, резервуар - грызуны и клещи, переносчики - клещи).

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика

Все риккетсиозы человека - остро протекающие циклические заболевания с выраженной интоксикацией, характерными симптомами поражения сосудистой системы и ЦНС, типичной экзантемой. Каждому риккетсиозу свойственна определенная клиническая картина. Так, клинические признаки клещевых риккетсиозов возникают на 6-10-й день после укуса клеща и включают возникновение первичного аффекта на месте присасывания клеща, представляющего собой типичный инокуляционный струп («*tache noir*»), и регионарный лимфаденит.

Лабораторная диагностика

Закljučается в выявлении возбудителя и специфических антител.

Выделение возбудителя - абсолютный диагностический критерий. Риккетсии выращивают на клеточных культурах тканей и куриных эмбрионах. Их выделяют преимущественно из крови, биопсийных образцов (желательно - из области инокуляционного струпа) или биомассы клещей. Работать с риккетсиями позволяет только в специально оборудованных лабораториях, имеющих высокую степень защиты, поэтому выделение возбудителя осуществляют редко (обычно - для научных целей).

Диагностируют риккетсиозы с помощью серологических методов: РНГА, РСК с риккетсиозными антигенами, РИФ и РНИФ, позволяющей определять отдельно Г^М и IgG. Микроиммунофлюоресценцию считают референтным методом. Широкое распространение получил ИФА, который используют для идентификации возбудителя, определения его антигенов и специфических антител.

До настоящего времени применяют РА Вейля-Феликса, основанную на том, что сыворотка крови больных риккетсиозом способна агглютинировать штаммы ОХ₁₉, ОХ₂ и ОХ_к *Proteus vulgaris*.

ЛЕЧЕНИЕ

В основе лечения риккетсиозов лежит этиотропная терапия. Препараты выбора - тетрациклин (по 1,2-2 г/сут в 4 приема) и доксциклин (по 0,1-0,2 г/сут однократно). Возможно применение хлорамфеникола в дозе 2 г/сут в 4 приема. Антибиотикотерапию проводят до 2-3-го дня после нормализации температуры.

Прогноз

При своевременном полноценном этиотропном лечении в подавляющем большинстве случаев наступает полное выздоровление. При злокачественно протекающих риккетсиозах, например при вшином (эпидемическом) сыпном тифе, ПЛСГ и лихорадке цуцугамуши в отсутствие специфического лечения (антибактериальная терапия) в 5-20% случаев наступает летальный исход.

Профилактика

Профилактика риккетсиозов: борьба с переносчиками (например, со вшами при сыпном тифе), дезинсекция с использованием современных эффективных инсектицидов, применение репеллентов, защитных костюмов (от нападения клещей).

При нападении клеща или пребывании людей в эндемичном очаге для экстренной профилактики рекомендуется применять доксциклин и азитромицин. При сыпном тифе проводят активную иммунизацию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. - М., 2002. - 476 с.
2. Малеев В.В. Обзор Европейских рекомендаций по диагностике клещевых бактериальных инфекций // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2005. - № 2. - С. 130-153.
3. Руководство по медицинской микробиологии; книга II / Под ред. А.С. Лабинской, Н.Н. Костиковой, С.М. Ивановой. - М.: Бином, 2012. - С. 1152.
4. Тарасевич Н.В. Современные представления о риккетсиозах // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2005. - № 2. - С. 119-129.
5. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: руководство для врачей. - М.: Бином, 2015. - 640 с.

20.27.1. Сыпной тиф

Острый антропонозный риккетсиоз с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, способный к массовому распространению, характеризующийся тяжелым циклическим течением, развитием генерализованного васкулита, розеолезно-петехиальной сыпью и преимущественным поражением нервной и сердечнососудистой системы.

Различают и отдельно регистрируют две формы сыпного тифа: - эпидемический (вшиный) сыпной тиф; - рецидивный сыпной тиф (болезнь Брилла).

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ СЫПНОЙ ТИФ

Синонимы: исторический, головной, вшиный сыпной тиф, военный, голодный тиф, тюремная лихорадка, лагерная лихорадка; *typhus exanthematicus* (лат.); *epidemic typhus fever*.

КОД ПО МКБ-10

A75.0 Эпидемический сыпной тиф.

Этиология

Возбудитель сыпного тифа - риккетсия Провачека (*R. prowazekii*) - полиморфный грамотрицательный микроорганизм размером от 0,5 до 1 мкм, облигатный внутриклеточный паразит.

Риккетсии Провачека культивируют на куриных эмбрионах, в культуре тканей и в легких мышей. Риккетсии быстро погибают во влажной среде, но в высушенном состоянии долго сохраняют жизнеспособность (в фекалиях вшей - более 3 мес), хорошо переносят низкие температуры, чувствительны к дезинфицирующим средствам (формалину, хлорамину, фенолу, кислотам, щелочам) в концентрациях, обычно применяемых для дезинфекции. Возбудитель эпидемического сыпного тифа содержит термолабильный токсин белковой природы.

Риккетсии Провачека чувствительны к тетрациклам, хлорамфениколу, рифампицину и фторхинолонам.

Эпидемиология

Сыпной тиф - антропоноз. Источник и резервуар инфекции - человек, больной эпидемическим или рецидивным сыпным тифом (болезнь Брилла). Период заразности соответствует продолжительности риккетсиемии и составляет примерно 20-21 день: последние 2-3 дня инкубационного периода, весь лихорадочный период (16-17 дней) и еще 2-8 дней после нормализации температуры при отсутствии антибиотикотерапии.

Механизм заражения трансмиссивный. Переносчики риккетсий - вши, преимущественно платяные (*Pediculus humanus wrporis*), значительно реже головные (*Pediculis humanus capitis*). При отсутствии педикулеза больной не опасен для окружающих. Риккетсии проникают в пищеварительный аппарат вши при кровососании больного, размножаются в эпителиальных клетках и после их разрушения попадают в просвет кишечника и в фекалии вши. Вошь становится заразной через 5-6 дней после кровососания и сохраняет заразность до гибели от риккетсиоза (приблизительно около 2 нед). При каждом кровососании у вши происходит акт дефекации, на кожу попадают испражнения вши, содержащие огромное количество риккетсий. При укусе вошь впрыскивает в кожу ферментные вещества, вызывающие зуд. Человек инфицируется в результате проникновения риккетсии через повреждения кожи (ссадины, расчесы) вследствие втирания фекалий вшей и частиц кишечной трубки раздавленных зараженных паразитов. Вши чувствительны к температурному режиму и быстро покидают тела умерших и заболевших с высокой температурой тела, переползая на здоровых людей.

В казуистических случаях возможно заражение воздушно-пылевым путем при вдыхании высохших фекалий вшей или при попадании этих фекалий на конъюнктиву глаз. Известны случаи инфицирования аэрозольным путем в результате вдыхания зараженных риккетсиями пылевых частиц при встряхивании грязного белья, а также при переливании крови, взятой у доноров в последние дни инкубационного периода.

Больной человек не выделяет риккетсий Провачека в окружающую среду. После перенесенного заболевания формируется длительный иммунитет, который может быть нестерильным, в связи с чем у некоторых переболевших (до 10%) через 20-40 лет при снижении иммунитета может возникнуть повторный (рецидивный) сыпной тиф - болезнь Брилла.

Риккетсии, циркулирующие в Северной Америке (*R. Canada*), передаются клещами.

Некоторые эпидемиологические особенности сыпного тифа: заболеваемость в зимне-весенний период; отсутствие эндемичных очагов; влияние социальных факторов: педикулеза, плохих санитарно-гигиенических условий, скученности, массовой миграции, отсутствия централизованного водоснабжения, бань, прачечных; возникновение эпидемий во время войн и стихийных бедствий; риск заболевания у людей без определенного места жительства, а также у работников сфер обслуживания: парикмахерских, бань, прачечных, ЛПУ, транспорта и т.д.; более частое возникновение болезни у мужчин 15-30 лет.

В развитых странах регистрируются завозные случаи сыпного тифа, редко локальные вспышки (Россия, 1997 г.). Очаги распространения сыпного тифа сохраняются в странах с высоким уровнем педикулеза (Руанда, Бурунди, Уганда, Эфиопия, Лесото, Намибия, Нигерия, некоторые регионы Индии, Пакистана, Китая, Гватемалы, Мексики, Новой Гвинеи, Эквадора, Перу, Боливии).

Меры профилактики

Профилактика сыпного тифа направлена на борьбу с педикулезом (приложение № 4 к приказу Минздрава России от 26 ноября 1998 г. № 342). Лиц с повышенным риском заражения вакцинируют вакциной Е (сыпнотифозной комбинированной живой сухой) в дозе 0,25 мл подкожно однократно с ревакцинацией через 1 год или вакциной сыпнотифозной химической сухой в дозе 0,5 мл подкожно однократно с ревакцинацией через 4 мес.

В соответствии с приказом Минздрава России от 26 ноября 1998 г. № 342 «Об усилении мероприятий по профилактике сыпного тифа и борьбе с педикулезом» в очаге инфекции проводят санитарную обработку больных, камерную дезинфекцию постельных принадлежностей, одежды и белья. За контактными лицами наблюдают в течение 25 дней. В связи с трудностями клинической диагностики, сходством сыпного тифа с целым рядом других заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, необходимостью своевременной диагностики каждого случая всем больным с лихорадкой более 5 дней следует проводить двукратное (с интервалом 10-14 дней) серологическое обследование на сыпной тиф.

Патогенез

Воротами инфекции служат мелкие повреждения кожи (чаще расчесы). Уже через 5-15 мин риккетсии попадают в кровь, где некоторая часть их гибнет под действием бактерицидных факторов. А основная масса возбудителя при помощи белка адгезина фиксируется на поверхности клеток эндотелия сосудов, а затем путем фагоцитоза проникает в эндотелий сосудов. В цитоплазме этих клеток происходит активное размножение риккетсий, что вызывает набухание, деструкцию и десквамацию эндотелия с развитием вторичной риккетсиемии. В крови часть риккетсий погибают, другая часть микроорганизмов внедряется в еще не поврежденные клетки эндотелия мелких сосудов разных органов. Данный цикл без видимых клинических проявлений повторяется до тех пор, пока в организме не накопится достаточное количество риккетсий и их токсинов, что приведет к соответствующим функциональным и органическим изменениям в сосудах, органах и тканях. Этот процесс соответствует инкубационному периоду и первым 2 дням лихорадочного периода.

Циркулирующий в крови риккетсиозный эндотоксин (ЛПС-комплекс) оказывает вазодилатационный эффект в системе мелких сосудов - капиллярах, прекапиллярах, артериолах, венах, вызывая нарушение микроциркуляции, вплоть до образования паралитической гиперемии с замедлением тока крови, снижением диастолического АД, развитием тканевой токсической гипоксии и возможным формированием ДВС-синдрома.

Патоморфология

При размножении риккетсий и гибели клеток эндотелия формируются специфические сыпнотифозные гранулемы.

Патоморфологическая основа сыпного тифа - генерализованный деструктивно-пролиферативный эндоваскулит, включающий три компонента: тромбообразование, деструкцию сосудов стенки, клеточную пролиферацию.

Вокруг пораженных сосудов во всех органах и тканях, кроме печени, костного мозга и ЛУ, возникает очаговая клеточная пролиферация, скопление полиморфных клеточных элементов и макрофагов с формированием специфических сыпнотифозных гранул (узелка Попова-Давыдовского). Больше всего их в коже, надпочечниках, миокарде и особенно в сосудах оболочек и вещества головного мозга. Аналогичную картину отмечают в симпатических ганглиях, в частности шейных (с этим связаны гиперемия и одутловатость лица, гиперемия шеи, инъекция сосудов склер). Значительные повреждения происходят в прекапиллярах кожи и миокарда с проявлением экзантемы и развитием миокардита соответственно. Патологический

процесс в надпочечниках обуславливает коллапс сосудов. В тяжелых случаях возможно более глубокое поражение сосудов с сегментарным или круговым некрозом. В очагах деструкции эндотелия сосудов образуются тромбы, создавая предпосылки для возникновения тромбофлебита, тромбоэмболии. Изменения в органах можно охарактеризовать как сыпнотифозный менингоэнцефалит, интерстициальный миокардит, гранулематозный гепатит, интерстициальный нефрит. Регресс морфологических изменений начинается с 18-20-го дня от начала болезни и завершается к концу 4-5-й недели, а иногда и в более поздние сроки, т.е. после нормализации температуры тела.

У погибших отмечают миокардит, кровоизлияния в надпочечники, увеличение селезенки, ОНГМ, кровоизлияния в оболочках и веществе мозга.

Клиническая картина

Инкубационный период длится от 5 до 25, чаще 10-14 дней. Сыпной тиф протекает циклически:

- начальный период - первые 4-5 дней (от повышения температуры до появления сыпи);
- период разгара - 4-8 дней (от появления сыпи до окончания лихорадочного состояния);
- период выздоровления - со дня нормализации температуры до исчезновения всех клинических симптомов. Начальный период

Продрома обычно отсутствует, иногда в конце инкубационного периода возникают слабая головная боль, ломота в теле, познабливание. Болезнь начинается остро - с прогрессивно нарастающих симптомов интоксикации (головная боль, слабость, мышечные боли, сухость во рту, жажда, потеря аппетита, головокружение). Через 2-4 дня постоянная диффузная головная боль становится нестерпимой, усиливаясь при перемене положения тела, разговоре, малейшем движении. Возможна повторная рвота.

Температура тела достигает максимума (38,5-40,5 °С и выше) ко 2-3-му дню болезни. Повышение температуры имеет постоянный, реже ремиттирующий характер (с кратковременными «врезами» на 4-й, 8-й и 12-й день болезни). Больные страдают от своеобразной бессонницы: сначала засыпают, но часто просыпаются от устрашающих, неприятных сновидений. В этот период регистрируют мышечные и суставные боли, раздражительность, беспокойство, эйфорию, возбуждение или заторможенность. Характерен внешний вид больных: лицо гиперемированное, одутловатое, глаза красные («кроличьи») вследствие инъекции сосудов склер. Отмечают умеренный цианоз губ, гиперемию кожи шеи и верхней части грудной клетки. Кожа сухая на ощупь, горячая.

Язык суховат, обложен белым налетом. С 3-го дня болезни можно наблюдать появление точечных кровоизлияний в переходные складки конъюнктивы (симптом Киари-Авцына), энантему на мягком небе (симптом Розенберга), положительные симптомы щипка и жгута, которые предшествуют появлению экзантемы. Характерны умеренная тахикардия и приглушенность тонов сердца, гипотония, умеренная одышка. С 3-4-го дня отмечают увеличение печени и селезенки. За сутки до появления сыпи возможен «врез» температурной кривой.

Период разгара

На 4-6-й день болезни наблюдают появление обильной полиморфной розеолезно-петехиальной сыпи. Первые элементы определяют за ушами, на боковых поверхностях шеи с последующим распространением на кожу боковых поверхностей

туловища, груди, живота, сгибательных поверхностей рук и внутренних поверхностей бедер. Размеры элементов обычно не превышают 3-5 мм. Характерен полиморфизм сыпи. Различают розеолы, розеолы со вторичными петехиями, реже первичные петехии. Подсыпаний, как правило, не бывает. Появление новых петехий - плохой прогностический признак. Розеолы исчезают бесследно через 2-4 дня, а петехии - через 7-8 дней, оставляя бурую пигментацию («нечистота кожи»).

У подавляющего большинства больных регистрируют относительную и абсолютную тахикардию, пульс слабого наполнения и напряжения. Границы сердца расширены, тоны глухие. Часто выслушивают систолический шум на верхушке. АД, особенно диастолическое, падает, что связано с сосудорасширяющим действием токсина риккетсий, угнетением деятельности вазомоторного центра, симпатического отдела нервной системы и надпочечников.

Часто возникает одышка. На высоте болезни выявляют трахеобронхит и очаговую пневмонию. Язык сухой, обложен густым серо-грязным налетом, может принимать бурую окраску, нередко образуются глубокие трещины. У большинства больных отмечают значительное ухудшение аппетита, жажду, задержку стула и метеоризм. Диурез уменьшен. У некоторых больных отмечают парадоксальную ишурию, когда при переполненном мочевом пузыре мочеиспускание происходит каплями.

Поражение нервной системы проявляется, кроме головной боли и бессонницы, изменением поведения больного. Характерны двигательное беспокойство, сменяемое адинамией, быстрая истощаемость, эйфория, суетливость, говорливость, раздражительность, иногда плаксивость. Возможен бред, сопровождающийся галлюцинациями устрашающего характера. Психические расстройства характеризуют тяжелое течение болезни.

С поражением ЦНС связаны и другие типичные для сыпного тифа симптомы: амимия или гипомимия, одноили двусторонняя сглаженность носогубной складки, мышечный тремор, симптом Говорова-Годелье, дизартрия, дисфагия, нистагм, снижение слуха, гиперестезия кожи, менингеальные симптомы. В тяжелых случаях на фоне высокой температуры тела у некоторых больных нарушается сознание, речь становится бессвязной, поведение немотивированным (*status typhosus*).

Исследование СМЖ в ряде случаев свидетельствует о серозном менингите (незначительное повышение содержания белка, умеренный лимфоцитарный плеоцитоз) или менингизме. Характерных изменений гемограммы нет. Имеется тромбоцитопения, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом влево, эозинопения, лимфопения, умеренное увеличение СОЭ, характерна гиперкоагуляция, способствующая развитию тромбоэмболических осложнений.

Период выздоровления

Первый признак выздоровления - нормализация температуры. При этом уменьшается выраженность тифозного статуса (просветление сознания) и признаков делирия. На 3-5-й день после снижения температуры восстанавливается частота пульса и дыхания, нормализуются АД, размеры печени и селезенки. Постепенно угасает вся клиническая симптоматика. На 12-й день апиреksии при отсутствии осложнений пациента можно выписывать. Полное выздоровление наступает примерно через месяц после нормализации температуры. Слабость сохраняется до 2-3 мес.

Осложнения

Выделяют осложнения, связанные с характерным для сыпного тифа поражением сосудов и вызванные вторичной бактериальной инфекцией.

К 1-й группе относят коллапс, тромбоз, тромбоэмболию, тромбоз флебит, эндартериит, геморрагический инфаркт головного мозга, полирадикулоневрит, миокардит, инфаркт, психозы периода реконвалесценции и более поздние. Вследствие сосудистых

повреждений возникают пролежни и гангрена дистальных отделов конечностей. Критические состояния бывают обусловлены ИТШ, тромбоэмболией легочной артерии. Ко 2-й группе относят вторичную пневмонию, отит, паротит, абсцессы, фурункулез, пиелит, пиелостит, стоматит, флегмоны подкожной клетчатки.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании клинико-эпидемиологических данных и подтверждают лабораторными тестами. Существенное значение имеют наличие педикулеза, характерный вид больного, интенсивная головная боль в сочетании с бессонницей, появление сыпи на 5-й день болезни, поражение ЦНС, гепатолениальный синдром. Основной метод диагностики (стандарт диагностики) серологический: РСК, РНГА, РА, РНИФ, ИФА. При проведении РСК диагностически достоверным считают титр 1:160. Положительный результат в РНГА можно получить с 3-5-го дня болезни, диагностический титр этого метода составляет 1:1000. РА по сравнению с РНГА менее чувствительна и имеет диагностический титр 1:160. В РНИФ и ИФА определяют специфические IgM и IgG. Для достоверности диагностики необходимо использовать параллельно несколько серологических тестов, обычно РСК и РНГА.

Ранним чувствительным и высокоспецифичным методом диагностики является ПЦР, позволяющая выявить наличие генетического материала возбудителя в течение всего периода риккетсии.

Дифференциальная диагностика

В начальном периоде сыпной тиф следует дифференцировать от гриппа, менингококковой инфекции, пневмонии, ГЛ, клещевого энцефалита и других состояний с проявлениями лихорадки; в период разгара дифференцируют от брюшного тифа, кори, псевдотуберкулеза, сепсиса и других лихорадочных заболеваний, сопровождающихся высыпаниями.

Показания к консультации других специалистов

При шоке, коллапсе необходима консультация реаниматолога, при выраженной неврологической симптоматике - невролога, при психозе - психиатра. Пример формулировки диагноза

A75.0 Сыпной тиф тяжелое течение. Осложнение: миокардит.

Лечение

Режим. Диета

Больные с подозрением на сыпной тиф госпитализируются в инфекционную больницу. Им назначают строгий постельный режим до 5-6-го дня нормальной температуры.

Специальная диета не требуется.

Большое значение имеют туалет ротовой полости (профилактика гнойного паротита и стоматита) и гигиена кожи (профилактика пролежней).

Медикаментозная терапия

В соответствии со стандартом лечения больным назначают антибиотики группы тетрациклинов (тетрациклин, доксидоклин), в обычных дозах: доксидоклин внутрь по 0,1 г 2 р/сут, со 2-го дня - 1 р/сут; тетрациклин внутрь в суточной дозе 2 г в 4 приема (детям 20-30 мг/кг). При непереносимости тетрациклинов можно назначать хлорамфеникол по 0,5 г 4 р/сут. Обычно длительность курса составляет 4-5 сут (до 2 дней нормальной температуры). Проводится дезинтоксикационная терапия.

Для борьбы с сердечно-сосудистой недостаточностью назначают сердечные гликозиды, вазопрессоры, а также оксигенотерапию. При возбуждении, делирии проводят седативную терапию.

При развитии ИТШ показано введение вазопрессоров [добутамин, норэпинефрин (Норадреналин*)]. Для предупреждения тромбоэмболических осложнений, особенно у пожилых больных, применяют антикоагулянты [в раннем периоде - надропарин кальция (Фраксипарин*), позднее - ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид (Кардиомагнил*) и др.] под контролем коагулограммы. При менингеальном синдроме проводят дегидратацию салуретиками (фуросемид) при поддержании нормоволемии.

Правила выписки

Выписывают больных не ранее 12-14-го дня после нормализации температуры тела при отсутствии осложнений. Сроки нетрудоспособности определяются индивидуально, но не ранее чем через 2 нед после выписки.

Прогноз

В прошлом летальность составляла около 10%, достигая во время некоторых эпидемий 30-80%. При использовании антибиотиков летальные исходы редки (менее 1%).

Диспансеризация

Диспансеризацию проводят в КИЗ в течение 3 мес, при наличии остаточных явлений - 6 мес. До полной нормализации функции ЦНС необходимо наблюдение невропатолога, при миокардите - наблюдение терапевта.

РЕЦИДИВНЫЙ СЫПНОЙ ТИФ (БОЛЕЗНЬ БРИЛЛА)

Болезнь Брилла (Брилл-Цинссера) - острая циклическая инфекционная болезнь, которая представляет собой эндогенный рецидив сыпного тифа, проявляющийся через многие годы у лиц, переболевших эпидемическим сыпным тифом.

Характеризуется спорадичностью, отсутствием педикулеза, типичной клинической симптоматикой, более легким течением болезни, чем при эпидемическом сыпном тифе.

Синонимы: повторный сыпной тиф, лат. *Brilli morbus*.

КОД ПО МКБ-10

A75.1 Рецидивный сыпной тиф (Болезнь Брилла).

Этиология

Возбудитель болезни Брилла - риккетсия Провачека (*R. prowazekii*). Эпидемиология

Резервуаром и источником инфекции служит человек, переболевший в прошлом (2-40 лет назад) сыпным тифом. Болеют преимущественно лица пожилого возраста.

Больные педикулезом могут быть источником первичного сыпного тифа. Для болезни Брилла характерно отсутствие источника инфекции, сезонности и очаговости. В нашей стране регистрация болезни ведется с 1958 г.

Патогенез и патологическая анатомия

При болезни Брилла патогенез и патологическая анатомия практически совпадают с эпидемическим сыпным тифом. Однако поражение сосудов менее выражено, что обусловлено специфическим иммунитетом. С этим же связана и меньшая продолжительность риккетсиемии (8-10 сут).

Клиническая картина

Клиническая картина сходна с эпидемическим сыпным тифом. Болезнь проходит те же периоды, но отличается менее выраженной интоксикацией. Протекает преимущественно в среднетяжелой или легкой форме. Сыпь на коже появляется в те же сроки и сохраняется 5-7 дней, имеет такую же локализацию, но преобладают розеолезные, крупные (0,5-1,0 см) розеолезно-папулезные элементы; петехии отсутствуют либо их немного. У ряда больных (до 10%) высыпаний нет. Серьезные психические нарушения наблюдаются редко, но возможны эйфория, возбуждение или заторможенность, умеренный делириозный синдром, нарушения сна, иногда деперсонализация. Размеры печени и селезенки обычно нормализуются к 3-4-му дню после снижения температуры. Изменения сердечно-сосудистой системы исчезают к 5-7-му дню, а функции ЦНС восстанавливаются к 15-17-му дню после нормализации температуры.

Осложнения

Встречаются редко.

Диагностика

Клиническая диагностика

Высокая лихорадка, головная боль, инъекция сосудов склер и конъюнктив, в анамнезе - перенесенный сыпной тиф (табл. 20.54).

Таблица 20.54. Дифференциально-диагностические признаки эпидемической формы сыпного тифа и болезни Брилла

Признак, критерий	Эпидемическая форма - первичный сыпной тиф	Рецидивная форма - болезньБрилла
Характер заболеваемости	Групповой или в виде цепочки связанных между собой заболеваний	Спорадический, «рассеянный» в популяции и времени
Приуроченность к зимне-весенним месяцам Педикулез	Пик заболеваемости в марте-апреле (в странах с умеренным климатом) Постоянно	Отсутствует Возможен
Источник инфекции	Может быть установлен в окружении заболевшего	Отсутствует
Клиническое течение	Типичное, преобладают средняя и тяжелая формы болезни. Летальность до 20% и более. Осложнения: гангренозные поражения конечностей, тромбозмболии	Типичное, тяжелая форма болезни отсутствует, преобладают формы легкие и средней тяжести, без осложнений. Прогноз благоприятный
Инкубационный период	В среднем 10-14 сут	Интервал между первичным заболеванием и рецидивом составляет от 3 до 60 лет
Результаты серологических исследований со специфическим антигеном	Плавный подъем титра антител, диагностические значения достигаются не ранее 8-10-го дня болезни, наличие специфических IgM, ПЦР+	Высокие значения титров антител (преимущественно IgG) в первую неделю болезни, как правило, выше диагностических, ПЦР+

Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

При лабораторной диагностике болезни Брилла используют преимущественно серологические методы. При этом IgG выявляют в более ранние сроки, а IgM могут отсутствовать.

Лечение

Лечение такое же, как при эпидемическом сыпном тифе. Госпитализировать больных с подозрением на болезнь Брилла обязательно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. - СПб.: ЭЛБИ, 2002. - 480 с.

2. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.

3. Тарасевич И.В. Современные представления о риккетсиозах // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2005. - Т. 7, № 2. - С. 119-129.

4. Ющук Н.Д., Кареткина Г.Н. Сыпной тиф. Конспект врача. - Вып. 83 (918) // Медицинская газета. - 2002. - № 101.

5. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об усилении мероприятий по профилактике эпидемического сыпного тифа и борьбе с педикулезом. Приказ Минздрава России 26.11.98 г. № 342.

20.27.2. Эндемический крысиный сыпной тиф

Эндемический сыпной тиф - спорадический острый доброкачественный зоонозный риккетсиоз с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется лихорадкой, умеренной интоксикацией и распространенной розеолезно-папулезной сыпью.

Синонимы: крысиный сыпной тиф, крысиный риккетсиоз, блошиный сыпной тиф, блошиный риккетсиоз.

КОДЫ ПО МКБ-10

A79 Другие риккетсиозы.

A79.8 Другие уточненные риккетсиозы.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - риккетсия Музера (*Rickettsia typhi*), размножающаяся в цитоплазме пораженных клеток. Риккетсии - грамотрицательные микроорганизмы, плохо окрашиваются анилиновыми красителями, выявляются в виде кокков или мелких палочек, мало устойчивы к нагреванию, инактивируются дезинфицирующими средствами (0,5% формалин, 0,5% раствор фенола, жирорастворители - спирт, эфир, хлороформ). По своим морфологическим, биологическим и антигенным свойствам они очень близки к риккетсиям Провачека, но обладают меньшим плеоморфизмом. Они имеют общий термостабильный антиген и дают перекрестные реакции с сыворотками больных сыпным тифом. Серологическая дифференцировка основана на выявлении видоспецифического термолабильного антигена. Среди лабораторных животных к возбудителю чувствительны крысы, мыши, морские свинки. В окружающей среде при низких температурах риккетсии Музера в высушенном состоянии в испражнениях блох и выделениях грызунов могут сохранять жизнеспособность длительное время. Чувствительны к тетрациклину, хлорамфениколу (Левомецетину*), из макролидов - к джозамицину и кларитромицину, к фторхинолонам.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник и естественный резервуар возбудителей инфекции - грызуны (крысы и мыши), их эктопаразиты (блохи и гамазовые клещи).

Человек от инфицированных грызунов заражается следующими путями: контактным - при втирании в кожу фекалий инфицированных блох или при попадании инфицированных испражнений на конъюнктиву (достаточно 0,01 мг); аэрогенным - при попадании высохших испражнений блох в дыхательные пути;

алиментарным - при поедании пищи, загрязненной мочой инфицированных животных; трансмиссивным - через укусы клещей, паразитирующих на грызунах и способных к трансфазовой и трансвариальной передаче возбудителя. От человека к человеку болезнь не передается. Максимум заболеваемости отмечают в осенне-зимнее время, когда грызуны перемещаются в жилища людей. Заболевание регистрируют преимущественно среди лиц, живущих в домах, где есть грызуны, а

также среди работников складов, продовольственных магазинов и т.п. Восприимчивость человека высокая.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

Блошинный сыпной тиф встречается в портовых городах Северной и Южной Америки, Индии, Австралии, бассейна Средиземного моря и других регионах, где обитает большое количество грызунов (крыс, мышей). Спорадические случаи регистрируют на побережьях Черного, Каспийского и Японского морей. В России эндемичны некоторые районы Ставропольского края и Новороссийск.

ПРОФИЛАКТИКА И МЕРОПРИЯТИЯ В ОЧАГЕ

Больной эндемическим сыпным тифом не заразен и обязательной госпитализации не подлежит. Профилактические мероприятия в очаге в первую очередь направлены на борьбу с грызунами (дератизация). Проводят также дезинсекцию. Специфической профилактики нет.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

В эксперименте на животных показано, что основа патогенеза и морфологический субстрат заболевания, так же как при сыпном тифе, - деструктивно-пролиферативный тромбоваскулит сосудов микроциркуляторного русла с образованием гранул в месте паразитирования риккетсий. Однако все процессы менее выражены и продолжительны. Аллергический компонент - один из существенных факторов в патогенезе эндемического сыпного тифа, что выражается в преимущественно папулезном характере сыпи. После перенесенного крысиного риккетсиоза развивается стойкий гомологичный иммунитет.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период 5-15 дней (в среднем 8) дней. Начало чаще постепенное, но может быть острым, с ознобом, головной болью, повышением температуры, мышечными и суставными болями. Лихорадка достигает максимума (38-40 °С) к 4-5-му дню болезни, без применения антибиотиков сохраняется до 2 нед и снижается ускоренным лизисом. Преобладает температурная кривая постоянного типа, реже ремиттирующая или неправильная.

На 4-7-й день болезни у 75% больных появляется полиморфная розеолезная или розеолезно-папулезная сыпь, наиболее обильная на туловище. В отличие от эпидемического сыпного тифа, элементы могут локализоваться на лице, ладонях и подошвах. Большинство розеолезных элементов через 2-3 дня трансформируется в папулы. Петехиальные элементы возможны только при тяжелом течении болезни (10-13% случаев). Подсыпаний не бывает.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы минимальны, могут наблюдаться брадикардия и умеренная артериальная гипотензия. Поражения нервной системы у большинства больных незначительны - в виде головокружения и общей слабости. Увеличение печени и селезенки возможно у 30-50% больных.

Течение обычно благоприятное, без рецидивов. Осложнения (тромбофлебит, отит, пневмония) очень редки.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика

Провести клиническую и дифференциальную диагностику с эпидемическим сыпным тифом и другими риккетсиозами очень трудно. Следует учитывать эпидемиологическую обстановку и наличие розеолезной и папулезной сыпи не только на коже туловища и конечностей, но и на лице, ладонях и стопах.

В гемограмме вначале выявляют лейкопению, затем лейкоцитоз с лимфоцитозом; возможно увеличение СОЭ. Основные методы специфической диагностики (стандарт диагностики) - РСК, ИФА, РНГА. Учитывая антигенное сходство риккетсий Музера и риккетсий Провачека, реакции ставят параллельно. Отчетливое преобладание титра антител в реакции с антигеном *R. Mooseri* в 4-8 раз, по сравнению с антигеном *R. Prowazekii*, подтверждает диагноз эндемического сыпного тифа. Разрабатывается ПЦР-диагностика заболевания.

Обследование на крысиный сыпной тиф (РНИФ) входит в стандарт обследования больных, туристов с лихорадкой неясной этиологии, приехавших из эндемичных очагов инфекции.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика эндемического (крысиного) сыпного тифа и эпидемического сыпного тифа представлена в табл. 20.55.

Таблица 20.55. Дифференциальная диагностика эндемического (крысиного) сыпного тифа и эпидемического сыпного тифа

Сравнительные признаки	Сыпной тиф	Эндемический (крысиный) сыпной тиф
Возбудитель	<i>Rickettsia prowazeka</i>	<i>Rickettsia typhi</i> (Mooseri)
Группа в зависимости от среды обитания	Антропоноз	Зооноз
Источник инфекции (резервуар)	Больной человек	Грызуны: серые и черные крысы, мыши полевки и домовые
Переносчик	Вши, чаще платяные, реже головные	Различные виды блох, некоторые виды гамазовых клещей
Возможность длительного персистирования риккетсий с последующим рецидивированием	Есть	Нет
Возраст	Чаще - после 45-50 лет	Любой
Сезонность	Зимне-весенняя	Осенне-зимняя
Инкубационный период	10-12 дней, от 5 до 23 дней	8-12 дней, от 5 до 15 дней
Начало	Острое, с лихорадкой, достигающей максимума на 2-3-й день, озноб, постоянная головная боль, жажда, потеря аппетита	Постепенное, с продромальных явлений (недомогание, головная боль, тошнота). Температура достигает максимума на 6-7-й день
Длительность лихорадки, особенности	2-16 дней, <i>febris continua</i> , температурные врезы на 4-й (период появления сыпи) и на 8-10-й день болезни	Около 2 нед неправильного типа
Сыпь - сроки появления	4-6-й день болезни	Позже, с 6-7-го дня, держится 7-10 дней

Окончание табл. 20.55

Сравнительные признаки	Сыпной тиф	Эндемический (крысиный) сыпной тиф
Характер сыпи	Петехиальная (преимущественно), розеолезно-петехиальная, обильная, высыпает одновременно	Розеолезно-папулезная(петехиальная редко), менее интенсивная
Локализация сыпи	Грудь, спина, конечности (сгибатель-ные поверхности). На лице редко	Лицо, грудь, живот, верхние и нижние конечности (ладони, подошвы)
Внешний вид	Гиперемия и одутловатость лица, склерит, блеск глаз	Изменяется редко
Энантема	Симптом Киари-Авцына на 3-й день болезни, энантема с геморрагическими высыпаниями	Отсутствует
Нервная система	Выраженные явления менингоэнце-фалита. Симптом Говорова-Годелье, <i>status typhosus</i> . Сильные головные боли, головокружение, бессонница, расстройства сознания, парезы и параличи сфинктеров, тремор мышц. Возбуждение, раздражительность, беспокойство	Поражается слабо - головная боль, состояние разбитости
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипотензия, тахикардия	Склонность к брадикардии, небольшая артериальная гипо-тензия
Симптомы щипка, жгута, резинки	Положительные	Отрицательные
Гепатоспленомегалия	Часто	Очень редко
Почки, мочевыделительная система	Протеинурия	-
Общий анализ крови	Умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, моноцитоз	Преобладает лейкопения с лим-фоцитозом и моноцитопенией
Тяжесть течения	Преобладают среднетяжелые и тяжелые формы	Течение болезни благоприятное, преобладают легкие формы, тяжелые - очень редки

Осложнения	Часто	Отсутствуют
Летальность (без лечения)	6-9% и выше	Отсутствует

Пример формулировки диагноза

A79.8 Эндемический сыпной тиф средней тяжести. Неосложненное течение.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводят по общим принципам ведения больных риккетсиозами. Госпитализация по клиническим и эпидемиологическим показателям. До нормализации температуры режим постельный. Назначают доксациклин (в первый день по 0,2 г 2 р/сут, затем 1 р/сут) или тетрациклин (по 0,3 г 4 р/сут), а при его непереносимости - хлорамфеникол (по 0,5 г 4 р/сут) до второго дня нормализации температуры включительно (обычно 4-5 сут). Возможно применение фтор-хинолонов. При своевременном применении антибиотиков патогенетическое и симптоматическое лечение проводят в минимальном объеме.

Правила выписки

Реконвалесцентов выписывают после полного клинического выздоровления.

Диспансеризация

Диспансеризацию не проводят.

Врачебная экспертиза

Не проводят.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Еремеева М.Е., Шпынов С.Н., Торакевич Н.К. Современные подходы к лабораторной диагностике риккетсиозов // Инфекция и иммунитет. - 2014. - Т. 4, № 2.- С. 113-134.
2. Инфекционные болезни: учебник / [Аликаеева Г.К. и др.] / Под редакцией Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с.
3. Инфекционные болезни: учебник для студентов медицинских вузов / Е.П. Шувалова, Е.С. Белозеров, Т.В. Беляева, Е.И. Змушко. - 7-е изд., испр. и доп. - СПб.: Спец. лит., 2015. - 727 с.
4. Казанцев А.П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней: руководство для врачей / А.П. Казанцев, В.А. Казанцев. - М.: ООО «Издательство «Медицинское инфекционное агентство», 2013. - 496 с.
5. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. - СПб.: ЭЛБИ, 2002. - С. 194-211.
6. Красиков А.П. Риккетсиозы, коксидиозы и анаплазмозы человека и животных: монография / А.П. Красиков, Н.В. Рудаков. - Омск: ООО ИЦ «Омский научный вестник», 2013. - 280 с.
7. Рудаков Н.В. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки в Сибири / Н.В. Рудаков, С.Н. Шпынов, И.Е. Самойленко, В.К. Ястребов [и др.].- Омск, 2012. - 288 с.
8. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. Кн. 2 / Под ред. акад. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина и проф. К.В. Жданова. - 4-е изд., доп. и перераб. - СПб.: Фолиант, 2011. - 744 с.
9. Семенов В.М. Инфекционные болезни: руководство / Под ред. В.М. Семенова. - М.:

10. Тарасевич И.В. Завозные риккетсиозы, выявленные в Москве у туристов из эндемических очагов / И.В. Тарасевич, М.А. Сайфуллин, А.В. Лучшев, А.Н. Пантюхина, Л.Н. Мазанкова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2015. - № 3. - С. 55-61.

20.27.3. Марсельская лихорадка

Марсельская лихорадка (*Marseillesfebris*, *ixodorickettsiosis*, марсельский риккетсиоз, папулезная лихорадка, болезнь Кардуччи-Ольмера, лихорадка клещевая, средиземноморская и др.) - острый зоонозный риккетсиоз с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся доброкачественным течением, наличием первичного аффекта и распространенной макулопапулезной сыпью.

КОД ПО МКБ-10

A77.1 Пятнистая лихорадка, вызываемая *Rickettsia conorii*.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - *Rickettsia conorii*. Obligатный внутриклеточный паразит; размножается в культуре тканей (в желточном мешке куриного эмбриона) и при заражении лабораторных животных (в клетках мезотелия). Патогенен для морских свинок, обезьян, кроликов, сусликов, белых мышей и белых крыс. По антигенным свойствам близок к другим возбудителям группы клещевых пятнистых лихорадок. Может паразитировать в цитоплазме и ядрах клеток хозяина. У больных возбудитель выявляют в крови в первые дни лихорадочного периода, в первичном аффекте и в розеолах кожи. В окружающей среде неустойчив.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя - многие виды домашних и диких животных (например, собаки, шакалы, ежи, грызуны). Основной переносчик - собачий клещ

Rhipicephalus sanguineus, в организме которого они сохраняются до 1,5 года; характерна трансвариальная передача возбудителя. Переносчиками могут быть и другие клещи (*Rhipicephalus simus*, *Rh. everbsi*, *Rh. appendiculatus*). Сезонность марсельской лихорадки (май-октябрь) также обусловлена особенностью биологии собачьего клеща (в этот период значительно увеличивается их количество и повышается активность). Человеку возбудитель передается при присасывании клеща, однако возможно заражение при раздавливании и втирании в кожу гемолимфы инфицированных клещей. Собачий клещ относительно редко нападает на человека, поэтому заболеваемость носит спорадический характер. Заболевание диагностируют в основном среди владельцев собак. Случаи марсельской лихорадки регистрируют в странах Средиземноморья, на побережьях Черного и Азовского морей, в Индии. В Астраханской области, в низовьях Волги, Калмыкии и Западном Казахстане распространена астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ - вариант марсельской лихорадки, возбудитель *Rickettsia conorii* субтип *caspiensis*), рассматриваемая по ряду эпидемиологических, экологических и клинических критериев как самостоятельная нозологическая форма. Случаев передачи возбудителя от человека к человеку не выявлено. Постинфекционный иммунитет устойчивый.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическая профилактика не разработана.

В эпидемических очагах проводят обработку возможных мест обитания клещей инсектицидами (например, собак, собачьих будок), отлов бродячих собак.

Начало заболевания обусловлено развитием риккетсии и токсинемии. Возбудитель проникает через кожу или слизистые оболочки носа и конъюнктивы. На месте внедрения формируется первичный аффект («черное пятно»), выявляемый вскоре после укуса клещом (за 5-7 сут до возникновения симптомов заболевания). По лимфатическим сосудам риккетсии попадают в регионарные ЛУ (вызывают лимфаденит), а затем в кровь (поражают эндотелий капилляров и венул). При этом возникают изменения, схожие с выявляемыми при эпидемическом сыпном тифе, однако количество гранул (узелков) меньше и некротические изменения выражены слабее. Повторных заболеваний не наблюдается.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период относительно короткий (3-7 сут). Выделяют четыре периода:

- инкубационный;
- начальный (до появления сыпи); - разгара;
- выздоровления.

Основные симптомы и динамика их развития

Особенность марсельской лихорадки - наличие первичного аффекта, выявляемого у большинства пациентов до начала заболевания. Первичный аффект сначала представляет собой очаг воспаления кожи с покрытым темной корочкой участком некроза диаметром 2-3 мм в центре. К началу лихорадочного периода размеры первичного аффекта постепенно увеличиваются до 5-10 мм. Корочка отпадает на 5-7-е сутки после нормализации температуры. Язвочка после отпадения корки эпителизируется в течение 8-12 сут, после чего остается пигментированное пятно. Локализация первичного аффекта разнообразна (обычно на участках кожи, закрытых одеждой); могут быть 2-3 элемента. На субъективные ощущения в области первичного аффекта больные не жалуются. Примерно у трети из них возникает регионарный лимфаденит с небольшим увеличением и болезненностью ЛУ. Начало заболевания острое, с быстрым повышением температуры до 38-40 °С. Лихорадка постоянного типа (реже ремиттирующая) сохраняется в течение 3-10 сут и сопровождается ознобом, сильной головной болью, общей слабостью, выраженной миалгией, а также артралгией и бессонницей. Возможна рвота. При осмотре выявляют гиперемию и одутловатость лица, инъекцию сосудов склер и слизистых оболочек зева.

На 2-4-е сутки лихорадки у всех больных появляется сыпь. Она возникает сначала на груди и животе, затем распространяется на шею, лицо, конечности; почти у всех больных ее обнаруживают на ладонях и подошвах. Высыпания обильные (особенно на конечностях), состоят из пятен и папул, часть элементов подвергается геморрагическому превращению. У многих больных папулы трансформируются в везикулы. На ногах сыпь наиболее обильна; ее элементы ярче и крупнее, чем на других участках кожи. Высыпания исчезают через 8-10 сут, оставляя после себя пигментацию кожи, сохраняющуюся иногда до 2-3 мес.

Выявляют брадикардию, небольшое снижение АД. Существенной патологии органов дыхания не развивается. Живот мягкий или умеренно вздут, при пальпации безболезненный. У 50% больных в лихорадочном периоде выявляют задержку стула и очень редко жидкий стул. У некоторых пациентов выражено увеличение печени и, реже, селезенки. Снижается суточный диурез, и возникает протеинурия (особенно в 1-ю неделю). В период реконвалесценции улучшается общее состояние и угасают все симптомы. Картина крови малохарактерная.

Осложнения

Осложнения развиваются редко. Возможны пневмония, тромбофлебит (как правило, у лиц пожилого возраста).

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика

При диагностике данного заболевания учитывают эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемичной местности, сезон, контакт с собаками, присасывание клеща). В клинической картине наибольшее значение имеет триада симптомов: первичный аффект («черное пятно»), регионарный лимфаденит, раннее появление обильной полиморфной сыпи по всему телу, включая ладони и подошвы.

Учитывают умеренную выраженность общей интоксикации и отсутствие тифозного статуса.

Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Лабораторное подтверждение диагноза основано на серологических реакциях: РСК (параллельно проводят реакцию и с другими риккетсиозными антигенами), РНГА, ИФА. Предпочтение отдают рекомендованной ВОЗ РНИФ (минимальный достоверный титр - разведение сыворотки 1:40-1:64). Высокие титры специфических антител в РНИФ выявляют на 4-9-е сутки заболевания и на диагностическом уровне - не раньше 45 сут. Для ранней диагностики широко используют ПЦР-диагностику.

Дифференциальная диагностика

Марсельскую лихорадку дифференцируют с близкими по клиническим проявлениям инфекционными заболеваниями: крысиным, сыпным, брюшным тифами, вторичным сифилисом, токсико-аллергическим медикаментозным дерматитом, а также с другими экзантемными инфекциями.

Пример формулировки диагноза

A77.1 Марсельская лихорадка, среднетяжелое течение (РНИФ положительная в титре 1:160).

Показания к госпитализации

Показания к госпитализации клинические: лихорадка, выраженная интоксикация, укусы клеща, сыпь.

ЛЕЧЕНИЕ

Режим. Диета

Режим постельный. Специальная диета не требуется.

Медикаментозная терапия

Как и при других риккетсиозах, наиболее эффективны тетрациклин (назначают внутрь по 0,3-0,4 г 4 р/сут) и доксциклин (по 0,2 г в 1-е сутки и по 0,1 г в последующие - до 2 суток после нормализации температуры). При непереносимости антибиотиков тетрациклиновой группы назначают хлорамфеникол (по 0,5-0,75 г 4 р/сут). Можно также использовать фторхинолоны (ципрофлоксацин по 0,5 г 2 р/сут) или макролиды (эритромицин по 0,5 г 4 р/сут), азитромицин 0,5 г 1 р/сут.

Патогенетическое лечение направлено на устранение интоксикации и геморрагических проявлений. В зависимости от степени тяжести заболевания дезинтоксикацию проводят с помощью ЛС для приема внутрь [декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Цитроглюкосолан**), декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Регидрон*)] или для внутривенного

введения, учитывая возраст, массу тела, состояние кровеносной и мочевыделительной систем, в объеме от 200-400 мл до 1,5-2 л [натрия хлорид раствор сложный (калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид), калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид (Трисоль*), натрия ацетат + натрия хлорид (Дисоль*), калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Ацесоль*)]. При выраженном геморрагическом синдроме (например, обильной геморрагической сыпи, кровоточивости десен, носовых кровотечениях) и наличии тромбоцитопении назначают аскорбиновую кислоту + рутозид (Аскорутин*), кальция глюконат, менадиона натрия бисульфит, аскорбиновую кислоту, кальция хлорид, желатин (Желатиноль*), аминокaproновую кислоту.

Прогноз

Благоприятный. Летальные исходы редки.

Диспансеризация

Выписку больных проводят через 8-12 сут после нормализации температуры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Казанцев А.П., Зубик Т.М., Иванов К.С. и др. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. - М., 1999. - 481 с.
2. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. - СПб.: ЭЛБИ, 2002. - 480 с.
3. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. - СПб.: Фолиант, 2000. - 936 с.
4. Тарасевич И.В. Астраханская пятнистая лихорадка. - М.: Медицина, 2002. - 171 с.
5. Walker D.H., Geer J.H.S. Correlation of the distribution of *Rickettsia conorii*, microscopic lesions and clinical features in South African tick bite fever // Am. J. Trop. Med. Hyg. - 1985. - Vol. 34, N 2. - P. 361-371.

20.27.4. Астраханская риккетсиозная лихорадка

АРЛ (астраханская пятнистая лихорадка, астраханская лихорадка, астраханская клещевая пятнистая лихорадка) - риккетсиоз из группы пятнистых лихорадок, передающийся клещом *Rhipicephalus pumilio* и характеризующийся доброкачественным течением, наличием первичного аффекта, лихорадкой с симптомами интоксикации, ЛАП, пятнисто-папулезной сыпью, гепатоспленомегалией.

КОД ПО МКБ-10

A77.8 Другие пятнистые лихорадки.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель АРЛ - *Rickettsia conorii*, subsp. *caspiensis*, по морфологическим и тинкториальным свойствам не отличающийся от других представителей группы возбудителей пятнистых лихорадок. Риккетсии паразитируют в цитоплазме. Длина риккетсии 0,8-1 мкм; клетка окружена двумя трехслойными мембранами (Тарасевич И.В., 2002). Культивируются в культуре ткани, а также в желточном мешке куриного эмбриона и в пораженных клетках мезотелия лабораторных животных (золотистых хомячков). Подробный анализ молекулярно-генетических характеристик риккетсий,

вызывающих АРЛ, позволяет дифференцировать их от других возбудителей риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной эпидемиологически значимый фактор в очагах АРЛ - постоянная и довольно обширная пораженность собак клещом *Rhipicephalus pumilio*, который является основным резервуаром и переносчиком риккетсий. Клещом поражены не только бродячие собаки, но и животные, содержащиеся на привязи, и сторожевые собаки, не покидающие дворов. Значительная пораженность клещами *R. pumilio* выявлена у диких животных (у ежей, зайцев). Клещи могут переползать на человека. Они неравномерно распределяются по территории области в зависимости от микроклимата, ландшафта, численности и характера расселения прокормителей: ежей, зайцев и др. При антропогенном воздействии малоактивный природный очаг неизвестного ранее риккетсиоза превратился в манифестный природно-антропургический очаг АРЛ.

Клещи сохраняют риккетсии пожизненно и передают их трансвариально. Человек заражается при присасывании клеща. Возможно заражение контактным путем при втирании гемолимфы раздавленного клеща, его нимфы или личинки в поврежденную кожу, слизистые оболочки глаз, носа или через аэрозольную взвесь. Естественная восприимчивость к АРЛ всевозрастная, чаще болеют жители сельских районов Астраханской области: взрослые трудоспособного и пожилого возраста (работа на огородах, дачах, в сельском хозяйстве), дети дошкольного и младшего школьного возраста (большой контакт с домашними животными). Заболевание сезонное: апрель-октябрь с пиком заболеваемости в июле-сентябре, что связано с нарастанием в это время численности клеща, в основном его ювенальных форм (нимфы, личинки). Численность пациентов за сезон с данным заболеванием на протяжении последних восьми лет непрерывно растет, оставаясь достаточно высокой. Заболеваемость АРЛ выявлена и в соседних с Астраханской областью регионах, в частности в Казахстане. Случаи АРЛ отмечены среди отдохавших в Астраханской области после их выезда.

ПРОФИЛАКТИКА

Специфической профилактики АРЛ не разработано.

Имеют значение дезинсекция собак, кошек, отлов бродячих собак и кошек.

В эндемических очагах во время пребывания на природе в сезон АРЛ необходимо проводить само- и взаимоосмотры, чтобы своевременно обнаружить клещей. Следует одеваться так, чтобы верхняя одежда по возможности была однотонной, что облегчает поиски насекомых. Брюки рекомендуют заправлять в гольфы, рубашку - в брюки; манжеты рукавов должны плотно прилегать к рукам. Нельзя сидеть и лежать на земле без специальной защитной одежды, ночевать на природе, если не гарантирована безопасность.

Учитывая то, что ежи постоянно и обильно заклещевлены всеми стадиями развития (имаго, личинка, нимфа), запрещается их отлов и контакты с ними.

Для защиты от клещей рекомендуют использовать инсектициды, например претексис.

Чтобы уменьшить риск переползания клещей с домашнего скота и других животных на человека, в весенне-летний период необходимо систематически осматривать животных, резиновыми перчатками снимать присосавшихся клещей, избегать их раздавливания. Клещей, собранных с животных, следует сжигать.

Присосавшегося к человеку клеща необходимо удалить пинцетом вместе с головкой; место укуса обработать дезинфицирующим раствором; клеща отправить в лабораторию для установления его зараженности риккетсиями.

ПАТОГЕНЕЗ

В месте присасывания клеща возбудитель начинает размножаться, и образуется первичный аффект. Затем риккетсии проникают в регионарные ЛУ, где также идет их репродукция, сопровождающаяся воспалительной реакцией. Следующий этап - риккетсиемия и токсинемия, составляющие основу патогенеза АРЛ. Морфологически в первичном аффекте наблюдается некроз эпидермиса, микроабсцессы сосочкового слоя кожи. Развивается острый васкулит сосудов микроциркуляторного русла с выраженным набуханием эндотелия, местами с фибриноидным некрозом, деструкцией эластического каркаса, набуханием коллагеновых волокон дермы. Просвет сосудов расширен, часть сосудов содержит тромбы. Васкулит сначала носит локальный характер, в пределах первичного аффекта, а при развитии риккетсиемии принимает генерализованный характер (диссеминированный тром-боваскулит).

Геморрагические элементы обусловлены диapedезными кровоизлияниями. К началу выздоровления в эпидермисе начинается пролиферация базальных кера-тоцитов; развивается гиперпигментация в результате распада эритроцитов, гемоглобина; инфильтрация и набухание эндотелия уменьшаются; пролиферируют гладкомышечные элементы стенки сосудов; постепенно исчезают фибриноидное набухание коллагеновых волокон и отек дермы. Риккетсии диссеминируют в различные паренхиматозные органы, что клинически проявляется увеличением печени, селезенки, изменениями в легких.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Различают четыре периода заболевания:

- инкубационный;
- начальный; - разгара;
- реконвалесценции.

Инкубационный период колеблется от 2 дней до 1 мес, составляя в среднем 1-2 нед.

Первый признак заболевания - первичный аффект в месте присасывания клеща, наблюдается не всегда.

Основные симптомы болезни приведены в табл. 20.56.

Таблица 20.56. Частота и длительность отдельных симптомов у больных астраханской риккетсиозной лихорадкой

Симптом болезни	Процент больных	Длительность сохранения симптомов, дни
Лихорадка	100	4-18
Первичный аффект	40	10-12
Слабость	95,8	12
Головная боль	88,5	10
Головокружение	33,9	7
Артралгии	80	8-10
Конъюнктивит	42,7	7
Склерит	45,8	7
Гиперемия зева	70,8	8
Кровоизлияния в слизистые оболочки	15,1	6,5
Сыпь геморрагическая	35,7	11
Сыпь пятнисто-розеолезно-папулезная	100	13
Сыпь со стойкой пигментацией	53,7	11,5
Локализация сыпи: руки	98,9	12
ноги	100	11
туловище	100	11
лицо	39,1	11
подошвы	43,2	10
ладони	43,2	10
УвеличениеЛУ	15,6	7

Начало заболевания острое, с появления лихорадки. У части больных лихорадке предшествует появление первичного аффекта. В большинстве случаев он

локализуется на нижних конечностях, несколько реже - на туловище и в единичных случаях - на шее, голове, кистях. Первичный аффект преимущественно одиночный, изредка наблюдают два элемента. Образование первичного аффекта не сопровождается субъективными ощущениями, но в день его появления иногда отмечают незначительный зуд и болезненность. Первичный аффект выглядит как розовое пятно, иногда на приподнятом основании, от 2 до 15 мм в диаметре. В центральной части пятна появляется точечная эрозия, довольно быстро покрывающаяся геморрагической корочкой темно-коричневого цвета, которая отторгается на 8-23-й день болезни, оставляя точечную поверхностную атрофию кожи. В основании первичного аффекта, в отличие от других клещевых риккетсиозов, не наблюдается инфильтрации, дефект кожи носит исключительно поверхностный характер без глубоких некротических изменений в дерме. Порой он с трудом распознается среди других элементов сыпи.

Появление первичного аффекта в ряде случаев сопровождается регионарным лимфаденитом. ЛУ не превышают размера фасоли, безболезненны, подвижны, не спаяны друг с другом, не нагнаиваются.

Начальный (доэксантемальный) период АРЛ длится 2-6 дней. Он начинается с повышения температуры тела, к концу суток достигающей 39-40 °С, появления чувства жара, повторного озноба, головной боли, суставных и мышечных болей, ухудшения аппетита. Быстро усиливается головная боль, у некоторых больных она становится мучительной и лишает их сна. Иногда возникают головокружение, тошнота и рвота. У пожилых лиц лихорадке могут предшествовать продромальные явления в виде нарастающей слабости, разбитости, подавленности настроения. Лихорадочная реакция сопровождается умеренной тахикардией. В этот период отмечают увеличение печени. Часто отмечается склерит и конъюнктивит. Часто наблюдают гиперемии слизистой оболочки задней стенки глотки, миндалин, дужек и язычка мягкого нёба в сочетании с жалобами на першение в горле и заложенность носа, иногда с кашлем.

На 3-7-й день лихорадки появляется сыпь, и болезнь переходит в период разгара, что сопровождается усилением симптомов интоксикации.

Сыпь имеет распространенный характер с локализацией на коже туловища (преимущественно переднебоковых отделов), верхних (в основном на сгибательных поверхностях) и нижних конечностей, включая ладони и подошвы. На лице сыпь встречается редко, в случаях с более выраженной интоксикацией. Кожная сыпь у больных АРЛ часто может сочетаться с энантемой. На фоне разлитой гиперемии зева, иногда с синюшным оттенком отчетливо видны единичные мелкоточечные петехии фиолетово-красного цвета.

Эксантема обычно носит полиморфный пятнисто-розеолезно-папулезный, геморрагический характер, в более легких случаях может быть мономорфной. После исчезновения сыпи сохраняется пигментация. Сыпь на ладонях и подошвах носит папулезный характер. Розеолезные элементы обычно обильные, изредка единичные; розового или красного цвета, диаметром от 0,5 до 3 мм. При более тяжелом течении наблюдается слияние розеол. Розеола нередко трансформируются в геморрагические пятна, чаще всего на нижних конечностях.

У большинства больных выявляют приглушенность сердечных тонов и тахикардию, соответствующую выраженности температурной реакции, реже наблюдают различные нарушения ритма (пароксизмальную тахикардию, экстрасистолию, мерцательную аритмию), изредка - артериальную гипотензию.

Язык обложен сероватым налетом. Аппетит снижен вплоть до анорексии.

Наблюдаются явления хейлита. В первые дни болезни возможна преходящая диарея. У каждого второго больного наблюдают гепатомегалию, в среднем до 10-12-го дня

болезни. Печень безболезненная, плотноэластической консистенции, нижний край ее ровный, поверхность гладкая. Увеличения селезенки практически не наблюдается.

Температура тела выше 39 °С сохраняется в течение 6-7 дней, лихорадку выше 40 °С наблюдают редко. В среднем до 7-го дня многих больных беспокоит озноб.

Температурная кривая ремиттирующая, реже - постоянная или неправильного типа.

Лихорадочный период длится в среднем 10-12 дней, завершаясь в большинстве случаев укороченным лизисом.

С нормализации температуры начинается период реконвалесценции. Самочувствие больных постепенно улучшается, исчезают симптомы интоксикации, появляется аппетит. У некоторых выздоравливающих явления астенизации сохраняются сравнительно долго.

В последние годы наблюдается учащение тяжелых форм заболевания, возросла летальность при АРЛ. Тяжелое течение болезни отмечалось у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих ряд сопутствующих заболеваний. Критериями тяжелых форм АРЛ является: лихорадка выше 39 °С, длительностью свыше 5 дней, выраженные симптомы интоксикации (резкая слабость, головная боль, головокружение, тошнота, рвота), выраженные артралгии, гиперестезии, обильная экзантема с появлением геморрагических высыпаний, тахикардия более 100 уд. в минуту, артериальная гипотензия ниже 100 и 60 мм рт.ст., признаки нейротоксикоза (вялость, заторможенность, адинамия, бред), поражение почек (олигурия, повышение количества креатинина и мочевины в крови), появление желтухи с повышением уровня билирубина и повышением активности АЛТ в крови. АРЛ может осложняться пневмонией, бронхитом, ОДН, гломерулонефритом, флебитом, ДВС-синдромом (метро- и риноррагиями, редко - желудочно-кишечными кровотечениями), ИТШ, острым нарушением мозгового кровообращения. У некоторых больных отмечают признаки токсического поражения ЦНС (тошноту или рвоту при сильной головной боли, яркую эритему лица, ригидность затылочных мышц и симптом Кернига, атаксию). При исследовании СМЖ изменений воспалительного характера не обнаруживают. В редких случаях - полиорганная недостаточность.

Картина крови малохарактерна. Отмечается нормоцитоз; значительные сдвиги в формуле и показателях фагоцитарной активности отсутствуют. При тяжелом течении возможны лейкоцитоз, тромбоцитопения, признаки гипокоагуляции, повышения уровня креатинина, мочевины. Исследование мочи во многих случаях выявляет протеинурию, увеличение количества лейкоцитов.

ДИАГНОСТИКА

Диагностические критерии АРЛ:

- эпидемические данные: сезонность заболевания (апрель-октябрь), пребывание в природном (антропоургическом) очаге, контакт с клещами; - клиническая картина: высокая лихорадка, выраженная интоксикация без развития тифозного статуса, артралгия и миалгия, обильная полиморфная несливающаяся и незудящая сыпь на 2-4-й день болезни, первичный аффе́кт, склерит, конъюнктивит, катаральные изменения в зеве, увеличение печени. Для специфической диагностики АРЛ используют реакцию РНИФ со специфическим антигеном возбудителя. Исследуют парные сыворотки крови, забираемые в разгар болезни и в период реконвалесценции. Диагноз подтверждается при 4-кратном и более нарастании титров антител. Также можно использовать для диагностики и другие серологические и иммунологические реакции: ИФА, РСК, РНГА. В настоящее время чаще используют ПЦР, который позволяет поставить диагноз уже на ранних сроках заболевания. Дифференциальная диагностика

При обследовании на догоспитальном этапе у 28% больных АРЛ допускались диагностические ошибки. АРЛ следует дифференцировать от сыпного тифа, кори, краснухи, псевдотуберкулеза, менингококкемии, КГЛ, лептоспироза, энтеровирус-ной инфекции (энтеровирусная экзантема), вторичного сифилиса (табл. 20.57).

Таблица 20.57. Дифференциальная диагностика астраханской риккетсиозной лихорадки

Нозоформа	Симптомы, общие с АРЛ	Дифференциально-диагностические различия
Сыпной тиф	Острое начало, лихорадка, интоксикация, поражение ЦНС, сыпь, экантема, увеличение печени	Лихорадка более длительная, до 3 нед, поражение ЦНС более тяжелое, с расстройствами сознания, возбуждением, стойкой бессонницей, бульбарными нарушениями, тремором; сыпь появляется на 4-6-й день болезни, не возвышается над поверхностью кожи, розеолезно-петехиальная. Лицо гиперемировано, склеры и конъюнктивы инъектированы, пятна Киари-Авцына; селезенка увеличена, первичный аффект отсутствует. Сезонность зимне-весенняя, наличие педикулеза. Положительные РНИФ и РСК с антигеном Провачека
Корь	Острое начало, лихорадка, интоксикация, сыпь	Выражены катаральные явления, сыпь на 4-5-й день, высыпает поэтапно, грубая, сливная, пятна Бельского-Филатова-Коплика. На ладонях и стопах сыпь отсутствует. Отсутствует связь с присасыванием клеща, а также первичный аффект
Краснуха	Лихорадка, сыпь, ЛАП	Лихорадка кратковременная (1-3 дня), сыпь отсутствует на ладонях и стопах, интоксикация не выражена. Увеличены преимущественно заднешейные ЛУ. Отсутствует связь болезни с присасыванием (контактом) клеща, а также первичный аффект. В крови - лейкопения и лимфоцитоз
Псевдотуберкулез	Острое начало, лихорадка, интоксикация, сыпь	Сыпь грубая, более обильная в области суставов; симптомы «носков», «перчаток», диспепсический синдром. Не характерны нейротоксикоз, полиартрит, отсутствует связь болезни с присасыванием (контактом) клеща, а также первичный аффект
Менингокок-кемия	Острое начало, лихорадка, интоксикация, сыпь	Сыпь, появляющаяся в первые сутки, геморрагическая, преимущественно на конечностях, редко обильная. Со 2-го дня у большинства больных - гнойный менингит. Увеличение печени не характерно. Первичного аффекта и ЛАП не наблюдают. В крови - нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. В СМЖ - нейтрофильный плеоцитоз. Связи с присасыванием (контактом) клеща не наблюдают
КГЛ	Острое начало, лихорадка, интоксикация, сыпь, гиперемия лица, поражение ЦНС, первичный аффект, присасывание клеща	Сыпь геморрагическая, возможны другие проявления геморрагического синдрома, боли в животе, сухость во рту. Выраженная лейкопения, тромбоцитопения, протеинурия, гематурия. Больные контагиозны
Лептоспироз	Острое начало, озноб, высокая лихорадка, сыпь	Уровень лихорадки выше, сыпь эфемерная, не пигментируется. Возможна желтуха. Гепатолиенальный синдром. Резко выражен миозит, поражение почек вплоть до ОПН. Часто - менингит. В крови - нейтрофильный лейкоцитоз, в моче - белок, лейкоциты, эритроциты, цилиндры. Отсутствует связь болезни с присасыванием (контактом) клеща, а также первичный аффект
Энтеровирусная экзантема	Острое начало, лихорадка, интоксикация, макуло-папулезная сыпь, экантема	Выражены катаральные явления. Сыпь на ладонях и подошвах бывает редко, характерны конъюнктивит, увеличение шейных ЛУ. Часто серозный менингит. Отсутствует связь болезни с присасыванием (контактом) клеща, а также первичный аффект
Вторичный сифилис	Розеолезно-папулезная сыпь, ЛАП	Лихорадка и интоксикация не характерны, высыпания стабильные, сохраняются 1,5-2 мес, в том числе на слизистых оболочках. Отсутствует связь болезни с присасыванием (контактом) клеща, а также первичный аффект. Положительные серологические сифилитические пробы (RW и др.)

Пример формулировки диагноза

A77.8 Астраханская риккетсиозная лихорадка; среднетяжелое течение (на основании клинических, эпидемиологических, серологических РНИФ данных, ПЦР).

Показания к госпитализации

Показания к госпитализации клинические: высокая лихорадка, выраженная интоксикация, сыпь, присасывание клеща.

ЛЕЧЕНИЕ

Этиотропную терапию проводят тетрациклином внутрь в дозе 0,3-0,5 г 4 р/сут или доксициклином в первый день 0,1 г 2 р/сут, в последующие дни 0,1 г однократно. Эффективны также рифампицин по 0,15 г дважды в день; эритромицин по 0,5 г 4 р/сут, ципрофлоксацин по 0,5-0,75 мг через 12 ч. Терапию антибиотиками,

обладающими противориккетсиозной активностью, проводят до 2-го дня нормальной температуры тела включительно.

Эффективность лечения больных АРЛ значительно повышается при включении в стандартную терапию индукторов ИФН: тилорона (Амиксин*) (1-й и 2-й день по 250-125 мг/сут, затем через 48 ч по 125 мг/сут в течение 1-й недели), или меглюмина акридоната (Циклоферон*) по 0,3 г 1 р/сут за 30 мин до еды на 1, 2, 4, 6, 8-й дни заболевания или по 2 мл (125 мг/мл) по той же схеме, или аминоксигидрофтализина натрия (Тамерит*) - 400 мг 2 раза в день до купирования интоксикации.

Патогенетическая терапия направлена на устранение интоксикации и геморрагических проявлений. В зависимости от степени тяжести дезинтоксикацию проводят перорально [оралит®, глюколан®, декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Регидрон*)] или внутривенно капельно [растворы Рингера, калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид (Трисоль*), натрия ацетат + натрия хлорид (Дисоль*), калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Ацесоль*)] в объемах от 200-400 мл до 1,5-2 л, иногда 3 л/сут, на фоне форсированного лазиксом диуреза. При нейротоксикозе, интенсивных артралгиях, резких коагулопатических изменениях - калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид + повидон-12,6 тыс. (Гемодез*) 400 мл коротким курсом, глюкокортикостероидные гормоны до 60 мг преднизолона в сутки. Иногда требуется введение адреномиметиков (допамин 3-4 мг/кг в минуту).

При выраженном геморрагическом синдроме (обильная геморрагическая сыпь, кровоточивость десен, носовые кровотечения) и тромбоцитопении назначают Аскорутин®, кальция глюконат, менадиона натрия бисульфит, кальция хлорид, желатин, аминокaproновую кислоту, этамзилат (Дигинон®).

Симптоматическое лечение заключается в устранении болевых ощущений, гиперфебрильной температуры и в нормализации сна (анальгетические, антипиретические и седативные средства), низкоинтенсивном лазерном излучении.

Прогноз

Прогноз благоприятный.

Больных выписывают спустя 8-12 сут после нормализации температуры тела.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Василькова В.В., Кабачек Н.И., Галимзянов Х.М. Дифференциальная диагностика Астраханской риккетсиозной лихорадки. - Астрахань, 2009. - 154 с.
2. Галимзянов Х.М., Малеев В.В., Тарасевич И.В. Астраханская риккетсиозная лихорадка. - Астрахань, 1997. - 338 с.
3. Галимзянов Х.М., Шерышева Ю.В. Астраханская риккетсиозная лихорадка. - М., 2010. - С. 561-568.
4. Ковтунов А.И. Эпидемиология, организация эпиднадзора и профилактики астраханской лихорадки. - М., 2000. - 25 с.
5. Малеев В.В., Галимзянов Х.М., Бутенко А.Н., Черенов И.В. Крымская геморрагическая лихорадка. - М.; Астрахань, 2003. - 120 с.
6. Покровский В.И., Касимова Н.Б., Галимзянов Х.М., Морозова Ю.В. Клинико-патогенетические и иммуногенетические особенности астраханской риккетсиозной лихорадки. - Астрахань, 2005. - 92 с.
7. Тарасевич И.В. Астраханская пятнистая лихорадка. - М., 2002. - 171 с.

8. Углева С.В., Буркин А.В., Василькова В.В. Эпидемиологическая и клинико-иммунологическая характеристика Астраханской риккетсиозной лихорадки на современном этапе. - Астрахань, 2008. - 47 с.

20.27.5. Другие пятнистые риккетсиозные лихорадки

Пятнистые риккетсиозные лихорадки (ПРЛ) - группа природно-очаговых риккетсиозов с трансмиссивным механизмом передачи.

В РФ распространены клещевой сыпной тиф Северной Азии, марсельская лихорадка (возбудитель *R. conorii*, встречается в прибрежных районах Черного и Азовского морей).

Для ПРЛ характерны: наличие первичного аффекта на месте присасывания клеща в виде папулы или безболезненного небольшого инфильтрата с некрозом в центре, покрытого темной (черной) корочкой/струпом; регионарный лимфаденит, острое начало заболевания после инкубационного периода, средняя продолжительность которого составляет 1-2 нед; циклическое течение (начальный период - до появления сыпи; затем периоды разгара и реконвалесценции); ознобы, лихорадка от 3 до 10 дней; интоксикация (как правило, умеренная); головная боль, слабость, миалгия, артралгия, бессонница; гиперемия кожи лица и шеи, склерит, конъюнктивит; увеличение печени; появление экзантемы на 3-4-й день после повышения температуры тела. Сыпь обычно обильная, пятнисто-папулезная, на коже туловища и конечностей, в том числе нередко на ладонях и подошвах, незудящая. Через 5-7 дней сыпь исчезает, на ее месте остается пигментация кожи.

ПРЛ протекают, как правило, доброкачественно. Исключение составляют ПЛСГ и лихорадка цуцугамуши.

Диагностика ПРЛ базируется на данных эпидемиологического анамнеза (пребывание в природном очаге в сезон активности клещей) и характерном клиническом симптомокомплексе: первичный аффект на месте присасывания клеща, регионарный лимфаденит, полиморфная экзантема, лихорадка.

Дифференциальную диагностику ПРЛ проводят с гриппом, лептоспирозом, брюшным тифом, малярией, ГЛПС, КГЛ, иерсиниозами, эпидемическим сыпным тифом и другими инфекциями с экзантемой.

Подтверждением диагноза служит выявление антител к антигенам соответствующих риккетсий в РНИФ, ИФА, РСК, РНГА, а также ПЦР.

Лечение ПРЛ проводится препаратами тетрациклинового ряда, фторхинолона-ми или макролидами.

Специфическая профилактика с использованием вакцины разработана только для ПЛСГ, а неспецифическая - аналогична таковой для всех болезней, передающихся клещами.

КЛЕЩЕВОЙ СЫПНОЙ ТИФ СЕВЕРНОЙ АЗИИ

Клещевой сыпной тиф Северной Азии - острый природно-очаговый риккетсиоз с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя инфекции, характеризуется лихорадкой, наличием первичного аффекта, лимфаденита, полиморфной экзантемы и доброкачественным течением.

КОД ПО МКБ-10

A 77.2 Сибирский клещевой тиф, североазиатская клещевая лихорадка. Этиология

Возбудитель - *Rickettsia sibirica*, по своей антигенной структуре, цитоморфологическим особенностям, иммунологической и молекулярной характеристике близок к *R. rickettsii* и *R. conorii*. Размножается в цитоплазме и ядре пораженных клеток. Как и другие риккетсии, хорошо сохраняется в окружающей среде при низких температурах - 30 °С и ниже (до 3 лет). Длительное время сохраняется в высушенном состоянии, что используется в практике для консервации риккетсий. Быстро инактивируется при нагревании и действии обычных дезинфектантов.

Эпидемиология

В России нозоареал североазиатской клещевой лихорадки охватывает южные районы Сибири, Приамурье, Приморье, Сахалин. Основная часть заболеваний регистрируется в Республике Алтай, Красноярском крае, Хакасии. Кроме того, заболевания регистрируются в Тюменской, Курганской, Новосибирской, Кемеровской, Иркутской, Читинской, Амурской областях, Республиках Тыве, Бурятии, Хабаровском и Приморском краях, Еврейской автономной области, а также на сопредельных территориях Казахстана, Монголии, Китая, Туркмении, Армении. В 1979-91 гг. в России ежегодно регистрировали около 900 случаев, в последующие 5 лет отмечался подъем заболеваемости (более 2000 ежегодно). В 2015 г. зарегистрирован 1491 случай; это наиболее распространенный в России риккетсиоз.

Источник возбудителя - грызуны (суслики, полевки), переносчик и резервуар - иксодовые клещи. Человек инфицируется во время нахождения в местах естественного обитания клещей (степи, поля, луга, кустарники и т.д.). Группами риска являются геологи, строители, туристы, дачники. Нападение клещей на человека происходит при контакте в местах нахождения переносчика на поверхности почвы, в травянистой растительности, кустарнике, лесу. Заражение происходит во время присасывания инфицированных клещей, в слюне которых содержатся риккетсии.

Сезонность весенне-летняя, что связано с наибольшей активностью клещей в это время. Осенью возможен второй подъем заболеваемости, обусловленный второй генерацией клещей.

Восприимчивость человека к *Rickettsia sibirica* относительно невелика, в эндемичных очагах заболевают преимущественно впервые прибывшие. Иммуитет после перенесенного заболевания стойкий.

Профилактика

Профилактика: специфическая отсутствует, неспецифическая направлена на защиту от нападения иксодовых клещей и их уничтожение. В природных очагах используют защитную одежду, репелленты, само- и взаимоосмотры после посещения леса. Основной мерой по подавлению активности природных очагов является уничтожение переносчиков в природе и на сельскохозяйственных животных - прокормителях имаго клещей. Наиболее радикальным мероприятием является противоклещевая обработка территорий.

Патоморфология и патогенез

Патоморфология и патогенез сходны с таковыми при сыпном тифе, а также при других клещевых риккетсиозах. В отличие от сыпного тифа, в месте проникновения возбудителя возникает воспалительная реакция кожи и регионарный лимфаденит - первичный аффе́кт. Риккетсии внедряются в клетки эндотелия мелких сосудов, вызывая развитие эндопериваскулита, при этом пролиферативные процессы превалируют над деструктивными, чем и объясняется более легкое течение заболевания по сравнению с эпидемическим сыпным тифом. Риккетсиемия и токсинемия клинически проявляются синдромом интоксикации. Летальные исходы очень редки.

Клиническая картина

Клиническая классификация предусматривает выделение легкой, среднетяжелой и тяжелой форм в зависимости от выраженности интоксикации, высоты и длительности лихорадки, характера экзантемы.

Инкубационный период чаще составляет 3-7 сут, редко до 10-14 сут. Начало острое. Повышение температуры тела сопровождается ознобом и нарастающей интоксикацией. В течение 2-3 дней температура тела достигает 39-40 °С и приобретает постоянный или ремиттирующий характер, лихорадка длится от нескольких дней до 2 нед. Характерны гиперемия и одутловатость лица, инъекция склер и конъюнктив. На месте укуса клеща, на открытом участке кожи обнаруживается первичный аффект в виде малоблезненного инфильтрата 1-2 см в диаметре, покрытого некротической корочкой темно-коричневого цвета с венчиком гиперемии. Во многих случаях выявляется регионарный лимфаденит. Первичный аффект появляется до повышения температуры тела и симптомов интоксикации, но обычно не замечается больными, так как не сопровождается болезненными ощущениями. С первого дня появляется и сохраняется в течение всей болезни головная боль (иногда мучительная), миалгия и ломота в пояснице.

Характерна обильная полиморфная розеолезно-папулезная сыпь, несливная, незудящая, которая чаще появляется на 3-4-й день от дебюта болезни. Сыпь покрывает все туловище и конечности, на ладонях и стопах наблюдается редко.

Более тяжелое течение заболевания сопровождается геморрагической экзантемой. К концу лихорадочного периода сыпь пигментируется.

Отмечают артериальную гипотензию, брадикардию, у части больных увеличение печени и селезенки.

Возможные *осложнения*: серозный менингит, пневмония, миокардит.

Течение болезни доброкачественное и прогноз благоприятный. Изменения в гемограмме малоинформативны. Чаще регистрируются нормоци-тоз или лейкопения с лимфоцитозом, СОЭ увеличена.

Диагностика

Диагностика основана на данных эпиданамнеза (пребывание в природном очаге в сезон активности клещей) и триады клинических признаков: первичный аффект на месте присасывания клеща, характерная экзантема, лихорадка.

Подтверждением диагноза служит выявление антител к специфическим групповым антигенам в РСК, РНГА, РНИФ, ИФА а также ПЦР.

Дифференциальная диагностика необходима с другими риккетсиозами, брюшным тифом, лептоспирозом (табл. 20.58).

Таблица 20.58. Дифференциальная диагностика некоторых риккетсиозов

Симптомы	Марсельская	Эндемический	Клещевой	Везикулезный	Лихорадка
	лихорадка	(крысиный)	сыпной тиф	риккетсиоз	цуцугамуши
		сыпной тиф	Северной		
			Азии		
Инкубацион- ный период	5-7 (3-18)	8-12 (5-15)	3-7 (3-10)	7-10 (7-14)	7-10 (5-21)
в днях					
Первичный аффект	Инфильтрат с темным стру-	Отсутствует	Инфильтрат с корочкой	Папула, везикула, пустула, язвочка,	Папула, пузы- рек, черный
	пом, лимфа-		(язвой) и лим-	черный струп,	струп, лимфа-
	денит		фаденит	лимфаденит	денит
Характер- ные клини- ческие про-	Начало острое, лихорадка (3-14 дней).	Начало чаще острое, темпе- ратура 38-40 °С	Начало острое, температура ремиттирую-	Начало острое, озноб, головная боль, бессонница,	Начало острое, озноб, лихорад- ка 14-16 дней.

явления	Головная боль, боль в суставах, мышц. Гиперемия, инъекция склер. Бради-кардия, гипотония. Увеличение селезенки и печени	(5-20 дней). Головная боль, боль в мышцах, суставах. Гиперемия лица, инъекция сосудов склер. Брадикардия, гепатолуменальный синдром	щяя. Головная боль, боль в мышцах, суставах. Лицо слегка одутловато. Конъюнктивит. Гепатолуменальный синдром. Бради-кардия	боль в мышцах. Температу-ра 30-40 °С (3-10 дней)с ремиссиями по утрам. Энантема на мягком небе. Пульс учащен, печень и селе-зенка увеличива-ются редко	Головная боль, миалгии, бес-сонница. Лицо гиперемиро-вано, инъекция склер. Наруше-ние сознания, бред. Полиадено-патия
Сыпь	Со 2-4-го дня, обильная, макуло-папулезная, больше на раз-гибательных поверхностях, ладонях, стопах	С 5-7-го дня, обильная, макуло-папулезная, редко петехи-альная, покрыва-ет все тело	С 3-4-го дня, обильная розеолезно-папулезная на всем теле, реже подошвах и ладонях	Со 2-4-го дня, необильная, иногда скудная - розеолы и папулы (2-10 мм)	С 5-7-го дня, обильная макуло-папулезная
Гемо-грамма	Лейкопения, лимфоцитоз СОЭ увеличена	Нормоцитоз или лейкопения с лимфоцитозом	Нормоцитоз или лейкопе-ния, лимфо-, моноцитоз, СОЭ увеличена	Лейкопения, лимфо-, моноци-тоз, СОЭ увеличена	Нормоцитоз или лейкопе-ния, лимфо-, моноцитоз
Лаборатор-ное под-тверждение	РСК, РНИФ, ИФА с <i>R. conorii</i>	РСК с <i>R. typhi</i>	РСК, РНГА с <i>R. sibirica</i>	РСК с <i>R. akari</i>	РСК с <i>R. tsutsuga-mushi</i>

Лечение

Больные госпитализируются, лечение проводят в стационаре антибиотиками тетрациклинового ряда ([доксциклин](#) по 200 мг/сут) до 2-го дня нормальной температуры тела. Беременным женщинам назначают [джозамицин](#). Трудоспособность реконвалесцентов обычно восстанавливается через месяц после нормализации температуры тела.

ПЯТНИСТАЯ ЛИХОРАДКА СКАЛИСТЫХ ГОР

ПЛСГ - острая антропонозная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется интоксикацией, лихорадкой, пятнисто-папулезной сыпью на коже.

КОД ПО МКБ-10

A77.0.

Этиология

Возбудитель - *Rickettsia rickettsii* (риккетсия Риккетса) рода *Rickettsia* семейства *Rickettsiaceae*. Грамотрицательна, окрашивается по Романовскому-Гимзе. Имеет клеточную стенку, мембрану, цитоплазматические гранулы, ядерную вакуоль. Является облигатным внутриклеточным паразитом, размножается в цитоплазме и ядрах чувствительных клеток. Обладает гемолитическими и токсическими свойствами. Культивируется в культурах клеток, в клещах, морских свинках и других лабораторных животных. Имеет общие антигены с другими риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки. В окружающей среде малоустойчива, погибает через несколько минут при +50 °С, инактивируется обычными дезинфектантами. В инфицированных клещах сохраняется несколько месяцев.

Эпидемиология

ПЛСГ встречается исключительно в Западном полушарии, в странах Северной, Центральной и Южной Америки (США, Канада, Мексика, Бразилия и др.).

Достоверные сведения о заболеваемости имеются только относительно США, где число зарегистрированных случаев ежегодно исчисляется сотнями-тысячами.

Резервуаром и источником возбудителя являются различные виды клещей, в том числе лесной и собачий. Заражение людей происходит при присасывании инфицированных клещей во время посещения леса или контакта с собаками (в том числе домашними). В США более половины заболевших ПЛСГ составляют дети и подростки до 19 лет, что объясняют их тесными контактами с собаками.

В Северной Америке сезон заболеваемости приходится на апрель-сентябрь, в Южной - октябрь-март, что связано с периодом активности клещей. Описаны случаи аэрогенного заражения сотрудников лабораторий. После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет.

Профилактика

Профилактика специфическая возможна, но широко не применяется, хотя существует живая вакцина. Неспецифическая включает акарицидные меры, ограничение пребывания в эндемичных регионах, ношение соответствующей одежды, запрет на снятие клещей руками с собак. Химиопрофилактика однократным приемом 0,2 г доксициклина рекомендуется при высоком риске заражения.

Патоморфология и патогенез

Патоморфология и патогенез сводятся к характерным изменениям в сосудах (панваскулит). Возможны кровоизлияния в различные органы, вещество мозга, в ткани мошонки. Типичными считаются выявляемые при аутопсии поражение семенников и придатков, значительное увеличение селезенки. Нередко выявляются интерстициальный миокардит, пневмония. Патогенез ПЛСГ сходен с таковым при других риккетсиозах. После укуса инфицированным клещом возбудитель проникает в регионарные ЛУ и далее в кровь. В отличие от других клещевых пятнистых лихорадок, при ПЛСГ первичный аффект на коже обычно не развивается. Риккетсии размножаются в эндотелии сосудов, вызывая панваскулит. Больше других поражаются сосуды микроциркуляторного русла кожи, миокарда, вещества мозга, легких, селезенки и надпочечников. В отличие от других риккетсиозов, возбудитель болезни паразитирует не только в эндотелии сосудов, но и в мышечных волокнах мезотелия, чем усугубляется глубина патологии. Наряду со структурными изменениями сосудов в патогенезе болезни существенное значение имеет и токсикоз, вызывающий паралитическую гиперемию и стазы в мелких сосудах. В тяжелых случаях отмечается поражение более крупных сосудов с формированием обширных ишемических очагов в органах и тканях, в том числе в головном мозге, миокарде и почках. Течение болезни чаще средней тяжести и тяжелое. Летальность до применения антибиотиков достигала 20%, с началом их применения снизилась до 4-7%.

Клиническая картина

Общепринятой классификации нет. Американские клиницисты выделяют следующие формы: амбулаторную, абортивную, типичную и молниеносную (регистрируется в Бразилии).

Инкубационный период от 2 до 12 дней, в тяжелых случаях не более 4 дней.

Характерно внезапное начало болезни с озноба, сильной головной боли, миалгии и артралгии, выраженной слабости, повышения температуры тела. Возможна рвота типа кофейной гущи, кровотечения (носовые, маточные). Температура тела в первые же дни достигает 39-41 °С, лихорадка без лечения продолжается до 2 нед. Первичный аффект отсутствует, но возможен регионарный лимфаденит.

Через 2-4 дня (реже 5-6) от начала болезни появляется экзантема - обильная пятнисто-папулезная, сначала на коже рук и ног, затем на других участках тела, на лице, ладонях и подошвах. Спустя 4-6 дней сыпь начинает угасать. В тяжело протекающих случаях сыпь геморрагическая или некротическая. Типична и экзантема - на мягком небе, переходной складке конъюнктивы. Для легкой формы характерна относительная брадикардия, для тяжелой - тахикардия. Селезенка и печень обычно увеличены. Изменения со стороны ЦНС сходны с таковыми при сыпном тифе: сильная головная боль, бессонница, раздражительность, возбуждение; возможны бред, галлюцинации, гиперестезия, снижение зрения и слуха, менингеальные симптомы.

Длительность острого периода болезни составляет 2-3 нед. Реконвалесценция наступает медленно, иногда продолжается в течение нескольких месяцев.

Осложнения обусловлены развивающимся тромбогеморрагическим синдромом, острой сосудистой недостаточностью и проявляются в виде кровотечений, ИТШ, коллапса, флебитов, миокардита. Возможны также ирит, невриты. К неспецифическим осложнениям относят пневмонию.

ПЛСГ - один из наиболее тяжело протекающих риккетсиозов, потенциально смертельное заболевание. Летальность выше у лиц старше 40 лет по сравнению с детьми и молодыми больными. Этиотропная терапия существенно улучшает прогноз, тем не менее и в наши дни регистрируются летальные случаи.

Диагностика

Диагностика основана на учете эпидемиологического анамнеза (проживание или пребывание в эндемичной местности, посещение там леса, указание на присасывание клеща; наличие в доме собаки, прогулки с ней на природе) и типичных клинических проявлениях, описанных выше, из которых наиболее существенным является экзантема, захватывающая в том числе ладони и подошвы, высокая лихорадка, плеоцитоз.

В гемограмме обычно регистрируется нейтрофильный лейкоцитоз.

Наиболее достоверным лабораторным тестом является обнаружение антител к риккетсиям Риккетса в РСК и РНИФ. Однако в «диагностических» титрах антитела появляются только со 2-й недели, поэтому необходимо внедрение специфической ПЦР.

Лечение

Этиотропная терапия проводится препаратами тетрациклинового ряда: доксициклином по 0,1 г 2 р/сут, тетрациклином по 0,5 г 4 р/сут в течение 5-7 дней. При тяжелом течении тетрациклин рекомендуют вводить парентерально. С учетом частоты развития тромбогеморрагического синдрома целесообразно применение низкомолекулярных препаратов гепарина.

ЛИХОРАДКА ЦУЦУГАМУШИ

Лихорадка цуцугамуши - острый зоонозный природно-очаговый риккетсиоз с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризуется лихорадкой, наличием первичного аффекта, сыпью, полиаденопатией, поражением нервной и сердечно-сосудистой систем, тяжелым течением.

КОД ПО МКБ-10

A77.8.

Этиология

Возбудитель - *Orientia tsutsugamushi* (ориенция цуцугамуши) рода *Orientia* семейства *Rickettsiaceae*. По антигенной структуре различают 6 серологических групп. Имеет общий антиген с протеем ОХ₁₉. Установлено, что разные штаммы обладают неодинаковой вирулентностью, и это отражается на тяжести заболевания. Морфологически *O. tsutsugamushi* сходны с другими риккетсиями: имеют трехслойную клеточную стенку, цитоплазматическую мембрану, внутритриплазматические включения и вакуоли. Грамотрицательны, неподвижны, размножаются в цитоплазме клеток, окрашиваются по Романовскому-Гимзе в темно-пурпурный цвет. Факторами патогенности служат фимбрии и пили, ЛПС клеточной стенки, некоторые поверхностные белки. Для их культивирования используют культуры клеток, чувствительных животных (белых мышей). Как и другие риккетсии, ориенции в окружающей среде малоустойчивы, погибают при высушивании, нагревании до 50 °С, под действием обычных дезинфектантов.

Эпидемиология

Цуцугамуши - природно-очаговая трансмиссивная болезнь. Основным резервуаром и источником возбудителя являются краснотелковые клещи, а также их прокормители - мелкие грызуны, сумчатые и насекомоядные.

Клещи живут во влажной почве и питаются соками растений. Заражение людей происходит в местах обитания клещей-краснотелок при обработке земли в затопляемых речных долинах, посещении кустарников, лугов посредством присасывания личинок клещей. Сезонность заболеваемости соответствует периоду наибольшей активности личинок (при температуре воздуха 18-25 °С). Лихорадка цуцугамуши более всего распространена в Японии, странах Юго-Восточной Азии (Филиппины, Тайвань, Индонезия, Китай, Вьетнам, Малайзия, Камбоджа, Таиланд, Индия), Океании (Новая Гвинея), Северной Австралии. Заболеваемость в эндемичных регионах составляет от нескольких десятков (Индия, Бирма) до нескольких тысяч случаев (Япония, Новая Гвинея) за 5-10 и более лет. Природные очаги существуют и в России (в Приморском, Хабаровском краях, на Курильских островах), однако в настоящее время болезнь здесь не регистрируется. Восприимчивость высокая. Иммуитет длительный, но возможны повторные заболевания, вызванные другими антигенными вариантами ориенций.

Профилактика

Профилактика специфическая не разработана, индивидуальная предусматривает защиту от укусов клещей. Некоторые авторы рекомендуют выезжающим в высокоэндемичные регионы в соответствующий сезон принимать [доксциклин](#) по 200 мг 1 раз в неделю в период пребывания в очаге.

Патогенез

В месте проникновения возбудителя возникает очаговое поражение кожи - первичный аффект. Далее ориенции по лимфатическим путям достигают ближайших ЛУ, вызывая их воспаление (регионарный лимфаденит), затем поступают в кровь - развивается риккетсиемия. В этой стадии характерны, как и при других риккетсиозах, поражение эндотелия сосудов, панваскулит, генерализованный лимфаденит, поражение паренхиматозных органов. Летальность до применения антибиотиков составляет 20-40%. Своевременно начатая антибиотикотерапия позволяет избежать летальных исходов.

Патоморфология

Патоморфология изучена в доантибактериальный период, когда летальность была высокой. На коже первичный аффект представлен фибринозно-воспалительным инфильтратом, в центре которого - коагуляционный некроз. В регионарных ЛУ - воспалительные изменения. Характерны изменения в серозных полостях: экссудат

обнаруживается в полости перикарда, плевральных полостях, иногда и в брюшной полости. В части случаев выявляется интерстициальный миокардит, чаще - аортит, пневмония, острый спленит. В ткани мозга находили периваскулярную инфильтрацию, незначительное количество узелков или точечных геморрагий.

Клиническая картина

Общепринятой классификации не существует. По тяжести болезни выделяют очень тяжелую, тяжелую, среднетяжелую и легкую формы. Критериями являются высота и длительность лихорадки, выраженность интоксикации. Значительная часть инфицированных переносят инapparантную форму. Продолжительность инкубационного периода от 5 до 21 дня, чаще 7-11 дней. Сразу после укуса клеща появляется первичный аффект на коже, но заболевшие его обычно не замечают ввиду небольших размеров и отсутствия болевых ощущений.

По окончании инкубационного периода внезапно появляются озноб, жар, головная боль, ломота в суставах, пояснице, слабость, повышается температура тела. В последующие 2-3 дня головная боль усиливается, температура тела достигает 40-41 °С, нарастают симптомы интоксикации; присоединяются сухой кашель, потливость. Характерны гиперемия кожи лица и шеи, склерит. При тщательном осмотре кожи обнаруживается первичный аффект на месте присасывания клеща в виде безболезненного инфильтрата с зоной гиперемии диаметром до 1-3 см и везикулой в центре, которая в последующем вскрывается, образуя покрытую коричнево-черным струпом язвочку диаметром 2-6 мм. Локализация первичного аффекта бывает самой разнообразной, длительность - около 3 нед. После отпадения струпа образуется слегка заметный пигментированный рубчик. Первичный аффект на коже сочетается с регионарным лимфаденитом - увеличиваются (до 1,5-2 см) и становятся слегка болезненными соответствующие ЛУ; обычно они не спаиваются между собой, кожа над ними не изменяется, нагноения не бывает.

К 4-5-му дню от начала болезни у большинства больных выявляется и генерализованная ЛАП: отмечается небольшое увеличение подмышечных, паховых, трахеобронхиальных и других ЛУ.

В эти же сроки или двумя днями позже появляется сыпь - сначала пятнистая, затем пятнисто-папулезная или геморрагическая (при тяжелой форме болезни). Экзантема локализуется сначала на груди и животе, потом распространяется на конечности (кроме ладоней и подошв), иногда на лицо. Пятнистая сыпь исчезает через 2-3 дня, папулезная - через 5-6. Наличие обильной геморрагической сыпи, тахикардии, выраженной артериальной гипотензии прогностически неблагоприятно.

Почти у половины больных с 3-4-го дня болезни увеличивается селезенка, значительно реже - и печень. Типичны относительная брадикардия и снижение АД. Клинические симптомы поражения нервной системы сходны с таковыми при сыпном тифе: сильная головная боль, бессонница, раздражительность, иногда возбуждение, в тяжелых случаях сменяющееся заторможенностью.

Длительность лихорадки при естественном течении болезни колеблется от 2 до 5 нед. С нормализацией температуры тела начинается период реконвалесценции, продолжительность которого составляет 1-3 мес.

К специфическим *осложнениям* относят риккетсиозную пневмонию, развивающуюся на 1-й неделе болезни, миокардит, энцефалит, острую сосудистую недостаточность.

Для гемограммы типичны лейкопения или нормоцитоз, относительный или абсолютный лимфоцитоз.

Диагностика

Диагностика предусматривает учет эпидемиологического анамнеза (пребывание в эндемичных регионах, наличие там клещей) в сочетании с типичными клиническими симптомами (остро возникшее заболевание с лихорадкой, интоксикацией, первичным аффектом, регионарной и генерализованной ЛАП, склеритом, гиперемией кожи лица и шеи, полиморфной экзантемой на 4-7-й день болезни, спленомегалией, относительной брадикардией, гипотонией). Серологическая диагностика, как и при других риккетсиозах, осуществляется с использованием РСК, РНИФ, ИФА.

Лечение

Госпитализация осуществляется по клиническим показаниям. Как и при других риккетсиозах, препаратами выбора являются антибиотики тетрациклинового ряда, предпочтительно доксциклин в суточной дозе 200 мг в течение 5-7 дней. Тетрациклин используется по 300-500 мг 4 р/сут аналогичным курсом. В последние годы применяются фторхинолоны или макролиды.

АВСТРАЛИЙСКИЙ КЛЕЩЕВОЙ РИККЕТСИОЗ

Австралийский клещевой риккетсиоз - острый зоонозный природно-очаговый риккетсиоз с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризуется лихорадкой, наличием первичного аффекта, лимфаденита, экзантемы, доброкачественным течением.

КОД ПО МКБ-10

A77.3.

Этиология

Возбудитель - *Rickettsia australis*, обладает всеми свойствами, присущими другим риккетсиям, возбудителям клещевых пятнистых лихорадок, но меньшей вирулентностью. Имеет общие антигены с протеем ОХ₁₉ и с возбудителем везикулезного риккетсиоза - *R. acari*.

Эпидемиология

Резервуаром возбудителя являются различные грызуны, собаки, сумчатые, переносчиком - иксодовые клещи *P. holocyclus* и (на острове Флиндерс) - *P. cornuatus*. Природные очаги выявлены в Австралии (прибрежная зона Тихого океана штатов Северный Квинсленд и Новый Южный Уэльс, пригороды Сиднея), а также на острове Флиндерс, расположенном между Австралией и Тасманией. Механизм передачи инфекции трансмиссивный, заражение человека происходит при укусах инфицированного клеща. Заболеваемость людей невысока. Иммунитет стойкий.

Профилактика

Профилактика: специфическая отсутствует, неспецифическая осуществляется по тем же принципам, что и при других клещевых риккетсиозах.

Патогенез

В месте присасывания клеща на коже очень быстро, спустя несколько часов, формируется первичный аффект в виде папулы, почти одновременно возникает регионарный лимфаденит. Далее развивается риккетсиемия, наступает генерализация инфекции, сопровождающаяся интоксикацией и экзантемой. Исход болезни благоприятный, летальные исходы единичны.

Патоморфология

Патоморфология практически не описана.

Клиническая картина

Продолжительность инкубационного периода от 1 до 10 дней. Начало болезни подострое - довольно постепенно появляются недомогание, слабость, ломота во всем теле, познабливание; температура тела повышается до 39-39,5 °С.

При осмотре можно выявить безболезненный первичный аффект в виде папулы, увеличенные и слегка болезненные регионарные ЛУ, необильную пятнисто-папулезную сыпь на туловище и конечностях. Продолжительность лихорадочного периода без этиотропной терапии не превышает 5-10 дней, но астенический синдром может сохраняться несколько недель. Сыпь исчезает бесследно через несколько дней после появления.

Осложнения не характерны.

Диагностика

Диагностика основана на данных эпиданамнеза (пребывание в соответствующие инкубационному периоду сроки в эндемичном регионе, присасывание клеща) и вышеописанном клиническом симптомокомплексе - сочетание первичного аффекта, регионарного лимфаденита с лихорадкой и скудной пятнисто-папулезной экзантемой.

Лабораторная диагностика осуществляется исследованием сыворотки крови на наличие антител к возбудителю в РСК, РНИФ, ИФА, а также ПЦР.

Лечение

Лечение проводится препаратами тетрациклинового (предпочтителен докси-циклин) ряда в дозах и по схемам, аналогично таковым при других клещевых пятнистых лихорадках.

ВЕЗИКУЛЕЗНЫЙ РИККЕТСИОЗ

Везикулезный риккетсиоз - острая инфекционная болезнь из группы клещевых пятнистых лихорадок риккетсиозной этиологии с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Для болезни характерна триада признаков: первичный аффект, лихорадка, пятнисто-папулезная или пятнисто-везикулезная сыпь.

КОД ПО МКБ-10

A77.8.

Этиология

Возбудитель - *R. akari* характеризуется невысокой вирулентностью, меньшей выраженностью поражения клеток эндотелия сосудов по сравнению с другими риккетсиями.

Эпидемиология

Переносчиком и одновременно резервуаром возбудителя служат гамазовые теплолюбивые клещи *Liponyssoides (Allodermanyssus) sanguines*, они являются типичными паразитами норových грызунов (домовых мышей, реже серых крыс), заселяющих жилища людей. При отсутствии прокормителя - мыши и обилии клещей, последние покидают место обитания и нападают на человека, особенно спящего. *Важнейшая эпидемиологическая особенность везикулезного риккетсиоза, отличающая его от других пятнистых лихорадок риккетсиозной этиологии, - городская заболеваемость, проявляющаяся привязанностью болезни исключительно к крупным городам с высокой численностью населения, а внутри них - к отдельным наиболее плотно заселенным районам, часто с неблагоприятными санитарно-гигиеническими условиями, способствующими размножению грызунов.* Человек заражается при присасывании инфицированных клещей или при втирании гемолимфы раздавленного клеща или его фекалий в микротравмы кожи. Единичные

случаи регистрируются в восточных районах США, Хорватии и Корее. Для России болезнь не актуальна.

Иммунитет после болезни длительный.

Профилактика

Профилактика специфическая не разработана, неспецифическая заключается в дератизации и дезинсекции помещений.

Патогенез и патоморфология

Почти у 90% больных на месте входных ворот инфекции образуется первичный аффект. В последующем риккетсии распространяются за пределы входных ворот, наступает процесс генерализации, аналогичный таковому при других клещевых лихорадках. Риккетсиемия приводит к поражению сосудов микроциркуляторного русла, что сопровождается появлением высыпаний (1-8-й дни лихорадочного состояния) на коже и слизистых оболочках больного. Поражение мелких сосудов не носит столь глубокого характера как при сыпном тифе или ПЛСГ. Транзиторный доброкачественный характер васкулитов и периваскулитов объясняет благоприятный исход болезни даже в отсутствие специфического лечения.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет 10-12 дней. Через 10-12 ч после укуса клеща формируется первичный аффект на коже (в виде безболезненного инфильтрата от 2-3 мм до 1-3 см в диаметре), сопровождающийся регионарным лимфаденитом. Иногда наблюдается несколько первичных поражений на разных участках кожи. По окончании инкубационного периода у больного постепенно нарастают чувство недомогания, ощущение дискомфорта, бессонница, раздражительность, появляется лихорадка, нередко сопровождающаяся ознобом, усилением головной боли, общей слабости и адинамией; в этот период выражены гиперемия лица, конъюнктив глаза и зева. Температура тела повышается до 38,5-39,5 °С, очень редко до 40,5 °С; лихорадка продолжается в течение 2-10 дней. К этому времени в месте первичного аффекта формируется везикула, которая впоследствии вскрывается с образованием участка некроза, окруженного ярко-красным участком гиперемии кожи. В течение 3-3,5 нед формируется струп черного или бурого цвета, который обычно отпадает спонтанно, оставляя незначительный рубец.

Нормализация температуры происходит чаще всего постепенно, температурная кривая носит ремиттирующий характер.

Спустя 2-5 дней после повышения температуры тела на коже одновременно появляются беспорядочно расположенные по всему телу пятнисто-папулезные высыпания, размером от нескольких миллиметров до 1-2 см в диаметре. Число их варьирует от единичных до нескольких сотен, сыпь не распространяется на ладони и подошвы. У большей части больных через 2-3 дня розеола трансформируются в везикулы. Это придает сыпи к 5-6-му дню болезни полиморфный характер: она состоит из крупных розеол, а также папул и везикул. Часть розеол, папул и везикул подсыхает, а на их месте образуются точечные темные корочки, которые в последующем бесследно отшелушиваются. Иногда везикулы эволюционируют в пустулы. Сыпь сохраняется в течение 5-10 дней, и ее элементы нередко обнаруживаются на коже и после окончания лихорадки.

Лихорадочный период сопровождается относительной тахикардией и одышкой, при этом высота подъема температуры, частоты пульса и дыхания соответствуют друг другу. Брадикардия выражена редко. Часто снижается АД. У части больных увеличивается печень и селезенка. В гемограмме наблюдается заметно выраженная на 3-6-й день лейкопения, нейтропения с палочкоядерным сдвигом влево, умеренная

тромбоцитопения, относительный лимфоцитоз, отсутствие или снижение эозинофилов. СОЭ обычно увеличена.

Осложнения и неблагоприятные исходы не описаны.

Диагностика

Диагностика основывается на клинико-эпидемиологических данных: пребывание в эндемичном районе, наличие там мышей и клещей, сочетание характерных клинических признаков (первичный аффе́кт, лихорадка, экзантема). Специфическая диагностика осуществляется исследованием сыворотки крови на наличие антител к возбудителю в РСК, РНИФ.

Дифференциальная диагностика проводится с другими риккетсиозами (см. табл. 20.58), с экзантемными инфекциями (ветряной оспой и др.), гриппом, лептоспирозом.

Лечение

Лечение проводится в стационаре антибиотиками тетрациклинового ряда, как и при других пятнистых риккетсиозных лихорадках.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни: учебник. - М.: Изд-во МГУ, 2006. - 592 с.
2. Бронштейн А.М. Тропические болезни и медицина болезней путешественников. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 528 с.
3. Галимзянов Х.М., Малеев В.В., Тарасевич И.В. Астраханская риккетсиозная лихорадка. - Астрахань, 1997. - 338 с.
4. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.А. Риккетсиозы человека: руководство для врачей. - М.-СПб.: Элби, 2002. - 480 с.

20.27.6. Ку-лихорадка

Ку-лихорадка (лат. *Q-febris*, *rickettsiosis* Q₃ ку-риккетсиоз, коксиеллез, пневмориккетсиоз, лихорадка скотобоен, легочный тиф, болезнь Деррика-Бернета, балканский грипп, среднеазиатская лихорадка) - острая природно-очаговая зоонозная инфекционная болезнь с разнообразными механизмами передачи возбудителя, характеризующаяся развитием распространенного ретикулоэндотелиоза.

Заболеванию свойственны лихорадка, интоксикация, поражение органов дыхания, в отдельных случаях - склонность к затяжному и хроническому течению.

КОД ПО МКБ-10

A78 Ку-лихорадка.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - *Coxiella burnetii*. До 90-х гг. прошлого века этот инфекционный агент относили к риккетсиям из-за трансмиссивной передачи возбудителя членистоногими и внутриклеточного размножения в органах-мишенях. В настоящее время после расшифровки генома *Coxiella burnetii* определяется как представитель класса *Jamnia Proteobacteria*, семейства *Coxiellaceae*, порядка *Legionelolatus* (II группа патогенности), в который входят и легионеллы.

Это мелкий полиморфный грамотрицательный неподвижный микроорганизм размером 200-500 нм, способный к образованию L-форм. Антигенная структура *C. burnetii* нестабильная. Они обладают фазовой вариабельностью: в РСК в периоде поздней реконвалесценции обнаруживают антигены 2-й фазы, в раннем периоде болезни - антигены 1-й фазы. Коксиеллы в 1-й фазе более вирулентны и

иммуногенны, а во 2-й фазе склонны к спонтанной агглютинации и быстро фагоцитируются.

C. burnetii - облигатный внутриклеточный паразит, размножающийся в цитоплазме и вакуолях пораженных клеток (но не в ядре), способный к образованию спор, которые устойчивы в окружающей среде. Коксии выращивают на культуре клеток, куриных эмбрионах и путем заражения лабораторных животных (наиболее чувствительны морские свинки).

C. burnetii устойчивы в окружающей среде и к различным физическим и химическим воздействиям. Выдерживают нагревание до 90 °С в течение часа (не погибают при пастеризации молока); сохраняют жизнеспособность в сухих фекалиях инфицированных клещей до полутора лет, в сухих фекалиях и моче зараженных животных - до нескольких недель; в шерсти животных - до 9-12 мес, в стерильном молоке - до 273 дней, в стерильной воде - до 160 дней, в масле (в условиях рефрижератора) - до 41 дня, в мясе - до 30 дней. Выдерживают кипячение в течение 12 мин и более. *C. burnetii* устойчивы к ультрафиолетовому облучению, воздействию формалина, фенола, хлорсодержащих и других дезинфектантов, чувствительны к антибиотикам тетрациклинового ряда, хлорамфениколу и фторхинолонам. Коксии обладают высокой инвазивностью, проникают через неповрежденные слизистые оболочки и микротравмы кожи. Они высоко вирулентны для человека, инфицирующая доза может составлять менее 10 клеток.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ку-лихорадка - природно-очаговая зоонозная инфекция. Различают два типа очагов болезни: первичные природные и вторичные сельскохозяйственные (антропургические). В природных очагах возбудитель циркулирует между переносчиками (клещами) и их теплокровными прокормителями: клещи - теплокровные животные - клещи.

Резервуар возбудителя в природных очагах - иксодовые, частично гамазовые и аргасовые клещи (более семидесяти видов), у которых наблюдают трансфазовую и трансвариальную передачу коксии, а также дикие птицы (47 видов) и дикие млекопитающие носители возбудителя (более восьмидесяти видов). Существование стойкого природного очага инфекции способствует заражению различных видов домашних животных (крупного и мелкого рогатого скота, лошадей, верблюдов, собак, ослов, мулов, домашних птиц и др.). Они длительно (до двух лет) выделяют коксии в окружающую среду с экскрементами, мокротой, молоком, околоплодными водами и могут играть роль самостоятельного резервуара возбудителя в антропургических очагах болезни.

Заражение человека Ку-лихорадкой в антропургических очагах происходит различными путями:

- алиментарным - при употреблении инфицированного молока или молочных продуктов;

- водным - при питье зараженной воды; - воздушно-пылевым - при вдыхании пыли, содержащей сухие фекалии и

- мочу зараженных животных или фекалии инфицированных клещей; - контактным - через слизистые оболочки или поврежденную кожу при уходе за больными животными, обработке сырья животного происхождения. Возможен трансмиссивный путь инфицирования (при нападении зараженных клещей), не имеющий существенного эпидемиологического значения.

Больной человек может выделять *C. burnetii* с мокротой, но источником инфекции бывает очень редко; известны единичные случаи Ку-лихорадки среди контактных лиц (грудные дети, получавшие молоко больной матери; акушеры, патологоанатомы).

К Ку-лихорадке чувствительны люди разного возраста, но чаще болеют мужчины, занятые сельскохозяйственными работами, животноводством, убоем скота, обработкой шкур и шерсти животных, птичьего пуха и др. В результате все большего влияния человека на природу природные очаги вышли за пределы первоначально установленных «старых» границ и сформировали антропургические очаги с участием домашних животных. Заболевание, ранее считавшееся болезнью лесорубов, геологов, охотников, рабочих лесного и сельского хозяйства, теперь стало заболеванием жителей крупных населенных пунктов и городов. Заболеваемость, наблюдаемая преимущественно весной, летом и осенью, имеет спорадический характер; изредка возникают групповые вспышки; часто обнаруживают бессимптомные формы инфекции. Повторные заболевания отмечаются редко; постинфекционный иммунитет стойкий.

Спорадические случаи и локальные вспышки Ку-лихорадки регистрируют на всех континентах. «Белых пятен» по Ку-лихорадке на географической карте осталось немного. В России заболевание встречается в Красноярском и Алтайском краях, на Сахалине, в Читинской области, в ряде регионов Западной и Центральной Сибири и почти на всей территории Европейской части (преимущественно в южных регионах). Обязательная регистрация заболеваний Ку-лихорадкой в Российской Федерации введена с 1957 г. В настоящее время заболеваемость невысока: ежегодно регистрируют около 100-200 случаев болезни.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Больных Ку-лихорадкой или лиц с подозрением на это заболевание госпитализируют в палаты-боксы инфекционного отделения. В очаге осуществляют текущую и заключительную дезинфекцию. Лицам из очага инфекции проводят экстренную антибиотикопрофилактику: доксциклин по 0,2 г 1 р/сут или рифампицин по 0,3 г 2 р/сут в течение 10 дней.

Проводят комплекс ветеринарных, противозидемических и санитарно-гигиенических мероприятий: противоклещевую обработку пастбищ, охрану животноводческих хозяйств от заноса в них возбудителей и др. Молоко из неблагополучных хозяйств можно употреблять только в кипяченом виде (пастеризации недостаточно). К уходу за больными животными допускают лиц, переболевших коксиеллезом, вакцинированных против этой инфекции или имеющих положительную РСК в разведении 1:10 и более и/или положительную РНИФ в титре 1:40. Используют защитную одежду. В эндемичных очагах проводят активную санитарно-просветительную работу.

Лицам 14-60 лет из группы риска (животноводы, рабочие мясокомбинатов, ветеринары, зоотехники, рабочие по обработке животноводческого сырья, лица, работающие с животными культурами) проводят активную специфическую профилактику вакциной Ку-лихорадки М-44 живой, аттенуированной, сухой, накожной. Ее вводят методом скарификации в дозе 0,05 мл однократно. Ревакцинация проводится через один год лицам, в сыворотке которых отсутствуют специфические антитела. Возможна общая и местная реакция на введение вакцины.

ПАТОГЕНЕЗ

Ку-лихорадка - циклический доброкачественный ретикулоэндотелиоз. В связи с отсутствием тропизма возбудителя к эндотелию сосудов панваскулит не развивается, поэтому заболеванию несвойственны сыпь и другие симптомы поражения сосудов. В отличие от риккетсиозов, коксиеллы размножаются преимущественно в гистиоцитах и макрофагах.

К.М. Лобан и соавт. (2002) описывают патогенез Ку-лихорадки в виде ряда последовательных фаз:

- внедрение коксии без реакции в месте входных ворот;
- лимфогенная и гематогенная диссеминация коксии (первичная или «малая») с внедрением их в макрофаги и гистиоциты;
- размножение коксии в макрофагах и гистиоцитах, выход большого количества возбудителей в кровь (повторная или «большая» коксиемия); - токсемия с формированием вторичных очагов инфекции во внутренних органах;
- аллергическая перестройка и формирование напряженного (с элиминацией возбудителя и выздоровлением) или ненапряженного (с повторной генерализацией и развитием затяжных и хронических форм процесса) иммунитета. Вероятность затяжного, рецидивирующего и хронического течения болезни с развитием эндокардита, интерстициальной пневмонии и длительной персистенцией возбудителя
- важная особенность патогенеза Ку-лихорадки (рис. 20.12). Это может быть обусловлено иммунными дефектами, такими как незавершенный фагоцитоз *C. burnetii* и иммунокомплексная патология с поражением различных тканей и органов (сердца, печени, суставов). Риск развития хронического коксиемиеза наиболее велик у иммунокомпрометированных лиц с тяжелой хронической патологией, ВИЧ-инфицированных, принимающих иммунодепрессанты.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Коксии размножаются в селезенке, легких, ЛУ, молочной железе, беременной матке. Они вызывают изменения септико-токсического характера, пролиферацию клеток ретикулоэндотелиальной и лимфатической системы, гиперплазию фолликулов селезенки, а также дегенеративные изменения в печени, почках, миокарде, ЦНС, матке, молочных железах, семенниках и других органах; образование микронекротических фокусов, замещающихся в последующем соединительной тканью. В отдельных случаях образуются абсцессы в паренхиме молочной железы и регионарных ЛУ. Максимально возбудитель накапливается в органах ретикуло-эндотелиальной системы.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Ку-лихорадка характеризуется выраженным полиморфизмом симптомов, что зависит от механизма передачи возбудителя, инфицирующей дозы коксии и состояния макроорганизма. Наиболее тяжелые формы болезни возникают при аэрогенном заражении, тем не менее это циклическая инфекция, в течении которой различают следующие периоды: инкубационный (3-30 дней), начальный (3-5 дней), разгара (4-8 дней) и реконвалесценции.

Выделяют следующие формы болезни:

^ острую (длительность заболевания 2-4 нед) - у 75-80% больных; ^ подострую или затяжную (1-3 мес) - у 15-20% больных;

хроническую (от нескольких месяцев до одного года и более) - у 2-30% больных; стертую; бессимптомную.

Острые, подострые и хронические формы подразделяют на легкие, среднетяжелые, тяжелые и очень тяжелые. Критерии степени тяжести - уровень лихорадки, выраженность интоксикации и органной патологии.

Инкубационный период при Ку-лихорадке - 3-30 сут (в среднем 12-19 сут), наиболее короткий - при аспирационном механизме заражения.

В 95% случаев начало болезни острое: озноб, быстрое повышение температуры до 39-40 °С и общетоксический синдром. Возникает сильная, упорная, не снимающаяся анальгетиками диффузная, реже локализованная (лоб, затылок) головная боль. Возможны головокружение, слабость, потливость (вплоть до профузного пота), разбитость, артралгия, миалгия, болезненность при пальпации мышц. С первых дней болезни у большей части больных наблюдают гиперемию лица и шеи, инъекцию сосудов склер, гиперемию зева. Иногда отмечают энантему, *herpes labialis* или *herpes nasalis*, нарушения сна. Очень характерна резкая боль в глазницах и глазных яблоках, усиливающаяся при их движении. У некоторых больных возникают сухой кашель, тошнота, рвота, носовые кровотечения, ухудшается аппетит.

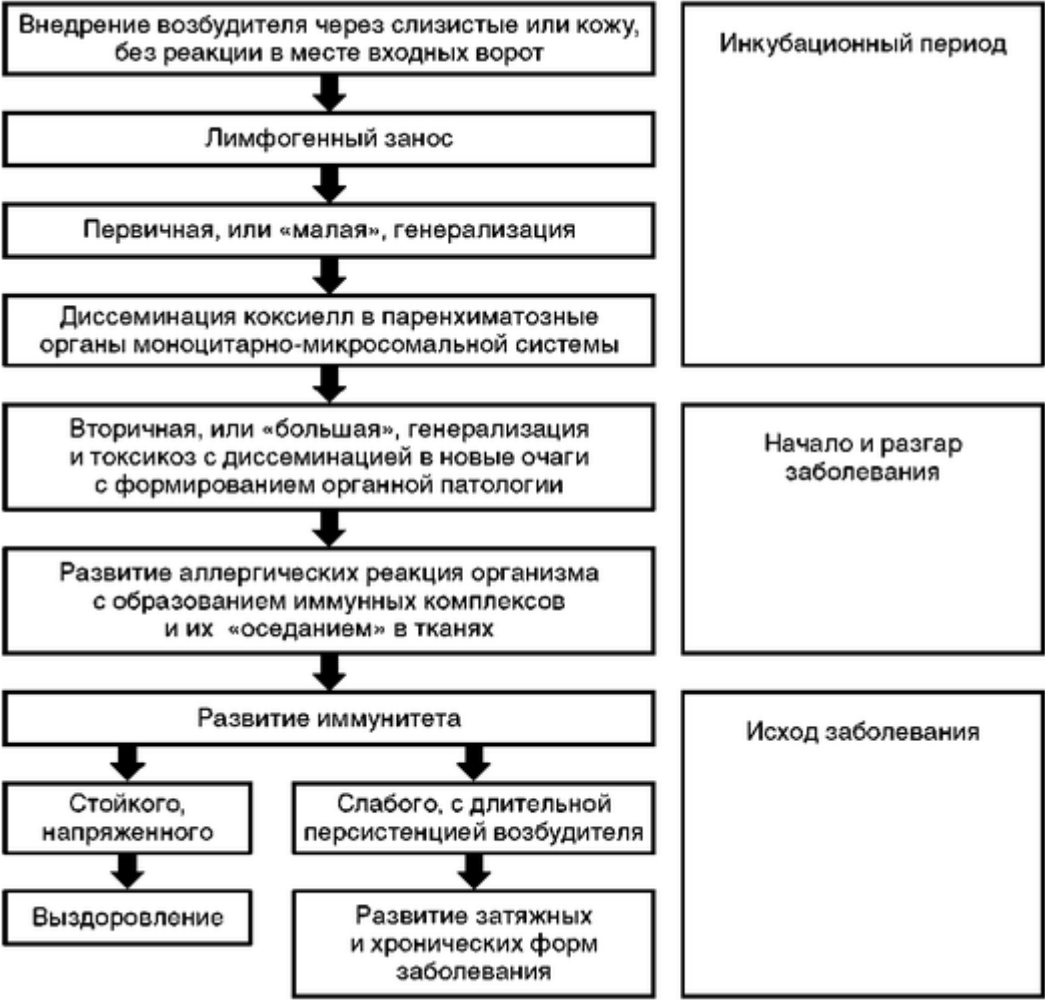


Рис. 20.12. Схема патогенеза Ку-лихорадки

При тяжелом течении Ку-лихорадки возможны возбуждение, делирий. Редко (1-5% случаев) на 3-16-е сутки болезни появляется розеолезная или пятнисто-папулезная экзантема без постоянной локализации.

Основной и наиболее постоянный симптом - лихорадка, продолжительность которой варьирует от нескольких дней до месяца и более (в среднем 7-10 дней). Обычно температура достигает 38,5-39,5 °С. Лихорадка может быть постоянной, ремиттирующей, неправильной. Характерны ее значительные колебания, обнаруживаемые при трехчасовой термометрии (особенно при тяжелом и среднетяжелом течении болезни). Нередки более выражены утренние подъемы температуры. Лихорадка сопровождается ознобом (познабливание), потливостью на протяжении всего заболевания. Температура снижается литически в течение 2-4 дней

или по типу ускоренного лизиса. У некоторых больных сохраняется субфебрилитет, что может быть предвестником рецидива.

Поражение сердечно-сосудистой системы при Ку-лихорадке непостоянно и малоспецифично. Можно обнаружить приглушенность тонов сердца, относительную брадикардию, незначительное снижение АД, иногда систолический шум на верхушке сердца. У отдельных больных при хронизации инфекции может развиваться специфический кокциеллезный эндокардит, чаще на фоне предшествующего ревматического или врожденного порока сердца. В этих случаях выслушиваются шумы, расширение границ сердца. Кокциеллезный эндокардит - хронический процесс продолжительностью от 5 мес до 5 лет. В большинстве случаев (до 65%) он заканчивается летально.

Для Ку-лихорадки характерно поражение органов дыхания. Возможны трахеиты, бронхиты, пневмонии. Частота пневмоний варьирует от 5 до 70% и зависит от путей инфицирования. Они развиваются преимущественно при аэрогенном заражении; единичные случаи пневмонии могут быть обусловлены вторичной бактериальной инфекцией. Больные жалуются на кашель (сухой, затем - продуктивный, с вязкой серозно-гнойной мокротой), чувство дискомфорта и саднения за грудиной; иногда возникает одышка. Физикальные данные скудные. Можно обнаружить участки укорочения перкуторного звука, жесткое дыхание, сухие, а затем и влажные хрипы. На рентгенограмме определяют усиление легочного рисунка, снижение прозрачности легочных полей, мелкоочаговые конусовидные инфильтраты, локализующиеся преимущественно в нижних отделах легких и прикорневой зоне. Эти изменения свойственны интерстициальной пневмонии. Обычно пневмонические очаги определяют как нежное облаковидное затемнение. Даже при образовании массивных затемнений полости не образуются, острый процесс не переходит в хронический. При увеличении бронхиальных и паратрахеальных ЛУ корни легких расширяются, уплотняются и деформируются. Очень редко обнаруживают плевропневмонию с сухим плевритом, вследствие чего болезнь может принимать затяжное или рецидивирующее течение. Течение пневмоний торпидное, рассасывание воспалительных очагов происходит медленно (в пределах 6 нед). Со стороны органов пищеварения отмечают ухудшение аппетита, при выраженной интоксикации - тошноту и рвоту; возможен запор. Некоторые больные предъявляют жалобы на метеоризм и боли в животе (вследствие поражения вегетативной нервной системы), иногда сильные, различной локализации. Язык увеличен в объеме, обложен грязно-серым налетом (края и кончик чистые), с отпечатками зубов по краям (схожие изменения отмечают при брюшном тифе). Очень характерна умеренная гепато- и спленомегалия. Иногда развивается реактивный гепатит со всеми присущими ему клиническими и биохимическими признаками; исход обычно благоприятный. Длительно сохраняющуюся гепатоспленомегалию (после нормализации температуры) можно наблюдать при затяжном, хроническом или рецидивирующем течении болезни.

Патологии со стороны мочеполовой системы обычно не обнаруживают.

В периоде разгара заболевания нередко усиливаются симптомы поражения ЦНС, обусловленные интоксикацией. Отчетливо манифестируют вегетативные расстройства. Возможны менингизм, серозный менингит, менингоэнцефалит, невриты, полиневрит, инфекционный психоз с бредом и галлюцинациями. В периоде реконвалесценции обычно сохраняется выраженный психастенический синдром.

К необычным симптомам острого течения Ку-лихорадки относят неврит зрительного нерва, экстрапирамидные расстройства, синдром Гийена-Барре, синдром гиперсекреции антидиуретического гормона, эпидидимит, орхит, гемолитическую анемию, увеличение ЛУ средостения (картина напоминает лимфому или лимфогранулематоз), панкреатит, узловатую эритему.

При исследовании крови отмечают нормоили лейкопению, нейтро- и эозинопению, относительный лимфоцитоз и моноцитоз, небольшое увеличение СОЭ. У 25% больных обнаруживают тромбоцитопению, а при выздоровлении часто наблюдают тромбоцитоз, достигающий $1000 \times 10^9/\text{л}$. Этим можно объяснить тромбоз глубоких вен, нередко осложняющий Ку-лихорадку. Иногда определяют протеинурию, гематурию, цилиндрурию.

Период реконвалесценции начинается с нормализации температуры, но уже за несколько дней до этого больные отмечают улучшение самочувствия, сна и аппетита. У 3-7% больных регистрируют рецидивы болезни через 4-15 дней после основной волны.

Стертым формам свойственна скудная и нетипичная симптоматика. Их обнаруживают при плановых серологических исследованиях, проводимых в очагах инфекции.

Возможно бессимптомное течение инфекции в эндемичных очагах и при эпидемических вспышках болезни вследствие заноса возбудителя с сырьем (хлопок, шерсть и др.) в производственные коллективы. Положительные результаты серологических тестов можно интерпретировать по-разному: как свидетельство бессимптомной инфекции, латентную инфекцию без клинических симптомов, которая иногда может осуществить «прорыв» защитных барьеров и вызвать болезнь, как результат «проэпидемичивания» или «естественной иммунизации» населения в эпидемических очагах.

Первично-хронического течения Ку-лихорадки не наблюдают. Обычно болезнь начинается остро, а затем в силу каких-либо причин приобретает торпидное течение.

При хроническом течении преобладают поражения легких или сердца (миокардит, эндокардит). Такие формы инфекции возникают преимущественно у больных с пороками сердца, иммунодефицитом, хронической почечной недостаточностью.

Высокой лихорадки обычно нет, но возможен субфебрилитет. При сочетании приобретенных пороков сердца с геморрагической сыпью неуточненной этиологии или почечной недостаточностью следует в первую очередь заподозрить Ку-лихорадку. Эндокардит, по-видимому, имеет аутоиммунный и иммунокомплексный генез. Иммуновые комплексы осаждаются на створках клапанов сердца, пораженных инфекцией, или на разрастаниях эндотелия (особенно на стыке тканей больного и протезов клапанов).

Форму и течение заболевания определяет ряд факторов. Известно, что при sporadicческой заболеваемости течению болезни свойственна доброкачественность. У детей Ку-лихорадка протекает легче, чем у взрослых. У младенцев грудного возраста, заразившихся через молоко, клиническое течение болезни такое же, как в других возрастных группах. Более тяжелое и длительное течение Ку-лихорадки отмечают у больных старше пятидесяти лет. Сочетание с другими инфекциями (гепатит, дизентерия, амебиаз и др.) утяжеляет течение коксииеллеза, а само заболевание способствует обострению хронической патологии (тонзиллита, отита, колита и др.).

Осложнения

При своевременной и правильно проводимой антибиотикотерапии осложнений практически не наблюдают. В нераспознанных случаях или при поздно начатом лечении (особенно при хроническом течении) возможно развитие осложнений: коллапса, миокардита, эндокардита, перикардита, тромбофлебита глубоких вен конечностей; поражений органов дыхания - плеврита, инфаркта легких, абсцесса (при суперинфекции). У некоторых больных обнаруживают гепатит, панкреатит, орхит, эпидидимит, неврит, невралгию и др.

ДИАГНОСТИКА

Основу лабораторной диагностики составляют серологические методы: РА, РСК, РНИФ, результаты которых анализируют с учетом фазовых вариаций коксии, что позволяет дифференцировать больных и переболевших (стандарт диагностики).

Наиболее простой и чувствительный тест - РА используют в макро- и микромодификации. Агглютинины к 8-10-му дню болезни обнаруживают в диагностических титрах 1:8-1:16. Максимальные титры (1:32-1:512) отмечают к 30-35-му дню болезни. Затем, постепенно снижаясь, они сохраняются в организме переболевшего от нескольких месяцев до нескольких лет.

В клинической практике наиболее широко используют РСК. Обнаружение комплементсвязывающих антител зависит от фазового состояния корпускулярного антигена коксии Бернета, используемого в реакции. Антитела к антигену 2-й фазы свидетельствуют об остром, «свежем» патологическом процессе, возникают с 9-го дня болезни и сохраняются до 11-23 лет, а антитела 1-й фазы появляются с 30-го дня и сохраняются не более 2-3 лет. Выявление антител к обоим фазовым вариантам коксии свидетельствует либо о хронической форме заболевания, либо об анамнестическом характере реакции, а не о болезни в данный период времени. Высокая концентрация антител к антигену первой фазы свидетельствует о хронической инфекции и характерна для больных с подострым или хроническим коксиейлезным эндокардитом. Антитела в РСК обнаруживают позже, чем в РА. Самые высокие титры (1:256-1:2048) регистрируют на 3-4-й неделе от начала болезни. Они сохраняются длительно - 3, 5, 7, 11 лет. Для дифференциации маркеров острого процесса и «анамнестических» антител необходимо обследование в динамике («парные сыворотки»); подтверждением заболевания служит нарастание титра в 2-4 раза.

В последние годы все шире применяют РНИФ, так как антитела в этой реакции обнаруживают раньше, чем в РА, а также молекулярно-генетические методы диагностики, в частности ПЦР.

Таким образом, диагностика Ку-лихорадки основана на выявлении комплекса клинических, эпидемиологических и лабораторных данных.

Пример формулировки диагноза

A78 Ку-лихорадка, острое течение средней степени тяжести.

Дифференциальная диагностика

В связи с полиморфизмом симптомов клиническая диагностика Ку-лихорадки чрезвычайно затруднительна и возможна только в эндемичных очагах при наличии эпидемической заболеваемости.

Дифференциальную диагностику проводят с гриппом, сыпным и брюшным тифом, бруцеллезом, орнитозом, пневмониями различной этиологии, безжелтушным лептоспирозом, сепсисом.

При поражении легких необходимо дифференцировать заболевание от туберкулеза (особенно если очаги расположены в верхних отделах легких). При Ку-лихорадке со скудными клиническими симптомами уже в первые дни заболевания возможны значительные рентгенологические изменения.

Грипп от Ку-лихорадки отличают более острое начало и выраженная интоксикация, наличие мышечных болей при отсутствии суставных, кратковременная лихорадочная реакция, постоянный трахеит, отсутствие гепатоспленомегалии, резко выраженная контагиозность.

Ку-лихорадке свойственно значительное сходство с тифо-паратифозными заболеваниями (постепенное начало, длительная лихорадка, брадикардия, дикротия

пульса, изменение языка, гепатоспленомегалия, гемограмма). От брюшного тифа ее отличают менее выраженный токсикоз, почти постоянное отсутствие сыпи и положительного симптома Падалки, менее выраженная гепатоспленомегалия, более раннее возникновение тифозного статуса, отрицательные результаты серологического и бактериологического обследования.

Хронические формы бруцеллеза и Ку-лихорадки дифференцируют на основании характерного поражения локомоторного аппарата, нервной системы, внутренних органов, мочеполовой системы и наличия фиброзитов при бруцеллезе.

Ниже приводится табл. 20.59 по дифференциальной диагностике Ку-лихорадки и наиболее сходных с коксииеллезом заболеваний.

Таблица 20.59. Дифференциальная диагностика Ку-лихорадки

Нозологии	Общее	Отличия от Ку-лихорадки
Туберкулез	• Длительная лихорадка. • Поражение легких с расположением инфильтратов в верхних отделах. • Скудные физикальные данные. Часто: • отсутствие кашля, мокроты, одышки, болей в груди, влажных хрипов; • повышенная потливость	• Очень медленное начало с неопределенных симптомов. • Температура носит неправильный или суб-фебрильный характер. • Покашливание. • Затяжное течение. • Бледность кожных покровов. • Увеличение периферических лимфоузлов. • Не поддается терапии тетрациклинами и хлорамфениколом. • Контакт с больным туберкулезом
Тифо-паратифозные заболевания	• Длительная лихорадка с возможными рецидивами. • Головная боль. • Частая относительная брадикардия и дикротия пульса, гипотония. • Возможно развитие бронхита и пневмоний. • Обложенность языка с отпечатками зубов. • Увеличение печени и селезенки. • Экзантема с подсыпаниями. • Возможны боли в животе, метеоризм, урчание. • Тенденция к лейкопении, лимфоцитоз, эозинопения,небольшое увеличение СОЭ	• Более постепенное начало. • Более выраженный токсикоз. • Отсутствуют мышечные и суставные боли. • Отсутствует потливость. • Бледность кожных покровов. • Отсутствуют боли в глазных яблоках. • Экзантема чаще. • Положительный симптом Падалки. • Поражение респираторного тракта в виде бронхита, очаговых пневмоний позже. • Метеоризм, задержка стула
Грипп	• Острое начало. • Лихорадка с потливостью. • Гиперемия кожи и конъюнктив. • Боль в глазных яблоках, головные боли, миалгии. • Гиперемия слизистой ротоглотки. • Трахеиты, бронхиты	• Более острое, внезапное начало. • Более короткая (3-5 дней), динамичная температура при отсутствии осложнений. • Наличие мышечных болей при отсутствии суставных. • Локализация головной боли. • Не бывает изменений в психическом статусе. • Отсутствует экзантема. • Пульс соответствует температуре, нет относительной брадикардии. • Чаще ринит с умеренно выраженной рино-реей. • Пневмонии бактериальной этиологии в виде осложнения гриппа. • Отсутствуют признаки поражения ЖКТ и гепатоспленомегалия. • Эпиданамнез - зима, эпидемический подъем заболеваемости гриппом, контакт с больными ОРЗ
Нозологии	Общее	Отличия от Ку-лихорадки
Бруцеллез	• Нередко острое начало заболевания.	• Более длительная лихорадка, сопровождающаяся ознобом.

	• Длительная лихорадка сопровождается потоотделением. • Относительная брадикардия на фоне лихорадки. • Возможно развитие миокардита и эндокардита. • Гепатоспленомегалия. • В общем анализе крови - лейкопения, лимфоцитоз, умеренное увеличение СОЭ. • В эпиданамнезе профессиональный контакт с животными и продуктами их жизнедеятельности	• Мигрирующие суставные и мышечные боли. • Диспропорция между интенсивностью лихорадки и относительно слабо выраженной интоксикацией с сохранением работоспособности. • Отсутствие тифозного статуса. • Частый переход в длительное, хроническое течение с периодами обострения. • Часто развитие диффузной ЛАП. • Редкое вовлечение в патологический процесс органов дыхания. • Более выраженная гепатоспленомегалия с большей плотностью органов. • Поражения ПНС в виде невритов, плекситов, радикулитов, арахноидитов. • Наиболее значимое отличие - вовлечение опорно-двигательного аппарата (артриты с нарушением функции суставов, бурситы, тендовагиниты, фиброзиты, поражение различных отделов позвоночника)
Орнитоз	• Острое начало. • Лихорадка сопровождается симптомами интоксикации с болью в глазных яблоках, миалгиями, гиперемией слизистых ротоглотки. • Брадикардия. • Трахеит, бронхит, интерстициальная пневмония с ранней (со 2-4-го дня) манифестацией. • Возможна реакция перибронхиальных ЛУ. • Возможен жидкий стул. • Гепатолиенальный синдром. • В общем анализе крови склонность к лейкопении, лимфоцитоз	• Лихорадка с ознобами, не характерна потливость. • Кожа лица бледная. • Отсутствие экзантемы. • Возможно развитие мелкоочаговых, крупноочаговых, лобарных пневмоний. • Не характерны отклонения в психическом статусе с бредом и галлюцинациями. • Высокая СОЭ (более 50 мм/ч). • Эпидемиологический анамнез - контакт с птицами

Показания к консультации других специалистов

Фтизиатр - при затяжном течении пневмонии и для дифференциальной диагностики с туберкулезом; кардиолог - при подозрении на эндокардит.

ЛЕЧЕНИЕ

Для этиотропного лечения применяют антибиотики тетрациклиновой группы и левомицетины (стандарт лечения). Тетрациклин в первые дни болезни (до нормализации температуры) назначают по 0,4-0,5 г 4 р/сут, затем - по 0,3-0,4 г 4 р/сут в течение еще 5-7 дней, доксциклин - по 200 мг/сут, хлорамфеникол - по 0,5 г 4 р/сут. При непереносимости тетрациклинов возможно применение рифам-пицина и макролидов (азитромицин), а также фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин). Длительность курса антибиотикотерапии при Ку-лихорадке больше, чем при риккетсиозах, и составляет не менее 8-10 дней. Введение антибиотиков и проведение короткого курса этиотропной терапии не предупреждает рецидивов, а также малоэффективно при осложнениях (эндокардит, гепатит). При тяжелой форме Ку-лихорадки и отсутствии эффекта оптимальным считают парентеральное применение антибиотиков.

Длительно сохраняющиеся рентгенологические изменения в легких не считают показанием к пролонгированию этиотропной терапии. При хронических формах Ку-лихорадки с развитием эндокардита проводят длительный курс лечения (не менее 2 мес) тетрациклином (по 0,25 мг 4 р/сут) в сочетании с Ко-тримоксазолом* (по 960 мг в день).

При тяжелом течении затяжных и хронических форм возможно применение антибактериальных препаратов в сочетании с глюкокортикоидами (преднизолон по 30-60 мг/сут) в течение 5-8 дней. Патогенетическая терапия включает дезинтоксикацию, назначение НПВС, дегидратацию при поражении ЦНС. Симптоматическую терапию назначают в соответствии с преобладающим синдромом (противокашлевые препараты, спазмолитики).

Реконвалесцентов выписывают из стационара после полного клинического выздоровления.

Прогноз

Прогноз при своевременном полноценном лечении благоприятный, хотя восстановительный период у некоторых больных более длителен, чем при риккетсиозах, и сопровождается астенопатологическим синдромом, вегетативными и вестибулярными нарушениями.

Летальные исходы редки и обычно обусловлены развитием эндокардита - основного синдрома хронической формы Ку-лихорадки.

Примерные сроки нетрудоспособности, диспансеризация

Примерно 50% лиц, перенесших болезнь в различной форме, в течение одного месяца остаются нетрудоспособными, а больные с тяжелой формой неспособны к труду в течение 2-3 мес после установления нормальной температуры, что обуславливает необходимость врачебной экспертизы для определения трудоспособности, особенно в случаях, когда Ку-лихорадка - профессиональное заболевание.

Это обстоятельство, а также возможность рецидивирования свидетельствуют о необходимости длительного диспансерного наблюдения врачей за всеми лицами, перенесшими Ку-лихорадку, до полного исчезновения резидуальных симптомов со стороны всех органов и систем. В соответствии с санитарными правилами и нормами лица, переболевшие коксиеллезом, подлежат диспансерному наблюдению врача-инфекциониста 2 раза в год в течение 2 лет.

Обязателен динамический контроль за электрокардиограммой и состоянием сердечно-сосудистой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бактериальные болезни: учебное пособие / Под ред. Н.Д. Ющука. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 976 с.
2. Инфекционные болезни: учебник для студентов медицинских ВУЗов / Е.П. Шувалова, Е.С. Белозеров, Т.В. Беляева, Е.И. Змушко. - 7-е изд., испр. и доп. - СПб.: СпецЛит, 2015. - 727 с.
3. Красиков А.П. Риккетсиозы, коксиеллез и анаплазмозы человека и животных: монография / А.П. Красиков, Н.В. Рудаков. - Омск: ООО ИЦ «Омский научные вестник», 2013. - 280 с.
4. Лобан К.М. Риккетсиозы человека: руководство для врачей / К.М. Лобан, Ю.В. Лобзин, Е.П. Лукин. - М.СПб., 2002. - 475 с.
5. Озерецковский Н.А., Таточенко В.К., Федоров А.М. Иммунопрофилактика - 2014: справочник. - Союз педиатров России, научный центр здоровья детей РАМН. - 12-е изд. доп. - М.: ПедиатрЪ, 2014. - 280 с.
6. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. - 3-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 1008 с.

7. Санитарно-эпидемиологические правила 3.1.7.281110. Профилактика коксиеллеза (лихорадка Ку).

8. Яковлев Э.А. Заболеваемость лихорадкой Ку в Российской Федерации и странах Европы: реалии и проблемы / Э.А. Яковлев, С.В. Борисевич, А.Ю. Попова и др. // Эпидемиология. Проблемы особо опасных инфекций - 2015. - Вып. 4. - С. 49-54.

9. Яковлев Э.А. Химиотерапия и химиопрофилактика риккетсиозов и коксиеллеза на современном этапе / Э.А. Яковлев, Е.П. Лукин, С.В. Борисевич // Антибиотики и химиотерапия. - 2011. - Т. 56, № 11-12. - С. 34-44.

20.27.7. Эрлихиозы

Эрлихиозы (*ehrlichiosis*) - группа острых зоонозных, главным образом трансмиссивных, инфекционных болезней, характеризующихся полиморфизмом клинических проявлений.

КОД ПО МКБ-10

A79.8 Другие уточненные риккетсиозы.

ЭТИОЛОГИЯ

Родовое название *Ehrlichia* было предложено в 1945 г. Ш.Д. Мошковским в честь Пауля Эрлиха. Эрлихии - неподвижные грамотрицательные, риккетсиоподобные организмы, облигатные внутриклеточные паразиты, размножающиеся бинарным делением, не образующие спор. По современной классификации триба *Ehrlichia* входит в семейство *Rickettsiaceae* порядка *Rickettsiales* трибы α -протеобактерий.

В трибу, кроме неклассифицированных родов и собственно рода *Ehrlichia*, входят еще три рода бактерий (*Anaplasma*, *Cowdria*, *Neorickettsia*), вызывающих заболевания у млекопитающих. Сам род *Ehrlichia* делят на три геногруппы.

Геногруппа *canis* объединяет эрлихии четырех видов: *E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. muris*. Геногруппа *phagocytophila* объединяет *E. bovis*, *E. equi*, *E. phagocytophila*, *E. platys*, несколько геновидов *Ehrlichia spp.*

К геногруппе *risticii* принадлежат два вида - *E. risticii* и *E. sennetsu*. Часть эрлихий еще не классифицирована и объединена в группу *Ehrlichia spp.*

Возбудителями заболевания у человека могут выступать по меньшей мере четыре вида этих бактерий. Этиологическими агентами моноцитарного эрлихиоза считают два вида эрлихий - *E. chaffeensis* и *E. muris*. *Anaplasma phagocytophilum* - возбудитель человеческого гранулоцитарного эрлихиоза (который с 2004 г. называют гранулоцитарным анаплазмозом) также относят к трибе *Ehrlichia* (род *Anaplasma*). *E. sennetsu* - возбудитель лихорадки сеннетсу, высокоэндемичный для ограниченной территории юга Японии.

Морфологически все виды эрлихий представляют собой небольшие плеоморфные кокковидные или овоидные микроорганизмы, имеющие при окраске по Романовскому-Гимзе темно-голубой или пурпурный оттенок. Их обнаруживают в вакуолях - фагосомах цитоплазмы пораженных эукариотических клеток (в основном лейкоцитарного ряда) в виде компактных скоплений отдельных частиц возбудителя, из-за внешнего вида называемых морулами. Цитоплазматические вакуоли содержат обычно 1-5 эрлихий, а количество таких вакуолей может достигать 400 и более в одной клетке. При электронной микроскопии эрлихий выявлены сходная с риккетсиями ультраструктура и одинаковый способ размножения - простое бинарное деление. Особенность клеточной стенки отдельной эрлихии - отставание наружной

мембраны от цитоплазматической и ее волнообразный вид. Внутренняя мембрана сохраняет гладкоконтурированный профиль.

По распределению рибосом и фибрилл ДНК эрлихий, в частности моноцитарного эрлихиоза, представлены двумя типами клеток, морфологически различающихся.

- С равномерным распределением по цитоплазме - клетки ретикулярного типа; они имеют размеры 0,4-0,6x0,7-2,0 мкм.
- С концентрацией и уплотнением указанных компонентов в центре клетки. Этот тип клеток имеет размеры 0,4-0,8x0,6 мкм.

Предполагают, что клетки ретикулярного типа - это ранняя стадия развития микроба, а клетки 2-го типа отражают стационарную фазу жизненного цикла. Выход эрлихий происходит при разрыве мембраны морулы-вакуоли и затем клеточной стенки клетки-мишени или путем экзоцитоза (выдавливания) эрлихий из морулы либо экзоцитоза морулы целиком из клетки.

По антигенному составу эрлихии не имеют общих свойств с риккетсиями клещевой и сыпнотифозной группы, так же как и с боррелиями. Внутри самой группы у эрлихий есть перекрестные антигены.

Эрлихии не растут на искусственных питательных средах. Единственный доступный субстрат для накопления эрлихий с целью изучить их и приготовить специфические антигены - макрофагоподобные (линия собачьих макрофагов ДН 82) или эпителиоподобные (линия эндотелиальных клеток человека, клетки *VERO*, *HeLa*, *ЛЭЧ*) перевиваемые клетки эукариотов. Этот процесс трудоемок и занимает длительное время; накопление эрлихий в этих клетках незначительно. Для размножения *E. sennetsu*, кроме того, могут быть использованы белые мыши, у которых эрлихии вызывают генерализованный процесс с накоплением возбудителя в макрофагах перитонеальной жидкости и в селезенке. Имеются экспериментальные данные, позволяющие предположить, что эрлихиям может быть свойствен процесс L-трансформации.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Поддержание и распространение в природе возбудителей моноцитарного и гранулоцитарного эрлихиозов связаны с иксодовыми клещами, а возбудителя эрлихиоза сеннетсу - предположительно с моллюсками, являющимися прокормителями рыб.

В США возбудитель моноцитарного эрлихиоза передают клещи *A. americanum*,

D. variabilis, *I. pacificus*, в значительной части Евразии - *I. persulcatus*. Основным переносчик гранулоцитарного анаплазмоза в США - клещ *I. scapularis*, в Европе - *I. ricinus*, в Западно-Сибирском регионе - *I. persulcatus*. Зараженность различных иксодовых клещей эрлихиями может варьировать от 4,7 до 50%. Кроме того, в организме одного клеща могут сосуществовать несколько различных микроорганизмов (например, эрлихии, боррелии и вирус клещевого энцефалита) и возможно заражение человека этими возбудителями одновременно.

Основными резервуарными хозяевами *E. canis* считают собак, хозяевами

E. chaffeensis - оленей. Возможным резервуаром *E. chaffeensis* могут быть также собаки и лошади. Антитела к *E. phagocytophila* обнаружены у нескольких видов диких грызунов, но, по-видимому, в США основной хозяин этих эрлихий - белоногий хомячок, а также лесные крысы, а в Великобритании - косули. В России основной хозяин *Anaplasma phagocytophilum* - рыжая полевка.

Эрлихии попадают в организм человека со слюной присосавшегося зараженного клеща. При лихорадке сеннетсу заражение связывают с употреблением в пищу сырой рыбы.

Заболеванию подвержены люди любого возраста; среди заболевших преобладают мужчины. В США установлено, что моноцитарный эрлихиоз встречается среди постоянных жителей некоторых штатов юга страны с той же частотой, что и эндемичная для этих районов ПЛСГ. Чаще заболевают охотники, жители сельской местности, лица, часто посещающие лес, тайгу. Возможны и групповые заболевания.

Эрлихиозы в настоящее время регистрируют во многих странах. В США по серологическому тестированию заболевание моноцитарным эрлихиозом было подтверждено практически на всей территории страны. Единичные случаи моноцитарного эрлихиоза зарегистрированы серологически в Европе (Испания, Бельгия, Португалия), а также в Африке (Мали). Гранулоцитарный анаплазмоз, помимо США, зарегистрирован среди людей, подвергшихся нападению иксодовых клещей в Англии, Италии, Дании, Норвегии, Швеции.

Моноцитарный и гранулоцитарный эрлихиозы обнаружены и в России. При исследовании методом ПЦР клещей, собранных в Пермском крае, установлена зараженность *I. persulcatus* моноцитарными эрлихиями, которые относят к *E. muris*. Этот вид эрлихий был описан в Японии, но о его патогенности для человека ничего не было известно. Начиная с 1999-2002 гг., антитела к *E. muris* и *E. phagocytophila*, а также к *A. phagocytophilum* обнаруживают у больных, к которым присасывался клещ, в Хабаровском, Алтайском, Красноярском и Пермском краях, Новосибирской, Томской и Ульяновской областях. В Пермском крае доля гранулоцитарного анаплазмоза в структуре «клещевых» инфекций составляет 23% и находится на втором месте после клещевого боррелиоза; более чем в 84% случаев эти заболевания протекают в виде микст-инфекции. Пораженность иксодовых клещей *E. muris* и *E. phagocytophila* и *A. phagocytophilum* в 2012-2015 гг. была выявлена практически во всех областях России, в том числе и Московской области.

Активация клещей в более теплое время года обуславливает сезонность моноцитарного эрлихиоза: апрель-сентябрь с пиком в мае-июле. Для гранулоцитарного анаплазмоза характерна двухпиковая заболеваемость: наиболее значительный пик в мае-июне связан с активностью нимфальной стадии переносчика, а второй пик в октябре (до декабря) - с преобладанием в это время взрослых особей клеща.

Экстренную специфическую профилактику следует проводить в эндемичных районах при обнаружении укуса клеща (однократный прием 0,1 г доксициклина).

Неспецифическая профилактика состоит в проведении противоклещевых мероприятий перед выходом в местность, эндемичную по иксодовым клещам (специальная закрытая одежда, обработка секарицидами). После посещения эндемичной местности необходимы взаимно- и самоосмотр для выявления присосавшихся клещей.

Летальность в США составляет 3-5% при моноцитарном эрлихиозе и 7-10% - при гранулоцитарном анаплазмозе. Достоверных данных о летальности при эрлихиозах в РФ нет.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Патогенез и патоморфология эрлихиозов изучены недостаточно из-за ограниченного количества данных о результатах аутопсии, однако экспериментальные исследования на макаках позволили более детально изучить это заболевание на гистоморфологическом уровне.

В начальной стадии моноцитарного и гранулоцитарного эрлихиоза возбудитель внедряется через кожу, как и при риккетсиозах. Следов в месте присасывания клеща

не остается. Возбудитель попадает в подлежащие ткани и гематогенно распространяется по организму. Так же, как и при риккетсиозах, происходят внедрение возбудителя в клетки, размножение в цитоплазматической вакуоли и последующий выход из нее. Преимущественно поражаются макрофаги селезенки, печени, ЛУ, костного мозга. Возможно развитие очаговых некрозов и периваскулярных лимфогистиоцитарных инфильтратов во многих органах и коже. В селезенке, печени, ЛУ и костном мозге развиваются мегакариоцитоз и гемофагоцитоз, в ответ на это формируется миелоидная гипоплазия. Полиорганная периваскулярная инфильтрация лимфогистиоцитами, гемофагоцитоз в органах и костном мозге, нарушение проницаемости сосудов и развитие геморрагий во внутренних органах и коже особенно выражены при тяжелом течении болезни. При фатальном исходе моноцитарного эрлихиоза происходит тотальное поражение жизненно важных органов с необратимым нарушением их функций. *E. chaffeensis* способны проникать в СМЖ и вызывать менингит. Изменения со стороны клеточного состава крови описаны как «синдром гемофагоцитоза». Механизм подавления иммунной защиты при эрлихиозах пока неизвестен, но летальный исход развивается чаще у больных с клиническими признаками вторичных поражений грибковой или вирусной природы.

При лихорадке сеннетсу входные ворота располагаются в области слизистой полости рта или глотки. Затем возбудитель распространяется по лимфатическим и кровеносным сосудам, сопровождается генерализованной ЛАП, поражением костного мозга и лейкоцитопенией. В инфекционный процесс иногда вовлекается эндотелий капилляров, о чем свидетельствует появление петехиальной или эрите-матозной сыпи.

При эрлихиозах уменьшается продукция цитокинов - регуляторов иммунного ответа различных групп (ФНО- α , ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) и увеличивается продукция ИЛ-1 ρ , ИЛ-8 и ИЛ-10, что способствует гибели фагоцитированных бактерий и указывает на участие иммунокомпетентных клеток в местных воспалительных реакциях.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период продолжается 1-21 день, а клинически выраженное заболевание - 2-3 нед, но иногда может затягиваться до 6 нед. Спектр клинических проявлений широк - от бессимптомной до выраженной клинической картины с тяжелым, угрожающим жизни течением. Общими для всех эрлихиозов считают внезапность развития лихорадки, появление озноба, чувства усталости, головной боли, боли в мышцах, анорексии, тошноты и рвоты. При эрлихиозе сеннетсу летальные исходы не описаны, редко наблюдается и сыпь, в то время как при моноцитарном и гранулоцитарном эрлихиозе летальность достигает 3-10%, а эритематозную или петехиальную сыпь регистрируют в 2-36% случаев. Основные симптомы при лихорадке сеннетсу - подъем температуры тела до 38-39 °С, генерализованная ЛАП и повышенное содержание моноцитов в периферической крови.

Продолжительность лихорадочного периода при лихорадке сеннетсу не превышает 2 нед, при моноцитарном эрлихиозе - 23 дней, при гранулоцитарном анаплазмозе - 3-11 нед. Поскольку эрлихиозы не имеют клинических патогномичных признаков, у больных чаще всего подозревают различные типы риккетсиоза, сепсис, грипп, инфекции ВДП, ИМ и т.д.

У больных гранулоцитарным анаплазмозом, наблюдавшихся в Хабаровском крае, заболевание начиналось остро, с подъема температуры, озноба в течение первых же суток до 39-40 °С. Одновременно появлялись сильная головная боль, ломящие боли в мышцах и крупных суставах. По мере развития заболевания больные жаловались на упорную бессонницу, тревожный сон, сонливость днем. Ни у одного больного не

было неврологических нарушений. Отмечали тахикардию, гипотонию, глухость тонов сердца; у половины больных были тошнота и рвота в первые два дня болезни. По данным литературы, эритематозная, папулезная или петехиальная сыпь выявляется в первые дни у 6% больных, на 1-й неделе болезни - у 23%, а на протяжении всего периода болезни - у 36,2%. Сыпь распространяется по всему телу, исключая ладони и подошвы.

В Хабаровском крае сыпь зарегистрирована у 87% больных; она появлялась на 1-8-й, чаще - на 3-й день болезни. Сыпь была преимущественно пятнистой, бледно-розового цвета, элементы не сливались, размеры не превышали 10 мм. Феномен подсыпания не отмечался. Обратное развитие сыпи происходило без остаточных явлений, обычно на 8-9-й день. У некоторых больных в месте присасывания клеща отмечали наличие плотноватого инфильтрата до 20 мм, покрытого в центре темно-коричневой корочкой (эта местная реакция была только у больных с длительным, более суток, присасыванием клеща). Ни у одного больного не было ЛАП. На фоне высокой температуры отмечали сухость во рту, анорексию, задержку стула в течение нескольких дней. У 20% больных выявлены потемнение мочи, иктеричность склер; у 33% больных - увеличение печени. Наиболее постоянным лабораторным признаком у большинства больных моноцитарным и гранулоцитарным эрлихиозом было повышение активности печеночных транс-фераз в сыворотке крови (АЛТ - в 3-4 раза, АСТ - в 1,5-2,5 раза). В гемограмме отмечали лейкопению, нейтропению (не более $2,0 \times 10^9/\text{л}$), выраженный сдвиг нейтрофильной формулы влево. У 71% больных зарегистрирована умеренная тромбоцитопения. СОЭ чаще была незначительно увеличена (в среднем до 23 мм/ч). У 40% больных наблюдали изменения в моче, которые характеризовались микропротеинурией (0,033-0,33 г/л) и умеренной лейкоцитурией (до 30-40 в поле зрения).

У больных моноцитарным эрлихиозом из Пермского края (1999-2000 гг.) отмечали практически такую же симптоматику, за исключением катаральных явлений у 1/4 больных, увеличенных до 1,5 см подчелюстных ЛУ и развития у ряда больных серозного менингита. У некоторых из них выявляли парез лицевого нерва по центральному типу. В отличие от больных гранулоцитарным анаплазмозом, у больных моноцитарным эрлихиозом не было сыпи. У 42% отмечали инъекцию сосудов склер и конъюнктив. Наблюдались гепатомегалия, субиктеричность склер и потемнение мочи с повышением уровня связанного билирубина и активности аминотрансфераз. У части пациентов констатировали двухволновое течение болезни: вторая волна имела более тяжелое течение, что проявлялось высокой и длительной лихорадкой, выраженной интоксикацией; у некоторых больных в это время развился серозный менингит. Отмечено также повышение уровня креатинина, но клинических проявлений почечной недостаточности не было. У половины больных зарегистрированы тромбоцитопения, повышение СОЭ (16-46 мм/ч); лейкоцитопения ($2,9-4,0 \times 10^9/\text{л}$).

Клинические симптомы исчезают на 3-5-й день после начала антибиотикотерапии. У реконвалесцентов сохраняется астения в течение 4-6 нед после выписки. При тяжелом течении моноцитарного и гранулоцитарного эрлихиоза и отсутствии этиотропной терапии наиболее часто отмечали нарушение функции почек, вплоть до почечной недостаточности (9%), развитие ДВС-синдрома с желудочно-кишечным, легочным или множественными кровотечениями. У 10% больных гранулоцитарным анаплазмозом наблюдали развитие легочных инфильтратов. У некоторых пациентов в начале болезни возникали судороги, развивалось коматозное состояние.

ДИАГНОСТИКА

Основные признаки, позволяющие поставить диагноз, - клинико-лабораторные данные в сочетании с эпидемиологическим анамнезом: пребывание больного в местности, эндемичной по эрлихиозу, нападение клеща.

Исследование мазков крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, дает положительные находки (вакуоли в цитоплазме нейтрофилов или моноцитов, содержащие скопления эрлихий) редко, и только в острой фазе болезни.

В настоящее время серологическую диагностику эрлихиозов проводят при помощи РНИФ, ИФА, реже иммуноблоттинга. Сероконверсия происходит в течение первой недели заболевания, а антитела, определяемые у переболевших, могут сохраняться на протяжении 2 лет. Минимальный диагностический титр составляет 1:64-1:80 при исследовании одного образца сыворотки, взятой в лихорадочный период или в период ранней реконвалесценции, а также в срок, не превышающий одного года после начала болезни. Максимальные титры антител при моноцитарном эрлихиозе на 3-10-й неделе болезни составляли 1:640-1:1280. Разрабатываются тест-системы ПЦР-диагностики.

Дифференциальная диагностика

Поскольку отсутствуют патогномоничные симптомы и возможно течение заболевания в виде микст-инфекции, дифференциальная диагностика затруднена. Предположить клинический диагноз, даже учитывая изменения картины крови, довольно сложно. Информация о нападении клеща за 1-3 нед до болезни дает основание заподозрить системный клещевой боррелиоз (лайм-боррелиоз, бор-релиоз, вызванный *bor. miyamotoi*), а в эндемичных районах - другие клещевые лихорадки (Колорадо, ПЛСГ). Дифференциальную диагностику проводят также с ИМ, сыпным и брюшным тифом, лептоспирозом. Часто возникающая микст-инфекция (эрлихиозы с классической формой клещевого боррелиоза и клещевым энцефалитом) накладывает отпечаток на картину болезни и зачастую не имеет четких дифференциальных признаков, необходимых для клинической диагностики, однако при гранулоцитарном анаплазмозе опорными симптомами могут служить острый безжелтушный гепатит, а также выраженная лейкопения, лимфопения и увеличение числа палочкоядерных элементов в начале болезни.

Показания к консультации других специалистов

Угрожающие жизни осложнения (выраженная почечная недостаточность, массивные кровотечения и др.) требуют консультации реаниматолога с последующим лечением больного в отделении интенсивной терапии.

Пример формулировки диагноза

A79.8 Моноцитарный эрлихиоз, тяжелое течение: желудочно-кишечное кровотечение.

Показания к госпитализации

Показаниями к госпитализации считают тяжелое течение болезни, развитие осложнений. В госпитализации нуждаются 50-60%, причем около 7% больных необходима интенсивная терапия.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия

Эрлихии чувствительны к препаратам тетрациклинового ряда (тетрациклин, доксциклин), в меньшей степени - к хлорамфениколу.

Наиболее эффективны тетрациклин (0,3-0,4 г 4 р/сут в течение 5-10 дней) или доксциклин (по 0,1 г 2 раза в 1-е сутки, затем однократно). Можно использовать хлорамфеникол (Левомецетин*). Лечение необходимо сочетать с

патогенетическими и симптоматическими средствами (дезинтоксикация, борьба с осложнениями и пр.).

Прогноз

Прогноз при развитии тяжелых осложнений в отсутствие своевременной комплексной терапии серьезный.

Диспансеризация

Диспансеризация не регламентирована. Рекомендовано врачебное наблюдение до восстановления трудоспособности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев А.Н., Буренкова Л.А., Васильева И.С. Функционирование очагов смешанных клещевых инфекций на территории России. - Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 1996. - № 4. - С. 9-16.
2. Афанасьева М.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика гранулоцитарного анаплазмоза человека в России (на примере Пермского края): автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2006. - 20 с.
3. Воробьева Н.Н., Григорян Е.В., Коренберг Э.И. Эрлихиоз в России // Вестник инфектологии и паразитологии. - 2000. - № 12.
4. Гранулоцитарный эрлихиоз человека - новое для России трансмиссивное заболевание: информационное письмо / Дальневосточный государственный медицинский университет. - Хабаровск, 2001. - 8 с.
5. Коренберг Э.И. Эрлихиоз - новая трансмиссивная инфекция // Дезинфекционное дело. - 2000. - № 2.
6. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека: руководство для врачей. - М.-СПб., 2002. - С. 374-392.
7. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни. Руководство для врачей. - М.: Бином, 2015. - 636 с.
8. Bakken J.S., Dumler J.S., Chen S.M. et al. Human granulocyte ehrlichiosis in the upper Mid-West United States: a new species emerging // JAMA. - 1994. - Vol. 272, N 3. - P. 212-218.
9. Dumler J.S. Human Ehrlichiosis: clinical, laboratory, epidemiologic and pathologic considerations // Rickettsia and Rickettsial Diseases. - 1996. - P. 287-302.

20.27.8. Доброкачественный лимфоретикулез

Доброкачественный лимфоретикулез (фелиноз, болезнь кошачьих царапин, cat scratch disease) - острая зоонозная инфекционная болезнь с контактным и трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся первичным аффектом, лимфаденитом, в части случаев - конъюнктивитом, при иммунодефиците - ангиоматозом и поражением печени.

КОД ПО МКБ-10

A28.1 Лихорадка от кошачьих царапин.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель болезни кошачьих царапин - *Bartonella henselae*, рода *Bartonella* семейства *Bartonellaceae* - подвижная мелкая грамотрицательная палочка округлой формы, размером 0,2-0,5х1,0х3,0 мкм, имеет пили и один жгутик, способна к внутриклеточному паразитированию.

В срезах из зараженных тканей палочки могут быть изогнутыми, плеоморф-ными, часто сгруппированы в компактные скопления (кластеры). Окрашиваются по Романовскому-Гимзе, а в биоптатах из тканей - красителями с применением серебра (по Warthing-Starry). В иммунохимических исследованиях используют краситель акридиновый оранжевый. Бактерии имеют четко структурированную трехслойную оболочку, содержащую до 12 протеинов с молекулярной массой 28-174 кД. Размножение возбудителя происходит простым поперечным делением. В водопроводной воде выживают до 7 сут, чувствительны к обычным дезинфектантам, аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам, рифампицину, В-лактамам. *B. henselae* вне организма человека можно культивировать в кошачьих блохах, а также на полужидких или твердых питательных средах, обогащенных 5-10% крови человека или животных (при этом необходима длительная, более 15-45 сут, выдержка засеянных чашек с агаром в оптимальных условиях). Жгутиковый белок - флигелин участвует в адгезии и инвазии бартонелл в клетки организма человека. Патогенность бартонелл связана также с белком trA - карбокситерминальной протеазой.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя для человека - кошки, чаще котята. Особенно опасны бродячие кошки. Кошки легко заражаются *B. henselae* посредством укусов блохами *Ctenocephalides felis*. В организме кошки *B. henselae* сохраняется более года, не вызывая нарушения здоровья, входит в состав микрофлоры слизистой оболочки рта. У кошек возможна бессимптомная бактериемия длительностью до 17 мес (срок наблюдения), которая прекращается после курса антибиотикотерапии. Заражение человека происходит во время тесного контакта с кошкой (укус, царапание, лизание) при повреждении кожи или конъюнктивы глаза. Блохи могут нападать и на человека, осуществляя трансмиссивную передачу болезни. Приблизительно у 90% заболевших в анамнезе есть указания на контакт с кошками, но описаны случаи заболевания после контактов с другими животными. Восприимчивость низкая.

Обычно заболевают дети и лица моложе 20 лет, чаще осенью и зимой. Иногда возникают семейные вспышки. Больные не заразны. После перенесенного заболевания развивается стойкий иммунитет, но описаны рецидивы болезни у взрослых.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическая профилактика не разработана. При уходе за кошками необходимо соблюдать правила личной гигиены. Домашних кошек не следует выпускать на улицу. Показана дезинсекция кошек. Ранку от укуса, царапины обрабатывают настойкой йода или бриллиантового зеленого.

ПАТОГЕНЕЗ

Распространение возбудителя от места входных ворот происходит лимфогенно и гематогенно. *B. henselae* с помощью жгутика сначала прикрепляются к поверхности, а затем внедряются в эритроциты и эндотелиальные клетки сосудов и эндокарда и в дальнейшем стимулируют пролиферацию клеток эндотелия и рост мелких сосудов (капилляров), что может приводить к развитию ангиоматоза.

В местах прикрепления возбудителя к чувствительным клеткам формируются скопления микроорганизмов с развитием воспаления и разрастанием клеток эндотелия и прилегающих тканей. Часть эндотелиальных клеток некротизируется. В

результате развивается лимфаденит, ангиоматоз или их сочетание с одновременным поражением костномозговых клеток и эритроцитов. Вокруг участков с «набухшими» («эпителиоидными») клетками группируются нейтрофилы и эозинофилы. Бактерии обнаруживают в эритроцитах, клетках эндотелия сосудов, селезенки, ЛУ, печени, костного мозга, кожи. В клапанах сердца у больных с выраженным эндокардитом появляются многочисленные вегетации, состоящие из фибрина и тромбоцитов (микроскопически определяют массы внеклеточно расположенных возбудителей и поверхностные воспалительные инфильтраты), в створках клапанов - перфорации. У лиц с иммунной недостаточностью часть популяции *B. henselae* в воспалительных инфильтратах локализуется внутриклеточно. При бациллярном ангиоматозе морфологической основой болезни служит локальная пролиферация разбухших эндотелиальных клеток, выступающих в просвет сосудов и приводящих к формированию гемангиом. При микроскопии биоптатов, окрашенных с применением серебрения, обнаруживают периваскулярные эозинофильные агрегаты с участками массивных скоплений бактерий. Аналогичную картину наблюдают при поражении внутренних органов, возможно развитие некроза костной ткани.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обычно при болезни кошачьих царапин место входных ворот определяет локализацию и форму процесса (типичны формы, проявляющиеся первичным аффектом и регионарным лимфаденитом; атипичные формы - глазная, поражение ЦНС или других органов). Бациллярный ангиоматоз можно выделить как отдельную генерализованную форму, свойственную больным ВИЧ-инфекцией и другими видами иммунодефицита.

Инкубационный период длится от 3 до 20 (обычно 7-14) сут. Различают типичную, глазную формы болезни и бациллярный ангиоматоз. Типичные формы характеризуются развитием первичного аффекта и регионарным лимфаденитом. На месте уже зажившей ранки после укуса или царапины появляется небольшая чувствительная папула от 2 до 5 мм в диаметре с ободком гиперемии кожи, затем она превращается в везикулу или пустулу, а в дальнейшем - в небольшую язвочку (не всегда), покрытую сухой коркой. К моменту обращения к врачу воспалительная реакция исчезает и образуется корочка по ходу рубчика от царапины. Корочка может отпасть, царапина зажить, поэтому первичный аффект часто не обнаруживают. Первичный аффект локализуется чаще на кисти или предплечье, реже - на лице, шее, в области ключиц, на голени. Общее состояние не нарушается. Через 15-30 сут после заражения развивается регионарный лимфаденит - постоянный и иногда единственный симптом болезни. Чаще поражаются подмышечные, локтевые, реже - околоушные и паховые ЛУ. Они достигают диаметра 3-5 см и более, бывают обычно плотными, малоболезненными, подвижными; не спаяны между собой, с кожей и окружающими тканями. Увеличение ЛУ сохраняется от 2-4 мес до года. В процесс вовлекается от одного до нескольких (10-20% случаев) ЛУ одной группы. Двустороннюю ЛАП обнаруживают редко. При этом ЛУ достигают диаметра 2-3 см, плотные, безболезненные, у половины больных через 1 мес и более происходит нагноение ЛУ, они спаиваются с кожей; появляются застойная гиперемия, флюктуация; формируется свищ, из которого в течение 2-3 мес выделяется гной, затем происходит заживление с образованием рубца. Симптомы интоксикации (лихорадка, озноб, слабость, головная боль и др.) наблюдают у 30-40% больных. Температура тела может повышаться до 38-41 °С, быть приступообразной, сохраняться от 1 до 3 нед. Характерны слабость, повышенная утомляемость, головная боль. Часто увеличиваются печень и селезенка, даже при отсутствии лихорадочной реакции. Течение болезни может быть волнообразным. Поражение нервной системы в виде менингита регистрируют у 5-6% больных. Оно развивается при тяжелом течении болезни через 1-6 нед после появления ЛАП, сопровождается выраженной лихорадкой, интоксикацией, умеренно выраженным менингеальным

синдромом, смешанным плео-цитозом СМЖ, радикулитом, полиневритом, миелитом. Другие осложнения - тромбоцитопеническая пурпура, пневмония, эндокардит, абсцесс селезенки.

Если входными воротами служит конъюнктив, развивается глазная форма болезни (3-7% больных). Как правило, поражается один глаз. На фоне лихорадки и интоксикации появляется выраженный отек век, конъюнктивы, развивается хемоз. На конъюнктиве век (или только верхнего века) и переходной складке появляются серо-желтые узелки, которые часто изъязвляются. Отделяемое из глазной щели - слизисто-гнойное. Роговица обычно не поражается. ЛУ, находящийся перед мочкой ушной раковины, значительно увеличивается и часто нагнаивается с образованием свища, после которого остается рубец. Иногда увеличиваются и поднижнечелюстные ЛУ. Воспалительные изменения сохраняются 1-2 нед; общая длительность болезни колеблется от 1 до 28 нед.

В некоторых случаях возможны разнообразная сыпь, тромбоцитопеническая пурпура, поражение костей, суставов, печени, селезенки, развитие висцеральной ЛАП. Такое течение в основном характерно для лиц с выраженным иммунодефицитом, и впервые было описано у больного ВИЧ-инфекцией в 1983 г. Многие исследователи относят эту форму болезни к оппортунистическим заболеваниям. Эту форму доброкачественного лимфоретикулеза выделяют как «бациллярный ангиоматоз», который можно трактовать как генерализованную форму доброкачественного лимфоретикулеза. При этом развивается ангиоматоз кожи в виде одиночных или множественных безболезненных папул красного или пурпурного цвета, от точечных до более крупных, беспорядочно расположенных на различных участках тела, конечностях, голове и лице. В дальнейшем папулы увеличиваются до размеров ЛУ или небольших опухолей, напоминая гемангиомы, и могут возвышаться, подобно грибам, над кожей. Некоторые из них нагнаиваются и напоминают пиогенные гранулемы. Иногда развиваются поражения в виде бляшек с центром гиперкератоза или некроза. Многие сосудистые разрастания кровоточат. При более глубоком подкожном расположении сосудистых разрастаний появляются узловатые образования, размеры которых могут достигать нескольких сантиметров (рис. 20.12, см. цв. вклейку). Они также располагаются на любом участке тела, часто диффузно по всему телу или голове. Возможно сочетание поверхностных и более глубоко расположенных подкожных сосудистых разрастаний, а также поражение сосудов внутренних органов и костей, вплоть до выраженного остеолита. Бациллярный ангиоматоз протекает с лихорадкой, выраженной интоксикацией. Характерны значительное повышение СОЭ, лейкоцитоз.

В самостоятельную форму заболевания некоторые авторы выделяют бациллярный пурпурный гепатит (*bacillary peliosis hepatitis*), однако более правильно эту форму расценивать как вариант течения бациллярного ангиоматоза, при котором преобладают признаки поражения паренхимы печени. Вследствие поражения мелких сосудов в них формируются кистозные образования, переполненные кровью, которые сдавливают клетки печени. В результате развивается застой крови и нарушаются функции печени. Среди жалоб фигурируют тошнота, диарея, вздутие живота на фоне лихорадки с ознобом. При обследовании обнаруживают гепатоспленомегалию, анемию, тромбоцитопению, повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови, а гистологически - множественные расширенные капилляры и переполненные кровью кавернозные пространства в паренхиме печени.

ДИАГНОСТИКА

При диагностике доброкачественного лимфоретикулеза принимают во внимание первичный аффект в анамнезе, возникший после контакта с кошкой за несколько дней или недель до начала заболевания, увеличение регионального ЛУ.

Диагноз можно подтвердить результатами бактериологического анализа крови, а также гистологически: исследуют ткани папулы или ЛУ, окрашивая их с применением серебра по Warthing-Starry с целью определить скопление бактерий. При бациллярном ангиоматозе гнездные скопления возбудителя обнаруживают в массивных периваскулярных эозинофильных инфильтратах. При электронной микроскопии отчетливо видны плеоморфные палочки с трехслойной грамотрицательной оболочкой. Используют серодиагностику: она дает возможность обнаружить антитела в крови (и нарастание их титра) к специфическому антигену микроорганизма (РИФ и ИФА). Разработаны молекулярно-генетические методы с использованием ПЦР.

Дифференциальная диагностика

Проводят дифференциальную диагностику с туберкулезом ЛУ, туляремией, бактериальным лимфаденитом и другими заболеваниями (табл. 20.60). Во всех случаях необходимо учитывать характерный анамнез. При бациллярном ангиоматозе или тяжелых системных поражениях дифференциальную диагностику следует проводить также с саркомой Капоши (обязательно гистологическое исследование).

Таблица 20.60. Дифференциальная диагностика доброкачественного лимфоретикулеза

Симптом	Доброкачественный лимфоретикулез	Туберкулез ЛУ	Кожно-бубонная туляремия	Бактериальный лимфаденит
ЛУ	Регионарный лимфаденит, болезненность, возможны признаки нагноения	Чаще увеличены ЛУ шейной группы. Возможно образование свищей	Регионарный лимфаденит, возможны признаки нагноения	Резкая болезненность, гиперемия кожи, флюктуация, лимфангит
Первичный аффект	Везикула-пустула-язвочка-рубец	Отсутствует	Папула-везикула-пустула-язвочка круглой формы с формированием атрофического рубца	Отсутствует
Сыпь	При бациллярном ангиоматозе одиночные или множественные безболезненные папулы красного или пурпурного цвета от точечных до очень крупных. Возможны узловые элементы, кровоточивость	Отсутствует	Возможна при генерализованной форме, напоминает полиморфную экссудативную эритему	Отсутствует
Лихорадка, интоксикация	Возможны при нагноении ЛУ	Отсутствуют	Выражены с 1-го дня болезни	Возможны при нагноении ЛУ

Показания к дополнительным методам диагностики и консультациям других специалистов

При развитии бациллярного ангиоматоза для проведения дифференциальной диагностики с саркомой Капоши и другими кожными поражениями показана консультация дерматовенеролога, при нагноении ЛУ - хирурга, при глазной форме болезни - офтальмолога. При развитии эндокардита у некоторых больных даже на фоне длительного (4-6 мес) внутривенного введения антибиотиков может возникнуть необходимость в протезировании клапанов.

Показания к госпитализации

Показания к госпитализации - необходимость дифференциальной диагностики с ЛАП другой этиологии, бациллярный ангиоматоз.

ЛЕЧЕНИЕ

Режим. Диета

Режим домашний.

В специальной диете нет необходимости.

Медикаментозная терапия

В типичных случаях проводят симптоматическую терапию, при нагноении ЛУ производят его экстирпацию. Вскрывать ЛУ не рекомендуется, так как возможно формирование свищей, которые не заживают до года и более. Этиотропная терапия проводится фторхинолонами, азитромицином, рифампицином. Менее эффективен доксциклин. Больным ВИЧ-инфекцией, кроме антибиотиков, назначают АРВТ.

Сроки восстановления трудоспособности

Сроки восстановления трудоспособности зависят от клинического выздоровления.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение осуществляют за больными ВИЧ-инфекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маргилет Э. Фелиноз // Инфекционные болезни у детей: Пер. с англ. / Под ред. Д. Марру. - М.: Практика, 2006. - С. 439-445.
2. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 2007. - 1032 с.
3. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство / Под ред. акад. В.В. Покровского. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 608 с.
4. EACS Guidelines Version 8.0. October 2015, London, 192 p.

20.28. ОРНИТОЗ

Орнитоз (*ornithosis*; син. пситтакоз - *psittacosis*) - зоонозная природно-антропургическая инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией, преимущественным поражением органов дыхания.

КОД ПО МКБ-10

A70 Орнитоз.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель орнитоза - грамотрицательные бактерии *Chlamydophila psittaci*, рода *Chlamidia* семейства *Chlamydiaceae*, облигатный внутриклеточный паразит. Размножается путем бинарного деления в цитоплазме пораженных клеток. Имеет двухфазный цикл развития с чередованием двух форм - элементарных и ретикулярных телец. Хламидии способны образовывать L-формы. Имеют термолабильные антигены. Факторы патогенности - поверхностные экзотоксины и ЛПС (эндотоксин). Культивируются в культурах ткани и на куриных эмбрионах. Высокоустойчивы в окружающей среде. Чувствительны к средствам дезинфекции.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар и источник возбудителя - различные виды диких синантропных, декоративных и домашних птиц, у которых орнитоз протекает в виде носительства или острой кишечной инфекции. Механизм передачи возбудителя аэрозольный, путь передачи - воздушно-пылевой. Возможен фекально-оральный механизм с пищевым путем передачи инфекции (до 10% случаев). Орнитоз - повсеместно распространенная болезнь, регистрируется в виде спорадических случаев и групповых производственных или семейных вспышек. Установлено, что 10-20% внебольничных пневмоний имеют орнитозную этиологию. Наибольшее

эпидемиологическое значение имеют домашние птицы, птицы семейства голубиных, декоративные птицы. Зараженность городских голубей колеблется в пределах 30-80%. Значительная зараженность отмечается среди ворон. Орнитоз у птиц проявляется ринитом, диареей, адинамией, отказом от еды, слипанием перьев. Больные птицы, особенно декоративные, часто погибают. Зараженные птицы выделяют возбудитель с фекалиями и носовым секретом. Возможна трансовариальная передача возбудителя в двух и более поколениях. Заражение человека происходит вследствие контакта с птицами, инфицированными предметами ухода за ними и продуктами птицеводства.

Восприимчивость человека к орнитозу высокая. Болеют в основном люди среднего и старшего возраста, дети - редко. Иммуитет нестойкий, известны случаи повторного заболевания. В ряде случаев у переболевших формируется длительное носительство. Как носители, так и больные орнитозом люди, как правило, опасности для окружающих не представляют. Однако описаны единичные достоверные случаи заражения медицинских сестер, обслуживающих больных орнитозом.

ПАТОГЕНЕЗ

Возбудитель проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей и фиксируется в эпителии бронхов, бронхиол и альвеол, где проходит его репродукция, вызывающая гибель клеток, высвобождение возбудителя и его токсинов.

Развиваются бактериемия и токсинемия и, как следствие, лихорадка и интоксикация.

Существенное значение имеет присоединение вторичной бактериальной флоры. *C. psittaci* могут поражать легкие, бронхи, печень, селезенку, мышцу сердца, ЦНС.

Подавляя защитные механизмы, возбудитель способен длительно персистировать в макрофагах, ретикулоэндотелиальных клетках и эпителии дыхательных путей, что объясняет возможность затяжного, рецидивирующего и хронического течения болезни. При пероральном инфицировании возбудитель не вызывает каких-либо изменений в органах пищеварительного тракта, отсутствуют и симптомы поражения респираторного тракта, т.е. развивается тифоподобная (лихорадочная) форма болезни.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Общепринятой классификации орнитоза нет. Наиболее рациональна следующая классификация.

- Манифестные формы: ^ острая:
 - пневмоническая;
 - гриппоподобная;
 - тифоподобная; ^ подострая:
 - с поражением легких;
 - без поражения легких; хроническая:
 - с поражением легких;
 - без поражения легких.

- Бессимптомная (инаппарантная) инфекция.

По тяжести выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы болезни. Острая форма длится до 1,5-2,0 мес, подострая - от 2 до 6 мес, хроническая - от 2 до 8 лет.

На гриппоподобную и пневмоническую формы приходится до 85% всех случаев болезни.

Инкубационный период при орнитозе составляет от 5 до 30, чаще 8-12 дней. При пневмонической форме болезнь обычно начинается остро: с озноба, повышения температуры тела до 38-40 °С, выраженной слабости, головной боли, боли в мышцах и суставах. Температура достигает максимума на 2-4-й день болезни. Лихорадка носит ремиттирующий характер, и без лечения на 2-4-й неделе болезни температура литически снижается. При тяжелом течении возможна лихорадка постоянного типа. Со 2-3-го дня болезни появляется сухой, иногда приступообразный кашель. На 3-4-й день кашель становится продуктивным. Мокрота слизисто-гнойная, иногда с прожилками крови. Возможны боли при дыхании, одышка. Основные признаки в этот период - ларинготрахеит и трахеобронхит. На 5-7-й день определяют физикальные признаки поражения легких: укорочение перкуторного звука, ослабленное или жесткое дыхание, необильную крепитацию или мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких. У некоторых больных к концу первой недели болезни выслушивается шум трения плевры. Экссудативного плеврита, как правило, не бывает. При рентгенологическом исследовании определяют одностороннюю, чаще справа, нижнедолевую пневмонию, реже двустороннюю пневмонию. Выделяют четыре типа пневмоний при орнитозе: интерстициальный (у половины больных), мелкоочаговый, крупноочаговый и лобарный. Для всех типов пневмоний характерны расширение корней легких, усиление бронхосудистого рисунка и увеличение бифуркационных ЛУ. К концу лихорадочного периода пневмония разрешается. У части больных в течение многих лет может сохраняться усиление легочного рисунка. Со стороны сердечно-сосудистой системы - тенденция к брадикардии, умеренной гипотензии и лабильности пульса. При тяжелом течении болезни выявляют приглушение тонов сердца, систолический шум и ЭКГ-признаки диффузного поражения миокарда. Appetit снижен, могут быть тошнота, рвота, чаще отмечается задержка стула. Язык обложен. У половины больных с 3-4-го дня болезни увеличивается печень, определяются признаки нарушения ее функции, возможен гепатит. У трети больных в этот же период увеличивается селезенка. У всех больных развиваются признаки нейротоксикоза: головная боль, бессонница, вялость, адинамия. При тяжелом течении - депрессивное состояние, бред, спутанное сознание с психомоторным возбуждением, эйфория. Могут определяться признаки менингизма, в редких случаях - серозный менингит. Обычно пневмонический вариант орнитоза характеризуется среднетяжелым и тяжелым течением.

Гриппоподобная форма орнитоза диагностируется только во время вспышек и характеризуется острым началом, кратковременной (от 2 до 8 дней) лихорадкой от 37,5 до 39 °С, признаками интоксикации, сухим кашлем, першением в горле, иногда - осиплостью голоса. Течение болезни легкое или среднетяжелое.

Тифоподобная форма развивается при алиментарном заражении и характеризуется выраженной лихорадкой постоянного или ремиттирующего типа, относительной брадикардией, гепатоспленомегалией, выраженным нейротоксикозом и отсутствием поражения органов дыхания.

Орнитозный менингит определяют у 1-2% больных. Болезнь начинается остро, с повышения температуры тела до 39-40 °С и симптомов интоксикации. В течение 2-4 сут (реже 6-8 дней) появляются менингеальные симптомы. При спинномозговой пункции жидкость вытекает под повышенным давлением. В СМЖ отмечают лимфоцитарный цитоз до 300-500 клеток в 1 мкл, увеличение белка до 0,6-1,2 г/л. Болезнь протекает длительно. Лихорадка имеет волнообразное течение и сохраняется 3-4 нед. Санация СМЖ наступает через 5-6 нед и позже. Стойких резидуальных явлений со стороны ЦНС после перенесенного орнитозного менингита, как правило, не бывает.

У всех больных, независимо от формы орнитоза, в периоде реконвалесценции длительно (до 2-3 мес и более) сохраняется астенизация с резким снижением

трудоспособности, быстрой утомляемостью, гипотензией, вегетососудистыми изменениями (акроцианоз, зябкость конечностей, гипергидроз ладоней, тремор век и пальцев рук).

Хронизация процесса наблюдается у 5-10% больных и обусловлена развитием хронической пневмонии, реже - эндокардитом (у лиц, страдающих пороками сердца). В большинстве случаев хроническая пневмония обусловлена не только хламидофилой, но и кокковой флорой, что необходимо учитывать при лечении. Для всех форм острого орнитоза характерна тенденция к лейкопении и лимфоцитозу, значительное, до 40-60 мм/ч, увеличение СОЭ даже в легких случаях.

Осложнения

Осложнения орнитоза - менингит, тромбофлебит, гепатит, миокардит, иридоциклит, тиреоидит, панкреатит. Их возникновение возможно и в период ранней реконвалесценции. При современных формах орнитоза осложнения встречаются редко, более часты рецидивы (особенно при нерациональном лечении). Рецидивы возникают через 1-2 нед после нормализации температуры тела и длятся 5-7 дней.

ДИАГНОСТИКА

Предварительный диагноз пневмонической формы орнитоза устанавливают на основании клинико-эпидемиологических данных: картины атипичной пневмонии (клинически, рентгенологически), отсутствия острой воспалительной реакции крови, высокой СОЭ, контакта с птицей, иногда групповой заболеваемости. Диагноз подтверждают нижеперечисленными способами.

- Методом бактериоскопии мазков мокроты, окрашенных по Романовскому-Гимзе.
- Антигены хламидий определяют при помощи ИФА, РИФ или РНИФ с использованием антител, меченных флюорохромом.
- Биологическим методом - путем заражения куриных эмбрионов или индикаторных клеток исследуемым материалом.
- ПЦР - наиболее чувствительный, специфический ранний метод диагностики.
- Серологическим методом - посредством РСК (диагностический титр 1:161:32 и выше) или в парных сыворотках, взятых с интервалом в 10-14 сут при нарастании титра антител в 4 раза и более. Реже используют РНГА, диагностический титр 1:512 или нарастание титра антител в парных сыворотках в 4 раза и более.

Диагноз гриппоподобной и тифоподобной формы орнитоза устанавливают при лабораторном обследовании лихорадящих больных, имевших контакт с птицей.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с широким кругом острых лихорадочных заболеваний, протекающих с катарально-респираторным синдромом и поражением легких; наиболее часто с пневмококковой пневмонией, Ку-лихорадкой, легионеллезом (табл. 20.61).

Таблица 20.61. Дифференциальная диагностика орнитоза

Нозоформа	Орнитоз	Пневмококковая пневмония	Коксиеллез	Легионеллез
Показатель				
Заболеваемость	Спорадическая, вспышки на производстве и семейные	Спорадическая	Спорадическая, вспышки в животноводческих регионах	Спорадическая, вспышки в городах

Группы риска	Работники птицеводства, владельцы декоративных птиц		Животноводы, занятые в переработке животноводческого сырья	Курящие, алкоголики, лица с иммунодефицитом
Контакт с птицей	Характерен	Не характерен	Не характерен	Не характерен
Интоксикация	Умеренная	Умеренная, выраженная	Умеренная	Резко выраженная
Боли при дыхании	Возможны	Характерны	Не характерны	Характерны
Физикальные данные	Скудные	Выраженные	Скудные	Выраженные
ДН	Не наблюдается	Возможна	Не наблюдается	Характерна
Рентгенологические данные	Интерстициальная пневмония	Лобарная, сливная, очаговая пневмония	Интерстициальная пневмония	Массивная пневмония
Полиорганные поражения	Возможны	Возможны	Возможны	Характерны

Окончание табл. 20.61

Нозоформа	Орнитоз	Пневмококковая	Коксиеллез	Легионеллез
Показатель		пневмония		
Картина крови	Увеличение СОЭ до 40-70 мм/ч	Островоспалительная	Лимфоцитоз	Умеренные воспалительные изменения, СОЭ до 60-80 мм/ч
Бактериологическая диагностика	РИФ окрашенных мазков мокроты	Посев мокроты, крови		РИФ мазков мокроты
Серологическая диагностика	РСК, РНГА	Не применяется	РСК, РНИФ	РМА, РНИФ
Бензилпеницил-лин, ЦС	Неэффективны	Эффективны	Неэффективны	Неэффективны
Тетрациклины, макролиды	Эффективны	Малоэффективны	Эффективен тетрациклин	Эффективны макролиды

Показания к консультации других специалистов

При локализации изменений в верхних отделах легких показана консультация фтизиатра, при отсутствии положительной динамики в легких - консультация пульмонолога.

Пример формулировки диагноза

A70 Орнитоз, пневмоническая форма (рентгенологически: правосторонняя интерстициальная пневмония), среднетяжелое течение. РСК 1:64.

Показания к госпитализации

Госпитализация по клиническим показаниям (высокая лихорадка свыше 5 сут, пневмония, не поддающаяся стандартной терапии).

ЛЕЧЕНИЕ Режим. Диета

Режим постельный или полупостельный. Специфической диеты не требуется, стол № 13.

Медикаментозная терапия

Этиотропная терапия: доксициклин 0,1 г 2 р/сут до третьего дня нормальной температуры, но не менее 10 сут. При замедленном регрессе процесса в легких - до 10-го дня нормальной температуры (до 3 нед). Альтернативные препараты - эритромицин в дозе 0,5 г 3-4 р/сут по аналогичной схеме и азитромицин - 0,5 г/сут однократно, до 10-12 сут.

Патогенетическая терапия: бронхолитики, отхаркивающие средства, в периоде реконвалесценции - физиотерапия.

При затяжном, рецидивирующем и хроническом течении вне обострений показано лечение в санаториях пульмонологического профиля в климатической зоне по месту проживания.

Прогноз

Летальность менее 1%, частота хронизации - до 10%.

Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности - 7-10 сут при гриппоподобной форме, 20-40 сут при остром течении пневмонической формы. При затяжном и хроническом течении сроки нетрудоспособности, ограничение трудоспособности (инвалидность) устанавливаются комиссией.

Диспансеризация

Проводится не менее 1 года.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новиков Ю.А. Атипичные пневмонии // Русский медицинский журнал. - 2002. - Т. 10, № 20. - С. 915-918.
2. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
3. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 4-е изд. - Т. 1. - 639 с.

20.29. РЕСПИРАТОРНЫЙ МИКОПЛАЗМОЗ

Микоплазмоз респираторный (микоплазма-пневмонии инфекция) - антропо-зоонозная инфекционная болезнь, вызываемая *Mycoplasma pneumoniae*, с аэрозольным механизмом передачи возбудителя и протекающая преимущественно с поражением различных отделов респираторного тракта.

КОДЫ ПО МКБ-10

J15.7 Пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*. J20.0 Острый бронхит, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*. B96.0 *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

ЭТИОЛОГИЯ

Микоплазмы - мелкие прокариотические бактерии, лишенные ригидной клеточной стенки, относящиеся к классу *Mollicutes* («мягкокожие»). Возбудитель респираторного микоплазмоза - микоплазма вида *Pneumoniae* рода *Mycoplasma* семейства *Mycoplasmataceae*, единственная безусловно патогенная из 14 выделенных от человека представителей рода *Mycoplasma* (*Mycoplasma* spp.). Отсутствие у микоплазм клеточной стенки обуславливает ряд свойств, в том числе выраженный полиморфизм и устойчивость к β-лактамам антибиотикам. Микоплазмы размножаются бинарным делением или вследствие десинхронизации деления клеток и репликации ДНК удлиняются с образованием нитевидных, мицеллоподобных форм, содержащих многократно реплицированный геном и впоследствии разделяющихся на кокковидные (элементарные) тела.

Микоплазмы - мембранотропные патогены, для них характерна тесная связь с мембраной эукариотических клеток. Терминальные структуры микоплазм (содержащие протеины p1 и p30), вероятно, играют роль в их подвижности и прикреплении к поверхности клеток макроорганизма. Размер генома микоплазм - наименьший среди прокариот, организация клетки простая, с минимальным количеством органелл, что обуславливает ограниченные возможности биосинтеза и,

как следствие, зависимость микоплазм от метаболизма клетки-хозяина, из которой мико-плазма получает необходимые для существования вещества. Так, микоплазмы используют стеролы непосредственно из клеточных мембран. Механизм цитопатического действия микоплазм многогранен. В частности, *M. pneumoniae* способна вырабатывать гемолизин (представляющий собой перекись водорода), что относят к важнейшим факторам патогенности, а также обладает способностью к гемадсорбции. Вследствие ограниченных способностей к биосинтезу микоплазмы очень требовательны к питательным средам, возможно также их культивирование в культуре тканей. Микоплазмы малоустойчивы в окружающей среде: в составе аэрозоля в условиях помещения сохраняют жизнеспособность до 30 мин, гибнут под действием ультрафиолетовых лучей, дезинфицирующих средств, чувствительны к изменению осмотического давления и другим факторам.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя - человек с манифестной или бессимптомной формой инфекции *M. pneumoniae* (она может выделяться из глоточной слизи в течение 8 нед и более от начала заболевания даже при наличии антиминоплазматических антител и на фоне эффективной антимикробной терапии). Возможно транзитное носительство *M. pneumoniae*. Механизм передачи - аспирационный, осуществляется преимущественно воздушно-капельным путем. Восприимчивость к *M. pneumoniae*-инфекции наиболее высока у детей старше 5 лет, подростков и лиц молодого возраста. *M. pneumoniae*-инфекция распространена повсеместно, но наибольшее число случаев отмечается в городах. Для респираторного микоплазмоза не характерно быстрое эпидемическое распространение, свойственное респираторным вирусным инфекциям. На фоне спорадической заболеваемости периодически наблюдаются вспышки респираторного микоплазмоза, длящиеся до 3-5 мес и более. Для передачи возбудителя требуется довольно тесный и длительный контакт, поэтому респираторный микоплазмоз особенно распространен в закрытых коллективах (воинских, студенческих и др.); во вновь сформированных воинских коллективах до 20-40% пневмоний вызвано *M. pneumoniae*. Типичны вторичные случаи *M. pneumoniae*-инфекции в семейных очагах (первично заболевает ребенок школьного возраста); они развиваются в 75% случаев, при этом частота передачи достигает 84% у детей и 41% у взрослых. Спорадическая заболеваемость *M. pneumoniae*-инфекцией наблюдается в течение всего года с некоторым повышением в осенне-зимний и весенний период; вспышки респираторного микоплазмоза чаще возникают осенью. Для *M. pneumoniae*-инфекции характерно периодическое повышение заболеваемости с интервалом в 3-5 лет.

Продолжительность постинфекционного иммунитета зависит от интенсивности и формы инфекционного процесса. После перенесенной микоплазменной пневмонии формируется выраженный клеточный и гуморальный иммунитет длительностью 5-10 лет.

Специфическая профилактика микоплазмозов не разработана.

Неспецифическая профилактика респираторного микоплазмоза сходна с профилактикой других ОРЗ (разобщение, влажная уборка, проветривание помещений).

ПАТОГЕНЕЗ

M. pneumoniae обладает тропностью к эпителиальным клеткам респираторного тракта. Возбудитель попадает на поверхность слизистых оболочек дыхательных путей, проникает через мукоцилиарный барьер и прочно прикрепляется к мембране эпителиальных клеток с помощью терминальных структур. Происходит встраивание участков мембраны возбудителя в мембрану клеток; тесный межмембранный контакт не исключает проникновения содержимого микоплазм в клетку. Использование

микоплазмами клеточных метаболитов и стеролов мембраны клетки, а также, в свою очередь, действие метаболитов микоплазм - перекиси водорода (гемолитический фактор *M. pneumoniae*) и супероксидных радикалов приводит к повреждению и/или гибели клеток, возникает дисфункция ресничек мерцательного эпителия вплоть до цилиостаза, нарушается мукоцилиарный клиренс. Обычно процесс ограничивается слизистой оболочкой верхних дыхательных путей и бронхов. В случае распространения процесса на терминальные отделы респираторного тракта развивается пневмония, нередко интерстициальная (утолщение межальвеолярных перегородок, инфильтрация легочного интерстиция лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками, моноцитами, нейтро-филами, поражение альвеолярного эпителия). У детей раннего возраста возможно развитие гиалиновых мембран. Происходит увеличение перибронхиальных ЛУ. В случае тяжелого течения респираторного микоплазмоза в последующем возможно развитие фиброза легких. В патогенезе микоплазмоза большое значение придают иммунопатологическим реакциям, возможно, обуславливающим многие внелегочные проявления микоплазмоза.

Для респираторного микоплазмоза характерно образование холодовых агглютининов. Предполагается, что *M. pneumoniae* поражает антиген эритроцитов I, делая его иммуногеном (по другой версии, не исключено их эпитопное родство), в результате чего вырабатываются комплементсвязывающие холодовые IgM-антитела к антигену эритроцитов I.

M. pneumoniae вызывает поликлональную активацию В- и Т-лимфоцитов. У инфицированных значительно повышается уровень общего сывороточного IgM.

M. pneumoniae индуцирует специфический иммунный ответ, сопровождающийся выработкой секреторного IgA и циркулирующих IgG антител.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится 1-4 нед, в среднем 3 нед. Респираторный микоплазмоз протекает в двух клинических формах:

- ОРЗ, вызванное *M. pneumoniae*;

- пневмония, вызванная *M. pneumoniae*. *M. pneumoniae*-инфекция может быть бессимптомной.

Для острого респираторного заболевания, вызванного *M. pneumoniae*, характерны легкое или среднетяжелое течение, сочетание катарально-респираторного синдрома, преимущественно в виде катарального фарингита или ринофарингита (реже с распространением процесса на трахею и бронхи) с маловыраженным синдромом интоксикации.

Начало болезни обычно постепенное, реже острое. Температура тела повышается до 37,1-38 °С, иногда выше. Повышение температуры может сопровождаться умеренным ознобом, чувством «ломоты» в теле, недомоганием, головной болью преимущественно в лобно-височной области. Иногда отмечается повышенная потливость. Лихорадка сохраняется в течение 1-8 дней, возможно сохранение субфебрилитета до 1,5-2 нед.

Больных беспокоят сухость, першение в горле. С первого дня болезни появляется непостоянный, нередко приступообразный непродуктивный кашель, который постепенно усиливается и в ряде случаев становится продуктивным с отделением небольшого количества вязкой, слизистой мокроты. Кашель сохраняется 5-15 дней, но может беспокоить и дольше. Примерно у половины больных фарингит сочетается с ринитом (заложенность носа и умеренная ринорея).

При легком течении процесс обычно ограничивается поражением ВДП (фарингит, ринит), при среднетяжелом и тяжелом течении присоединяется поражение нижних отделов респираторного тракта (ринобронхит, фарингобронхит, ринофарингобронхит). При тяжелом течении болезни преобладает картина бронхита или трахеита.

При осмотре выявляют умеренную гиперемию слизистой оболочки задней стенки глотки, увеличение лимфатических фолликулов, иногда гиперемию слизистой оболочки мягкого нёба и язычка. Нередко увеличиваются поднижнечелюстные ЛУ.

У 20-25% пациентов выслушивают жесткое дыхание, в 50% случаев в сочетании с сухими хрипами. Для бронхита при инфекции *M. pneumoniae* характерно несоответствие между выраженностью приступообразного кашля и неяркими и непостоянными физикальными изменениями в легких.

В отдельных случаях отмечается диарея, возможна боль в животе, иногда в течение нескольких дней.

Пневмония, вызванная *M. pneumoniae*

Пневмония, вызванная *M. pneumoniae*, относится к группе так называемых атипичных пневмоний, наряду с пневмониями, вызванными *Chlamydophila pneumoniae* и *Legionella pneumophila*. На долю этих возбудителей приходится от 8 до 30% случаев внебольничной пневмонии в целом. У детей старших возрастных групп и лиц молодого возраста до 40% пневмоний обусловлено *M. pneumoniae*.

У больных с нетяжелым течением внебольничной пневмонии, молодого возраста и без сопутствующих заболеваний (например, военнослужащие), в качестве этиологических агентов преобладают пневмококки, «атипичные» возбудители и их сочетание. У пациентов, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии в многопрофильные стационары, до 25% приходится на долю *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*-инфекции.

Респираторный микоплазмоз нередко протекает как микст-инфекция с ОРВИ. Пневмония, вызванная *M. pneumoniae*, обычно характеризуется нетяжелым течением. В этиологии тяжелой пневмонии, требующей перевода в ОРИТ, микоплазмы не имеют существенного значения.

Начало болезни чаще постепенное, реже - острое. При остром начале симптомы интоксикации появляются в 1-й день болезни и достигают максимума к 3-му. При постепенном начале болезни имеется продромальный период длительностью до 6-10 дней: появляется сухой кашель, возможны симптомы фарингита, ларингита (осиплость голоса), нечасто - ринита; недомогание, познабливание, умеренная головная боль. Температура тела нормальная или субфебрильная, затем повышается до 38-40 °С, усиливается интоксикация, достигая максимума на 7-12-й день от начала болезни (умеренная головная боль, миалгии, повышенная потливость, наблюдающаяся и после нормализации температуры).

Кашель (частый, приступообразный, изнурительный, может приводить к рвоте, болям за грудиной и в эпигастральной области) - ранний, постоянный и продолжительный симптом микоплазменной пневмонии. Вначале сухой, к концу 2-й недели болезни он обычно становится продуктивным, с выделением небольшого количества вязкой слизистой или слизисто-гнойной мокроты. Кашель сохраняется 1,5-3 нед и более. Нередко с 5-7-го дня от начала болезни отмечается боль в грудной клетке при дыхании на стороне пораженного легкого.

Лихорадка сохраняется на высоком уровне в течение 1-5 дней, затем снижается, и в течение разного времени (в отдельных случаях до месяца) может сохраняться

субфебрилитет. Слабость может беспокоить больного в течение нескольких месяцев. При микоплазменной пневмонии возможно затяжное и рецидивирующее течение.

Физикальные изменения в легких часто выражены слабо, могут отсутствовать. У части больных выявляют укорочение перкуторного звука. При аускультации может выслушиваться ослабленное или жесткое дыхание, сухие и влажные (преимущественно мелко- и среднепузырчатые) хрипы. При плеврите - шум трения плевры.

Нередко наблюдают внелегочные проявления; для некоторых из них этиологическая роль *M. pneumoniae* однозначна, для других - предполагается.

Одно из наиболее частых внелегочных проявлений респираторного микоплазмоза - гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея), описаны гепатит и панкреатит.

Возможна экзантема - пятнисто-папулезная, уртикарная, узловатая эритема, многоформная экссудативная эритема и др. Нередкое проявление *M. pneumoniae*-инфекции - артралгии, артриты. Описано поражение миокарда, перикарда. Характерен геморрагический буллезный мирингит.

Субклинический гемолиз со слабым ретикулоцитозом и положительной реакцией Кумбса наблюдают часто, явный гемолиз с анемией - редко. Гемолитическая анемия возникает на 2-3-й неделе болезни, что совпадает с максимальным титром холодовых антител, часто развивается желтуха, возможна гемоглобинурия. Процесс обычно самолимитирующийся, продолжается несколько недель.

Известен широкий спектр неврологических проявлений *M. pneumoniae*-инфекции: серозный менингит, менингоэнцефалит, энцефалит, полирадикуло-патия (включая синдром Гийена-Барре); реже - поражение черепных нервов, острый психоз, мозжечковая атаксия, поперечный миелит. Патогенез этих проявлений не ясен, в СМЖ в ряде случаев выявляется ДНК *M. pneumoniae* методом ПЦР. Поражение нервной системы может быть причиной летального исхода.

Осложнения

Абсцесс легкого, массивный плевральный выпот, острый РДС. В исходе заболевания возможно развитие диффузного интерстициального фиброза. Риск осложнений наиболее высок у пациентов с иммунодефицитом, курильщиков, злоупотребляющих алкоголем и детей с серповидноклеточной анемией и другими гемоглобинопатиями. Бактериальная суперинфекция развивается редко.

Летальность и причины смерти

Летальность при внебольничной пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, составляет 1%. В некоторых случаях причиной смерти являются ДВС-синдром крови или осложнения со стороны ЦНС.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика инфекции *M. pneumoniae* позволяет предположить ОРЗ или пневмонию, в ряде случаев и его возможную этиологию. Окончательная этиологическая диагностика возможна при использовании специфических лабораторных методов.

Ориентировочные клинические признаки пневмонии микоплазменной этиологии:

- подострое начало респираторного синдрома (трахеобронхит, назофарингит, ларингит);
- субфебрильная температура тела; - малопродуктивный, мучительный кашель; - негнойный характер мокроты;

- скудные аускультативные данные; - возможные внелегочные проявления: кожные, суставные (артралгии), гематологические, гастроэнтерологические (диарея), неврологические и другие. В большинстве случаев клинические данные не позволяют с определенностью высказаться об этиологии внебольничной пневмонии. С этой точки зрения разделение внебольничной пневмонии на «типичную» и «атипичную» не имеет существенного значения.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки при подозрении на пневмонию проводят в прямой и боковой проекции. При *M. pneumoniae*-пневмонии возможны как типичные пневмонические инфильтрации, так и интерстициальные изменения. Рентгенологическая картина может быть весьма вариабельной. Нередко наблюдается двустороннее поражение легких с усилением легочного рисунка и перибронхиальной инфильтрацией. Характерны расширение теней крупных сосудистых стволов и обогащение легочного рисунка мелкими линейными и петлистыми деталями. Усиление легочного рисунка может быть ограниченным или распространенным.

Инфильтративные изменения разнообразны: пятнистые, неоднородные и неомогенные, без четких границ. Локализуются обычно в одной из нижних долей, вовлекая в процесс один или более сегментов; возможна очагово-сливная инфильтрация в проекции нескольких сегментов или доли легкого. При инфильтрации, захватывающей долю легкого, затруднена дифференциация с пневмококковой пневмонией. Возможны двустороннее поражение, инфильтрация в верхней доле, ателектазы, вовлечение в процесс плевры как в виде сухого плеврита, так и с появлением небольшого выпота, интерлобит.

Если у пациента с клиническими данными, указывающими на пневмонию, изменения в легких при рентгенологическом исследовании не выявлены или носят косвенный характер (например, изменение легочного рисунка), или выявлены нетипичные для этого заболевания изменения, наиболее информативно проведение КТ.

Следует подчеркнуть, что рентгенологическая картина внебольничной пневмонии в целом не имеет четкой корреляции с этиологическим агентом.

Микоплазменная пневмония имеет склонность к затяжному обратному развитию воспалительных инфильтратов. Примерно у 20% пациентов рентгенологические изменения сохраняются около месяца.

В мазке мокроты больных пневмонией обнаруживают большое количество мононуклеарных клеток и некоторое количество гранулоцитов. У некоторых пациентов наблюдается гнойная мокрота с большим количеством полиморфноядерных лейкоцитов. Микоплазмы не выявляются при микроскопии мазка мокроты, окрашенного по Граму.

При специфической лабораторной диагностике *M. pneumoniae*-инфекции предпочтительно использовать несколько методов. При трактовке результатов необходимо учитывать, что *M. pneumoniae* способна к персистенции, и ее выделение не является однозначным подтверждением острой инфекции. Следует также помнить, что антигенное родство *M. pneumoniae* с тканями человека может не только провоцировать аутоиммунные реакции, но и вызывать ложноположительные результаты в различных серологических исследованиях.

Культуральный метод практически не применим для диагностики *M. pneumoniae*-инфекции, так как для выделения возбудителя (из мокроты, плевральной жидкости, легочной ткани, смывов с задней стенки глотки) требуются специальные среды и для роста колоний необходимо 7-14 дней или более.

Более значимы для диагностики методы, основанные на выявлении антигенов *M. pneumoniae* или специфических антител к ним.

Антигены микоплазмы можно выявить с помощью РИФ в мазках из носоглотки, мокроты и другом клиническом материале. Также антиген *M. pneumoniae* можно обнаружить в сыворотке крови методом ИФА и в реакции агрегатгемаг-глютинации.

Определение специфических антител с использованием РСК, РНИФ, ИФА, РНГА. Наиболее часто используют ИФА и/или РНИФ для обнаружения IgM-, IgA-, IgG-антител. Диагностическое значение имеет нарастание титров IgA- и ^АМ-антител в 4 раза и более при исследовании в парных сыворотках. Учитывая тот факт, что исследование в парных сыворотках проводится с интервалом в 10-14 дней, данные результаты наиболее пригодны для ретроспективной диагностики. Высокие титры IgM-антител могут быть выявлены уже в ранние сроки болезни, однако у взрослых пациентов в случае повторного инфицирования мико-плазмой может не происходить выработка IgM-антител, и реинфекция приводит к IgG-ответу.

Антитела класса IgG могут длительно персистировать после перенесенного заболевания.

Следует помнить, что некоторые тесты не различают *M. pneumoniae* и *M. genitalium*.

Определение генетического материала возбудителя методом ПЦР в различных модификациях и другими методами, основанными на амплификации нуклеиновых кислот, в настоящее время относится к наиболее распространенным ранним и специфическим методам диагностики микоплазменной инфекции.

Одна из рекомендуемых схем диагностики *M. pneumoniae*-инфекции - определение ДНК возбудителя методом ПЦР в материале из носоглотки в комбинации с определением антител методом ИФА.

Диагностический минимум обследования соответствует порядку обследования больных внебольничной пневмонией, который проводят амбулаторно и/или в стационарных условиях. Специфическая лабораторная диагностика *M. pneumoniae*-инфекции не входит в обязательный перечень, но ее желательно проводить при подозрении на атипичную пневмонию и соответствующих диагностических возможностях. При ОРЗ она не обязательна, проводится по клиническим и/или эпидемиологическим показаниям.

Данные общего анализа крови при остром респираторном заболевании, вызванном *M. pneumoniae*, неинформативны. При пневмонии у большинства пациентов наблюдается нормальный уровень лейкоцитов, в 10-25% случаев лейкоцитоз до 10-20 тыс., возможна лейкопения. В лейкоцитарной формуле повышено количество лимфоцитов, палочкоядерный сдвиг наблюдается редко.

Дифференциальная диагностика

Патогномоничных клинических симптомов, позволяющих отличить ОРЗ микоплазменной этиологии от других ОРЗ, не выявлено. Этиологию можно уточнить при проведении специфических лабораторных исследований; она важна для эпидемиологического расследования, но определяющего значения для лечения не имеет.

Актуальна дифференциальная диагностика между ОРЗ и микоплазменной пневмонией. До 30-40% микоплазменных пневмоний в течение первой недели болезни расцениваются как ОРЗ или бронхит.

Клинико-рентгенологическая картина внебольничной пневмонии во многих случаях не позволяет с определенностью высказаться в пользу «типичного» или «атипичного» характера процесса. В момент назначения антибактериальной терапии данные специфических лабораторных исследований, позволяющие установить этиологию пневмонии, в подавляющем большинстве случаев недоступны. В то же время

необходимо учитывать имеющиеся клинические, эпидемиологические, лабораторные и инструментальные данные при определении возможного характера процесса и выборе эмпирической антибактериальной терапии.

Пневмонию, ассоциированную с *M. pneumoniae*, необходимо дифференцировать не только с другими наиболее часто встречающимися внебольничными пневмониями (вызванными *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*), но и с легионеллезом, орнитозом, Ку-лихорадкой, туляремией, коклюшем, аденовирусной инфекцией, гриппом, парагриппом, респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, коронавирусной инфекцией и др. Так, для дифференциальной диагностики с орнитозом, Ку-лихорадкой, туляремией нередко информативен эпидемиологический анамнез. В спорадических случаях легионеллеза рентгенологическая и клиническая картина может быть идентичной пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, и дифференциальную диагностику можно осуществить только с помощью лабораторных данных. Инфильтрат в верхней доле легкого в ассоциации с мокротой с прожилками крови заставляет исключить туберкулез.

Показания к консультации других специалистов

Показание к консультации других специалистов - возникновение внелегочных проявлений *M. pneumoniae-инфекции*.

Пример формулировки диагноза

V96.0 Правосторонняя нижнедолевая полисегментарная пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*.

Показания к госпитализации

Госпитализация при респираторном микоплазмозе требуется не всегда.

Показания к госпитализации: - клинические (тяжелое течение заболевания, отягощенный преморбидный фон, неэффективность стартовой антибактериальной терапии); - социальные (например, невозможность адекватного ухода и выполнения врачебных назначений в домашних условиях);

- эпидемиологические (например, пациенты, проживающие в коллективах).

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозная терапия

В остром периоде болезни режим полупостельный, специальной диеты не требуется.

Медикаментозная терапия

ОРЗ, вызванное *M. pneumoniae*, не требует этиотропной терапии.

Препараты выбора у амбулаторных больных при подозрении на первичную атипичную пневмонию (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) - макролиды. Предпочтение отдают макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, джозамицин).

Альтернативные препараты - респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин); возможно применение доксициклина.

Продолжительность терапии составляет 7-14 дней. Препараты принимают внутрь.

Дозы препаратов:

- азитромицин 0,25 г 1 р/сут (в 1-е сутки 0,5 г) или 2 г однократно (при применении лекарственной формы азитромицина пролонгированного действия);
- кларитромицин 0,5 г 2 р/сут; - рокситромицин 0,15 г 2 р/сут; - спирамицин 3 млн МЕ 2 р/сут;

- джозамицин 1 г 2 р/сут или 0,5 г 3 р/сут;
- левофлоксацин 0,5 г 1 р/сут; - моксифлоксацин 0,4 г 1 р/сут;
- доксациклин 0,1 г 1-2 р/сут (в первые сутки 0,2 г).

У госпитализированных по различным причинам больных с нетяжелым течением заболевания схема терапии обычно не имеет различий.

Тяжелое течение *M. pneumoniae*-пневмонии встречается относительно редко. Клиническое предположение об «атипичной» этиологии процесса рискованно и маловероятно. Выбор схемы антимикробной терапии осуществляется по принципам, общепринятым для тяжелого течения пневмоний.

Патогенетическую терапию острого респираторного заболевания и пневмонии, вызванных *M. pneumoniae*, проводят по принципам патогенетической терапии ОРЗ и пневмоний иной этиологии.

В период реконвалесценции показаны физиотерапия и ЛФК (дыхательная гимнастика).

Реконвалесцентам пневмонии, обусловленной *M. pneumoniae*, может быть показано санаторно-курортное лечение в связи со склонностью заболевания к затяжному течению и нередко длительным астеновегетативным синдромом.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный. Летальный исход наблюдается редко. Описан исход *M. pneumoniae*-пневмонии в диффузный интерстициальный фиброз легких.

Примерные сроки нетрудоспособности определяются степенью тяжести респираторного микоплазмоза и наличием осложнений.

Диспансерное наблюдение за переболевшим не регламентировано.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

- В остром периоде заболевания - полупостельный режим, в период реконвалесценции - постепенное расширение активности.
- Из пищи следует исключить жареные блюда, острые приправы, алкоголь.
- В периоде реконвалесценции необходимо соблюдать рекомендации лечащего врача, регулярно проходить назначенное обследование.
- В периоде реконвалесценции возможны длительно сохраняющиеся проявления астеновегетативного синдрома, в связи с чем необходимо соблюдать режим труда и отдыха, временно ограничить физические нагрузки. Избегать действия простудных факторов (охлаждение, сквозняк и т.д.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2010. - Т. 2, № 3. - С. 186-226.
2. Внебольничные пневмонии: классификация, патогенез, этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика на современном этапе. Аналитический обзор / Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина, Е.И. Ефимов и др. - М., 2013. - 65 с.
3. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. - М., 2002. - 381 с.

4. Прозоровский С.В. Микоплазма пневмонии инфекция / С.В. Прозоровский, В.И. Покровский, В.И. Васильева. - М.: Медицина, 1978. - 312 с.
5. Тартаковский И.С. Возбудители атипичных пневмоний: роль в этиологической структуре пневмоний и особенности лабораторной диагностики // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. - Т. 5. - С. 9-17.
6. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 / Thorax October 2009. - Vol. 64. - Issue Suppl III. - thorax.bmj.com.
7. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // Clin Microbiol Infect. - 2011. - Vol. 17 (Suppl. 6). - P. E1-E59.
8. Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practis of Infectious Diseases / [edited by] G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. - 7th ed. 2010.

Глава 21 Вирусные инфекции

21.1. ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

21.1.1. Гепатит А

Гепатит А (ГА) - острая вирусная антропонозная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется развитием паренхиматозного гепатита С с циклическим, преимущественно доброкачественным, течением.

КОДЫ ПО МКБ-10

В15 Острый гепатит А. В15.0 Гепатит А с печеночной комой. В15.9 Гепатит А без печеночной комы.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель ГА - вирус (*hepatitis A virus, HAV*), относится к роду *Hepatovirus* семейства *Picornaviridae*. Морфологически HAV выглядит как мелкая безоболочечная сферическая частица размером 27-30 нм. Геном представлен одноцепочечной молекулой РНК, состоящей из около 7500 нуклеотидов. РНК вируса окружена наружным белковым капсидом. Известен только один антиген HAV - *HAAg*, против которого макроорганизм вырабатывает антитела. Установлено наличие 7 генотипов и нескольких подтипов HAV. Выделенные в России штаммы принадлежат преимущественно к генотипу 1А, реже - 3А. Доказательств зависимости между генотипом HAV и тяжестью заболевания не получено. Выявлено 2 участка РНК HAV, расположенных в генах *VPII/2A* и *2C*, ответственных за вирулентные свойства вируса. Все известные изоляты HAV относят к одному серотипу, что обеспечивает развитие перекрестного про-тективного иммунитета между различными генотипами. HAV - гепатотропный вирус, обладает слабым цитопатогенным действием на печеночные клетки. HAV относят к числу наиболее устойчивых к факторам окружающей среды вирусов человека. При комнатной температуре сохраняется в течение нескольких недель, при +4 °С - месяцами, при -20 °С остается жизнеспособным несколько лет. Выдерживает нагревание до 60 °С в течение 4-12 ч; устойчив к действию кислот и жирорастворителей, способен к длительному сохранению в воде, пищевых продуктах, сточных водах, на различных объектах окружающей среды. При кипячении разрушается в течение 5 мин, при обработке хлорамином - через 15 мин. Вирус чувствителен к формалину, ультрафиолетовому облучению. Инактивируется при автоклавировании, перманганатом калия, йодистыми соединениями, 70% этанолом, дезинфектантами на основе четвертичных аммониевых соединений.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость ГА по годам носит волнообразный характер. Подъем заболеваемости отмечается обычно каждые 5-6-10 лет. Уровень регистрируемой заболеваемости ГА в России до 1995 г. превышал 100 на 100 тыс. населения, в 1999 г. значительно снизился. В 2000 г. вследствие циклического подъема заболеваемость ГА вновь повысилась и в 2001 г. зафиксирована на уровне 79,5 на 100 тыс. населения (это был последний существенный подъем). В 2008 г. заболеваемость ГА составила 8,14 на 100 тыс. населения, в 2015 г. зафиксирован самый низкий уровень заболеваемости - 4,41 на 100 тыс. населения. Несмотря на тенденцию к снижению распространения ГА в России, остаются регионы с очень высокой заболеваемостью, что обусловлено прежде всего недостатками в обеспечении населения доброкачественной питьевой водой. При оценке широты распространенности ВГА следует учитывать, что на один случай заболевания, протекающего с желтухой,

приходится 5 и более случаев без желтухи, которые обычно не выявляют и, соответственно, не регистрируют.

Единственный источник (резервуар) возбудителя инфекции - человек. Вирус выделяют больные с различными формами заболевания, в том числе наиболее частыми (особенно у детей): безжелтушной и стертой, которые обычно не диагностируют, соответственно заболевших этими формами не госпитализируют. Они ведут активный образ жизни и могут заражать окружающих. У больных желтушной формой вирус выделяется с фекалиями наиболее интенсивно в конце инкубационного и в течение преджелтушного периодов. С появлением желтухи в большинстве случаев заразность больных значительно уменьшается. Именно эта особенность - наиболее активное выделение вируса из организма больного в инкубационном периоде в сочетании с высокой устойчивостью HAV в окружающей среде обуславливает широкое распространение гепатита. С помощью ПЦР у части пациентов установлено наличие РНК HAV в крови и выделение его с фекалиями и после исчезновения желтухи. HAV обладает высокой инфекционностью, для заражения человека достаточно всего нескольких вирусных частиц. Пути передачи ГА: водный, пищевой и бытовой. Факторы передачи - различные пищевые продукты (в том числе морепродукты, замороженные овощи и фрукты), не подвергшиеся термической обработке, а также вода и грязные руки. Крупные вспышки ВГА связаны с фекальным загрязнением водоемов (источников водоснабжения) или с попаданием сточных вод в водопроводную сеть. В детских коллективах большое значение имеет контактно-бытовой путь передачи через грязные руки и различные предметы обихода: игрушки, посуду, белье и т.д. Очень редко может происходить передача HAV половым путем при орально-анальных контактах, у гомосексуалов.

Вирусологическими и молекулярно-генетическими методами установлено, что циркуляция HAV в крови может продолжаться несколько месяцев после инфицирования. Это дало основание предполагать возможность парентерального механизма заражения HAV, в частности реципиентов крови, а также лиц с наркотической зависимостью, вводящих психоактивные препараты внутривенно. Сочетание с ВГС подтверждает такую возможность.

В конце прошлого века описаны вспышки среди «внутривенных наркоманов» (Финляндия, 1994 г.; Норвегия, 1995-1999 гг.; Эстония, 1998 г.), практикующих групповое использование шприцев, игл и забор наркотического вещества из общей емкости. Эпидемиологическое расследование этих вспышек свидетельствует о парентеральном механизме инфицирования HAV. Более высокая заболеваемость лиц с наркотической зависимостью может быть также связана с несоблюдением ими санитарно-гигиенических правил.

HAV не проходит через плаценту и его нет в грудном молоке, поэтому если женщина во время беременности заболеет ВГА, ребенку не угрожает развитие врожденного гепатита и она может кормить новорожденного грудью, соблюдая правила личной гигиены.

Восприимчивость людей к HAV всеобщая. Дети первого года жизни относительно редко заболевают ГА, в связи с наличием пассивного иммунитета. Раньше в России около 80% заболевших составляли дети дошкольного и школьного возраста. В начале XXI в., после значительного снижения заболеваемости ГА в конце прошлого века, изменился возрастной состав больных, увеличилась заболеваемость лиц молодого и зрелого возраста, а удельный вес детей уменьшился. Среди детей болеют преимущественно школьники, среди взрослых - военнослужащие, студенты, пациенты закрытых учреждений (психиатрические больницы, специализированные интернаты и т.д.).

Иммунитет после перенесенного ГА длительный, практически пожизненный.

Специфическую профилактику осуществляют инаktivированными вакцинами. В России зарегистрированы несколько как отечественных, так и зарубежных вакцин. Они получены путем культивирования HAV на культурах тканей с последующей инаktivацией вируса. Применяют двукратное введение вакцины, что обеспечивает длительную (до 25 лет) защиту от. Обычно вакцину вводят с интервалом в 6 мес, этот интервал может быть удлинен.

В национальный календарь профилактических прививок вакцинация против ГА включена по эпидемическим показаниям. Прививкам подлежат: дети с трех лет, проживающие на территориях с высоким уровнем заболеваемости медицинские работники, воспитатели и персонал детских дошкольных учреждений; работники сферы общественного питания; рабочие, обслуживающие водопроводные и канализационные сооружения; лица, выезжающие в гиперэндемичные по ГА регионы и страны, а также контактные в очагах. Вакцинация против ГА показана также пациентам с хроническими заболеваниями печени (в том числе бессимптомным «носителям HBsAg», больным ХГВ и ХГС). Вакцинируют и воинские коллективы, дислоцированные в полевых условиях.

Неспецифические

Неспецифическая профилактика как и других кишечных инфекций, включает санитарно-гигиенические мероприятия, обеспечение населения доброкачественной питьевой водой и продуктами питания. Ранняя диагностика ГА и изоляция заболевших еще до появления у них желтухи может предотвратить заражение окружающих.

Лица, контактировавшие с больными должны находиться под наблюдением в течение 35 дней с момента последнего контакта (термометрия, опрос, определение размеров печени и селезенки, осмотр кожи и слизистых оболочек, мочи). При наличии у них лихорадки, диспепсических явлений, потемнения мочи проводят лабораторные исследования с определением билирубина и активности трансфераз. По решению врача-эпидемиолога в зависимости от конкретной ситуации в очаге ГА может быть назначено также обследование контактных лиц с целью выявления безжелтушного и стертого вариантов а также инан-паратной инфекции.

ПАТОГЕНЕЗ

Внедрение HAV в организм происходит через рот и далее в желудок. Будучи кислотоустойчивым, вирус преодолевает желудочный барьер, поступает в тонкую кишку, всасывается в кровь и по системе воротной вены достигает печени, в клетках которой происходит его репликация. На мембране гепатоцитов есть соответствующие вирусу рецепторы, к которым HAV прикрепляется и проникает внутрь печеночной клетки; в цитоплазме гепатоцита происходит его репликация. Часть вновь образованных вирусных частиц поступает с желчью в фекалии и выделяется из организма, другая - инфицирует соседние гепатоциты.

Установлено, что длительную репликацию HAV в культуре клеток не сопровождает цитолиз гепатоцитов. Поэтому в настоящее время полагают, что поражение печени при ГА обусловлено не столько самим HAV, сколько клеточными иммунными реакциями человека. Цитотоксические Т-клетки распознают и лизируют инфицированные вирусом гепатоциты. Кроме того, эти же Т-лимфоциты продуцируют ИФН-γ, запуская целый ряд иммунных реакций. Освобождение от вируса происходит в значительной степени благодаря иммунологически опосредствованному разрушению печеночных клеток. Вследствие распада подвергшихся некрозу гепатоцитов вирус и его «обломки» поступают в кровь, то есть возникает фаза вторичной вирусемии.

HAV обладает высокой иммуногенной активностью. Одновременно с клеточным происходит активизация и гуморального иммунитета с накоплением вируснейтрализующих антител. Благодаря быстрому и интенсивному иммунному ответу возникает блокада репликации вируса, а его дальнейшее внедрение в неинфицированные гепатоциты прекращается.

В результате сочетанного действия всех звеньев иммунной системы, как правило, уже через несколько недель организм освобождается от HAV, поэтому при Г/А нет ни длительного вирусоносительства, ни хронических форм. Адекватностью защитной иммунной реакции при Г/А объясняют сравнительно легкое его течение, полное выздоровление в подавляющем большинстве случаев, исключительную редкость фульминантных форм с летальным исходом. Массивного некроза гепа-тоцитов при Г/А обычно не бывает. Основная масса гепатоцитов остается неповрежденной. Как и при других острых вирусных гепатитах, при Г/А возникает острое диффузное воспаление печени, которое можно выявить еще до появления желтухи. При Г/А печень - единственный орган-мишень, в котором происходит репликация вируса, поэтому внепеченочные проявления Г/А не свойственны.

В лизисе пораженных HAV гепатоцитов принимают участие молекулы *HLA*, вследствие чего в течение болезни «запускаются» аутоиммунные механизмы с образованием антител к собственным гепатоцитам. У лиц с генетической предрасположенностью к аутоиммунным реакциям HAV может инициировать развитие аутоиммунного гепатита первого типа. Летальный исход от Г/А представляет исключительную редкость, тем не менее возможен у лиц старших возрастных групп и пациентов с предшествующими заболеваниями печени (алкогольной болезнью печени, хроническими гепатитами различной этиологии). Причиной смерти может быть отек мозга у больных с острой печеночной недостаточностью, ОПЭ.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При Г/А печень является единственным органом-мишенью, в котором осуществляется репликация вируса; внепеченочные поражения для него нетипичны. К характерным признакам Г/А относится острое воспаление всей паренхимы печени, которое обнаруживают еще до развития желтухи. Основная масса гепатоцитов сохраняется неповрежденной, некроз затрагивает лишь отдельные клетки печени.

Легкому течению ГА соответствует точечный или пятнистый некроз, среднетяжелому - зональный, при котором деструктивные процессы происходят в участках (зонах) печеночной ткани. В отличие от ГВ, при ГА зональный некроз наблюдается преимущественно по периферии, а не в центре печеночных долек. Некроз гепатоцитов сопровождается лейкоцитарной и гистiocитарной инфильтрацией.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Классификация

По выраженности клинических проявлений: клинические варианты: желтушный, безжелтушный, стертый; субклиническая инаппарантная инфекция.

По длительности и цикличности течения: острое (до 3 мес), затяжное (более 3 мес), с рецидивами, обострениями (клиническими, ферментативными).

По тяжести: легкая, среднетяжелая, тяжелая, фульминантная (молниеносная).

Осложнения: печеночная кома, функциональные и воспалительные заболевания желчевыводящих путей.

Исходы: выздоровление, затянувшаяся реконвалесценция.

Продолжительность инкубационного периода колеблется от 7 до 50 дней, составляя в среднем около месяца.

Желтушный вариант ТА. Начало болезни с преджелтушного периода, обычно острое, с повышением температуры тела до 38-39 °С, симптомами интоксикации (головная боль, головокружение, слабость, разбитость, ломота в мышцах, костях, суставах и др.) и диспепсическим синдромом (снижение аппетита, тошнота, горечь во рту, отрыжка, рвота, тяжесть в эпигастральной области и правом подреберье, задержка стула, реже диарея). Одновременно, а иногда раньше диспепсических, могут возникнуть незначительно выраженные катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (першение в горле, небольшая боль при глотании и др.), что нередко приводит к ошибочной диагностике ОРЗ. У детей возможны интенсивные боли в животе, имитирующие острый аппендицит, желчную колику. В конце преджелтушного периода, продолжительность которого чаще всего составляет от 3 до 7 дней (с колебаниями от 2 до 14 дней), моча становится темно-желтой, а кал - гипохолчным. Однако эти очень важные для своевременной диагностики ГА симптомы могут быть не замечены больными. В отдельных случаях возможен зуд кожи. У детей уже в преджелтушном периоде может быть выявлено увеличение печени. В сыворотке крови заболевших ГА в преджелтушном периоде значительно (в 10 и более раз) повышена активность аминотрансфераз, а в моче увеличено содержание уробилина. Через 3-5 дней температура тела обычно нормализуется, но возникает иктеричность - вначале склер, затем кожи, что знаменует начало желтушного периода. У 2-5% больных симптомы преджелтушного периода отсутствуют, ГА сразу начинается с изменения окраски мочи и кала и желтушного окрашивания склер.

Обычно с появлением желтухи самочувствие больных довольно быстро начинает улучшаться, нормализуется температура тела, через несколько дней исчезают все симптомы преджелтушного периода. Дольше сохраняются слабость и снижение аппетита. В последние годы нередко у больных ГА на фоне желтухи продолжается лихорадка и нарастают симптомы интоксикации; чаще это бывает у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией или наркотической зависимостью.

Желтуха при ГА нарастает быстро, достигая обычно максимума за 3-5 дней, в последующие 5-10 дней держится на одном уровне, а затем интенсивность ее уменьшается. В среднем продолжительность желтушного периода около 2 нед. При осмотре больного обнаруживают увеличение и уплотнение печени, край ее закруглен, чувствителен при пальпации; увеличение селезенки отмечают у 10-20% больных, чаще у детей. На высоте желтухи характерна брадикардия. По мере уменьшения интенсивности желтухи нормализуется окраска кала и мочи, уменьшается до нормальных размеров печень. В желтушном периоде сохраняется выраженная гиперферментемия (активность аминотрансфераз в 10-100 раз выше нормы) с преимущественным повышением активности АЛТ по сравнению с АСТ (коэффициент де Ритиса менее 1). Гипербилирубинемия обычно умеренная и непродолжительная, в основном за счет связанной фракции билирубина («прямой» билирубин). В гемограмме отмечается нормоцитоз или лейкопения, относительный лимфоцитоз; СОЭ в норме. В моче обнаруживаются желчные пигменты (билирубин).

Период реконвалесценции характеризуется быстрым исчезновением клинических и биохимических признаков болезни, в частности гипербилирубинемии. Позднее нормализуется активность АЛТ и АСТ; повышение тимоловой пробы может сохраняться в течение нескольких месяцев. Самочувствие переболевших ВГА, как правило, бывает удовлетворительным, возможны утомляемость после физической нагрузки, неприятные ощущения, тяжесть в животе после еды, иногда сохраняется незначительное увеличение печени. Продолжительность этого периода в большинстве случаев не превышает 3 мес.

В некоторых случаях период реконвалесценции может затягиваться до 6-8 и более месяцев, возможны обострения (ферментативные или клинические), а также рецидивы, которые развиваются обычно у лиц 20-40 лет и протекают, как правило,

легче, чем первая волна заболевания. Однако есть сообщения о рецидивах с острой печеночной недостаточностью, а также с летальным исходом.

Желтушный вариант ГА чаще всего протекает в легкой или среднетяжелой формах. Тяжелую форму ГА встречают не более чем у 1% больных, преимущественно у лиц старше 40 лет, у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией или наркотической зависимостью, при сочетании с острым или хроническим ВГ другой этиологии. У детей тяжелую форму регистрируют в пубертатном периоде, а также на фоне ожирения и отягощенного аллергологического анамнеза. Как и при других острых вирусных гепатитах, основной критерий тяжести ГА - проявления интоксикации: общая слабость, адинамия, головокружение, диспепсические расстройства, вегетососудистые нарушения, а в отдельных случаях - нарушения сознания.

Легкую форму гепатита характеризуют слабовыраженные явления интоксикации или их отсутствие. Степень увеличения размеров печени обычно не коррелирует с тяжестью болезни и в большей степени обусловлена предшествующими и сопутствующими заболеваниями, профессиональными вредностями и др. Интенсивность и продолжительность желтухи при легкой форме меньше, чем при среднетяжелой форме. При отчетливом повышении уровня АЛТ и АСТ в крови показатели протромбограммы, а также коагулограммы при легкой форме вирусного гепатита существенно не отклоняются от нормы.

Среднетяжелую форму гепатита характеризует количественное нарастание и усиление всех перечисленных выше клинических признаков болезни без проявления качественно новых клинических симптомов. Общая слабость умеренно выражена, обычно усиливается во второй половине дня и менее заметна утром. Головная боль непостоянна, больше выражены тяжесть в голове и умеренная адинамия с повышенной утомляемостью. Аппетит плохой, тошнота выраженная. Желтуха яркая и стойкая, уровень билирубина и АЛТ существенно не отличимы от таковых при легкой форме. Наиболее информативны некоторые показатели коагулограммы, в частности снижение протромбинового индекса.

Тяжелую форму гепатита характеризуют, помимо нарастания признаков интоксикации, новые клинические симптомы: головокружение, мелькание мушек перед глазами и адинамия, к которым могут присоединиться геморрагический синдром, тахикардия, болезненность в области печени, склонность к задержке жидкости, лихорадка с нейтрофильным лейкоцитозом. Более четкими оказываются и разграничительные биохимические признаки: билирубинемия, протромбиновый индекс, более высокий показатель АСТ по сравнению с АЛТ, появление при нарастании тяжести билирубино-ферментной диссоциации - снижение уровня активности аминотрансфераз с одновременным повышением уровня билирубина крови.

ОПЭ сопровождается, помимо нарастания интоксикации, появлением сонливости, эмоциональными нарушениями, «хлопающим тремором», стереотипностью в ответах, сокращением размеров печени с появлением боли в правом подреберье на фоне усиления желтухи. Такова I степень ОПЭ - начальный период прекомы. Степень II ОПЭ - характеризуется спутанностью сознания в виде дезориентации в пространстве и времени, психомоторное возбуждение. Степень III ОПЭ - начальный период комы, который отличает от предыдущей невозможность словесного контакта при сохранении адекватной реакции на боль. При IV степени ОПЭ - глубокая кома с отсутствием болевой реакции, арефлексией. Фульминантная (молниеносная) форма с развитием ОПН наблюдается у 0,1-0,8% больных.

Иногда ГА сопровождается выраженным холестатическим компонентом (холестати-ческий вариант ГА), желтушный период удлиняется до нескольких месяцев, желтуха

интенсивная, сопровождается зудом, в крови значительно повышена активность ЩФ. Синдром холестаза характерен и для ГА с аутоиммунным компонентом, сочетаясь в этом случае с другими системными иммунными нарушениями: васкулит, нефрит, полиартралгия, пурпура, острая гемолитическая анемия, лихорадка. В сыворотке крови появляются криоглобулины и ревматоидный фактор, повышено количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), γ -глобулинов, могут выявляться аутоантитела (в частности, к гладкой мускулатуре).

Безжелтушный вариант характеризуют те же клинические и лабораторные признаки, что и желтушный, однако отсутствие желтухи и гипербилирубинемии затрудняет диагностику. Клиническая симптоматика безжелтушного варианта соответствует проявлениям начального периода желтушного варианта. Возможны кратковременное повышение температуры тела, диспепсические явления, слабость, катаральный синдром и др. в течение 3-5 дней. Увеличивается и становится слегка болезненной при пальпации печень, возможно потемнение мочи, уробилинурия. Выявляют гиперферментемию, показатели АЛТ и АСТ повышены почти так же существенно, как и при желтушном варианте, увеличен показатель тимолового теста. Безжелтушный вариант развивается во много раз чаще, чем желтушный, однако диагностируется редко, обычно только при целенаправленном обследовании детских коллективов и в эпидемических очагах. Чем младше ребенок, тем больше вероятность именно безжелтушного варианта у подростков и взрослых преобладает желтушный вариант.

Стертый вариант проявляется минимальными и быстро проходящими клиническими симптомами (в том числе желтухой) в сочетании с гиперферментемией.

При субклиническом (инаппарантном) варианте самочувствие заболевших не нарушено, печень не увеличена, желтуха отсутствует, но активность АЛТ и АСТ повышена, в сыворотке крови определяют специфические маркеры

В последние годы в РФ периодически наблюдался рост заболеваемости не только но и ВГ другой этиологии (В и С прежде всего), а также ВИЧ-инфекцией, вследствие чего участились случаи гепатитов смешанной этиологии, отличающихся по течению и исходу от моноинфекции, вызванной HAV. В частности, волнообразную гиперферментемию у реконвалесцентов ГА с HCV-инфекцией наблюдают почти в 70% случаев в течение 6 мес и в 40% - до года. С другой стороны, при коинфекции HAV и выявлено конкурирующее взаимодействие вирусов, что приводит к временному подавлению репликации HCV. ГА на фоне хронической инфекции HBV характеризует пролонгированное течение, стойкие остаточные явления. У ВИЧ-инфицированных острый период ГА не имеет каких-либо примечательных особенностей.

ГА и хроническая алкогольная интоксикация оказывают эффект взаимного отягощения. При таком сочетании ГА протекает тяжело, лихорадка может продолжаться более 2 нед на фоне желтухи, нередко сочетание клинических признаков и алкогольного абстинентного синдрома вплоть до метаалкогольного психоза; часто развитие декомпенсации алкогольной болезни печени, возможен летальный исход.

Осложнения для ГА не характерны, самое тяжелое из них - печеночная кома, которая встречается исключительно редко, но может приводить к летальному исходу. Возможны функциональные и воспалительные заболевания желчевыводящих путей.

У лиц с нарушением функции Т-супрессоров во время и/или после перенесенного ГА может развиться активный аутоиммунный гепатит первого типа.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ГА устанавливают с учетом клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Основанием для предположения о ГА являются: острое

начало болезни с высокой температурой тела, диспепсическими и астеновегетативными явлениями, короткий преджелтушный период, увеличение печени, улучшение самочувствия, нормализация температуры тела при появлении желтухи, гипер-ферментемия (АЛТ, АСТ) с коэффициентом де Ритиса менее 1, гипербилиру-бинемия (преимущественно за счет связанной фракции), указание на контакт с больным(и) желтухой за 7-50 дней до заболевания или употребление сырой воды из случайных источников, невымытых овощей и фруктов и т.д.; случаи ГА в коллективе, нахождение в местности с высокой заболеваемостью ГА в соответствующие инкубационному периоду сроки.

Специфическая диагностика

Специфический маркер ГА - IgM-антитела к HAV, выявляемые методом ИФА в сыворотке крови с первых дней болезни и далее в течение 3-6 мес. Эти антитела вырабатываются у всех больных их обнаружение - ранний и надежный диагностический метод, позволяющий не только подтвердить клинический диагноз но и выявить его безжелтушный, стертый и субклинический варианты. Через 6-8 мес анти-HAV IgM уже не обнаруживают. Анти-HAV IgG появляются со 2-3-й нед болезни, титр их нарастает медленно и достигает максимума через 4-6 мес, затем снижается, но они обнаруживаются в течение нескольких десятилетий (возможно, пожизненно), обеспечивая протективный иммунитет. Анти-HAV IgG обнаруживают у значительной части взрослых людей, что является доказательством перенесенного ранее ГА и наличия иммунитета к этой инфекции. Анти-HAV IgG вырабатываются также у вакцинированных против В последние годы появилась возможность детекции РНК HAV с помощью ПЦР. РНК HAV в сыворотке крови может быть выявлена за несколько дней до повышения активности АЛТ, т.е. ПЦР - высокоспецифический ранний метод диагностики позволяет количественно оценить интенсивность вирусемии (ПЦР в режиме реального времени).

Стандарт лабораторной диагностики ГА включает: клинический анализ крови, клинический анализ мочи и желчные пигменты (билирубин), биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, протромбиновый индекс), иммунологическое исследование (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBc IgM, анти-HCV).

Дополнительные лабораторно-инструментальные показатели: исследование сыворотки крови: холестерин, ЩФ, ГГТ, глюкоза, амилаза, общий белок и белковые фракции, ЦИК, криоглобулины, РНК HAV, анти-HEV IgM, анти-ВИЧ, а также LE-клетки, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки. Представленный стандарт обеспечивает диагностику ГА, протекающего как в виде моноинфекции, так и в сочетании с гепатитами иной этиологии.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят в преджелтушном периоде - с гриппом, ОРЗ, ПТИ, гастроэнтеритами различной этиологии (табл. 21.1). При этом, кроме указаний заболевшего на его контакт с больным Г/А и острое начало, обращают внимание на признаки поражения печени: горечь во рту, непереносимость жирной пищи, тяжесть в правом подреберье, потемнение мочи и гипохоллия кала, увеличение и чувствительность печени. Только при вирусном гепатите выявляют выраженную гиперферментемию с преимущественным повышением активности АЛТ и только при Г/А в сыворотке крови пациентов обнаруживают анти-HAV IgM.

Таблица 21.1. Дифференциальная диагностика гепатита А в преджелтушном периоде

Признаки	Дифференцируемые заболевания			
	гепатит А	пищевые токсикоин-фекции (бактериальные отравления)	грипп	ОРЗ
Начало болезни	Острое	Бурное	Острое	Подострое
Интоксикация	Умеренная	Кратковременная, выраженная	Выраженная	Незначительная

Лихорадка	Фебрильная, в течение 2-3 дней	Чаше фебрильная, реже высокая, от нескольких часов до 2 дней	Высокая, в течение 2-5 дней	Субфебрильная, фебрильная, в течение 2-6 дней
Тошнота, рвота	Типичны	Типичны	Не характерны	Не характерны
Горечь во рту	Типична	Возможна	Не характерна	Не характерна
Боль в животе	Тяжесть в правом подреберье	В эпигастральной и околопупочной областях, может быть по всему животу, схваткообразная	Не характерна	Не характерна
Характер стула	Может быть жидкий или задержка стула. Возможна гипохолестеринемия кала	Жидкий, обильный, зловонный	Нормальный	Нормальный,
Пальпация органов брюшной полости	Незначительная болезненность в правом подреберье	Болезненность в эпигастрии, по ходу кишечника, урчание	Безболезненна	Безболезненна
Эпидемиологический анамнез	Контакт с больными желтухой за 7-50 дней до начала болезни, употребление немытых овощей и фруктов, употребление сырой воды из случайных источников	Употребление недоброкачественных продуктов	Контакт с больными гриппом	Контакт с больными ОРЗ

В желтушном периоде проводят дифференциальную диагностику с другими гепатитами, в том числе вирусными (В, С, D, E). Принимают во внимание вышеописанные особенности именно Г/А, а также результаты определения соответствующих специфических маркеров в динамике заболевания (при ГВ наличие HBsAg и анти-HBc IgM; при ГС - анти-HCV и РНК HCV и т.д.).

В ряде случаев возникает необходимость отграничения ^ от других инфекционных заболеваний, протекающих с гепатитом (лептоспироз, иерсиниозы, ИМ, малярия и др.) (табл. 21.2), а также от пигментных гепатозов (в частности, синдрома Жильбера). Кроме тщательно собранного эпидемиологического анамнеза и учета последовательности появления клинических симптомов, существенное значение имеют особенности гемограммы (атипичные мононуклеары при инфекционном мононуклеозе, нейтрофильный лейкоцитоз и высокая СОЭ при лептоспирозе и иерсиниозах), результаты биохимических [гипербилирубинемия за счет свободного («непрямого») билирубина при синдроме Жильбера, высокая ферментемия только при вирусном гепатите], серологических (РМА с лептоспирами, РПГА и РА с иерсиниями, маркеров ИМ) и других исследований (например, обнаружение малярийного плазмодия в мазке и/или толстой капле крови).

Таблица 21.2. Дифференциальная диагностика гепатита А в желтушном периоде

Признаки	Дифференцируемые заболевания			
	гепатит А	лептоспироз	иерсиниоз (гастроинтестинальная абдоминальная форма)	ИМ
Начало болезни	Острое	Острое	Острое	Чаше острое, возможно подострое, постепенное
Интоксикация	Умеренная	Выраженная	Выраженная, умеренная	Умеренная, слабая
Лихорадка	Фебрильная, в течение 2-3 дней	Фебрильная, 5 и более дней	Субфебрильная, фебрильная, от 2-3 до 10 дней	Субфебрильная, фебрильная, может быть длительной
Увеличение ЛУ	Не характерно	Не характерно	Возможно - передне-шейных, поднижнечелюстных	Шейной группы, генерализованная ЛАП
Гиперемия лица	Отсутствует	Характерна	Характерна	Не характерна
Геморрагический синдром	Отсутствует	При тяжелом течении характерен	Отсутствует	Отсутствует
Сыпь	Не типична	Характерна эфемерная, розеолезно-папулезная. Геморрагические элементы при тяжелом течении	Пятнисто-папулезная, мелкоточечная, больше на коже дистальных отделов конечностей, вокруг суставов. Симптомы «капюшона», «перчаток», «носков» - при генерализованной форме	Возможна у принимавших ампициллин
Боль в икроножных мышцах	Отсутствует	Выражена	Отсутствует	Отсутствует
Печень и селезенка	Увеличение печени, иногда селезенки	Увеличение печени, реже селезенки	Возможно увеличение печени, редко селезенки	Увеличение печени и селезенки

Картина крови	Тенденция к лейкопении	Нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ	Умеренный нейтро-фильный часто эозино-фильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ	Лейкоцитоз, лимфо-моноцитоз, атипичные мононуклеары, плазматические клетки
Повышение активности АЛТ	Резкое	Незначительное	Возможно	Умеренное
Специфические исследования	Анти-HAV IgM+, ПЦР	Бактериоскопия РМА и лизиса леп-тоспир, реакция агглютинации и лизиса, ПЦР	Бактериологические исследования, ИФА, РИФ, РА, РНГА с иер-синиозными антигенами, ПЦР	ИФА, РНИФ, ПЦР, реакция Хоффа-Бауэра
Изменение уро-граммы	Не характерно	Протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия	Незначительная про-теинурия, микрогематурия	Не характерны

Токсические гепатиты (в том числе лекарственный, острый алкогольный и др.) могут иметь сходство с Тщательный сбор анамнеза, включая сведения о применении конкретных медикаментов, употреблении алкоголя, грибов, контакте с гепатотропными ядами имеют важное значение для установления соответствующего диагноза.

Показания к консультации других специалистов индивидуальны. При

наличии сильных болей в правом подреберье - консультация хирурга для исключения желчнокаменной болезни; признаки энцефалопатии у больных ГА на фоне хронической алкогольной интоксикации - невролога, реже психиатра.

ЛЕЧЕНИЕ

Больные ГА в легкой форме могут лечиться на дому. Госпитализация по эпидемическим и клиническим показаниям. Этиотропная терапия не разработана, противовирусные препараты не используются.

При легкой форме ограничиваются базисной терапией, которая включает диету и щадящий режим. Из рациона исключают жареные, копченые, маринованные блюда, тугоплавкие жиры (свинина, баранина). Категорически запрещается алкоголь в любых видах. Рекомендуются обильное питье (до 2-3 л/сут) некрепко заваренного чая с молоком, медом, вареньем, а также отвара шиповника, свежеприготовленных фруктовых и ягодных соков, компотов, щелочных минеральных вод.

Больным среднетяжелой формой ГА с целью дезинтоксикации назначают энтеросорбенты [повидон (Энтеродез*), [полиметилсилоксана полигидрат](#) (Энтеросгель*) и др.], а при тошноте, отказе от питья внутривенно капельно 5% раствор декстрозы (Глюкозы*) и др.; при тяжелой форме проводится интенсивная патогенетическая терапия, включая плазмаферез. В случаях с выраженным холестатическим синдромом рекомендуются жирорастворимые витамины А и Е, энтеросорбенты, препараты урсодезоксихолиевой кислоты. Пациентам ГА с хронической алкогольной интоксикацией показан адеметио-нин в первые 2 нед внутривенно по 800-1600 мг ежедневно, затем по 2-4 таблетки в день.

Потребность в витаминах должна обеспечиваться за счет пищевых продуктов, дополнительно назначаются поливитаминные препараты.

Необходимо следить за ежедневным опорожнением кишечника. При запорах следует использовать лактулозу, дозу которой подбирают индивидуально (30-60 мл/сут) таким образом, чтобы стул был ежедневным.

Выписка из стационара производится при хорошем самочувствии, отсутствии желтухи, уменьшении размеров печени, улучшении биохимических показателей (допускается повышенный уровень активности аминотрансфераз до 3-5 N). После выписки из стационара реконвалесценты нуждаются в освобождении от работы не

менее чем на 2 нед. При затянувшейся реконвалесценции сроки нетрудоспособности продляются.

Диспансерное наблюдение

Реконвалесценты ГА находятся на диспансерном наблюдении в КИЗ в течение 3-6 мес в зависимости от их самочувствия, быстроты нормализации размеров печени и динамики биохимических исследований. При отсутствии клинических и лабораторных отклонений от нормальных показателей они могут быть сняты с учета с рекомендацией освобождения от тяжелой физической работы и занятий спортом. После выписки из стационара в течение 6 мес противопоказаны профилактические прививки, кроме анатоксина столбнячного и вакцины для профилактики бешенства. Нежелательно проведение плановых операций, противопоказано назначение гепатотропных медикаментов в течение полугода после перенесенного

При возобновлении у реконвалесцента ГА желтухи и гиперферментемии (АЛТ, АСТ) необходима повторная госпитализация для разграничения возможного рецидива ГА от манифестации гепатита иной этиологии (в том числе аутоиммунного).

Реконвалесцентам со стойким умеренным повышением активности АЛТ и АСТ целесообразно назначение одного из гепатопротекторов: глицирризиновая кислота + фосфолипиды (Фосфоглив*) по 1 капсуле 3 р/сут, силибинин, фосфо-липиды (Эссенциале Н*) по 1-2 капсулы 3 р/сут, адеметионин по 2-4 таблетки в сутки, урсодезоксихолевая кислота по 15 мг/кг/сут.

Санаторно-курортное лечение

В периоде выздоровления от ГА реконвалесценты могут быть направлены в местные санатории, курорты с питьевыми минеральными водами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. - М.: М-Вести, 2002. - 416 с.
2. Гепатит А. Информационный бюллетень ВОЗ № 328. - 2015 г.
3. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика) - М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2007. - 352 с.
4. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. - СПб.: Теза, 1998. - 330 с.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 1999. - 864 с.
6. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням: в 2 т. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 592 с.
7. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и соавт. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. - 2-е изд. перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 304 с.

21.1.2. Гепатит E

ВГЕ - вирусная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся преимущественно водным путем передачи, острым циклическим течением и частым развитием острой печеночной энцефалопатии у беременных во II-III триместре беременности.

КОД БОЛЕЗНИ ПО МКБ-10

ЭТИОЛОГИЯ

HEV имеет сферическую форму, диаметр около 32 нм, геном представлен однонитевой РНК, по своим свойствам близок к калицивирусам (семейство *Caliciviridae*). Вирус быстро разрушается под воздействием хлорсодержащих дезинфицирующих средств, менее устойчив в окружающей среде, чем HAV.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником возбудителя инфекции являются больные острыми формами болезни. Вирус начинает выявляться в крови больного через 2 нед после заражения, а в фекалиях - за неделю до начала болезни и всю первую неделю болезни. Вирусемия продолжается около 2 нед.

Основной путь передачи инфекции - водный, болеют преимущественно лица мужского пола в возрасте 15-40 лет, дети болеют редко. Гепатит Е встречается повсеместно, но большая часть случаев регистрируется в развивающихся странах Азии и Африки с тропическим и субтропическим климатом (на американском континенте - в Мексике), в которых вызывает значительные по масштабам эпидемические вспышки в основном, водного происхождения. Для ВГЕ характерна сезонность инфекции: подъем заболеваемости связан с началом или окончанием сезона дождей в Юго-Восточной Азии, а в странах Центральной Азии пик заболеваемости приходится на осень. В последние годы в мире ежегодно регистрируется примерно 20 млн случаев гепатита Е и более 56 тыс. смертей, ассоциированных с гепатитом Е.

HEV может передаваться от беременной женщины плоду в 3-м триместре беременности. Вирус также выделяется от животных и птиц - они могут быть резервуаром HEV-инфекции для человека, особенно свиньи. Пока точно неизвестно, как передается вирус: при непосредственном контакте с животным или при употреблении инфицированного мяса без достаточной кулинарной обработки. Генетический материал вируса был выделен из свиной печени. Поэтому некоторые авторы считают эту болезнь зоонозом. Имеются данные о передаче HEV при переливании крови от донора с бессимптомной вирусемией, что может способствовать передаче инфекции парентеральным механизмом в эндемичных регионах. В странах Западной Европы, в России и Северной Америке заболеваемость гепатитом Е носит спорадический характер и преимущественно регистрируется у больных, вернувшихся из поездок в эндемичные по ВГЕ регионы. Однако в США и ряде стран Западной Европы, и в России (неопубликованные данные автора), были описаны случаи ВГЕ у лиц, не выезжавших из страны. Следует отметить, что у больных хроническими гепатитами (вирусными, аутоиммунным), у доноров, больных гемофилией и лиц после трансплантации почек высока частота обнаружения анти-HEV IgG, что подтверждает гипотезу риска парентеральной передачи вируса от доноров - бессимптомных больных с вирусемией. Через прямые контакты между людьми передача болезни происходит редко. Описаны повторные случаи заболевания гепатитом Е, что, по-видимому, связано с существованием нескольких антигенных типов вируса.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфические: созданы первые вакцины, проведены успешные опыты их применения, доказана их высокая эффективность, но остается неясной эффективность и безопасность вакцины для беременных, детей и подростков, достаточно ли трех доз для сохранения длительного иммунитета, можно ли будет комбинировать ее с другими вакцинами, а также сколько она будет стоить. В октябре 2012 г. в Китае начато промышленное производство вакцины против гепатита Е,

одобренной в декабре 2011 г. China's State Food and Drug Administration (КНР), однако эта вакцина не зарегистрирована пока на территории других стран.

Неспецифические: поскольку почти вся заболеваемость Вге обусловлена фекально-оральным механизмом заражения, соблюдение правил личной и общественной гигиены, высоких стандартов для обеспечения населения чистой водопроводной водой могут привести к снижению числа случаев гепатита Е в эндемичных странах. Большое значение имеет санитарно-просветительная работа среди населения, направленная на разъяснение опасности использования воды из открытых водоемов (каналов, арыков, рек) для питья, мытья овощей и т.д. без термической обработки. Путешественникам рекомендуют не пить воду из случайных источников, не есть пищу, не прошедшую термической обработки и т.д.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез болезни изучен недостаточно. По-видимому, вирус Е обладает прямым цитопатическим действием. Важной особенностью Вге является тяжелое течение болезни у беременных в 3-м триместре, однако причины этого феномена не выяснены. В основе тяжелого течения болезни лежит массивный некроз гепатоцитов, развитие тромбгеморрагического синдрома вследствие резкого дефицита плазменных факторов гемостаза, а также гемолиз, приводящий к ОПН. Непосредственной причиной смерти является отек мозга и ДВС-синдром.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период 3-8 нед, в среднем около 40 дней. Болезнь протекает в желтушной и безжелтушной форме (примерное соотношение 1:9). Желтушная форма развивается в основном у лиц молодого и зрелого возраста (15-40 лет). Для желтушных форм характерно острое циклическое, преимущественно легкое течение болезни. Преджелтушный период чаще короткий - 2-5 дней, преобладают проявления диспепсического синдрома. Кратковременная лихорадка (чаще субфебрильная) наблюдается у 10-20% больных. Примерно у 20% больных преджелтушный период отсутствует. Продолжительность желтушного периода от нескольких дней до 1 мес (в среднем 2 нед), возможно развитие холестатической формы болезни с длительной желтухой, кожным зудом. Примерно у 1% больных желтушными формами ВГЕ развивается фульминантный гепатит. Особенностью гепатита Е является тяжелое течение болезни у беременных, особенно в 3-м триместре, а также у рожениц в течение первой недели после родов. Предвестниками такого течения болезни могут быть выраженность симптомов интоксикации, лихорадка, диспепсический синдром, боль в правом подреберье уже в преджел-тушном периоде болезни. После появления желтухи быстро нарастают симптомы печеночной энцефалопатии вплоть до развития комы. Характерными особенностями являются гемолиз, гемоглобинурия, олигоанурия, а также геморрагический синдром, обусловленный снижением активности (до 2-7% нормы) факторов гемостаза, входящих в протромбиновый комплекс (II, VII, X). Геморрагический синдром проявляется в виде желудочно-кишечных, маточных и других кровотечений, которые нередко являются непосредственной причиной смерти. Беременность в большинстве случаев заканчивается внутриутробной смертью плода, выкидышем, преждевременными родами. Из родившихся живыми половина детей погибают в течение месяца. В эндемичных по ВГЕ регионах мира фульминантный гепатит Е у беременных развивается в 70% случаев. Летальность в 3-м триместре беременности превышает 50%.

У детей гепатит Е протекает чаще всего в безжелтушной форме и не диагностируется.

До недавнего времени хроническое носительство вируса Е не выявлялось. В последние годы появились сообщения о все большем числе хронических случаев

инфекции HEV, развивающихся после острой фазы болезни и даже трансформации в цирроз печени, в основном, у пациентов с иммунодефицитом (реципиенты внутренних органов, пациенты с онкогематологическими заболеваниями). У больных ВИЧ-инфекцией спонтанная элиминация ВГЕ происходит нечасто, даже при восстановлении иммунитета на фоне эффективной АРВТ. При хроническом гепатите E РНК вируса постоянно обнаруживается в кале и плазме крови, уровень АЛТ, как правило, остается повышенным. У пациентов с иммуно-супрессией анти-HEV IgG могут не выявляться, в этих случаях для подтверждения диагноза используется обнаружение РНК ВГЕ.

ДИАГНОЗ

На наличие ВГЕ могут указывать предположение о водном пути заражения гепатитом, посещение эндемичной по гепатиту E страны, молодой возраст заболевших, клинические проявления болезни, подобные ВГА, выявление тяжелых форм с симптомами печеночной энцефалопатии, у беременных во второй половине беременности, раннем послеродовом периоде или у кормящих матерей. Обязательно следует обследовать на гепатит E пациентов с клинико-лабораторными признаками острого гепатита при отрицательных результатах обследования сыворотки крови больного на наличие маркеров острой фазы вирусных гепатитов A-D. Диагноз ВГЕ может подтвердить выявление анти-HEV IgM в сыворотке крови, которые появляются в крови через 3-4 нед после инфицирования и исчезают через несколько месяцев. Стандартизированных тест-систем для выявления анти-HEV нет, используются коммерческие тест-системы. Обнаружение РНК вируса E в крови или стуле пациента может быть использовано в качестве дополнительного теста.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится между ВГЕ и другими ВГ, лекарственным и токсическим гепатитами, а у беременных - острым жировым гепатозом, HELLP-синдромом. Существенную роль в разграничении ВГЕ от жирового гепатоза беременных играют значительное (более 20 норм) повышение АЛТ, АСТ при ВГЕ и практически нормальные их параметры при гепатозе, низкий уровень общего белка с отрицательным результатом обследования на анти-HEV IgM. Следует помнить, что при лекарственном (токсическом) гепатите нередко также регистрируется значительное повышение АЛТ, АСТ, но, как правило, активность АСТ выше показателей АЛТ, характер желтухи надпеченочный или смешанный.

ЛЕЧЕНИЕ

Обязательная госпитализация в стационар требуется для беременных, родильниц в раннем послеродовом периоде, больных с признаками тяжелого течения гепатита. При ВГЕ применяется такой же комплекс лечебных мероприятий, как при других острых вирусных гепатитах легкой и средней степени тяжести. Официальные рекомендации по этиотропной терапии отсутствуют. Имеются сообщения об эффективности рибавирина при остром ВГЕ, пэгилированного ИФН-α2 самостоятельно или в сочетании с рибавирином.

В случае развития тяжелого течения гепатита, лечение проводится в отделениях (палатах) интенсивной терапии с использованием всех средств и методов, направленных на профилактику и лечение печеночной энцефалопатии, тромбгеморрагического синдрома. При развитии гепатита E у беременных искусственное прерывание беременности не рекомендуется. В родах следует стремиться к их укорочению и обезболиванию. Выписка из стационара производится после нормализации клинических и биохимических показателей с последующим диспансерным наблюдением через 1, 3 мес после выписки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amon J.J. et al. Locally acquired hepatitis E virus infection, E1 Paso, Texas // J Med Virol. - 2006. - Vol. 78. - P. 741-46.
2. Emerson S.U., Purcell R.H. Hepatitis E virus // Rev Med Virol. - 2003. - Vol. 13. - P. 145-154.
3. Feng-Cai Zhu, Jun Zhang, Xue-Feng Zhang et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial // The Lancet. - 2010. - Vol. 376. - P. 895-902.
4. Gerolami R., Moal V. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient // N Engl J Med. - 2008. - Vol. 358. - P. 859-60.
5. Kamar N. et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis E in organ-transplant recipients // N Engl J Med. - 2008. - Vol. 358. - P. 811-17.
6. Krawczynski K., Aggarwal R., Kamili S. Epidemiology, clinical and pathologic features, diagnosis, and experimental models / In: Thomas H.C., Lemon S., Zuckerman A.J. eds. Viral Hepatitis. . - Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing, LTD, 2005. - P. 624-34.
7. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. - 2012. - Vol. 380. - P. 2095-2128.
8. Rein D.B., Stevens G.A., Theaker J., Wittenborn J.S., Wiersma S.T. The Global Burden of Hepatitis E Virus Genotypes 1 and 2 in 2005 // Hepatology. - 2012. - Vol. 55 (4). - P. 988-997.
9. Robbins A., Lambert D., Ehrhard F. et al. Severe acute hepatitis E in an HIV infected patient: Successful treatment with ribavirin // J Clin Virol. - 2014. - Vol. 60 (4). - P. 422-3.
10. Shrestha M.P. et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine // N Engl J Med. - 2007. - Vol. 56. - P. 895-903.

21.1.3. Гепатит В

ВГВ, или ГВ, - вирусная антропонозная инфекционная болезнь с контактным и вертикальным механизмами передачи возбудителя. Характеризуется развитием циклически протекающего паренхиматозного гепатита с наличием или отсутствием желтухи, заканчивающегося в большинстве случаев (до 90-95%) выздоровлением, а также возможностью развития ХГВ.

КОДЫ ПО МКБ-10

ОГВ регистрируют под кодами: B16 Острый гепатит В;

B16.2 Острый гепатит В без дельта-агента с печеночной комой;

B16.9 Острый гепатит В без дельта-агента без печеночной комы;

B16.0 Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печеночной комой;

B16.1 Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы;

B17.0 Острая дельта (супер-инфекция) вирусоносителя гепатита В.

ХГВ регистрируют под кодами:

B18.1 Хронический гепатит В без дельта-агента;

B18.0 Хронический гепатит В с дельта-агентом.

ЭТИОЛОГИЯ

HBV относится к семейству гепаднавирусов - ДНК-содержащих вирусов, поражающих печень, роду *Orthohepadnavirus*. HBV (частица Дейна) имеет сферическую форму, диаметр 40-48 нм. Оболочка состоит из фосфолипидного бислоя толщиной 7 нм, в который погружены субъединицы поверхностного антигена (HBsAg), состоящие из нескольких сотен молекул белка, гликопротеидов и липопротеидов. Внутри HBV находится нуклеокапсид, или ядро (core), имеющее форму икосаэдра диаметром 28 нм и содержащее геном HBV, концевой белок и фермент ДНК-полимеразу. Геном HBV представлен частично двуцепочечной молекулой ДНК незамкнутой кольцевой формы, содержащей около 3220 пар нуклеотидных оснований в длинной цепи и 1700-2800 - в короткой цепи. Существует 3 формы ДНК HBV, которые присутствуют в инфицированных клетках печени: ковалентно-замкнутая кольцевидная (только в клеточных ядрах), релаксированная кольцевидная и линейная (присутствуют в цитоплазме). Ковалентно-замкнутая кольцевидная ДНК вируса представляет собой вирусную минихромосому, служащую матрицей транскрипции вируса в ядре инфицированных гепатоцитов, что позволяет поддерживать персистенцию вируса в организме. ДНК HBV включает четыре гена: S-ген, C-ген или core-ген, P-ген, X-ген. HBsAg синтезируется в цитоплазме гепатоцита со значительным избытком и, таким образом, в результате репродукции компонентов HBV в сыворотке крови больного преобладают частицы HBsAg, а не полноценные вирионы - в среднем на одну вирусную частицу приходится от 1000 до 1 000 000 сферических частиц HBsAg. Другая часть молекул HBsAg, представленная в виде трубочек-филаментов, накапливается в эндоплазматической сети клетки, что определяет матово-стекловидный характер гепатоцитов при световой микроскопии биоптата печени больного ГВ. Таким образом, HBsAg представляет комплекс белковых молекул, содержащий несколько антигенных детерминант. Сочетание антигенных детерминант HBsAg определяет субтип этого белка. Существует 8 основных субтипов HBsAg: ауw1, ауw2, ауw3, ауw4, аур, адr, адw2, адw4. В России регистрируют в основном субтипы ауw и адw. На основе анализа нуклеотидных последовательностей S и Pre-S гена изоляты вируса, выделенные в различных регионах мира, объединены в 10 основных генотипов, которые обозначены буквами латинского алфавита: A, B, C, D, E, F, G, H, I, J. Для каждого генотипа HBV характерны особенности распространенности как на отдельных территориях в мире, так и в определенных этнических группах. В РФ наиболее распространены генотипы D и A, которые выявляются приблизительно в 90% и 10% случаев соответственно. В некоторых регионах РФ доля генотипа A значительно выше, как, например, в Республике Саха (Якутия) - до 50%, Кабардино-Балкарской Республике - более 30%. Генотип C является эндемичным для коренного населения Чукотского автономного округа, где его доля достигает 25%. В остальных регионах РФ крайне редко регистрируются единичные и, как правило, завозные случаи инфекции, вызванной генотипом C. Полного соответствия между генотипами HBV и субтипами HBsAg не установлено. Изучение субтипов и генотипов HBV важно для установления связи определенного варианта вируса с тяжестью течения острого и хронического гепатита, развитием фульминантного ВГВ, для создания вакцин и оценки эффективности противовирусной терапии. Вероятность развития ОПН выше у больных, инфицированных генотипом D HBV. Генотипу B более свойственна сероконверсия HBe/анти-HBe в молодом возрасте по сравнению с генотипом C. ХГВ, вызванный HBV генотипов C и D, несколько чаще имеет прогрессирующий характер, нежели вызванный генотипом A. Частота ремиссии после сероконверсии по HBeAg, а также спонтанной элиминации HBsAg, как было показано, выше у инфицированных генотипом A HBV, чем генотипами C и D.

S-ген HBV отвечает за синтез HBsAg, который вызывает продукцию нейтрализующих антител, поэтому S-ген используют для производства генно-инженерных вакцин.

Ген C (core-ген) кодирует белок нуклеокапсида (HBcAg), обладающий способностью к самосборке в core-частицы, в которые после завершения цикла репликации

упаковывается ДНК HBV. В core-гене выделяют pre-core-зону, кодирующую pre-core-полипептид, модифицирующийся в растворимую форму и секретируемый в эндоплазматический ретикулум и затем в кровь белок - HBeAg. HBeAg - один из основных эпитопов, вызывающих формирование пула специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, которые мигрируют в печень и отвечают за элиминацию вируса. Установлено, что мутации в pre-core-зоне приводят к снижению или полному прекращению продукции HBeAg, при этом репликативная активность HBV сохраняется или даже усиливается (core-promoter-участок). При развитии ХГВ селекция HBeAg-негативных штаммов HBV, обусловленная их ускользанием от иммунного контроля организма, приводит к переходу хронического HBeAg-позитивного ВГВ в стадию HBeAg-негативного ХГВ. Больные HBeAg-негативным ХГВ могут иметь иной биохимический профиль болезни (волнообразный характер уровня АЛТ, более низкий уровень виремии и ее волнообразный характер), они хуже отвечают на терапию препаратами интерферонового ряда.

Ген Р кодирует белок, обладающий ферментативной активностью, - ДНК-полимеразу HBV. Этот фермент также выполняет функцию обратной транскриптазы. Клиническое значение мутаций в Р-гене ДНК HBV прежде всего связано с резистентностью к лечению аналогами нуклеозидов ХГВ.

Ген Х кодирует белок, который играет важную роль в развитии первичного рака печени у вирусоносителей HBV. Кроме того, Х-белок способен активировать репликацию других вирусов, в частности, как было показано в экспериментах, ВИЧ.

Против каждого антигена HBV в организме человека вырабатываются специфические антитела. В клинической практике выявление антигенов и антител используют для диагностики ВГВ, определения стадии процесса, прогноза, оценки эффективности терапии, определения показаний к вакцинации и ревакцинации.

HBV высоко устойчив к физическим и химическим факторам, сохраняет жизнеспособность в сыворотке крови при комнатной температуре в течение 3 мес, в высушенной плазме - до 25 лет, не погибает при действии многих дезинфицирующих средств и консервантов крови. Он инактивируется при автоклавировании (45 мин) и стерилизации сухим жаром (+160 °С), чувствителен к эфиру и неионным детергентам. Для химической дезинфекции используют в основном альдегиды и соединения хлора.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность HBV-инфекции (заболеваемость острыми формами и частота вирусоносительства) в различных регионах мира существенно различается. Критерием оценки распространенности считают частоту выявления HBsAg среди здорового населения. Низким уровнем распространенности принято считать регионы с частотой носительства менее 2%, средним или умеренным - 2-8%, более 7% - высоким. В Австралии, Центральной Европе, США, Канаде отмечают низкий уровень носительства (не более 2%), в Юго-Восточной Азии - от 5-18% в Китае и Тайване до 20% в других регионах континента, в тропической Африке 20-50% населения являются носителями HBsAg. В европейской части России процент носителей относительно невелик (2%), а на востоке РФ (в частности в Тыве и Якутии) достигает 8-10%.

В России за последние 24 года произошли существенные изменения в заболеваемости ОГВ. В 1992 г. заболеваемость составляла 18 на 100 тыс. населения, однако в связи с увеличением доли лиц, использующих внутривенное введение наркотиков, происходил систематический рост заболеваемости, и в 1999-2000 гг. она достигла пика (42,5-43,8 на 100 тыс.). Только с 2001 г. уровень заболеваемости впервые снизился на 7% и составлял уже 35,3, в 2002 г. - 19,8 и к 2003-2004 гг.

снизились до 13,1-14,9 на 100 тыс. населения. В 2005 г. заболеваемость ОГВ регистрировалась уже на уровне 8,56 на 100 тыс. населения, в 2006 г. - 7,03, в 2007 г. - 5,3, в 2008 г. - 4 и в 2009 г. 2,7 на 100 тыс. населения. В 2010-2015 гг. заболеваемость ОГВ продолжала снижаться и составляла 2,24, 1,73, 1,43, 1,3, 1,27 и 1,13 на 100 тыс. населения в 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 и 2015 гг. соответственно. Снижение заболеваемости ОГВ в России связано с введением в национальный календарь профилактических прививок вакцинации против ВГВ (приказ Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229).

В то же время такой показатель как «носительство возбудителя ВГВ» продолжает превышать показатели заболеваемости ХГВ и регистрировался на уровне 15,98 на 100 тыс. населения в 2014 г. и 13,88 в 2015 г. Однако этот показатель также имеет тенденцию к снижению на протяжении последних 5 лет.

Главной причиной высокого уровня носительства HBV и заболеваемости ХГВ явилось эпидемиологическое неблагополучие по заболеваемости острыми ВГ, имевшееся в РФ в предыдущие 15-20 лет. По результатам мониторинга за 2012 г. наибольшие уровни заболеваемости ХГВ из общего числа выявленных, состоящих на учете в стране, зарегистрированы в возрастных группах 30-39 лет (255,8 на 100 тыс.), 40-49 лет (221,9 на 100 тыс.) и 20-29 лет (191,2 на 100 тыс.). Среди детей до 14 лет наиболее высокая заболеваемость ХГВ регистрируется в возрастной группе 11-14 лет (1,8 на 100 тыс.).

Частота выявления HBsAg среди беременных в России имеет тенденцию к снижению с 1997 г. по 2012 г. (1,1% - 0,7%), среди разовых доноров крови имеется аналогичная тенденция. Этот показатель варьировал на различных территориях РФ от 0,4-1,6% в 1997 г. и от 0,2% до 0,5% в 2010 г.

Приблизительно 650 тыс. смертей ежегодно в мире обусловлено патологией, ассоциированной с HBV. Смертность, обусловленная HBV-инфекцией, в основном связана с неблагоприятными исходами хронической формы заболевания, так как летальность при ОГВ составляет менее 1% (0,5-1%). В среднем у 20-30% лиц с хронической HBV-инфекцией развивается ХГВ, исходом которого может быть формирование цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), что показано многими эпидемиологическими исследованиями. В результате инфицирования HBV частота развития хронической HBV-инфекции составляет 5% у взрослых, у детей до 5 лет она достигает 20-60%, а у детей первого года жизни регистрируется в 90% случаев. При наличии ХГВ кумулятивный риск развития цирроза печени в течение каждых 5 лет составляет 8-20%. У пациентов с наличием цирроза на фоне ХГВ риск развития декомпенсации функции печени составляет 20% ежегодно, при этом риск развития ГЦК составляет 1-5% в год. Установлено, что у лиц с хронической HBV-инфекцией без цирроза печени риск развития ГЦК выше, чем в целом в популяции. Согласно данным ВОЗ (2015), HBV является причиной 45% случаев ГЦК и 30% всех случаев цирроза печени в мире.

Основным резервуаром и источником HBV служат больные ОГВ, больные хронической HBV-инфекцией (вирусоносители и больные ХГВ), число которых на земном шаре превышает 300 млн человек, а в РФ по расчетам их более 5 млн.

У больных HBV-инфекцией HBsAg и ДНК HBV обнаруживают в крови, моче, слюне, желчи, слезной жидкости, фекалиях, грудном молоке, вагинальном секрете, сперме, крови пуповины. Однако только кровь, сперма и, возможно, слюна представляют реальную эпидемиологическую опасность, так как в других жидкостях концентрация вируса очень мала. Основным фактор передачи - кровь. Инфицирующая доза вируса может содержаться в 0,0005 мл крови. ВГВ характеризуется множественностью путей передачи (естественных и искусственных): возможен *контактный*, *вертикальный* и *артифициальный* (парентеральные манипуляции, трансплантация

органов) пути передачи. Чрезвычайно эффективен *половой* путь передачи HBV. Среди инфицированных HBV высок удельный вес внутривенных наркоманов. В связи с этим даже в высокоразвитых странах значительная инфицированность этой группы лиц, а также гомо- и гетеросексуалов с большим числом половых партнеров поддерживает высокий эпидемический потенциал HBV-инфекции. Заражение HBV возможно и при бытовом общении с больным или вирусоносителем при нарушении целостности слизистых оболочек и кожного покрова. В этих случаях HBV внедряется через микротравмы, при прямом контакте с источником инфекции либо при совместном пользовании различными предметами обихода и личной гигиены (загрязненное кровью белье, ножницы, пилочки для ногтей, зубные щетки, бритвы, мочалки и т.д.). Особое значение имеет передача HBV вертикальным путем от беременной (больная ОГВ или хронической HBV-инфекцией) плоду иди новорожденному. При этом возможна трансплацентарная передача вируса (около 8% случаев инфицированных детей) или, чаще, заражение в процессе родов при контакте новорожденного с инфицированными околоплодными водами, влагалищным секретом. В регионах с высоким уровнем распространенности HBV-инфекции перинатальный путь заражения является основным. По данным Центра по контролю над заболеваниями США, в отсутствие иммунопрофилактики у 40% новорожденных, рожденных HBsAg-позитивными матерями, развивается хроническая HBV-инфекция. Риск инфицирования значительно увеличивается, если ОГВ развивается в III триместре беременности или роженица больна ХГВ с наличием HBeAg в крови, так как у них уровень вирусной нагрузки в крови наиболее высокий. В настоящее время риск заражения при переливании крови резко снизился, так как всю донорскую кровь проверяют на наличие HBsAg и анти-HBc IgG высокочувствительными методами. Заражение возможно при нарушении правил стерилизации во время различных парентеральных вмешательств, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова или слизистых оболочек (инъекции, стоматологические, эндоскопические, гинекологические обследования, косметические процедуры, пирсинг, татуаж и т.д.). В группу риска заражения ге, помимо потребителей наркотиков, входят пациенты отделений гемодиализа, ожоговых центров, гематологических, туберкулезных стационаров, центров сердечно-сосудистой хирургии, медицинские работники, имеющие контакт с кровью: процедурные и операционные сестры, анестезиологи-реаниматологи, акушеры-гинекологи, хирурги, стоматологи. Восприимчивость к HBV высокая. Риск развития хронической HBV-инфекции колеблется от 90% у новорожденных, родившихся от HBeAg-позитивных матерей, до 25-30% у грудных детей и детей в возрасте до 5 лет и составляет менее 10% у взрослых. Иммуитет после перенесенного ОГВ, закончившегося выздоровлением, длительный, возможно пожизненный. Повторные случаи ОГВ наблюдают исключительно редко.

ПРОФИЛАКТИКА

С целью профилактики ВГВ проводят тщательный отбор доноров с обязательным исследованием крови на наличие HBsAg и активности АЛТ, а в ряде стран - на наличие ДНК HBV. В последние годы максимально ограничено число показаний к переливанию крови, так как вероятность заражения ВГ сохраняется даже при тщательном скрининге донорской крови. В целях профилактики ВГВ необходимо соблюдение правил обработки медицинских инструментов, соблюдение правил работы медицинскими сотрудниками (использование перчаток, масок, защитных очков), информирование населения о риске полового заражения, риске заражения при внутривенном употреблении наркотиков, обследование беременных на наличие HBsAg.

Больных ВГВ госпитализируют в профильные отделения инфекционной больницы, с предположительным диагнозом - в диагностическое отделение или боксы. При угрозе

заражения (контакт с больным, с инфицированной кровью) проводят экстренную специфическую профилактику.

Специфическую профилактику осуществляют с помощью генноинженерных вакцин против ВГВ, содержащих в качестве иммуногена рекомбинантный HBsAg. В России зарегистрирован большой перечень вакцин против ВГВ, включая как моновалентные, так и комбинированные вакцины (А + В вакцина, АДС-М + ГепВ, АКДС + ГепВ). Вакцинацию проводят по схеме 0-1-6 мес, где 0 - выбранная дата, 1 - через один месяц после инициальной вакцинации и 6 - через 6 мес после введения первой дозы вакцины. Ревакцинацию однократно проводят через 5-7 лет в случае снижения защитного уровня антител (защитный уровень концентрации анти-HBs - от 10 МЕ/л и выше). Вакцинации подлежат прежде всего лица с повышенным риском заражения: новорожденные от матерей-носительниц HBsAg или перенесших ВГ во время беременности; медицинские работники (хирурги, реаниматологи, акушеры-гинекологи, стоматологи и др.); выпускники медицинских институтов и училищ; больные гемофилией; пациенты центров гемодиализа и т.д.; члены семей больных ХГВ и носителей HBsAg. Вакцины против ВГВ могут применяться в целях экстренной профилактики инфекции. При случайной травме предметами, загрязненными кровью больных или носителей HBsAg, для экстренной профилактики ВГВ, а также для более эффективной профилактики инфицирования новорожденных вакцинацию проводят по схеме 0-1-2-12 мес. Медицинским работникам после контакта с кровью больного или носителя первую дозу вакцины вводят в 1-е сутки и не позднее 72 ч после контакта. В целях экстренной профилактики в ряде случаев сочетают с пассивной иммунизацией специфическим иммуноглобулином - иммуноглобулином человека против гепатита В. Протективный эффект иммуноглобулина сохраняется 1-6 нед.

ПАТОГЕНЕЗ

Попадает в кровь и затем в гепатоциты, где преимущественно происходит его репликация. Репликация возможна также в клетках костного мозга, поджелудочной железы, почек, лимфоцитах, но с меньшей интенсивностью. После адсорбции вируса на поверхности гепатоцита происходит разрушение его наружной оболочки, и нуклеокапсид проникает в цитоплазму клетки, а затем в ее ядро. В ядре происходит образование кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК, которая служит матрицей для синтеза вирусной МРНК и плюс-цепи РНК - матрицы для синтеза минус-цепи ДНК HBV. В цитоплазме гепатоцита плюс-цепь РНК, ДНК-полимераза (обратная транскриптаза) и белок-затравка для синтеза минус-цепи ДНК образуют комплекс с HMcAg и формируется нуклеокапсид вируса. Внутри нуклеокапсида синтезируется минус-цепь ДНК HBV, а плюс-цепь РНК распадается под действием РНКазы. В свою очередь, цитоплазматическая минус-цепь ДНК, которая находится в кольцевидной конформации, служит матрицей для синтеза плюс-цепи вирусной ДНК. Часть вновь синтезированных нуклеокапсидов поступает в ядро гепатоцитов и служит для восполнения ковалентно-замкнутых ДНК, а часть собирается в полноценные вирионы с HMsAg, формируя липидсодержащую оболочку, и секретируется в кровь. Такой механизм репликации способствует длительной персистенции вируса в организме и обуславливает сложность иммуноопосредованной элиминации вируса из организма, что и приводит в 5-10% случаев к развитию хронической инфекции у взрослых.

Взаимодействие с клеткой также может приводить к интеграции фрагментов ДНК в геном гепатоцита, что, в свою очередь, может играть роль в развитии гепатоцеллюлярной карциномы. Клеточная ДНК с интегрированной в нее вирусной ДНК может существовать пожизненно, при этом с интегрированной ДНК может считываться информация о HMsAg, и он может изолированно синтезироваться в гепатоците. В гепатоците возможно присутствие ДНК как в интегрированной, так и, чаще, в свободной форме. Антигены вируса экспрессируются на клеточной оболочке, связываются с HLA I и II классов и распознаются цитотоксическими Т-клетками

иммунной системы. Последние пролиферируют и образуют клоны антигенспецифических киллерных клеток, лизирующих пораженные клетки. Количество и функциональная активность антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов определяют адекватность (или неадекватность) иммунной реакции и исход болезни, а соотношение между субпопуляциями CD4+-лимфоцитов (Th1 и Th2) определяет тип иммунного ответа. Если баланс субпопуляций CD4+-лимфоцитов склоняется в пользу Th1-клеток (преобладание CD4+-Т1-хелперов и CD8+-цитотоксических лимфоцитов с секрецией провоспалительных цитокинов - ИФН- γ , ИЛ-2, ФНО- α), то заболевание будет протекать по типу саморазрешающейся инфекции с элиминацией вируса из организма. Если баланс субпопуляций CD4+-лимфоцитов склоняется в пользу Th-2 клеток (преобладающая стимуляция гуморального иммунитета и секреция противовоспалительных цитокинов - ИЛ-4, ИЛ-10, ингибирующих цитотоксические реакции), то формируется персистенция вируса в организме и возможно развитие хронической инфекции. Гуморальный ответ организма заключается в продукции специфических антител к антигенам HBV, их связывании с антигенами, образованием иммунных комплексов и дальнейшей элиминацией из организма. При острой HBV-инфекции элиминация вируса достигается цитолитическим (некроз гепатоцитов), и нецитолитическим (без гибели гепатоцитов) механизмами. Нейцитолитический механизм элиминации реализуется провоспалительными цитокинами (ИФН- γ , ИЛ-2, ФНО- α), дестабилизирующими прегеномную РНК внутри клетки. Кроме того, цитотоксические Т-лимфоциты вызывают другой тип гибели клеток - апоптоз (программированная клеточная гибель), при котором на месте гепатоцитов образуются апоптотические тельца (тельца Каунсильмена). Важен факт наличия определенного баланса между нецитолитическим клиренсом вируса и нормальным апоптозом, предотвращающим высвобождение вирионов, так как мембраны апоптотических телец остаются почти неповрежденными до момента фагоцитоза этих телец. Избыточный апоптоз и некроз гепатоцитов могут привести к выраженному повреждению печени и развитию фульминантного гепатита.

В результате проникновения HBV в гепатоциты и его размножения запускается механизм комплексного патологического процесса в печени - усиливаются процессы перекисного окисления липидов, вследствие чего повышается проницаемость мембран печеночных клеток и лизосом, что приводит к высвобождению гидролитических ферментов лизосом и разрушению основных компонентов клетки. При этом высвобождаются белковые компоненты, которые могут выступать в роли аутоантигенов и наряду с перечисленными ранее причинами стимулировать выработку специфических противопеченочных антител, разрушающих гепатоциты, что еще более усугубляет патологические изменения в печени. Гидролитический ауто-лиз гепатоцитов ведет к повреждению капилляров ткани печени и инфильтрации ее плазменными элементами с развитием фагоцитарно-лимфоцитарной активности. Таким образом, развивается паренхиматозное воспаление органа с появлением у больного определенных клинических и лабораторных признаков (желтуха, увеличение печени, гипербилирубинемия, повышение активности АСТ и АЛТ, ферментов холестаза). Цитолиз на фоне некроза гепатоцитов и апоптотической гибели части вирусинфицированных гепатоцитов приводит к нарушению синтетической и дезинтоксикационной функции печени. Поступающие через воротную вену из кишечника в печень продукты расщепления белков, жиров и углеводов и их метаболиты не подвергаются в полной мере реакциям обменного синтеза вследствие частичного функционального блока органа. Вследствие нарушения нормальных обменных процессов и нарастающего количества продуктов аутолиза клеток печени развивается системная интоксикация организма и гипоксия тканей. Патологический процесс приобретает прогрессирующее течение, и в ряде случаев (1% больных Оге) к печеночно-клеточной недостаточности, печеночной энцефалопатии и возможной гибели больного (фульминантная форма гепатита). Степень тяжести Оге соответствует степени повреждения гепатоцитов.

В патогенезе Вге имеют значение и аутоиммунные механизмы. Инфицированный HBV гепатоцит приобретает антигенные свойства, что приводит к образованию антител к

собственным гепатоцитам. Иммунные комплексы с HBV обнаруживаются при Оге и Хге не только в печени, но и в эндотелии сосудов различных органов, что приводит к патологическим изменениям в них с развитием гломеруло-лонефрита, узелкового периартериита и другим внепеченочным проявлениям.

Течение и исход ОНз зависят как от особенностей HBV, так и иммуногенетических особенностей пациентов. С учетом полученных данных была сформулирована вирусно-иммуногенетическая концепция патогенеза Вге.

Морфологически для Оге характерно диффузное поражение ткани печени, различной выраженности дистрофические и некробиотические изменения гепатоцитов. Воспалительные и некротические изменения часто захватывают всю дольку или несколько долек. Наблюдают как фокальный некроз, затрагивающий единичные гепатоциты, так и массивный и субмассивный некроз паренхимы печени. Обычно имеется соответствие между обширностью некроза и тяжестью гепатита. Фульминантная форма характеризуется массивным некрозом и отсутствием регенерации печеночной ткани. Для Оге типичны гидропическая и баллонная дистрофия печеночных клеток, наличие апоптозных телец, эндофлебит центральной вены и инфильтрация портального тракта мононуклеарами (цитотоксические клетки и НК-клетки) с сегментарным разрушением терминальной пластинки паренхимы долек. Можно видеть увеличенные клетки Купфера, содержащие липофусцин и клеточный детрит. Морфологическими маркерами ХГВ служат так называемые матово-стекловидные гепатоциты (содержат HBsAg) и песочные ядра в гепатоцитах (содержат HBcAg). При ХГВ в биоптатах печени, помимо дистрофии и некроза гепатоцитов, клеточной инфильтрации, обнаруживают фиброзные изменения в дольках и портальном тракте, перипортальный фиброз, что обусловлено продукцией поврежденными гепатоцитами ФНО- α 1, усиливающего экспрессию генов коллагена и накопление внеклеточного матрикса. Мостовидные некрозы (порто-центральные и порто-портальные) ведут к формированию порто-центральных и порто-портальных фиброзных септ, нарушающих citoархитектонику печеночной ткани, что в дальнейшем может привести к развитию цирроза.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Острый гепатит В

Для ОГВ характерно циклическое течение. Инкубационный период длится от 45 до 180 дней (обычно 2-4 мес).

Клиническая классификация острого гепатита В

- Клинические формы: желтушный, безжелтушный, субклинический (инаппарантный) варианты.
- По длительности и цикличности течения: острый (до 3 мес); затяжной (более 3 мес); с рецидивами, обострениями (клиническими, ферментативными).
- Формы по тяжести: легкая, среднетяжелая, тяжелая, фульминантная (молниеносная).
- Осложнения: острая и подострая дистрофия печени с развитием печеночной энцефалопатии и печеночной комы.
- Исходы:

ОГВ: выздоровление, ХГВ, летальный исход при развитии дистрофии печени; ХГВ: выздоровление (спонтанная сероконверсия HBsAg/anti-HBs), неактивное носительство, цирроз печени, ГЦК. В течении ОГВ выделяют *преджелтушный*, *желтушный* периоды и период *реконвалесценции*. Болезнь начинается постепенно. Преджелтушный период длится 1-5 нед. Характерны астено-вегетативный

(слабость, утомляемость, разбитость) и диспепсический (ухудшение аппетита, снижение вкусовых ощущений, тошнота, иногда рвота, горечь во рту, тяжесть и тупые боли в правом подреберье) синдромы. Часты головная боль, нарушения сна. Примерно у 20-30% больных наблюдают боли в крупных суставах, уртикарную сыпь, повышение температуры тела, реже кожный зуд. Еще до появления желтухи увеличивается печень (иногда и селезенка), моча становится темной, в сыворотке крови повышается в 20-30 раз активность АЛТ и АСТ; в крови обнаруживают специфические маркеры HBV-инфекции (HBsAg, HBe-антиген, анти-HBc IgM). Преджелтушный период может отсутствовать, тогда потемнение мочи и желтушность склер служат первыми симптомами болезни.

С появлением желтухи самочувствие больных ухудшается: нарастает слабость, аппетит снижается вплоть до анорексии, отмечают постоянную тошноту, сухость и горечь во рту, нередко головную боль и головокружение и т.д., однако прекращается артралгия и нормализуется температура тела. В этот период печень обычно еще более увеличивается: она мягкая, с гладкой поверхностью, чувствительна при пальпации. Желтуха нарастает постепенно, достигая своего максимума на 2-3-й неделе, интенсивность ее может быть значительной. Моча становится темной, кал на высоте желтухи становится ахоличным. Продолжительность желтушного периода варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, чаще составляет 2-6 нед. Гиперферментемию (с преимущественным повышением активности АЛТ в 30-50 раз) регистрируют в течение всего желтушного периода, затем происходит постепенное снижение ее уровня. Белково-синтетическая функция печени при ОГВ нарушается при тяжелом течении болезни, что проявляется снижением содержания альбумина, протромбиновой активности, количества липопротеидов.

В периферической крови каких-либо существенных отклонений от нормы не выявляется, количество лейкоцитов нормальное или понижено.

Период реконвалесценции может продолжаться до полугода. Клинико-биохимические изменения исчезают медленно. Относительно быстро нормализуется содержание билирубина в сыворотке крови (в течение 2-4 нед), а повышенная активность ферментов сохраняется от 1 до 3 мес. У ряда больных можно наблюдать волнообразный характер гиперферментемии в период реконвалесценции. Необходимо учитывать, что рецидив заболевания с ферментативным обострением и гипербилирубинемией требует исключения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D (HDV).

Клинические варианты ОГВ могут быть самыми разнообразными: *желтушный, безжелтушный, стертый, инаппарантный* (субклинический). Судить о частоте каждого из них сложно, так как диагностируют и соответственно регистрируют обычно только желтушный вариант. Между тем, по данным эпидемиологических исследований, безжелтушный вариант встречают в 20-40 раз чаще желтушного.

Одна из особенностей желтушного варианта ОГВ - выраженность в ряде случаев холестатического синдрома. При этом интоксикация незначительная, основная жалоба пациентов - зуд кожи; желтуха интенсивная, с зеленоватым или серо-зеленым оттенком кожи, сохраняется длительно. Печень значительно увеличена, плотная. Кал ахоличный, моча темная в течение длительного времени. В сыворотке крови - высокая билирубинемия, повышенное содержание холестерина и активности ЩФ, а уровень АЛТ относительно невысок (5-10 норм). Желтушный период может затягиваться до 2-4 мес, полная нормализация биохимических сдвигов происходит еще позже.

ВГВ может протекать в легкой, среднетяжелой или тяжелой форме.

Наиболее информативным для оценки тяжести вирусного гепатита является синдром печеночной интоксикации, который проявляется слабостью, адинамией, снижением

аппетита, вегетососудистыми нарушениями, а в отдельных случаях - и нарушением сознания. Именно выраженность интоксикации (в сочетании с результатами лабораторного исследования, прежде всего протромбиновой активностью) характеризует тяжесть гепатита.

При легкой форме ВГВ интоксикацию не наблюдают или она незначительно выражена, интенсивность желтухи невелика, биохимические пробы выявляют лишь повышение билирубина в крови и гиперферментемию (при этом коэффициент де Ритиса менее 1). При среднетяжелой форме ВГВ интоксикация проявляется умеренной слабостью, непостоянной головной болью, снижением аппетита, тошнотой; желтуха яркая и стойкая. Биохимически, кроме изменений, присущих легкой форме, может выявляться незначительное снижение протромбиновой активности.

Тяжелая форма ВГВ характеризуется нарастанием выраженности признаков интоксикации (слабость, аппетит отсутствует, постоянная тошнота, частая рвота). Появляются новые клинические признаки: адинамия, головокружение, мелькание мушек перед глазами, тахикардия, болезненность в области печени, сокращение размеров печени, геморрагический синдром (кровотечения из носа, кровоподтеки в местах инъекций и т.д.), лихорадка, желтуха обычно нарастает. Одновременно отмечают значительное снижение протромбиновой активности и показателя сулемовой пробы, возможно снижение активности трансфераз при нарастающей гипербилирубинемии.

Наиболее неблагоприятным осложнением тяжелой формы ВГВ служит ОПЭ как проявление острой или подострой дистрофии печени, которая, как и молниеносное (фульминантное) течение ВГВ, встречается редко (1-2% случаев). В случае развития указанных осложнений у 80-90% больных наступает летальный исход.

Начальным проявлением ОПЭ становятся жалобы на головные боли. По мере нарастания тяжести заболевания могут появиться симптомы ОПЭ - инверсия сна, вялость и сонливость, заторможенность или возбуждение, негативизм, апатия или агрессия (I степень), «хлопающий» тремор, мелькание мушек перед глазами, чувство «провалов» (II степень), эхолалия, отсутствие продуктивного контакта с больным, сопор (III степень), кома, арефлексия (IV степень).

Диагностика и дифференциальная диагностика

В соответствии с Рекомендациями Минздрава РФ от 2014 г. № 68 по диагностике и лечению взрослых больных ОВГ диагностируют на основании: длительности течения инфекции (менее 6 мес), данных эпидемиологического анамнеза о событиях, произошедших в течение инкубационного периода (последних 6 мес до появления симптомов заболевания), - наличии парентеральных манипуляций медицинского и немедицинского характера, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, включая внутривенное введение психоактивных препаратов, переливание крови или ее компонентов; случайные половые контакты или частую смену половых партнеров, тесный контакт с носителями HBs-антигена; клинической картины [постепенное начало болезни, наличие преджелтушного периода продолжительностью от 1 до 4-5 нед, сопровождающегося астеновегетативным синдромом, слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, диспепсическим синдромом, артралгиями, экзантемой типа крапивницы, кратковременным повышением температуры тела, ухудшение самочувствия на фоне появившейся желтухи, увеличение размеров печени; лабораторных данных: повышение АЛТ и АСТ более чем в 10 раз, общего билирубина за счет связанной фракции при желтушном варианте заболевания, обнаружение маркеров острой ВГВ-инфекции (HBsAg, анти-HBcore IgM) в сыворотке крови].

Для дифференциальной диагностики ОГВ с другими ВГ необходима его верификация путем выявления специфических маркеров как острой HBV-инфекции, так и острой дельта-инфекции, диагностическая возможность исключения хронической HBV-инфекции или реактивации хронической HBV-инфекции с желтушным синдромом и способность отличать маркеры пост-инфекции от маркеров острой инфекции.

Это возможно с помощью иммунохимических методов (ИФА, иммунохемилюминесцентный анализ и др.), что позволяет не только выявлять, но и в ряде случаев определять концентрацию некоторых антигенов HBV (HBsAg, HBeAg) и антител к антигенам HBV и HDV (анти-HBs, анти-HBe, анти-HBc IgG, анти-HBc IgM, анти-HDV IgG, анти-HDV IgM) в сыворотке или плазме крови.

Молекулярно-биологические методы (ПЦР, ПЦР в реальном времени, обратная гибридизация с зондами, прямое секвенирование и др.) наиболее актуальны для диагностики хронической HBV-инфекции, поскольку позволяют выявлять ДНК HBV и РНК HDV (в плазме крови или в ткани печени), определять концентрацию ДНК HBV и РНК HDV в плазме крови (вирусную нагрузку) и генотип HBV, обнаруживать мутации в геноме HBV, связанные с устойчивостью вируса к противовирусным препаратам.

HBsAg - поверхностный антиген HBV, основной маркер, используемый как для скрининга определенных групп населения с целью выявления лиц, инфицированных HBV, так и для обследования больных острыми ВГ. Обнаруживается в сыворотке крови через 4-6 нед от момента инфицирования. Длительное выявление HBsAg (более 6 мес) после перенесенного ОГВ свидетельствует о формировании хронической инфекции. HBsAg не выявляется при скрытых (латентных) формах ГВ, однако частота таких форм невелика.

Анти-HBs - антитела к поверхностному антигену. Как правило, выявляются у больных, перенесших инфекцию, и у вакцинированных против ГВ. Определение концентрации анти-HBs используется для оценки напряженности поствакцинального иммунитета. Защитным является уровень антител выше 10 мМЕ/л. При концентрации ниже этого значения рекомендуется ревакцинация.

Анти-HBc - антитела к белку нуклеокапсида HBV. Анти-HBc класса IgM являются надежным маркером ОГВ и используются в качестве критерия диагноза ОГВ, однако могут выявляться и при реактивации хронической HBV-инфекции. Анти-HBc IgG - маркер как перенесенной, так и хронической инфекции, сохраняются пожизненно и, кроме того, в ряде случаев могут являться единственным серологическим маркером латентной (скрытой) формы инфекции.

HBeAg - неструктурный белок HBV, косвенно указывающий на активную репликацию вируса. Является одним из ключевых маркеров при обследовании больных ХГВ и ОГВ затяжного характера, необходим для определения фазы течения хронической инфекции (HBeAg-позитивный или HBeAg-негативный ХГВ) и используется для контроля эффективности противовирусного лечения хронического HBeAg-позитивного ГВ.

Анти-HBe - антитела к HBeAg, обнаруживаются в сыворотке крови после исчезновения HBeAg и сохраняются многие годы. Сероконверсия по HBeAg является признаком благоприятного течения заболевания при ОГВ и ХГВ и свидетельствует о снижении активности вирусной репликации. Однако необходимо помнить, что существуют мутантные штаммы HBV с нарушенным синтезом HBeAg. У больных ХГВ, инфицированных такими штаммами, несмотря на наличие анти-HBe, могут наблюдаться высокий уровень репликации вируса и неблагоприятное течение заболевания.

Анти-HDV - антитела к дельта-антигену HDV. Анти-HDV класса IgM являются маркером острой HDV-инфекции. При коинфекции HBV/HDV обнаруживаются

отсроченно (через 2-4 нед после появления клинических признаков острого гепатита) и циркулируют в крови в течение 3-4 мес. При суперинфекции HDV виру-соносителя HBV выявляются уже к началу острого периода заболевания и могут циркулировать длительное время. Анти-HDV IgG - маркер как перенесенной, так и хронической HDV-инфекции.

ДНК HBV обнаруживается в крови в среднем через месяц после инфицирования и является самым ранним диагностическим маркером ОГВ, опережая появление HBsAg на 10-20 дней. При проведении дифференциальной диагностики ОГВ от ХГВ, при затяжном течении ОГВ в клинической практике бывает важно установить как факт наличия репликации HBV (качественный метод ПЦР), так и интенсивность виремии (вирусная нагрузка) количественным вариантом ПЦР.

Комплексное исследование всех антигенов и антител и применение молекулярно-генетических методов в динамике болезни позволяет не только констатировать наличие HBV-инфекции, но и различать острую инфекцию (HBsAg в сочетании с анти-HBc IgM) от хронической (HBsAg в сочетании с анти-HBc IgG), судить о выздоровлении и сформировавшемся протективном иммунитете (анти-HBs более 10 МЕ), регистрировать сероконверсию - HBeAg/анти-HBe), выявить реплика-тивную активность HBV (ДНК HBV+), определить вариант ХГВ (HBe-негативный или HBe-позитивный), прогнозировать течение болезни, судить об эффективности проводимой терапии.

В табл. 21.3 представлена динамика появления серологических маркеров HBV-инфекции и трактовка лабораторных показателей при ОГВ и в периоде реконвалесценции.

Таблица 21.3. Динамика появления сывороточных маркеров HBV при остром гепатите В и трактовка лабораторных показателей

HBsAg/анти-HBs	Анти-HBc IgM/анти-HBc IgG	HBeAg/анти-HBe	ДНК HBV	Трактовка результатов обследования
+/-	+/-	+/-	+	Инкубационный или острый период
+/-	+/+	-/+	+	Острый период и начало реконвалесценции
-/-	+/+	-/+	-	Ранняя реконвалесценция (2-3 мес от начала желтушного периода)
-/+	-/+	-/+	-	Поздняя реконвалесценция и формирование протективного иммунитета (6 мес и более от начала желтушного периода)

Дифференциальную диагностику в преджелтушном периоде ВГВ проводят с такими заболеваниями, как ревматизм, полиартрит, глистные инвазии желчевыводящих путей. В каждом конкретном случае учитывают эпидемиологический анамнез, не свойственное другим заболеваниям сочетание диспепсического синдрома с артралгиями, увеличением печени, гиперферментемией, появлением HBsAg в сыворотке крови. В желтушном периоде дифференциальную диагностику необходимо проводить с ВГА ВГС, ВГD, ВГЕ дебютом аутоиммунного гепатита, в ряде случаев с токсическими (в том числе алкогольным), лекарственными гепатитами, подпеченочной желтухой (желчнокаменная болезнь, опухоли желчевыводящих путей и дуоденопанкреатической зоны). Дифференциально-диагностические признаки острой желтушной формы ГВ и заболеваний, протекающих с синдромом желтухи, представлены в табл. 21.4. Показаниями к консультации хирурга является болевой синдром в области правого подреберья, опоясывающие боли и симптомы раздражения брюшины при пальпации живота пациента с желтухой, лейкоцитоз в общеклиническом анализе крови, наличие конкрементов в желчном пузыре и/или расширение общего желчного протока по данным УЗИ.

Кроме тщательного клинического и лабораторного обследования, используют дополнительные методы исследования (УЗИ и МРТ органов брюшной полости).

Таблица 21.4. Дифференциальная диагностика острой желтушной формы гепатита В с заболеваниями, протекающими с синдромом желтухи

Признак	ОГВ	Аутоиммунный гепатит	Острый алкогольный гепатит	Калькулезный холецистит	Первичный рак холедохопан-креатической области
Начало болезни	Постепенное	Острое	Острое	Острое	Постепенное
Лихорадка >38 °С, озноб	Не характерна	Характерна, длительная	Характерна, сохраняется после появления желтухи	Характерна, появляется одновременно с желтухой	Не характерна
Миалгия	Не характерна	Характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна
Артралгия	Характерна	Характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна
Снижение аппетита	Характерно	Характерно	Характерно	Характерно	Возможно
Тошнота, рвота	Часто	Возможны	Часто	Характерны	Возможны

Окончание табл. 21.4

Признак	ОГВ	Аутоиммунный гепатит	Острый алкогольный гепатит	Калькулезный холецистит	Первичный рак холедохопан-креатической области
Боль в животе	Появляется при тяжелом течении	Возможна	Возможна	Сильная, в области правого подреберья	Не характерна
Сыпь	Крапивница. Геморрагическая - при тяжелом течении	Часто (узловатая эритема, геморрагическая, пигментация)	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Размеры печени	Незначительное увеличение	Увеличена	Значительно увеличена, плотная на ощупь	Незначительное увеличение	Незначительное увеличение
Симптом Курвуазье	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Возможен	Положителен
Нейтрофильный лейкоцитоз	Отсутствует	Характерен	Может быть	Выражен	Возможен
Повышение активности АЛТ	Значительное(более 40-50 норм)	Умеренное (10-20 норм)	От 5 до 40 норм, АСТ >АЛТ, ГГТ >АЛТ	Незначительное	Незначительное
Диспротеинемия	Нет	Характерна	Выражена: снижение уровня общего белка, альбумина	Нет	Нет
Маркеры ОГВ	HBsAg и анти-HBc IgM	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
УЗИ органов брюшной полости	Небольшое увеличение размеров печени, иногда селезенки	Увеличение размеров печени и селезенки	Значительное увеличение размеров печени и селезенки, признаки жировой инфильтрации	Конкременты в желчном пузыре и/или резкое утолщение стенки желчного пузыря, УЗИ-признаки билиарной гипертензии	Очаговое образование в области головки поджелудочной железы, УЗИ-признаки билиарной гипертензии
Зуд кожи	Возможен	Не характерен	Не характерен	Возможен	Постоянный, упорный
Увеличение СОЭ	Отсутствует	Возможно	Возможно	Характерно	Характерно

Лечение

В соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных ГВ (2014 г.), лечение ОГВ проводится в условиях инфекционного стационара, госпитализация больного обязательна.

Пациенту назначается лечебная диета № 5а, исключающая употребление жареных, соленых, маринованных, копченых и консервированных продуктов и специй. Запрещено употребление жирного мяса, рыбы и птицы, наваристых бульонов, включая грибные, кондитерских жиров и сдобы, сладкой газированной воды, крепкого чая, кофе, содержащих алкоголь напитков. Не рекомендуется черный хлеб, печень, почки, сердце животных, овощи в сыром виде.

При легкой форме гепатита (кратковременные и незначительные жалобы, умеренно измененные биохимические показатели крови) обычно ограничиваются

базисной терапией (диета № 5, дробное питье, щадящий двигательный режим). Больным среднетяжелой формой по определенным показаниям (выраженная интоксикация, выраженные изменения биохимических показателей, настораживающие в плане развития тяжелого течения) проводят дезинтоксикационную терапию: внутривенно вводят 5% раствор декстрозы (Глюкоза*), полиионные растворы, до 500-1000 мл/сут. При тяжелой форме болезни назначают строгий постельный режим, диету № 5а. Проводят инфузионную терапию с использованием тех же растворов, что и при среднетяжелой форме до 1,5 л/сут. В случае нарастания интоксикации, появления признаков ОПЭ больных переводят в палату (отделение) интенсивной терапии.

В связи с тем что 90-95% больных ОГВ выздоравливают, необходимость специфического противовирусного лечения у преобладающего большинства больных отсутствует. Однако при тяжелой форме ОГВ с развитием печеночной комы может быть назначена противовирусная терапия аналогами нуклеозидов. Основанием для противовирусной терапии могут быть имеющиеся, хотя и немногочисленные данные по эффективному применению аналогов нуклеозидов при ОГВ и реактивации ХГВ на фоне иммуносупрессии, имеющей сходную клинико-лабораторную картину с ОГВ. Лечение проводится одним из указанных препаратов в стандартной суточной дозировке: [ламивудин](#) (100 мг 1 р/сут внутрь ежедневно), [энтекавир](#) (0,5 мг 1 р/сут внутрь ежедневно), [телбивудин](#) (600 мг 1 р/сут внутрь ежедневно), [тенофовир](#) (300 мг 1 р/сут внутрь ежедневно). Длительность курса не менее 3 мес после сероконверсии к анти-HBs или по крайней мере 12 мес после HBe-сероконверсии при отсутствии потери HBsAg. Если пациент направляется на трансплантацию печени, то риск инфицирования трансплантата уменьшается при снижении уровня вирусной нагрузки независимо от статуса по HBsAg.

Применение ИФН при фульминантном течении ОГВ противопоказано.

При выраженном диспепсическом синдроме, нарастании симптомов интоксикации, развитии холестатического синдрома проводится инфузионная терапия с использованием растворов декстрозы (Глюкоза*) и солевых растворов, объем и кратность введения которых и длительность их применения определяются тяжестью состояния больного. С целью деконтаминации кишечника и для профилактики развития бактериальных осложнений назначают антибиотики широкого спектра действия.

При развитии холестатического синдрома для уменьшения зуда кожи назначают урсодезоксихолевую кислоту (8-10 мг на 1 кг массы тела в сутки), адemetионин (400-800 мг/сут в/в или в/м; для поддерживающей терапии - внутрь 800-1600 мг/сут), проводится витаминотерапия - витамин А ([ретинол](#)) и витамин Е (Аевит® по 1 капсуле 2 раза в день).

При тяжелом течении ОГВ с развитием печеночной комы должен рассматриваться вопрос о выполнении неотложной ортотопической трансплантации печени, поскольку проведение этой операции позволяет увеличить выживаемость больных с 15% (без трансплантации) до 60-80%. Больной должен находиться в ОРИТ, показан постельный режим, если возможно, предпочтительно энтеральное питание, которое при ухудшении состояния может быть заменено парентеральным. Следует избегать серьезного ограничения белков, в ежедневный рацион включается около 60 г белка, вводятся сбалансированные аминокислотные смеси. Важно следить за полноценным опорожнением кишечника, при отсутствии самостоятельного стула показаны очистительные клизмы. Кроме того, на ранних стадиях печеночной энцефалопатии назначается [лактолоза](#) по 30 мл 3-4 раза в день. Вводится витамин К [(3,0 мл 1% раствора менадиона натрия бисульфита (Викасол®) внутримышечно 1 р/сут]. Для профилактики генерализации бактериальной или грибковой инфекции, сепсиса назначают антибиотики широкого спектра действия (например, [ампициллин](#) по 1,0 г 4

раза в день в/м, ЦС III-IV поколения, фторхинолоны, карбапенемы и др.), противогрибковые препараты. Поддерживающая терапия основывается на мониторинге состояния больного, наблюдении за появлением неврологических симптомов, свидетельствующих о повышении внутричерепного давления, за гемодинамикой, функцией почек, уровнем глюкозы, электролитов, показателями кислотно-основного равновесия и др. При появлении симптомов отека мозга необходимо произвести интубацию трахеи для перевода больного в режим ИВЛ, приподнять головной конец кровати на 30°. Для седации используют пропофол. При нарастании симптомов, свидетельствующих о развитии внутричерепной гипертензии (гипертензия, брадикардия, нарушение дыхания, расширение зрачков и др.), показано внутривенное введение маннитола из расчета 0,5-1,0 г/кг массы тела; при необходимости - повторно. Снижению внутричерепного давления могут способствовать ИВЛ в режиме гипервентиляции (однако этот эффект кратковременный), гипотермия. Для достижения мочегонного эффекта могут использоваться антагонисты альдостерона [спиронолактон (Верошпирон*) 100-150 мг/сут]. Психомоторное возбуждение может быть купировано низкими дозами бензодиазе-пинов (диазепамом, в/м 2-5 мл 0,5% раствора), вводится натрия оксibuтират в виде 20% раствора в/в медленно в дозе 70-120 мг/кг массы тела в сутки. Для лечения печеночной энцефалопатии показан L-орнитин-L-аспартат в дозе 20 г/сут, который предварительно разводят в 500 мл инфузионного раствора, максимальная скорость инфузии - 5 г/ч; возможно повышение дозы до 40 г/сут.

В настоящее время считается, что кортикостероиды, которые часто использовались для предупреждения и лечения внутричерепной гипертензии с развитием отека мозга, не способствуют повышению выживаемости пациентов с острой печеночной недостаточностью.

Поскольку пациенты с фульминантным течением гепатита имеют высокий риск развития желудочно-кишечных кровотечений, необходимо в комплекс лечебных мероприятий включать блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов или ингибиторы протонной помпы. При наличии глубоких изменений в коагулограмме, развитии выраженного геморрагического синдрома, кровотечений различной локализации показана трансфузия свежезамороженной плазмы, введение этамзилата натрия (2,0 мл 3 р/сут в/в), для угнетения фибринолиза назначают ингибиторы протеаз [апротинин (Гордокс*, Трасилол 500 000*, Контрикал*)], которые способствуют также снижению интенсивности цитолиза гепатоцитов и уменьшению геморрагического синдрома. Поддержание адекватного внутрисосудистого объема - важный этап в комплексной терапии больных с острой печеночной недостаточностью - осуществляется с помощью инфузий коллоидных и кристаллоидных растворов, трансфузий 20% раствора альбумина человека (Альбумин*). Гемодинамические сдвиги могут быть скорректированы введением допамина, эпинефрина (Адреналин*). Необходимо поддерживать метаболический гомеостаз, корректируя часто развивающийся ацидоз, алкалоз, гипогликемию, снижение уровня фосфатов, магния и калия.

Фульминантное течение ВГ может приводить к развитию полиорганной недостаточности, часто - почечной недостаточности, что делает необходимым использование гемодиализа, плазмафереза¹.

Исходы острого гепатита В и диспансеризация реконвалесцентов

Прогноз для жизни в целом благоприятный, летальность составляет менее 1%. Выздоровление - самый частый исход ОГВ, наступает в сроки от 1 до 6 мес после выписки из стационара более чем у 90% реконвалесцентов. При ВГВ может быть затяжное (до 6 мес) течение и формирование хронического (более 6 мес) течения.

¹ Приведенные методы лечения ОГВ в зависимости от тяжести течения заболевания отражены в Рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В, утвержденных Минздравом России в 2014 г. № 68.

Признаки хронизации - сохраняющаяся гиперферментемия, персистенция HBsAg и HBeAg в сыворотке крови более 6 мес.

Реконвалесценты ВГВ могут приступить к учебе, работе не ранее чем через 3-4 нед после выписки из больницы при условии нормализации самочувствия и активности печеночных ферментов (допустимо значение, превышающее 2 нормы, у лиц, не занятых физическим трудом). На 3-6 мес реконвалесцентов освобождают от занятий спортом и физкультурой и тяжелой физической нагрузки. В течение полугода противопоказаны плановые профилактические прививки.

Срок диспансеризации реконвалесцентов составляет 12 мес; снятие с учета производят только после стойкой нормализации показателей клинико-биохимических исследований и двукратных отрицательных результатов на наличие HBsAg.

Реконвалесценты с сохраняющейся HBs-антигемией представляют группу риска по возможности присоединения дельта-вирусной инфекции, и в связи с этим пациентам рекомендуется избегать парентеральных вмешательств, которые можно отложить (протезирование зубов, плановые операции и т.д.) до момента исчезновения HBsAg из крови.

Режим

Возвращение к трудовой деятельности, связанной с большими физическими нагрузками или профессиональными вредностями, допустимо не ранее чем через 3-6 мес после выписки. До этого возможно продолжение трудовой деятельности в облегченных условиях. После выписки из стационара следует остерегаться переохлаждения и избегать перегревания на солнце, не рекомендуют поездки на южные курорты на протяжении первых 3 мес после нормализации биохимических показателей. Следует также остерегаться приема медикаментов, оказывающих токсическое влияние на печень. После нормализации биохимических показателей крови на протяжении 6 мес запрещается участие в спортивных соревнованиях. Переболевшие ОГВ освобождаются от профилактических прививок на 6 мес. Занятия спортом ограничиваются лишь комплексом лечебной гимнастики.

Памятка для пациентов

Вы перенесли острый ВГВ, и Вам необходимо знать, что исчезновение желтухи, удовлетворительные лабораторные показатели и хорошее самочувствие не служат показателями полного выздоровления, так как полное восстановление здоровья печени наступает в течение 6 мес. С целью предупреждения обострения заболевания и перехода в хроническую форму важно строго соблюдать врачебные рекомендации, относящиеся к последующему наблюдению и обследованию в условиях поликлиники, режиму дня, диете, а также к условиям труда.

Диета

На протяжении 6 мес после выписки необходимо обращать особое внимание на питание, которое должно быть достаточно полноценным, при полном исключении вредных для печени веществ. Алкогольные напитки (в том числе пиво) категорически запрещаются. Питаться в течение дня необходимо регулярно через каждые 3-4 ч, избегая переедания.

Разрешено:

- молоко и молочные продукты во всех видах;
- отварное и тушеное мясо - говядина, телятина, куры, индейка, кролик;

- отварная свежая рыба - щука, карп, судак и морская рыба: треска, окунь, ледяная;
- овощи, овощные блюда, фрукты, квашеная капуста;
- крупяные и мучные изделия;
- супы овощные, крупяные, молочные. Ограничено:
- мясные бульоны и супы - нежирные, не чаще 1-2 раз в неделю;
- сливочное масло (не более 50-70 г/сут, для детей - 30-40 г), сливки, сметана;
- яйца - не более 2-3 раз в неделю, белковые омлеты;
- сыр в небольшом количестве, только не острый;
- сосиски говяжьи, колбаса докторская, диетическая, столовая;
- икра лососевых и осетровых, сельдь;
- помидоры. Запрещено:
- алкогольные напитки;
- все виды жареных, копченых и маринованных продуктов;
- свинина, баранина, гуси, утки;
- острые приправы - хрен, перец, горчица, уксус;
- кондитерские изделия - торты, пирожные;
- шоколад, шоколадные конфеты, какао, кофе;
- томатный сок.

Врачебное наблюдение и контроль

Обследование перенесших ОГВ проводят через 1, 3, 6 мес, а далее - в зависимости от заключения диспансерного врача. Снятие с учета при благоприятном исходе проводят не ранее 12 мес после выписки из стационара. Помните, что только наблюдение врача-инфекциониста и регулярное лабораторное обследование позволят установить факт вашего выздоровления или перехода заболевания в хроническую форму. В случае назначения врачом противовирусного лечения вы должны строго соблюдать режим введения препарата и регулярно приходить на лабораторный контроль показателей крови, так как это позволит максимально снизить вероятность побочного действия препарата и обеспечить контроль над инфекцией. Явиться на лабораторное обследование нужно в строго назначенный врачом день натошак. Ваше первое посещение КИЗ поликлиники назначает лечащий врач. Установленные контрольные сроки повторных врачебных осмотров в поликлинике или гепатологическом центре обязательны для всех перенесших вирусный ВГВ. При необходимости вы можете обращаться в кабинет последующих наблюдений стационаров, или гепатологический центр, или КИЗ поликлиники также и помимо этих сроков.

Будьте внимательны к своему здоровью!

Строго соблюдайте режим и диету!

Являйтесь регулярно на врачебные осмотры!

Хронический гепатит В

Хга - ГВ, длящийся более 6 мес.

Хге - это исход ОГВ, обусловленный персистенцией в организме HBV, который во многом определен взаимоотношениями иммунной системы организма человека и вируса. В ходе естественного течения хронической HBV-инфекции выделяют несколько фаз, не обязательно последовательно сменяющих друг друга. Фазы заболевания характеризуются присутствием или отсутствием в крови больного HBeAg (HBeAg-позитивный и HBeAg-негативный варианты ХГВ), степенью активности АЛТ и уровнем виремии, а также гистологической картиной поражения печени, при этом в зависимости от сочетания указанных признаков диагноз может быть сформулирован следующим образом: ХГВ, фаза иммунной толерантности; ХГВ, иммуноактивная фаза; неактивное носительство HBV; ХГВ, фаза реактивации. Лабораторные показатели и морфологическая характеристика хронической HBV-инфекции в зависимости от фазы течения заболевания и HBe-статуса пациента отражены в табл. 21.5.

Принято разделять ХГВ на 2 основных варианта по принципу инфицированности «дикий» (HBe-позитивный ХГВ) или мутантным вариантом HBV (HBe-негативный/анти-HBe-позитивный ХГВ - *pre-core/core-promoter* мутантные варианты). Каждый из этих вариантов имеет неравномерное распространение в различных регионах мира, отличается определенным биохимическим и репликационным профилем активности HBV и ответом на лечение как ИФН, так и нуклео-зидными аналогами.

Молекулярно-биологические методы, используемые для диагностики и выработки лечебной тактики больных Хге

Определение ДНК HBV (качественное исследование)

Определение ДНК HBV позволяет выявлять хроническую форму HBV-инфекции, скрытые (латентные) формы ге и мутантные по HBsAg штаммы вируса. Кроме того, качественное и количественное исследование на ДНК HBV проводится для оценки вирусологического ответа при лечении аналогами нуклеозидов. Для мониторинга противовирусной терапии необходимо использовать высокочувствительные (ультрачувствительные) тесты, аналитическая чувствительность которых составляет не менее 20 МЕ/мл.

Качественное исследование на ДНК HBV проводится: больным с признаками хронического гепатита неуточненной этиологии; больным с подозрением на латентную форму ХГВ лицам, у которых выявляются анти-HBc при отсутствии HBsAg; больным ХГВ во время лечения аналогами нуклеозидов. *Количественное определение ДНК HBV*

Количественное определение ДНК HBV (вирусная нагрузка) измеряется в международных единицах на 1 мл (МЕ/мл). Соотношение между ранее использовавшимися единицами (копиями) и МЕ в тест-системах разных производителей может быть различным - от 1,5 до 8 (при отсутствии данных о коэффициенте принято использовать усредненное значение 5, т.е. 1 МЕ = 5 копий). ПЦР в режиме реального времени имеет диапазон измерений - от 5-200 МЕ/мл до 10^8 - 10^9 МЕ/мл. Количественное определение ДНК HBV используется для уточнения фазы заболевания (Хге, неактивное носительство HBV), а также для мониторинга эффективности противовирусного лечения.

Естественное течение хронической HBV-инфекции

При естественном течении ХГВ кумулятивная частота развития цирроза печени в течение ближайших 5 лет составляет от 8 до 20%, декомпенсации цирроза печени в последующие 5 лет - 20%. При этом вероятность выживаемости больного компенсированным циррозом печени в течение 5 лет составляет около 80-86%.

У пациентов с декомпенсированным циррозом печени прогноз выживаемости в течение 5 лет составляет 14-35%. Ежегодная заболеваемость ГЦК у больных с установленным диагнозом цирроза печени в исходе ХГВ различается в географических регионах мира и составляет 2-5%. Независимыми факторами риска развития ГЦК у больных ХГВ являются: мужской пол, курение, злоупотребление алкоголем, наличие цирроза печени, повышенный уровень активности АЛТ, присутствие HBeAg, постоянно высокий уровень ДНК HBV ($>2 \times 10^4$ МЕ).

На ранних этапах ХГВ может обнаруживаться как «дикий» тип HBV, так и HBeAg-негативный мутантный штамм. По мере увеличения длительности инфицирования под действием иммунной системы организма происходит эволюция «дикого» штамма вируса и процентное содержание мутантных форм постепенно начинает преобладать, и впоследствии мутантный вариант может вытеснить «дикий» тип вируса.

В течении ХГВ возможно как спонтанное, так и обусловленное лечением прекращение продукции HBeAg и вслед за этим появление в крови антител к нему (анти-HBe), (сероконверсия по HBeAg).

Спонтанная или обусловленная лечением сероконверсия по HBeAg обычно сопровождается снижением уровня ДНК HBV до минимальных значений вплоть до неопределяемого уровня, нормализацией активности АЛТ и АСТ, значительным уменьшением некровоспалительных изменений (если пациент находился в иммуноактивной фазе HBe-позитивного ХГВ). Спонтанное прекращение активной репликации вируса, сопровождающееся сероконверсией по HBeAg, происходит с частотой 5-20% в год, преимущественно в возрасте до 30 лет. Снижение вирусной нагрузки ниже 2×10^3 МЕ/мл, а также снижение активности гепатита до минимальной позволяют считать пациента неактивным носителем HBV. Исчезновение HBsAg и сероконверсия с наличием анти-HBs в крови могут происходить спонтанно в 1-3% случаев в год, обычно после нескольких лет постоянно отрицательного теста на наличие ДНК HBV в крови и снижения концентрации HBsAg менее 1×10^3 -100 МЕ/мл.

Фаза иммунной толерантности регистрируется, как правило, у молодых, инфицированных в детстве пациентов, она продолжается в среднем до 20-30-летнего возраста, характеризуется отсутствием иммунного реагирования на инфекцию HBV; как следствие, у таких лиц не регистрируется гистологическая активность гепатита, уровни АЛТ и АСТ находятся в пределах нормальных значений, определяется очень высокий уровень виремии - 10^8 МЕ/мл и выше.

Иммуноактивная фаза, или стадия иммунного клиренса, характеризуется клинико-лабораторной картиной гепатита различной степени гистологической активности, повышением уровня активности АЛТ и АСТ, высоким уровнем виремии (10^6 - 10^8 МЕ/мл) на фоне сохраняющейся HBeAg-емии и отсутствием анти-HBe в крови. В основе патогенеза этой стадии болезни лежит иммуноопосредованный лизис гепатоцитов, инфицированных HBV. Длительность фазы иммунного клиренса от нескольких лет до десятилетий, что, в свою очередь, определяет риск развития цирроза печени: он тем выше, чем дольше длится данная фаза болезни.

Фаза иммунного контроля, или фаза неактивного носительства HBV, регистрируется у 25-50% пациентов в возрасте до 40 лет при спонтанной сероконверсии по HBeAg. У 10-30% инфицированных HBV после сероконверсии HBeAg сохраняются уровень виремии в диапазоне 10^3 - 10^6 МЕ/мл и повышенная активность АЛТ, т.е. развивается хронический HBeAg-негативный гепатит. При иммуносупрессии пациент из статуса неактивного носительства может перейти в фазу реактивации HBV-инфекции и в этом случае вновь будут выявляться признаки хронического HBeAg-негативного ХГВ с высоким уровнем виремии, повышенной активностью АЛТ и гистологически подтвержденным активным гепатитом.

Критериями диагноза хронического HBeAg-позитивного ГВ являются наличие HBeAg, отсутствие анти-HBe, повышенный уровень активности АЛТ и АСТ, высокая активность гепатита по данным гистологического исследования ткани печени, высокий уровень виремии (уровень ДНК HBV более 2×10^3 МЕ/мл - обычно 10^6 - 10^8 МЕ/мл).

Критериями диагноза неактивного носительства HBV являются отсутствие HBeAg и наличие анти-HBe, нормальный уровень активности АЛТ и АСТ, а также уровень ДНК HBV в крови, как правило, менее 2×10^3 МЕ/мл. Необходимо учитывать, что «неактивное носительство HBsAg» с точки зрения морфологии печени можно определить как персистирующую HBV-инфекцию без выраженного воспалительно-некротического процесса в печени и фиброза. У 0,5% «неактивных носителей HBsAg» ежегодно происходит спонтанная элиминация HBsAg, и у большинства этих пациентов в последующем регистрируют в крови анти-HBs. Несмотря на благоприятный в целом прогноз для большинства таких пациентов, статус «неактивного носителя HBsAg» нельзя считать неизменным состоянием, так как возможна реактивация хронической HBV-инфекции и повторное развитие выраженного воспалительно-некротического процесса в печени. У данной категории лиц также не исключено развитие гепатоцеллюлярной карциномы, что обосновывает необходимость пожизненного динамического наблюдения за ними.

Критериями диагноза HBeAg-негативного ХГВ являются отсутствие HBeAg и наличие анти-HBe, повышенный уровень активности АЛТ и АСТ и уровень ДНК HBV более 2000 МЕ/мл, умеренная или высокая активность гепатита по данным гистологического исследования ткани печени.

Таблица 21.5. Лабораторные показатели и морфологическая характеристика хронического вирусного гепатита В в зависимости от фазы течения заболевания и HBe-статуса пациента

Фаза хронической HBV-инфекции	Активность АЛТ	Гистология печени. Индекс активности - А и стадия фиброза - F по METAVIR	Уровень ДНК HBV (МЕ/мл)	HBeAd	HBsAg
Иммунотолерантная фаза	Норма	Минимальная активность, минимальный фиброз (A0-1, F0-1)	Очень высокий ($>10^7$)	+	+
HBeAg-позитивный ХГВ	Повышена	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза (A2 и/или F1-3)	Высокий ($>10^4$)	+	+
HBeAg-негативный ХГВ	Повышена постоянно или волнообразного характера	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза (A2 и/или F1-3)	От 10^4 до $>10^7$		+
Реактивация хронической HBV-инфекции	Повышена	Степень активности гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза (A2 и/или F1-3)	От 10^4 до $>10^7$	Иногда в сочетании с анти-HBcore IgM +	+
Неактивное носительство HBsAg	Норма	Минимальная активность гепатита или ее отсутствие, минимальный фиброз (F0-1)	Низкий ($\leq 10^3$) или неопределяемый		+

Хронический HBe-позитивный гепатит В

Хронический гепатит, вызванный HBV-инфекцией, обусловленной «диким» типом вируса HBV, распространен в основном в Европе и Северной Америке, но также встречается в регионах с высоким уровнем носительства HBsAg. Характеризуется постоянно повышенной активностью трансаминаз и высоким уровнем виремии. В ряде случаев уже в детском возрасте развивается хронический HBeAg-позитивный ГВ. У детей, инфицированных внутриутробно или перинатально, до 18-20-летнего возраста, наблюдают фазу иммунной толерантности - нормальный уровень АЛТ, отсутствие клинических признаков болезни, минимальные гистологические изменения в печени,

но наличие высокого уровня репликации ДНК HBV и циркуляцию HBeAg в крови. По достижении совершеннолетия у части этих больных происходит спонтанный клиренс HBeAg. Иммунный клиренс HBeAg может протекать бессимптомно или сопровождаться клиническими признаками ОГВ. В дальнейшем может наступить ремиссия и переход в фазу хронической HBV-инфекции с неопределяемым уровнем ДНК HBV на фоне стойкой циркуляции HBsAg в крови. Однако у значительной части лиц, инфицированных внутриутробно или перинатально, в дальнейшем развивается HBeAg-позитивный ХГВ с повышенным уровнем АЛТ в сыворотке крови, так и не наступает сероконверсия HBeAg/анти-HBe и наблюдается прогрессирующее течение гепатита с возможным исходом в цирроз печени. Если инфицирование происходит в детском возрасте, то большинство HBeAg-позитивных детей имеют повышенный уровень АЛТ в сыворотке крови, а сероконверсия HBeAg в анти-HBe обычно происходит в возрасте 13-16 лет. У пациентов, инфицированных в зрелом возрасте, заболевание характеризуется наличием клинической симптоматики, постоянно повышенной активностью АЛТ, наличием HBeAg и ДНК HBV в крови, гистологической картиной хронического гепатита. Среди пациентов всех возрастных групп с HBV-инфекцией, приобретенной в детском возрасте или во взрослом состоянии, частота спонтанной элиминации HBeAg из организма составляет от 8% до 12% в год. Частота спонтанного клиренса HBsAg составляет 0,5-2% в год. В целом из числа больных хронической HBV-инфекцией 70-80% становятся с течением времени бессимптомными носителями, а у 20-30% больных развивается прогрессирующее заболевание печени (ХГВ) и в течение 10-30 лет может сформироваться цирроз печени и ГЦК.

Хронический HBeAg-негативный гепатит В

Хронический гепатит, вызванный мутантным вариантом HBV, характеризуется наличием в крови анти-HBe, отсутствием HBeAg и более низкой концентраций HBV по сравнению с HBeAg-позитивным ХГВ. Хронический HBeAg-негативный ГВ - наиболее частая форма в Южной Европе и Азии, в Северной Европе и США он встречается у 10-40% лиц с хронической HBV-инфекцией. Течение HBeAg-негативного ХГВ характеризуется или стойко повышенной активностью АСТ и АЛТ (трехили четырехкратное превышение нормы), что наблюдают у 3-40% пациентов, или флюктуирующей активностью АСТ и АЛТ (45-65%) и редко встречающимися длительными спонтанными ремиссиями (6-15%) случаев. Переход HBeAg-негативного ХГВ в неактивную фазу вирусоносительства или самопроизвольное выздоровление почти не встречается.

Латентный вирусный гепатит В

Существует вариант хронической HBV-инфекции, при которой HBsAg не обнаруживается, однако в крови и/или ткани печени выявляют ДНК HBV. Такую HBV-инфекцию называют латентной. Часто при латентной инфекции в крови могут выявляться анти-HBcore IgG, а уровень виремии (если вирус обнаруживается в крови), как правило, низкий (менее 200 МЕ/мл), данный вариант инфекции может протекать даже при наличии в крови анти-HBs. Клиническое значение латентной HBV-инфекции пока окончательно не определено. Поскольку доказано, что длительная иммуносупрессивная терапия может привести к реактивации хронической HBV-инфекции, и в том числе возможна и активация латентной HBV-инфекции с развитием тяжелого поражения печени вплоть до фульминантного гепатита, перед началом иммуносупрессивной терапии необходимо тщательное обследование больного. При выявлении латентной HBV-инфекции необходим постоянный мониторинг уровня виремии при помощи ПЦР и биохимических тестов (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и фракций билирубина) в ходе и после лечения. Кроме того, поскольку не исключается онкогенный потенциал латентной HBV-инфекции, при подтверждении ее наличия

требуется регулярное наблюдение за больным (динамический УЗИ-контроль и определение уровня α -фетопротеина не реже 1-2 раз в год).

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

Обследование больного хроническим гепатитом В перед началом противовирусной терапии

Перед началом противовирусного лечения у пациента обязательно должна быть определена тяжесть поражения печени путем проведения биопсии печени или неинвазивными методами определения степени фиброза. Качественное и количественное определение ДНК HBV необходимо для принятия решения о назначении лечения и его последующего мониторинга.

Обследование пациента должно также включать клинический анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов и лейкоцитарной формулы, биохимические тесты: АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, билирубин и его фракции, уровень альбумина, протромбиновое время или международное нормализованное отношение, уровень α -фетопротеина, УЗИ органов брюшной полости.

Перед началом противовирусной терапии пациенту необходимо исключить другие причины хронического повреждения печени: исследовать маркеры вирусов гепатита С, D, ВИЧ; исключить алкогольное, аутоиммунное повреждение печени, метаболические заболевания (стеатоз, стеатогепатит) и т.д. Целесообразно исследовать антитела к HAV и в случае их отсутствия провести вакцинацию против

Показания к противовирусной терапии больных хроническим гепатитом В

Показания к противовирусному лечению для HBeAg-положительных и для HBeAg-отрицательных больных ХГВ одинаковы и основываются на анализе результатов определения уровня вирусной нагрузки, активности АЛТ и тяжести поражения печени, оцениваемой при морфологическом исследовании.

Лечение рекомендуется при уровне виремии $>2 \times 10^3$ МЕ/мл и индексе гистологической активности или фиброза печени >1 балла по шкале METAVIR.

У больных циррозом печени противовирусная терапия необходима при любом определяемом уровне виремии независимо от активности АЛТ. У больных с уровнем виремии $<2 \times 10^3$ МЕ/мл и активностью печеночного процесса необходимо исключать другую возможную причину поражения печени. Пациенты с декомпенсированным циррозом и определяемым уровнем ДНК HBV требуют незамедлительного начала лечения аналогами нуклеозидов. Стойкое подавление репликации ДНК HBV у этой категории больных, как правило, ассоциируется со значительным улучшением клинического течения заболевания.

Пациенты с активным течением ХГВ: HBeAg-положительные и HBeAg-отрицательные пациенты с АЛТ выше нормы в 2 раза и уровнем ДНК HBV выше 2×10^4 МЕ/мл могут начинать противовирусное лечение без биопсии печени.

Лекарственные препараты, используемые для лечения больных хроническим гепатитом В

Для лечения ХГВ применяются препараты ИФН и аналоги нуклеозидов.

Интерферон-альфа (ИФН- α). Стандартный ИФН- α применяют в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД 3 р/нед п/к.

Рекомендованная продолжительность лечения при HBeAg-положительном ХГВ составляет 16-24 нед, при HBeAg-отрицательном ХГВ - не менее 48 нед.

ИФН- α характеризуется широким спектром нежелательных явлений, которые встречаются с различной частотой и, как правило, обратимы после прекращения лечения. ИФН- α противопоказан при декомпенсированном циррозе печени (альбумин <35 г/дл, билирубин >35 мкмоль/л, протромбиновый индекс $<70\%$), выраженных

психических нарушениях, тяжелых заболеваниях сердца, неконтролируемой артериальной гипертензии, беременности.

Пэгинтерферон-альфа-2э (ПЭГ-ИФН-α) применяется в дозе 180 мкг, ПЭГ-ИФН-2б дозируется по весу пациента - 1,5 мг/кг, инъекции выполняются 1 р/нед в течение 48 нед. Основные предикторы ответа на терапию ИФН-α - исходно высокая активность АЛТ, низкий уровень виремии, генотип вируса А или В, отсутствие цирроза.

Аналоги нуклеозидов. Механизм действия этих препаратов основан главным образом на их структурном сходстве с естественными нуклеозидами (ложные медиаторы), что позволяет им встраиваться в синтезируемую вирусом при своем размножении цепь РНК или ДНК и блокировать дальнейшее построение молекулы вируса. Препараты применяются внутрь, по 1 таблетке 1 р/сут.

Ламивудин (аналог цитидина) применяется в дозе 100 мг/сут. Более 70% препарата выводится в неизменном виде с мочой в течение суток после приема внутрь, поэтому больным с нарушением функции почек необходима коррекция с учетом показателей клиренса креатинина согласно инструкции производителя лекарственного препарата.

Энтекавир (нуклеозидный аналог гуанозина) применяют в дозах 0,5 мг/сут натошак (для первичных больных) и 1 мг/сут (для больных с резистентностью к ламивудину и больных с декомпенсированным циррозом печени). Препарат выводится из организма преимущественно почками, поэтому у больных с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы по клиренсу креатинина.

Телбивудин (нуклеозидный аналог тимидина) применяют дозе 600 мг/сут. У больных с нарушением функции почек необходима коррекция дозы согласно инструкции.

Тенофовир (нуклеотидный аналог аденина) применяют в дозе 300 мг/сут. У больных с нарушением функции почек необходима коррекция дозы. У всех больных до начала терапии и, если имеются клинические показания, во время лечения тенофовиром рекомендуется рассчитывать клиренс креатинина. У больных с риском развития нарушения функции почек следует проводить регулярный мониторинг расчетного клиренса креатинина и концентрации фосфора в сыворотке крови. Тенофовир не следует использовать одновременно с нефротоксическими ЛС или в случае недавнего использования таких препаратов.

Критерии эффективности противовирусного лечения больных хроническим гепатитом В

Эффективность противовирусной терапии больных ХГВ оценивают по наличию биохимического, серологического, вирусологического и гистологического ответов. Эти позиции анализируются в определенных временных промежутках как во время лечения, так и после его окончания. Само определение «вирусологического ответа» отличается в зависимости от этапа противовирусного лечения и используемых препаратов [препараты ИФН или аналоги нуклеозидов].

Варианты ответа на противовирусную терапию больных хроническим гепатитом В

Биохимический ответ - нормализация активности АЛТ. Оценивается каждые 3 мес в процессе лечения и по его окончании.

Устойчивый биохимический ответ - нормальная активность АЛТ в течение не менее 1 года после окончания лечения при исследовании не реже 1 раза в 3 мес.

Серологический ответ по HBeAg (применяется только для HBeAg-положительного ХГВ) - элиминация HBeAg с сероконверсией в анти-HBeAg.

Устойчивый серологический ответ по HBeAg - отсутствие HBeAg с сероконверсией в анти-HBe в течение не менее 1 года после окончания лечения.

Серологический ответ по HBsAg (применим ко всем категориям больных ХГВ) - клиренс HBsAg с формированием анти-HBs.

Вирусологический ответ при лечении препаратами интерферона/пэгилированного интерферона (ПЭГ-ИФН)

Вирусологический ответ - вирусная нагрузка ниже 2×10^3 МЕ/мл. Оценивается на 6-м месяце лечения, по окончании лечения, через 6 и 12 мес после окончания лечения.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) - вирусная нагрузка ниже 2×10^3 МЕ/мл не менее 1 года после окончания лечения.

Вирусологический рецидив - возрастание концентрации ДНК HBV выше 2×10^3 МЕ/мл после окончания лечения (если в процессе лечения был достигнут вирусологический ответ).

Вирусологический ответ при лечении аналогами нуклеозидов

Первичная резистентность - снижение вирусной нагрузки менее чем в 10 раз (на 1 lg) от начального уровня на 3-м месяце лечения.

Вирусологический ответ - неопределяемый уровень ДНК HBV при исследовании тестом с высокой чувствительностью (не ниже 20 МЕ/мл). Оценивается каждые 3-6 мес в зависимости от тяжести поражения печени и используемого препарата. При лечении препаратами с высоким генетическим барьером (энтека-вир, тенофовир) исследование проводится 1 раз в 6 мес, при лечении препаратами с низким генетическим барьером (ламивудин, телбивудин) исследование проводится 1 раз в 3 мес. Пациентам на стадии цирроза печени исследование проводится каждые 3 мес вне зависимости от используемого препарата.

Частичный вирусологический ответ - определяемая ДНК HBV на 6-м месяце лечения, при условии, что ее концентрация снизилась более чем в 10 раз (на 1 lg) от начального уровня. *Вирусологический прорыв* - подтвержденное возрастание концентрации ДНК HBV более чем в 10 раз (на 1 lg) от минимального уровня, достигнутого в процессе лечения.

Генотипическая резистентность - устойчивость HBV к противовирусным препаратам, подтвержденная выявлением мутаций в геноме вируса. Необходимо указать, какая именно из мутаций устойчивости выявлена. Показания к назначению исследования см. в разделе «Определение мутаций устойчивости HBV к противовирусным препаратам».

Гистологический ответ - снижение индекса гистологической активности не менее чем на 2 единицы и отсутствие признаков усугубления фиброза.

Полный ответ на лечение - элиминация HBsAg при наличии биохимического и вирусологического ответов. Устойчивый полный ответ - отсутствие HBsAg при сохранении биохимического и вирусологического ответов в течение не менее 1 года после окончания лечения.

Стратегии лечения хронического гепатита В, выбор противовирусного препарата в соответствии с клинико-лабораторной картиной заболевания

Для лечения ХГВ применяются два класса препаратов: ИФН (стандартный или пэгилированный) и аналоги нуклеозидов.

Преимуществом ИФН-α является отсутствие генотипической резистентности к лечению, недостатками - широкий спектр противопоказаний к лечению (в том числе декомпенсированный цирроз печени) и нежелательных явлений.

Преимуществами аналогов нуклеозидов являются выраженное противовирусное действие (авиремия наблюдается в течение года в 65-80% случаев), удобный режим дозирования и низкая частота нежелательных явлений. К недостаткам этой группы препаратов относят быстрый рецидив после отмены лечения, возможность развития резистентности к лечению. Однако [энтекавир](#) и [тенофовир](#), мощные ингибиторы HBV с высоким барьером резистентности, могут с уверенностью использоваться как препараты первой линии терапии. Остальные аналоги нуклеозидов применяются в тех случаях, когда [энтекавир](#) и [тенофовир](#) недоступны, либо в особых группах пациентов. [Ламивудин](#) из-за высокой частоты развития резистентных штаммов вируса при длительном применении не относится к препаратам выбора в лечении ХГВ. [Телбивудин](#), мощный ингибитор HBV, демонстрирует низкую частоту развития резистентности в тех случаях, когда исходная вирусная нагрузка менее 2×10^8 МЕ/мл для HBeAg-положительных больных и менее 2×10^6 МЕ/мл для HBeAg-негативных больных при условии наступления авиремии через 6 мес терапии.

Лечение с определенной продолжительностью проводится пегилиро-ванным ИФН, который в связи с повышением своей доступности заменил стандартный ИФН, поскольку его применение более удобно (вводится 1 раз в неделю). 48-недельный курс лечения ПЭГ-ИФН в основном рекомендуется HBeAg-положительным пациентам с высокой вероятностью анти-HBe сероконверсии.

Эта форма терапии также может быть назначена HBeAg-негативным пациентам с факторами прогноза успешного лечения и достижения УВО (см. выше).

Комбинация ПЭГ-ИФН с ламивудином и другими аналогами нуклеозидов не рекомендуется.

Оценка эффективности противовирусной терапии аналогами нуклеозидов при лечении больных хроническим гепатитом В

Первичное отсутствие ответа (первичная резистентность) встречается крайне редко при использовании любых аналогов нуклеозидов. В этих случаях необходимо исключить мутации вируса, которые приводят к резистентности, а затем выбрать правильную стратегию лечения.

Частичный вирусологический ответ может встречаться при лечении аналогами нуклеозидов с низким барьером резистентности ([ламивудин](#) или [телбивудин](#)). У пациентов на терапии данными препаратами при наличии частичного вирусологического ответа на 24-й неделе необходимо провести смену препарата и назначить [энтекавир](#) или [тенофовир](#). В настоящее время [ламивудин](#) не рассматривается в качестве препарата первой линии терапии из-за его способности вызывать мутации резистентности вируса к данному препарату с дальнейшим снижением эффективности лечения и необходимостью перевода больного на другой препарат.

Наличие резистентности должно быть подтверждено количественным методом выявления ДНК HBV. Вирусологический прорыв при назначении энтекавира и тенофовира встречается крайне редко и, как правило, связан с нарушением врачебных рекомендаций.

В случае развития резистентности необходимо назначение наиболее эффективного противовирусного препарата, не обладающего перекрестной резистентностью с используемым ранее, чтобы минимизировать риск развития множественной резистентности.

В случае развития резистентности к ламивудину, телбивудину или энтекавиру следует либо заменить эти препараты на [тенофовир](#), либо назначить [тенофовир](#) на их фоне.

Определение мутаций устойчивости вируса гепатита В к противовирусным препаратам

При возникновении некоторых точечных мутаций в гене полимеразы HBV (мутаций устойчивости) аналоги нуклеозидов теряют способность встраиваться в растущую цепь ДНК вследствие конформационного изменения локуса связывания фермента. Наиболее хорошо изученные мутации устойчивости и их влияние на чувствительность вируса к противовирусным препаратам приведены в табл. 21.6.

Таблица 21.6. Мутации устойчивости и чувствительность вируса гепатита В к противовирусным препаратам

Вариант мутаций в геноме HBV	Степень чувствительности к препарату			
	ламивудин	телбивудин	энтекавир	тенофовир
M204I/V	R	R	I	S
N236T	S	S	S	I
A181T/V	R	R	S	I
A181T/V+N236T	R	R	S	R
L180+M204I/V ±I169T±V173L±M250V	R	R	R	S
L180M+M204I/V ±T184G±S202I/G	R	R	R	S

S - вирус чувствителен к препарату; R - вирус устойчив к препарату;
I - чувствительность вируса к препарату снижена, возможно возникновение устойчивости.

Мутации устойчивости обозначаются номером позиции аминокислоты в домене обратной транскриптазы, причем аминокислота дикого типа указывается слева от номера, а вариант мутации устойчивости - справа.

Контроль лабораторных показателей при проведении противовирусной терапии

На фоне лечения ИФН/ПЭГ-ИФН клинический анализ крови и активность АЛТ исследуются каждый месяц, уровень тиреотропного гормона - каждые 3 мес.

При HBeAg-положительном ХГВ кровь на наличие HBeAg, анти-HBeAg, ДНК HBV должна быть исследована на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 мес после его окончания. Лечение можно считать успешным, если по его окончании сохраняется устойчивая сероконверсия HBeAg в анти-HBe, нормальный уровень активности АЛТ и уровень ДНК HBV ниже 2×10^3 МЕ/мл. Через 12 мес после анти-HBe сероконверсии у пациентов с неопределяемым уровнем ДНК HBV необходимо исследовать HBsAg, поскольку у таких пациентов наблюдается отсроченное исчезновение HBsAg. Если пациент становится HBsAg-негативным, то необходимо обследование на анти-HBs. Если у пациентов на фоне 3-6 мес лечения ПЭГ-ИФН наблюдается быстрое снижение концентрации ДНК HBV и/или HBsAg, то вероятность успешного результата повышается.

Напротив, если у HBeAg-положительных пациентов, получающих ПЭГ-ИФН, уровень HBsAg не снижается до уровня менее 2×10^4 МЕ/мл или вообще не происходит какой-либо динамики его уровня к 3-му месяцу лечения, то вероятность достижения анти-HBe-сероконверсии можно считать очень низкой, что дает основания рассматривать вопрос о прекращении лечения ПЭГ-ИФН.

При HBeAg-негативном ХГВ уровень ДНК HBV в крови необходимо исследовать на 6-м и 12-м месяцах лечения, а также через 6 и 12 мес после его окончания. УВО с уровнем ДНК HBV менее 2×10^3 МЕ/мл обычно ассоциируется с ремиссией заболевания. Достижение неопределяемого уровня ДНК HBV можно рассматривать как идеальный вариант УВО с высокой вероятностью последующего клиренса HBsAg, определение которого необходимо выполнить через 12 мес после окончания терапии, и в случае отсутствия HBsAg в крови проводится тестирование на наличие анти-HBs.

Пациенты с УВО после терапии ПЭГ-ИФН (неопределяемый уровень ДНК HBV через 12 мес после ее окончания) должны наблюдаться длительно, поскольку сохраняется риск реактивации заболевания, хотя с каждым последующим годом этот риск уменьшается.

Терапия аналогами нуклеозидов может быть прекращена при условии

устойчивой сероконверсии HBeAg в анти-HBe при уровне ДНК HBV менее 2×10^3 МЕ/мл, нормальном значении АЛТ либо клиренсе HBsAg.

Исследование HBeAg и анти-HBe необходимо выполнять каждые 6 мес, уровень ДНК HBV должен исследоваться каждые 3-6 мес в период лечения в зависимости от применяемых препаратов. Исследование ДНК HBV должно выполняться через 3 мес от начала терапии аналогами нуклеозидов для оценки вирусологического ответа и далее каждые 3-6 мес. В период лечения энтекавиром и тенофовиром интервалы измерений уровня ДНК HBV могут быть увеличены при условии эффективности терапии и высокой комплаентности. Подавление репликации ДНК HBV до неопределяемого уровня с последующей сероконверсией HBeAg в анти-HBe ассоциируется с биохимическим и гистологическим ответом. В большинстве международных рекомендаций по лечению ХГВ отмечается, что лечение аналогами нуклеозидов может быть закончено через 12 мес после сероконверсии HBeAg в анти-HBe, однако у части пациентов возникает необходимость в возобновлении противовирусной терапии из-за рецидива виремии и/или обратной сероконверсии анти-HBe в HBeAg.

Длительная терапия хронического гепатита В аналогами нуклеозидов

Для того чтобы избежать резистентности к лечению, ДНК HBV не должна выявляться в крови пациента (неопределяемый уровень - менее 10-15 МЕ/мл), следовательно, мониторинг этого показателя - необходимое условие лечения.

В целом лечение аналогами нуклеозидов может/должно продолжаться длительно (до клиренса HBsAg с или без последующей сероконверсии в анти-HBs), особенно у пациентов с наличием тяжелого фиброза или цирроза печени. Так же как и при лечении ИФН, при лечении аналогами нуклеозидов необходимо контролировать HBsAg с 12-месячным интервалом после сероконверсии HBeAg в анти-HBe, но следует отметить, что клиренс HBsAg при данной терапии наблюдается редко во время или после ее окончания (не более чем в 5% случаев через 5 лет терапии).

Критерии прекращения лечения аналогами нуклеозидов у HBeAg-негативных пациентов не разработаны, лечение должно продолжаться длительно до клиренса HBsAg с или без последующей сероконверсии в анти-HBs.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. - М., 2015.
2. Карандашова И.В., Чуланов В.П. Особенности лабораторной диагностики инфекций. Вирусные гепатиты. Гепатит В. Лабораторная диагностика инфекционных болезней: справочник / Под. ред. В.П. Покровского, М.Г. Твороговой, Г.А. Шипулина. - М.: БИНОМ, 2013. - С. 62-74.
3. Лекции по инфекционным болезням / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. - 4-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - С. 24-46.
4. Методические указания МУЗ.1.2792-10 «Эпидемиологический надзор за гепатитом В». М. - 2011. - С. 48.
5. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11.03.2013 № 9 «О мероприятиях, направленных на стабилизацию заболеваемости парентеральным и вирусными гепатитами в Российской Федерации»

6. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С /

Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 144 с. - Серия

«Клинические рекомендации». - <http://www.rosmedlib.ru / book />

7. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В., Шухов В.С., Дудина К.Р., Маев И.В., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Буеверов А.О., Федосына Е.А., Малышев Н.А., Блохина Н.П., Никитин И.Г., Чжао А.В., Андрейцева О.И., Богомолов П.О. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2010. - № 6. - С. 4-60.

8. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011 http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/alfenhanced.pdf

9. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection// J. Hepatol. 2012 / Vol. 57. N 1. P. 167-185.

21.1.4. Гепатит D

ВГО (гепатит дельта, ге с дельта-агентом) - ВГ с контактным механизмом передачи возбудителя, вызываемый дефектным вирусом, репликация которого возможна только при наличии в организме HBsAg. Заболевание характеризуется тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом.

КОДЫ ПО МКБ-10

B16.0 Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печеночной комой. B16.1 Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы. B17.0 Острая дельта(супер)-инфекция вирусоносителя гепатита В. Хронический гепатит дельта регистрируется под кодом: B18.0 Хронический гепатит В с дельта-агентом.

ЭТИОЛОГИЯ

По предложению ВОЗ возбудитель ВГD получил название *hepatitis delta virus* - HDV. Большинство исследователей относят его к единственному представителю нового рода вирусов - *Deltavirus*. В геноме дельта-вируса отсутствуют участки, кодирующие оболочечные белки вируса. Эта особенность HDV, наряду с невозможностью вызывать инфекцию без инфицирования другим вирусом (HBV), позволяет также относить его к группе вириодов или вирусоидов.

HDV - сферическая частица диаметром около 36 нм (от 28 до 39 нм), это наименьший из известных вирусов животных. Он состоит из нуклеокапсида (18 нм), построенного приблизительно из 70 субъединиц дельта-антигена (HDAg) и РНК HDV. Внешняя оболочка образована поверхностным антигеном HBV - HBsAg и включает белки, закодированные Pre-S1, Pre-S2 и S-зонами ДНК HBV. Геном HDV представлен одонитевой циклической молекулой РНК негативной полярности протяженностью около 1700 нуклеотидов, имеет 6 открытых рамок считывания, из которых только одна участвует в транскрипции и отвечает за синтез HDAg. Вирус обладает способностью использовать РНК-зависимые РНК-полимеразы человека для транскрипции собственной РНК без образования промежуточных форм ДНК.

Существует две разновидности HDAg с молекулярной массой 24 кДа (HDAg-S) и 27 кДа (HDAg-L) с выраженными функциональными различиями в жизнедеятельности вируса. Малая форма - HDAg-S - необходима для репликации HDV и увеличивает скорость репликации РНК HDV (трансактиватор вирусной репликации), а большая (HDAg-L) участвует в сборке вирусной частицы и уменьшает скорость репликации HDV. Кроме того, HDAg-L участвует во внутриклеточном перемещении вирусных белков. Дельта-антиген локализуется в ядрах инфицированных гепатоцитов, в

ядрышках и/или нуклеоплазме. HDAg имеет выраженную РНК-связывающую активность. Специфичность этого связывания определяет отсутствие взаимодействия с другими вирусными и клеточными РНК.

Взаимодействие HBV и HDV определяет не только формирование внешней оболочки HDV с помощью HBsAg, но и, возможно, другие механизмы, которые пока не до конца ясны.

Известно 8 генотипов и ряд субтипов HDV. Генотип I распространен во всех регионах мира и в основном циркулирует в Европе, России, Северной Америке, Южнотихоокеанском регионе и на Ближнем Востоке. Генотипы II и IV распространены на острове Тайвань и Японских островах. Генотип III встречаются в основном в Южной Америке и в Центральноафриканской Республике. Генотипы V, VI, VII и VIII выявлены на территории Африки и недостаточно изучены, поскольку выявлены относительно недавно. Все генотипы HDV относят к одному серотипу. Генотипирование и последующий филогенетический анализ изолятов HDV, выделенных из образцов сывороток крови пациентов, инфицированных HDV и проживающих на эндемичных по этому заболеванию территории РФ, показал принадлежность ВГО к генотипу I в Республике Тыва, к генотипам I и II - в Республике Саха (Якутия).

HDV устойчив к высоким температурам, на него не действуют кислоты и ультрафиолетовое облучение, инактивируется щелочами и протеазами. Многократное замораживание и оттаивание не влияют на его активность.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ГВ в сочетании с дельта-агентом (гепатит D), который наиболее быстрыми темпами прогрессирует до цирроза и рака печени, по данным субъектов Российской Федерации, выявляется в 0,2-0,3% случаев от общего количества острых и хронических форм ГВ.

Основной источник возбудителя HDV-инфекции - лица с хроническими формами HBV-инфекции, зараженные HDV.

Механизм передачи HDV-инфекции имеет большое сходство с передачей HBV. Передача дельта-вируса осуществляется парентеральным путем, преимущественно с кровью. Риск заражения дельта-инфекцией особенно велик для постоянных реципиентов донорской крови или ее препаратов (больных гемофилией); для лиц, подвергающихся частым парентеральным вмешательствам, а также для наркоманов, вводящих наркотики внутривенно; для лиц, имеющих контакт с кровью. Заражение часто происходит в хирургических отделениях, центрах гемодиализа. Возможна трансплацентарная передача HDV от беременной плоду, в основном у HBe-позитивных матерей, инфицированных HDV. Перинатальный путь передачи также довольно редок, но развитие ко-HBV-HDV-инфекции у новорожденных возможно.

Выявлено распространение HDV-инфекции в семьях, особенно среди детей, в большинстве случаев при отсутствии регистрируемых парентеральных вмешательств, что предполагает наличие естественного пути передачи HDV-инфекции. Высокая частота распространения HDV-инфекции среди лиц, ведущих беспорядочную половую жизнь (особенно среди мужчин-гомосексуалистов), дает основание полагать, что возможен и половой путь заражения.

К дельта-инфекции восприимчивы больные острой или хронической формой ВГВ, особенно носители HBs-антигена. Перенесенная HDV-инфекция оставляет стойкий иммунитет.

Для репликации HDV необходимы структурные компоненты HBV (HBsAg), поэтому дельта-инфекция никогда не бывает самостоятельной и развивается только на фоне

HBV-инфекции. Около 5% носителей HBs-антигена в мире, приблизительно 18 млн человек (15-20 млн), инфицированы HDV.

Обязательная регистрация HDV-инфекции в России не предусмотрена. В европейской части России в 1999-2000 гг. анти-HDV обнаруживали у 1-5% носителей HBs-антигена, в восточной части РФ - примерно у 22% [более всего в республиках Тыва и Саха (Якутия)].

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

При HDV-инфекции профилактические мероприятия те же, что и при HBV-инфекции. Вакцинация здоровых людей против ВГВ обеспечивает защиту и от дельта-вирусной инфекции.

Особенно тщательно от возможного присоединения дельта-вирусной инфекции следует оберегать носителей HBs-антигена и больных ХГВ. Проводят разъяснительную работу: родственники больного и сам больной ВГВ должны знать о путях заражения дельта-инфекцией и необходимости соблюдения мер безопасности. ПАТОГЕНЕЗ

В организме носителя ВГО, дельта-вирус окружает себя оболочкой из HBs-антигена и затем проникает в гепатоциты благодаря наличию на их поверхности полимеризованного альбумина, имеющего сродство к HBsAg, образующему внешнюю оболочку. Внепеченочная репродукция ВГО не установлена.

Дельта-вирус оказывает как прямое цитопатическое действие, так и иммуноопосредованное по аналогии с ВГВ. Цитопатическое действие HDV характеризуется значительным преобладанием некротических изменений в ткани печени над воспалительными. В то же время при выраженных нарушениях иммунитета отсутствует цитопатическое действие ВГО, что позволяет предполагать иммунологически опосредованный механизм повреждения гепатоцитов, что доказано для первого генотипа HDV. Исследования натуральных киллеров, выделенных от больных HDV-инфекцией, продемонстрировали, что их количество возрастает, но их функциональная активность подавлена.

Как правило, HDV подавляет репликацию HBV. Около 70-90% больных хроническим гепатитом дельта являются HBe-негативными с низким уровнем виремии HBV, возможно, это связано с тем, что белки HDV p24 и p27 подавляют области ДНК HBV (энхансеры), которые обладают свойством усиливать транскрипцию HBV. Есть также данные о том, что HDV подавляет и репликацию HCV при тройной инфекции HCV/HDV/HDV.

При инфицировании дельта-вирусом возможны два варианта дельта-инфекции: коинфекция и суперинфекция. Первая возникает в том случае, если HDV попадает в организм здорового человека одновременно с HBV. Суперинфекция развивается у ранее инфицированных вирусом В (у больных ХГБ или носителей HBsAg) при дополнительном заражении их дельта-вирусом.

Гепатит, который возникает в результате коинфекции, принято называть острым гепатитом смешанной этиологии Вге/ВГО или ОГВ с дельта-агентом, подчеркивая этим участие обоих вирусов в патогенезе болезни. Продукция HDV происходит одновременно с HBV, но, вероятно, активная репликация дельта-вируса следует после наработки структурных компонентов HBV (HBsAg), и продолжительность ее лимитируется продолжительностью HBs-антигемии.

Гепатит смешанной этиологии заканчивается после элиминации из организма обоих вирусов. При суперинфекции развивается острый вирусный гепатит дельта, который принято называть острой дельта(супер)-инфекцией вирусоносителя HBV.

В этом случае участие HBV в развитии повреждения печени минимально, а все возникающие патологические изменения и клинические проявления обусловлены HDV. В отличие от коинфекции, имеющей обычно острое самолимитирующееся течение, суперинфекцию характеризует тяжелое прогрессирующее течение вплоть до развития массивного некроза печени или быстро прогрессирующего цирроза. Связано это с тем, что при хронической HBV-инфекции (у носителей HBsAg, больных ХГВ) в печени постоянно образуется в больших количествах HBsAg, и HDV находит очень благоприятные условия для репликации и осуществления своего повреждающего действия. Каких-либо специфических патоморфологических признаков, присущих гепатиту дельта, большинство исследователей не обнаружило. При коинфекции изменения сходны с таковыми при «чистом» ОГВ, но некроз гепатоцитов более выражен. Для хронического ВГД характерны значительные воспалительные и некротические изменения в дольках с выраженным перипортальным гепатитом, высокая активность процесса в печени (преобладает хронический активный гепатит умеренной и выраженной активности), быстрое нарушение архитектоники печени и появление морфологических признаков цирроза печени на ранних сроках заболевания (от 2 до 5 лет).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) с печеночной комой и без нее

Клиническая картина гепатита, развивающегося в результате коинфекции, чрезвычайно сходна с таковой при ОГВ. Инкубационный период составляет от 6 до 10 нед, характерно циклическое течение.

Преджелтушный период начинается более остро, чем при ОГВ, с ухудшения самочувствия, недомогания, слабости, утомляемости, головной боли.

Одновременно отмечают диспепсические явления: снижение аппетита вплоть до анорексии, тошноту, рвоту. Чаще, чем при ВГВ, возникают мигрирующие боли в крупных суставах. Почти у половины больных появляются боли в правом подреберье, что не характерно для ОГВ. Другое отличие от ОГВ - лихорадка, причем у 30% больных температура тела выше 38 °С. Продолжительность преджелтушного периода короче, чем при ОГВ, и составляет в среднем около 5 дней.

Желтушный период. С появлением желтухи симптомы интоксикации нарастают. На фоне желтухи сохраняются артралгии (у 30%) и субфебрилитет. Усиливаются слабость, утомляемость; чаще выявляют кожный зуд; сохраняются боли в правом подреберье, не связанные с приемом пищи. Нередко - уртикарные высыпания на коже. Наиболее продолжительны симптомы желтушного периода: *слабость, снижение аппетита, боли в правом подреберье*. У всех больных печень выступает из подреберья на 1-3 см, чувствительна при пальпации, край ее эластичный, гладкий. Чаще, чем при ОГВ, увеличивается селезенка. В крови повышено содержание билирубина за счет связанной фракции, активность трансфераз намного выше, чем при ОГВ. Значительно повышается показатель тимоловой пробы, что несвойственно для ВГВ; сулемовая проба остается нормальной. Гипербилирубинемия длится в среднем до 1,5 мес, гиперферментемия - до 2-3 мес.

Заболевание нередко имеет двухволновое течение с клинико-ферментативным обострением, что можно объяснить присутствием в организме двух вирусов. Предполагают, что первая волна - проявление HBV-инфекции, а вторая обусловлена дельта-инфекцией, так как к этому времени в организме уже достаточно HBs-антигена, необходимого для репродукции HDV. Однако некоторые исследователи объясняют наличие второго пика повышения АЛТ активизацией репликации HBV после периода подавления его репликации дельта-вирусом. У 60% больных на 18-32-й день от начала желтухи на фоне начинающегося улучшения нарастают слабость, головокружение, боли в области печени; вновь увеличивается печень, повышается показатель тимоловой пробы и активность трансфераз. Часто

активность АСТ выше активности АЛТ, коэффициент де Ритиса более 1. Возможно снижение протромбиновой активности. У некоторых больных наблюдают только ферментативное обострение без клинических проявлений. Заболевание чаще протекает в среднетяжелой и тяжелой форме; в 5-25% случаев развивается фульминантная (молниеносная) форма, заканчивающаяся летально. У взрослых 60-80% фульминантных форм HBsAg-позитивного гепатита обусловлены HDV-инфекцией. При благополучном течении гепатита смешанной этиологии длительность болезни составляет 1,5-3 мес. Болезнь заканчивается выздоровлением (примерно в 75% случаев) либо смертью - при фульминантной форме болезни. Развитие хронического гепатита наблюдают редко (1-5%). Исчезновение HBsAg свидетельствует и о выздоровлении от дельта-инфекции.

Острая дельта(супер)-инфекция вирусоносителя гепатита В

Может протекать как манифестно, так и латентно, но у 60-70% больных регистрируют или эпизод желтухи, или классическую картину желтушного варианта острого гепатита. Инкубационный период длится 3-4 нед. Преджелтушный период характеризует острое, иногда бурное начало. Продолжительность его не превышает 3-4 дней. В отличие от острого ВГВ, более чем у половины больных температура тела выше 38 °С, появляются артралгии и боли в правом подреберье, у отдельных больных появляется уртикарная сыпь. Через 2-3 дня моча становится темной, кал обесцвечивается, увеличиваются печень и селезенка, появляется желтуха.

В желтушном периоде самочувствие больных ухудшается, нарастают симптомы интоксикации, температура тела остается повышенной еще 3-4 дня, не прекращаются боли в суставах, боли в правом подреберье учащаются, принимают постоянный характер.

При осмотре выявляют значительное увеличение и плотность печени и селезенки. Более чем у 40% больных появляется отечно-асцитический синдром. В сыворотке крови - гипербилирубинемия (сохраняется обычно более 2 мес), гипер-ферментемия (нередко с извращением коэффициента де Ритиса). Активность АЛТ и АСТ остается высокой дольше, чем при ОГВ и гепатите смешанной этиологии, причем практически ни у одного пациента уровень активности ферментов не достигает нормы.

В отличие от других ВГ, при остром гепатите дельта у носителей HBsAg существенно нарушается белково-синтетическая функция печени. Снижается количество альбуминов, повышается количество γ -глобулинов. Развитие отечно-асцитического синдрома связано как с понижением уровня альбуминов, так и с качественным их изменением. У преобладающего большинства больных заболевание протекает волнообразно с повторными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися нарастанием желтухи, симптомами интоксикации, развитием отечно-асцитического синдрома, кратковременными (1-2-дневными) волнами лихорадки с познанием, появлением эфемерной сыпи на коже. Выраженность клинических симптомов у отдельных больных уменьшается при каждой новой волне, а у других заболевание принимает прогрессивный характер: развиваются подострая дистрофия печени, печеночная энцефалопатия, и наступает летальный исход. Выздоровление наступает крайне редко, исходы почти всегда неблагоприятны: либо летальный исход (при фульминантной форме или при тяжелой форме с развитием подострой дистрофии печени), либо формирование хронического ВГБ (примерно у 80%) с высокой активностью процесса и быстрым развитием цирроза печени.

Еще один возможный вариант суперинфекции - заражение дельта-вирусом больных ХГВ. Клинически это проявляется обострением до того благоприятно протекающего гепатита, появлением интоксикации, желтухи, гиперферментемии, а также прогрессированием в цирроз печени.

Диагностика

ВГ смешанной этиологии можно предположить при соответствующем эпидемиологическом анамнезе (переливание крови, внутривенное введение наркотиков, многократные парентеральные вмешательства), более острым, чем при ОГВ, начале заболевания, лихорадке, непродолжительном преджелтушном периоде с болями в правом подреберье и суставах, двухволновом и более тяжелом течении гепатита, выраженной гиперферментемии. Специфическая диагностика основана на выявлении маркеров активной репликации обоих вирусов: HBV, HDV. С первых дней появления желтухи в сыворотке крови обнаруживают HBsAg, анти-HBV IgM в высоком титре, HBe-антиген, HDAg и/или анти-дельта антител (анти-дельта IgM). Анти-дельта IgM вырабатываются уже в остром периоде и служат основным маркером дельта-инфекции. Их можно определить в течение 1-3 нед в высоком титре, затем они перестают выявляться, анти-дельта IgG выявляют уже через 1-3 нед от начала желтушного периода болезни. Однако приблизительно у 20% больных не удается выявить анти-дельта IgM, а выявление анти-HD IgG может задерживаться на 30-60 дней, и в этом случае дельта-инфекция не будет диагностирована, если не проверять наличие анти-HD IgG в сыворотке крови повторно. Методом ПЦР РНК HDV в сыворотке крови определяют в первые 1-3 нед от начала желтушного периода. Основным маркером, указывающим на активную репликацию HDV в организме человека, считают обнаружение РНК HDV в сыворотке крови методом ПЦР с обратной транскрипцией. Определение РНК HDV рекомендуется количественным методом.

В сыворотке крови пациентов с суперинфекцией в продромальном периоде и с первых дней желтушного периода выявляют HBsAg, HBcAg или анти-HBe, но анти-HBc IgM отсутствуют. Выявляют также анти-дельта IgM и немного позднее (через 1-2 нед) - анти-дельта IgG. РНК HDV обнаруживают в крови больных как в продромальном периоде, так и с первого дня желтушного периода. При развитии тяжелого течения гепатита дельта нередко из крови исчезает HBsAg и ДНК HBV, но определяется РНК HDV. Этот феномен большинство исследователей трактуют как следствие подавления репликативной активности HBV дельта-вирусом.

Предположение об остром гепатите дельта должно возникнуть при очень коротком преджелтушном периоде, сочетании выраженной гепатоспленомегалии с болями в правом подреберье, отечно-асцитическим синдромом, лихорадкой, гипербилирубинемией, гиперферментемией, повышением уровня γ -глобулиновой фракции в сыворотке крови. Острый гепатит дельта следует предположить также при появлении желтухи у «неактивных» носителей HBsAg или при обострении

Таким образом, при острой дельта-вирусной инфекции необходимо проводить дифференциальную диагностику прежде всего с ОГВ и обострением ХГВ. Лечение

Все больные острой дельта-вирусной инфекцией подлежат госпитализации. Патогенетическую терапию проводят, как и при ОГВ, с учетом тяжести клинических проявлений. Вследствие прямого цитопатического действия HDV глюкокор-тикоиды противопоказаны.

Диспансеризация реконвалесцентов

Пациенты, перенесшие ОГВ с дельта-агентом (коинфекция), подлежат диспансерному наблюдению в течение 12 мес после выписки из стационара. Интервалы между осмотрами, лабораторными исследованиями, критерии снятия с учета соответствуют таковым при моноинфекции HBV. Пациенты, перенесшие острый ВГД на фоне вирусоносительства HBV (суперинфекция) с персистирующей HBs-антигемией, стойко определяемыми анти-HDV IgG, признаками развития хронического гепатита, остаются на учете у врача без ограничения срока. Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом

ХГВ с дельта-агентом протекает в большинстве случаев тяжелее, чем неосложненный ХГВ. В отличие от ХГВ и ХГС, при которых как минимум 70-50% больных проживают свою жизнь без формирования цирроза печени, у 100% больных хроническим ВГД в течение 15-30 лет от момента инфицирования при отсутствии лечения неизбежно развивается цирроз печени. Далее десятилетняя выживаемость составляет 58% при бессимптомном циррозе печени и 40% - при клинически выраженном циррозе. В среднем у 15% больных наблюдают медленно прогрессирующее течение (30 лет и более до формирования цирроза), у 5-10% больных цирроз печени развивается быстро, в сроки от нескольких месяцев до 2 лет. Клинические проявления хронического гепатита дельта варьируют в широком диапазоне - от бессимптомного течения до клинически выраженного, активно протекающего гепатита с обилием жалоб, утратой трудоспособности и частыми обострениями, приводящими к госпитализации. Нередко через 1-2 года после суперинфицирования больной начинает ощущать слабость, снижение работоспособности. Возможны половые расстройства у мужчин и расстройства менструального цикла у женщин. Появляется чувство тяжести в правом подреберье, снижается толерантность к алкоголю, пищевым нагрузкам, больной отмечает похудание. Прогрессирование вышеуказанных жалоб заставляет больного обратиться к врачу, и при осмотре и лабораторном исследовании выявляют гепатоспленомегалию, уплотнение печени, тромбоцитопению и гиперферментемию (5-10 норм).

Лечение больных хроническим гепатитом В с дельта-агентом

В связи с неуклонным прогрессирующим течением и возможностью быстрого формирования цирроза печени большинству пациентов показана противовирусная терапия. Единственным методом лечения с доказанной эффективностью является интерферонотерапия. Целесообразность назначения ИФН имеется только при наличии репликации как HDV, так и HBV, установленной методом ПЦР.

Интерферонотерапия предусматривает введение больших доз стандартного ИФН (5-10 млн МЕ в день) трижды в неделю или терапию ПЭГ-ИФН в стандартных для ХГВ дозах. При плохой переносимости допустимо снижение дозы ИФН или подбор индивидуальной дозы в каждом конкретном случае. В последние годы применяют противовирусный препарат булевертид.

Оценка эффективности лечения проводится не ранее чем через 24-48 нед лечения и оценивается по наличию или отсутствию РНК HDV ее уровня в крови. Лечение требуется проводить не менее 1 года, имеются данные, что продление терапии на более длительный срок (2 года и более) увеличивает вероятность УВО, однако оптимальная длительность лечения не установлена. У 25-40% пациентов удается достичь УВО (неопределяемый уровень РНК HDV) в сочетании с улучшением гистологических критериев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 288 с.
2. Кожанова Т.В., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Гепатит дельта: этиология, клиника, диагностика, терапия (лекция для практических врачей) // Архивъ внутренней медицины. - 2014. - Т. 5, № 19. - С. 21-28.
3. Российская Федерация. Департамент здравоохранения г. Москвы. Стандарты медицинской помощи больным острыми вирусными гепатитами. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 44, 26.01.2007 г. Приложение № 1.
4. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). - М.: ФГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2003.

5. Hughes S., Wedemeyer H., Harrison P. Hepatitis delta virus // Lancet. - 2011. - Vol. 378. - P. 73-85.
6. Lok A.S., McMahon B.J. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B: Update 2009 // Hepatology. - 2009. - Vol. 50. - P. 661-662.
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. Hepatol. - 2012. - Vol. 57. - P. 167-185.
8. Mauss S., Berg T., Rockstroh J. Sarrazin C. Wedemeyer H. Hepatology 2014. A Clinical Textbook. www.hepatologytextbook.com.
9. Wedemeyer H., Manns M.P. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. - 2010. - Jan; Vol. 7 (1). - P. 31-40.
10. Wedemeyer H., Heidrich B., Manns M.P. Hepatitis D virus infection - not a vanishing disease in Europe // Hepatology. - 2007. - May; Vol. 45 (5). - P. 1331-1332.

21.1.5. Гепатит С

Гепатит С (ВГ ни А, ни В с парентеральным путем передачи, Hepatitis C).

Гепатит С (ГС) - вирусное заболевание человека, характеризующееся гепатитом, высокой частотой безжелтушных форм в острой фазе инфекции и частым формированием хронического гепатита с возможным развитием в последующем цирроза печени и ГЦК.

КОДЫ ПО МКБ-10

817.1 Острый гепатит С.

818.2 Хронический гепатит С.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - HCV относится к семейству флавивирусов, имеет липидную оболочку, сферическую форму, средний диаметр составляет 50 нм, нуклеокапсид содержит РНК. Геном вируса представлен однонитевой линейной РНК, содержит около 9600 нуклеотидов. Функция различных регионов генома ВГС не до конца изучена. В геноме ВГС выделяют две области, одна из которых (локусы core, E1 и E2/NS1) кодирует структурные белки, входящие в состав вириона (нуклеокапсид, белки оболочки), другая (локусы NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) - неструктурные (функциональные) белки, не входящие в состав вириона, но обладающие ферментативной активностью и жизненно необходимые для репликации вируса (протеазу, хеликазу, РНК-зависимую РНК-полимеразу). Изучение функциональной роли белков, кодируемых в неструктурной области генома ВГС и участвующих в репликации вируса, имеет исключительную важность для создания новых ЛС, которые могли бы блокировать репликацию вируса.

Установлено, что популяция ВГС в организме человека неоднородна. HCV циркулируют в виде смеси мутантных штаммов, генетически отличающихся друг от друга и получивших название «квазивидов». Особенностью строения генома ВГС является его высокая мутационная изменчивость, способствующая постоянным изменениям антигенной структуры вследствие изменения нуклеотидных последовательностей, что позволяет вирусу избегать иммунной элиминации и длительно персистировать в организме человека. Исключительной нестабильностью

характеризуется регион E1 и E2/NS1. В этом локусе наиболее часто происходят мутации, и он получил название гипервариабельного региона (HVR). Антитела, вырабатываемые к белкам оболочки, преимущественно к HVR, обладают вирус-нейтрализующими свойствами, однако высокая гетерогенность этого локуса приводит к неэффективности гуморального звена иммунного ответа. Имеются данные о том, что мутации в локусе NS5 могут обуславливать устойчивость к интерферо-нотерапии. Напротив, наиболее консервативными является области, с которых считываются сердцевинный протеин (нуклеокапсид) и 5'-некодирующий регион (5'-UTR). По генетическим различиям 5'-UTR и core-региона определяют генотип вируса ГС. Согласно наиболее широко распространенной классификации, выделяют 6 генотипов и свыше 100 субтипов ВГС. На различных территориях земного шара преобладает циркуляция различных генотипов. Генотип не влияет на исход инфекции, но позволяет прогнозировать эффективность лечения и во многих случаях определяет его длительность. Пациенты, инфицированные 1 и 4 генотипами, хуже отвечают на противовирусную терапию.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ГС - антропоноз, единственным источником (резервуаром) возбудителя инфекции является человек, больной острым или хроническим гепатитом. Заболевание относится к кровоконтактным инфекциям. Механизмы заражения - естественный (вертикально - при передаче вируса от матери к ребенку, контактно - при использовании предметов быта и при половых контактах) и искусственный (артифициальный). Искусственный механизм заражения может реализовываться посредством гемотрансфузий инфицированной крови или ее препаратов, любых парентеральных манипуляций (медицинского и немедицинского характера), сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и слизистых, если манипуляции проводились инструментами, контаминированным кровью, содержащей ВГС, при трансплантации органов, если донор заражен ВГС.

Естественные пути заражения ВГС реализуются реже, чем при ГВ, что связано, вероятно, с более низкой концентрацией ВГС в биологических субстратах. В США HCV инфицированы 1,2% женщин детородного возраста. Риск заражения ребенка серопозитивной матерью в среднем составляет 2%, возрастает до 7% при выявлении РНК ВГС в крови беременной женщины, до 10%, если женщина практикует внутривенное введение наркотиков, и до 20%, если у беременной регистрируется коинфекция ВГС и ВИЧ. Не доказано, что HCV передается с грудным молоком, поэтому инфицированным матерям не противопоказано грудное вскармливание, однако при наличии трещин сосков, по мнению некоторых исследователей, от кормления грудью следует воздержаться. От ребенка к ребенку инфекция передается редко, не считается нужным ограничивать посещение ребенком школы и его общение с другими детьми, включая занятия контактными видами спорта. Нет необходимости ограничивать и бытовые контакты, за исключением тех, которые могут повлечь за собой контакт с инфицированной кровью (пользование общей зубной щеткой или бритвой, маникюрные принадлежности и др.).

Постоянные половые партнеры носителей ВГС заражаются половым путем редко. Поэтому, рекомендуя носителям ВГС ставить в известность об инфекции половых партнеров, следует подчеркнуть, что риск ее передачи при половом контакте настолько мал, что некоторые специалисты считают использование презервативов необязательным. При большом числе половых партнеров вероятность заражения возрастает.

Особую опасность в распространении ВГС представляет внутривенное введение наркотических средств без соблюдения правил асептики и антисептики. У большинства вновь регистрируемых больных ОГС (70-85%) есть указания на внутривенное введение наркотических средств. Подъем заболеваемости ВГС в

России в 1990-х гг. обусловлен ростом наркомании. По данным экспертов, в России насчитывается более 3 млн лиц, потребляющих наркотические и психотропные вещества, среди них в последние годы число анти-ВГС позитивных возросло в 3-4 раза, поэтому данная категория лиц представляет особую опасность как источник ВГС. Группой риска также являются пациенты гемодиализа, онкогематологические и другие больные, страдающие различными хроническими заболеваниями и получающие длительное и многократное стационарное лечение, а также медицинские работники, имеющие контакт с кровью, и доноры крови и органов. Возможно также заражение ВГС при переливании препаратов инфицированной крови, хотя в последние годы число заразившихся после гемотрансфузий лиц резко сократилось. Это связано с обязательным определением анти-ВГС у доноров, которое проводится с 1994 г. Однако использование даже высокочувствительного метода ИФА для тестирования донорской крови не позволяет полностью исключить вероятность передачи ВГС, поэтому в трансфузиологическую службу в последние годы внедрен метод карантинизации препаратов крови. В некоторых странах проводят тестирование донорской крови не только на наличие антител к HCV, но и на присутствие РНК ВГС методом ПЦР. Инфекция может передаваться не только при проведении парентеральных медицинских манипуляций (инъекции, стоматологические и гинекологические манипуляции, гастро-, колоноскопия и др.), но и при нанесении татуировок, ритуальных надрезов, при проведении пирсинга, маникюра, педикюра и др. в случае использования загрязненных инфицированной кровью инструментов.

Естественная восприимчивость людей к HCV неодинакова и в большой степени определяется инфицирующей дозой. Выявляемые в организме инфицированного человека антитела не обладают протективными свойствами, и их обнаружение не свидетельствует о формировании иммунитета (показана возможность повторного инфицирования HCV как иным, так и гомологичным штаммом).

HCV в мире инфицировано около 3% популяции (170 млн человек), около 80% лиц, перенесших острую форму болезни, формируют хронический гепатит. Хроническая HCV-инфекция является одной из основных причин смерти больных циррозом печени и наиболее частым показанием для ортотопической трансплантации печени.

Анализ показателей заболеваемости ОГС в нашей стране показывает, что в 2000 г. по сравнению с 1994 г. (первый год официальной регистрации) заболеваемость увеличилась почти в 7 раз: с 3,2 до 20,7 на 100 тыс. населения. Необходимо учитывать, что данные официальной регистрации, вероятно, являются не полными, так как невозможно учесть те случаи острых ВГ, которые протекают без желтухи (при ОГС доля таких больных составляет около 80%). В России на смену резкому подъему заболеваемости острыми ВГ, наблюдавшемуся в 1996-1999 гг., пришла эпидемия хронических ВГ, ежегодно регистрируется увеличение числа впервые выявленных случаев хронического поражения печени вирусной этиологии.

В результате проведения комплекса многоплановых профилактических мероприятий в РФ заболеваемость ОГС с 2001 г. снижается, о чем свидетельствуют следующие данные: в 2015 г. в России заболеваемость ОГС составила 1,44 на 100 тыс. населения, а в 2000 г. - 22,2 на 100 тыс. населения. Всего в 2015 г. зарегистрировано 2096 больных ОГС, протекавшим преимущественно в желтушной форме. Заболеваемость ХГС, напротив, увеличивается, в 2015 г. этот показатель составил 38,04 на 100 тыс., а в 2005 г. - 32,0 на 100 тыс. населения. В общей структуре хронических ВГ доля ХГС составила в 2015 г. 77%. В ряде регионов число лиц с наличием антител к ВГС среди беременных выросло в 3-5 раз по сравнению с 2000-2001 гг. Среди регистрируемого в последние годы в РФ ХГС половину составляют лица младше 40 лет.

В РФ распространены по убывающей частоте генотипы 1, 3, 2. Среди подтипов чаще встречается 1в, чем 1а, а также 3а. Генотипы 4-6 практически не встречаются в РФ.

Специфическая профилактика отсутствует, поскольку выраженная изменчивость генома HCV создает серьезные трудности для создания вакцины. Неспецифическая профилактика ГС, как и других парентеральных гепатитов, включает совершенствование комплекса мероприятий, направленных на предупреждение парентеральных ВГ в медицинских учреждениях и учреждениях немедицинского профиля, усиление борьбы с наркоманией, улучшение информированности населения о путях передачи возбудителя ГС и мерах профилактики заражения этим вирусом.

ПАТОГЕНЕЗ

После инфицирования человека ВГС вирус с током крови попадает в гепатоциты, где преимущественно происходит его репликация. Поражение клеток печени при инфекции HCV обусловлено не только прямым цитопатическим действием компонентов вируса или вирусспецифических продуктов на клеточные мембраны и структуры гепатоцита, но и иммунологически опосредованным (в том числе аутоиммунным) повреждением, направленным на внутриклеточные антигены HCV. Течение и исход инфекции HCV (элиминация вируса или его персистенция) определяются прежде всего эффективностью иммунного ответа макроорганизма. В острой фазе инфекции уровень РНК ВГС достигает высоких концентраций в сыворотке крови в течение 1-й недели после инфицирования. При ОГС (как у людей, так и в эксперименте) специфический клеточный иммунный ответ запаздывает как минимум на 1 месяц, гуморальный - на 2 мес, вирус «опережает» адаптивный иммунный ответ. Развитие желтухи, являющейся следствием Т-клеточного повреждения печени, редко наблюдается при ОГС. Примерно через 8-12 нед после инфицирования, когда наблюдается максимальное увеличение уровня АЛТ в крови, титры РНК ВГС снижаются. Специфические антитела к ВГС могут определяться несколько позже или могут отсутствовать, но их появление не означает окончания инфекции. У большинства больных развивается ХГС с относительно стабильной вирусной нагрузкой, которая на 2-3 порядка ниже, чем в острой фазе инфекции. Только около 20% больных выздоравливают. Элиминация вируса из печени и, возможно, из других органов происходит позднее, чем из крови, повторная виремия была обнаружена у некоторых пациентов и подопытных шимпанзе даже через 4-5 мес после того, как РНК ВГС перестала определяться в крови. Учитывая, что титры анти-ВГС могут снижаться, а в ряде случаев через 20-30 лет после выздоровления - исчезать, можно предположить возможность полной элиминации вируса. Почти все спонтанно вылечившиеся от ОГС пациенты демонстрировали сильный и полиспецифичный ответ Т-клеток, что убедительно доказывает зависимость между длительностью, силой и специфичностью клеточного иммунного ответа и благоприятным исходом болезни. Напротив, клеточный иммунный ответ у пациентов с хронической HCV-инфекцией обычно слабый, узкофокусный и/или непродолжительный. Известен феномен ускользания из-под контроля иммунного ответа хозяина, который обусловлен высокой мутационной изменчивостью генома HCV, результатом чего является способность вируса к длительной (возможно, пожизненной) персистенции в организме человека и развитие хронических форм инфекции - хронического гепатита, цирроза печени и гепато-целлюлярной карциномы.

При HCV-инфекции возможно появление разнообразных внепеченочных поражений, обусловленных иммунопатологическими реакциями в ответ на воздействие вируса, которые реализуются либо иммунноклеточными (грануломатоз, лимфома-крофагальные инфильтраты), либо иммунокомплексными реакциями (васкулиты различной локализации).

Патологическая анатомия. Морфологические изменения в печени при ВГС не специфичны. При ГС наблюдается преимущественно лимфоидная инфильтрация портальных трактов с образованием лимфоидных фолликулов, лимфоидная инфильтрация долек, ступенчатые некрозы гепатоцитов, стеатоз, повреждение мелких желчных протоков, фиброз печени, встречающиеся в различной комбинации и определяющие степень гистологической активности и стадию гепатита.

Воспалительная инфильтрация при хронической HCV-инфекции имеет свои особенности: в портальных трактах и вокруг очагов повреждения и гибели гепатоцитов преобладают лимфоциты, что отражает участие иммунной системы в патогенезе поражения печени. В гепатоцитах наблюдается жировая дистрофия, при этом стеатоз печени в большей степени выражен при инфицировании генотипом 3а, по сравнению с генотипом 1. Хронический ВГС даже с невысокой степенью гистологической активности может сопровождаться развитием фиброза печени. Фиброзу подвергаются не только портальные и перипортальные зоны долек, часто выявляется и перивенулярный фиброз. Тяжелый фиброз (мостики между портальными трактами и печеночными венами) ведет к развитию цирроза печени, на фоне которого возможно развитие ГЦК. Цирроз печени развивается у 15-20% больных с выраженными воспалительными изменениями в ткани печени. В настоящее время, помимо морфологического описания полученных биоптатов, разработано несколько систем числовой оценки, которые позволяют проводить полуколичественное (ранговое) определение индекса гистологической активности - активности воспалительно-некротического процесса в печени, а также стадии болезни, определяемой по степени выраженности фиброза (индекса фиброза - ИФ). На основании этих показателей определяется прогноз заболевания, стратегия и тактика противовирусной терапии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инфицирование ВГС приводит к развитию ОГС, в 80% случаев протекающего бессимптомно, в результате чего острая фаза заболевания диагностируется редко. Инкубационный период при ОГС колеблется от 2 до 26 нед (в среднем 6-8 нед). Клиническая классификация гепатита С 1. По наличию желтухи в острой фазе болезни: -v- желтушный; -v- безжелтушный.

2. По длительности и цикличности течения: - острое (до 3 мес);

-О* затяжное (более 3 мес); -О* хроническое (более 6 мес).

3. Степень по тяжести: -О* легкая;

-О* среднетяжелая; -О* тяжелая;

-О» фульминантная (очень редко).

4. Осложнения:

-О* печеночная кома (очень редко).

5. Исходы:

-v- выздоровление; -О- ХГС;

-О* цирроз печени; -О- ГЦК.

Клинические симптомы ОГС принципиально не отличаются от других парентеральных гепатитов. Преджелтушный период колеблется от нескольких дней до 2 нед, у 20% больных отсутствует, и тогда первым симптомом болезни является желтуха. ОГС развивается постепенно, в преджелтушном периоде чаще преобладает астеновегетативный синдром, выражающийся слабостью, быстрой утомляемостью. Часто возникают диспепсические расстройства в виде снижения аппетита,

дискомфорта в правом подреберье, тошноты и рвоты. Существенно реже бывает артралгический синдром, может появляться кожный зуд. Желтушный период протекает значительно легче, чем при других парентеральных гепатитах. Ведущими симптомами острого периода являются слабость, снижение аппетита и дискомфорт в животе. Тошнота и кожный зуд встречаются у трети больных, головокружение и головная боль - у каждого пятого, рвота - у каждого десятого больного. Практически у каждого больного увеличена печень, у 20% больных - селезенка. Для ОГС характерны такие же изменения биохимических показателей, как при других вирусных гепатитах: повышение уровня билирубина, значительное повышение активности АЛТ (более 10 норм). Нередко отмечается волнообразный характер гиперферментемии, что не сопровождается ухудшением самочувствия. В большинстве случаев уровень билирубина нормализуется к 30-му дню после появления желтухи. Другие биохимические показатели (осадочные пробы, уровень общего белка и белковых фракций, протромбина, холестерина, щелочной фосфатазы) обычно остаются в пределах нормы. Иногда регистрируется увеличение содержания ГГТ. В гемограмме при желтушной форме ОГС возможна тенденция к лейкопении, в моче обнаруживаются желчные пигменты.

ОГС протекает преимущественно в среднетяжелой форме, у 30% больных - легко. Возможно тяжелое течение болезни (редко), но фульминантный ОГС приводящий к летальному исходу, встречается очень редко. При естественном течении инфекции 20-25% больных ОГС выздоравливают, у остальных 75-80% развивается ХГС. О спонтанном выздоровлении можно говорить, если у пациента, не получавшего специфическую противовирусную терапию, на фоне хорошего самочувствия и нормальных размеров печени и селезенки определяются нормальные биохимические показатели крови, а в сыворотке крови не выявляется РНК ВГС не менее 2 лет после ОГС. Факторами, связанными со спонтанной элиминацией вируса, являются молодой возраст, женский пол и определенное сочетание генов главного комплекса гистосовместимости.

У 70-80% лиц, перенесших острую форму болезни, формируется хронический гепатит С, который является наиболее частым среди хронических ВГ. Формирование ХГС может сопровождаться нормализацией клинико-биохимических показателей вслед за острым периодом, однако в последующем вновь появляется гиперферментемия и РНК ВГС в сыворотке крови. Большинство больных с биохимическими признаками ХГС (70%) имеет благоприятное течение (слабовыраженную или умеренную воспалительную активность в ткани печени и минимально выраженный фиброз). Отдаленный исход у этой группы пациентов пока неизвестен. 30% больных ХГС имеют прогрессирующее течение заболевания, у части из них (12,5% - за 20 лет, 20-30% - за 30 лет) формируется цирроз печени, декомпенсация которого может привести к летальному исходу. Декомпенсированный цирроз печени является показанием к трансплантации печени. У 70% больных причиной смерти является ГЦК, печеночно-клеточная недостаточность и кровотечения. Для больных ХГС риск развития ГЦК через 20 лет после инфицирования составляет 1-5%. В большинстве случаев ГЦК возникает на фоне цирроза печени с частотой 1-4% в год, 5-летняя выживаемость больных с этой формой рака составляет менее 5%. В настоящее время заболевание печени, вызванные ВГС являются ведущей причиной трансплантации печени в США. Независимыми факторами риска прогрессирования фиброза являются мужской пол, возраст на момент инфицирования (прогрессирование происходит быстрее у пациентов, заразившихся в возрасте старше 40 лет), инфицирование другими вирусами (ВГВ, ВИЧ), ежедневное употребление более 40 г чистого этанола. Неблагоприятным фактором также является избыточный вес, вызывающий развитие стеатоза печени, который способствует более быстрому формированию фиброза. Вероятность прогрессирования болезни не ассоциируется с генотипом ВГС или вирусной нагрузкой.

Особенностью ХГС является латентное или малосимптомное течение, длительное время заболевание остается нераспознанным. Повышение активности АЛТ и АСТ, выявление анти-ВГС и РНК ВГС в сыворотке крови в течение не менее 6 мес являются основными признаками ХГС. Чаще всего эта категория больных выявляется случайно, при обследовании перед оперативным вмешательством, при прохождении диспансеризации и т.д. Иногда пациенты попадают в поле зрения врача только при формировании цирроза печени или его декомпенсации.

Хроническая HCV-инфекция может сопровождаться нормальной активностью АЛТ при повторных исследованиях в течение 6-12 мес, несмотря на продолжающуюся репликацию РНК ВГС. Доля таких больных среди всех больных с хронической инфекцией составляет 20-40%. У части из этой категории больных (у 15-20%) при проведении биопсии печени можно выявить выраженный фиброз (>F2). Скорость прогрессирования фиброза печени у больных с нормальной активностью АЛТ ниже, чем у пациентов с повышенной активностью. Однако прогрессирование фиброза возможно и у больных с нормальной активностью АЛТ.

Внепеченочные проявления при HCV-вирусной инфекции встречаются у 30-75% больных, могут выступать на первый план в течение болезни и определять прогноз. Течение ХГС может сопровождаться такими иммуноопосредованными внепеченочными проявлениями, как смешанная криоглобулинемия, красный плоский лишай, гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, ревматоидные симптомы. Показана роль ВГС в развитии В-клеточной лимфомы, идиопатической тромбоцитопении, поражения эндокринных и экзокринных желез (прежде всего, вовлечение в патологический процесс слюнных и слезных желез, в том числе в рамках синдрома Шегрена), органа зрения, кожи, мышц, суставов, нервной системы и др.

ДИАГНОЗ

Клинические симптомы при ОГС у значительной части больных слабо выражены и не специфичны, поэтому диагностировать ОГС возможно только на основании комплексной оценки полученных при динамическом наблюдении результатов, при наличии сочетания определенных факторов: данных эпидемиологического анамнеза в сроки, соответствующие инкубационному периоду, желтухи, увеличения показателей билирубина, повышения уровня АЛТ более чем в 10 раз и обязательном наличии маркеров ГС (анти-ВГС, РНК ВГС). Диагноз ОГС устанавливают в тех случаях, когда наряду с клинико-эпидемиологическими и биохимическими данными при первичном исследовании сыворотки крови обнаруживают РНК ВГС при отсутствии антител к ВГС, которые появляются спустя 4-6 и более недель от начала болезни. Использование тест-систем III поколения, значительно более чувствительных и специфичных, позволяет выявить анти-ВГС в сыворотке крови уже через 7-10 дней от начала желтухи. Анти-ВГС могут выявляться как при ОГС, так и при ХГС, причем анти-ВГС IgM одинаково часто выявляются у больных как острым, так и ХГС. Таким образом, обнаружение анти-ВГС IgM не может быть использовано как маркер острой фазы ВГС. Современные тест-системы позволяют повысить выявляемость анти-ВГС (до 98-100% иммунокомпетентных инфицированных лиц), в то время как у иммунокомпрометированных пациентов (у пациентов после трансплантации органов, инфицированных ВИЧ) частота выявления анти-ВГС значительно ниже. Необходимо помнить о возможности ложноположительных результатов при определении анти-ВГС, которые могут составлять 20% и более (у онкологических больных, при аутоиммунных заболеваниях и иммунодефицитах и др.). Для выявления ложноположительных результатов используются дополнительные тесты, в основе которых лежит принцип иммуноблотинга.

При постановке диагноза ХГС учитывают этиологический и патогенетический признаки, а также оценивают степень фиброза ткани печени. В настоящее время

активно используются неинвазивные методы оценки степени фиброза в ткани печени, одним из которых, наряду с определением серологических маркеров фиброза, является эластометрия, проводимая с использованием аппарата «Фиброскан». Пункционная биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики ХГС, выполняется для установления степени активности некро-воспалительных изменений в ткани печени (определение индекса гистологической активности), уточнения степени выраженности и распространенности фиброза - стадии болезни (определение ИФ), а также с целью уточнения диагноза, особенно при наличии сопутствующей патологии (иных хронических заболеваний печени).

Стандарт лабораторной диагностики острого гепатита С.

- Клинический анализ крови.
- Клинический анализ мочи + желчные пигменты (билирубин).
- Биохимический анализ крови: билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба, протромбиновый индекс.
- Иммунологическое исследование: анти-HCV, HBsAg, анти-HBc IgM, анти-ВИЧ.
- Группа крови, резус-фактор.

Дополнительная лабораторная диагностика острого гепатита С (исследование крови).

- РНК ВГС (качественный анализ).
- Анти-дельта суммарные.
- Анти-HAV IgM.
- Анти-HEV IgM.
- Холестерин крови.
- β -Липопропротеиды.
- Триглицериды.
- Общий белок и белковые фракции.
- Хлориды крови.
- ЩФ, ГГТ.
- Глюкоза крови.
- КЩС.
- Калий крови.
- Натрий крови.
- Коагулограмма.
- ЦИК.
- LE-клетки.
- С-реактивный белок.
- Амилаза крови.
- Церулоплазмин.

Инструментальная диагностика (дополнительная).

- УЗИ брюшной полости.
- ЭКГ.
- Р-графия органов грудной клетки.

Стандарт лабораторной диагностики хронического гепатита С (обязательный).

- Клинический анализ крови.
- Клинический анализ мочи + желчные пигменты (билирубин).
- Биохимический анализ крови: билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба.
- Иммунологическое исследование: Анти-НСV, HBsAg (в случае выявления анти-НСV показано исследование РНК ВГС и его генотипа; при обнаружении HBsAg необходимо исследование анти-НВс IgM, анти-НВс сум, HBeAg, анти-НВе, ДНК Вге, анти-дельта IgM, анти-дельта сум).

Дополнительная лабораторная диагностика хронического гепатита С (исследование крови).

- РНК ВГС (количественный анализ).
- Анти-НВс IgM.
- Анти-дельта IgM.
- Анти-дельта суммарные.
- HBeAg.
- Анти-НВе.
- ДНК Вге (качественный анализ).
- Холестерин.
- Триглицериды.
- В-липопротеиды.
- ЩФ.
- ГГТ.
- Общий белок и белковые фракции.
- Коагулограмма.
- Аутоантитела.
- Гормоны щитовидной железы.
- Железо крови.
- Глюкоза крови.
- Калий крови.
- Натрий крови.
- Церулоплазмин.
- Амилаза крови.
- ЦИК.
- LE-клетки.

- С-реактивный белок.
- Анти-ВИЧ.
- Группа крови, резус-фактор.
- α-Фетопротеин.
- Кал на скрытую кровь.

Инструментальная диагностика (дополнительная).

- УЗИ органов брюшной полости.
- Эластометрия.
- ЭКГ.
- Р-графия органов грудной клетки.
- Чрескожная пункционная биопсия печени.
- Фиброгастродуоденоскопия.

Дифференциальную диагностику проводят с другими ВГ (табл. 21.7). При постановке диагноза ОГС учитывают прежде всего свойственное ОГС относительно легкое течение болезни со значительно меньшей степенью выраженности синдрома интоксикации, с быстрой нормализацией биохимических показателей. Большое значение при дифференциальной диагностике имеет динамика маркеров ВГ.

Таблица 21.7. Дифференциальная диагностика острого гепатита С с острыми вирусными гепатитами другой этиологии и с заболеваниями, протекающими с синдромом желтухи

Признак	ОГС	ОГВ без дельта-агента	Острая дельта (- супер) инфекция вирусоносителя ГВ	Калькулезный холецистит	Рак головки поджелудочной железы
Начало болезни	Постепенное	Постепенное	Острое	Острое	Постепенное
Слабость, утомляемость	Характерна	Характерна	Характерна	Возможна	Возможна
Лихорадка >38 °С, озноб	Не характерна	Не характерна	Характерна, сохраняется на фоне появления желтухи	Характерна, сохраняется на фоне появления желтухи	Возможна
Ломота в теле, мышечные боли	Не характерны	Не характерны	Характерны	Характерны	Не характерны
Артралгия	Возможна	Характерна	Характерна	Не характерна	Не характерна
Зуд кожи	Редко	Редко	Редко	Возможен	Часто характерен
Тошнота, рвота	Возможны	Часто	Часто	Характерны	Возможны
Желтуха	Возможна	Часто	Характерна	Характерна	Характерна
Боли в животе	Нет	Не характерны	Возможны	Сильные	Не характерны
Размеры печени	Незначительное увеличение	Незначительное увеличение	Печень значительно увеличена, плотная	Незначительное увеличение	Незначительное увеличение
Болезненность при пальпации в правом подреберье	Нет	Нет	Нет	Характерна	Не характерна
Симптом Курвуазье	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Положителен
Нейтрофильный лейкоцитоз	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Выражен	Возможен
Повышение активности АЛТ	Значительное	Значительное	Значительное	Незначительное(менее 10 норм)	Незначительное(менее 10 норм)
Диспротеинемия	Нет	Нет	Выражена: снижение уровня альбумина, увеличение γ-фракции глобулина	Нет	Возможна

Признак	ОГС	ОГВ без дельта-агента	Острая дельта (- супер) инфекция вирусоносителя ГВ	Калькулезный холецистит	Рак головки поджелудочной железы
Маркеры ВГ	Анти-ВГС РНК ВГС	HBsAg Анти-HBc IgM ДНК Hvc	HBsAg анти-HBc IgG анти-дельта IgM	Отсутствуют	Отсутствуют
УЗИ органов брюшной полости	Небольшое увеличение размеров печени, иногда - селезенки	Увеличение размеров печени,иногда - селезенки	Значительное увеличение размеров печени и селезенки	Конкременты в желчном пузыре и/или резкое утолщение стенки желчного пузыря	Увеличение головки поджелудочной железы, желчного пузыря

Показания для консультации других специалистов. Наличие желтухи, дискомфорт или боли в животе, повышение активности АЛТ и АСТ, отсутствие маркеров ВГ может потребовать консультация хирурга для исключения подпеченочного происхождения.

Пример формулировки диагноза: B17.1 Острый гепатит С, желтушная форма средней тяжести (РНК ВГС+, анти-HCV IgM+).

ЛЕЧЕНИЕ

Режим полупостельный при легком и среднетяжелом ОГС. При тяжелом течении ОГС необходим строгий постельный режим. При ХГС - соблюдение режима труда и отдыха, не рекомендуется работа в ночную смену и на производстве, связанном с токсическими продуктами, командировки, поднятие тяжестей и др.

Диета щадящая (по кулинарной обработке и исключению раздражающих веществ), стол № 5. Исключаются алкогольные напитки.

Принципы проведения патогенетической и симптоматической терапии при ОГС такие же, как и при других вирусных гепатитах. Проводится дезинтоксикационная терапия в виде обильного питья или внутривенных вливаний 5-10% раствора декстрозы (Глюкозы*), полиионных растворов и аскорбиновой кислоты, при необходимости применяются ингибиторы протеаз, спазмолитики и др.

Противовирусная терапия может быть отложена на 8-12 нед от дебюта заболевания (отсрочка лечения допустима в связи с возможностью спонтанного выздоровления), но если выздоровления не наступило, начинать терапию необходимо не позднее 12 нед. Если концентрация РНК ВГС высокая и не снижается при мониторинге ее уровня каждые 4 нед, лечение начинают раньше.

Существенно увеличить количество выздоровевших (до 90% и более) при ОГС удается при использовании следующих схем лечения.

1. Монотерапия стандартным ИФН-ИФН-а2 обладает высокой эффективностью: по 5 млн МЕ в/м ежедневно в течение 4 нед, затем по 5 млн МЕ в/м 3 раза в неделю в течение 20 нед; или по 3 млн МЕ в/м через день в течение 24 нед. Применение ПЭГ-ИФН позволяет уменьшить кратность введения.
2. ПЭГ-ИФН-α (ПЭГ-ИФН-а2а, 180 мкгв неделю или ПЭГ-ИФН-а2Ь, 1,5 мкг/кгв неделю п/к) в течение 12 нед.

Противовирусная терапия не показана для постконтактной профилактики развития ВГС у пациента без документированного подтверждения инфицирования этим вирусом.

Комплекс лечебных мероприятий при ХГС включает проведение базисной и этиотропной (противовирусной) терапии. Базисная терапия включает стол № 5, курсовое применение средств, нормализующих деятельность ЖКТ, влияющих

на функциональную активность гепатоцитов (панкреатические энзимы, гепато-протекторы, желчегонные, средства для восстановления микрофлоры кишечника и др.). Следует также ограничивать физическую нагрузку, оказывать пациентам психосоциальную и социальную поддержку, лечить сопутствующие заболевания. Целью проведения этиотропной терапии ХГС является подавление вирусной репликации и эрадикации вируса из организма. Это является основой для замедления прогрессирования заболевания, стабилизации или регресса патологических изменений в печени, для предупреждения формирования цирроза печени и первичной ГЦК, а также повышения качества жизни.

Принципиально важным является установление показаний для этиотропной терапии ХГС и выбор адекватной программы ее проведения.

Степень выраженности фиброза, риск прогрессирования заболевания, манифестация внепеченочных проявлений определяют сроки начала терапии.

Безотлагательная противовирусная терапия проводится пациентам с выраженным фиброзом (F3) или циррозом (F4), в том числе и декомпенсированным. В первую очередь лечение назначается коинфицированным ВИЧ или HBV пациентам, пациентам, ожидающим трансплантацию печени или перенесшим ее, пациентам с клинически значимыми внепеченочными проявлениями, пациентам с изнуряющей слабостью вне зависимости от стадии фиброза печени, а также лицам из групп риска с высокой вероятностью передачи ВГС.

Лечение показано пациентам с умеренным фиброзом. Противовирусная терапия может быть отсрочена пациентам без фиброза или с минимальным фиброзом (F0-F1), не имеющим внепеченочных проявлений.

До 2011 г. комбинированная противовирусная терапия ХГС проводилась пэгилированным рекомбинантным ИФН-α2 и рибавирином в течение 6-12 мес. Вместо ПЭГ-ИФН использовался стандартный ИФН-α2 в комбинации с рибавирином, однако эффективнее был первый вариант. Стандартный ИФН-α2 назначался в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю п/к или в/м, ПЭГ-ИФН-α2а - в дозе 180 мкг, ПЭГ-ИФН-α2б и цепэгинтерферон альфа-2б - из расчета 1,5 мкг на кг массы тела - 1 раз в неделю под кожу в течение 48 нед при 1-м и 4-м генотипе, в течение 24 нед при не 1-м генотипе. Рибавирин принимался ежедневно в дозе 1000-1200 мг в 2 приема в зависимости от генотипа ВГС и массы тела (<75 кг или ≥75 кг соответственно). У пациентов с генотипом 1 ВГС частота УВО достигала приблизительно 40-50%. Более высокая частота УВО отмечалась у пациентов, инфицированных ВГС с генотипами 2 и 3 (до 80%). Большое значение в достижении эффекта при проведении противовирусного лечения имеет приверженность больного к лечению.

К противопоказаниям для назначения ИФН/пэгилированного ИФН относят неконтролируемую депрессию, психозы или эпилепсию, аутоиммунные заболевания, признаки декомпенсации функции печени (количество баллов по Чайлд-Пью >7), беременность, отсутствие возможности у партнеров придерживаться контрацепции в период противовирусной терапии и последующего наблюдения в течение 24 нед; тяжелые сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких). Относительными противопоказаниями к назначению противовирусной терапии считаются отклонения в гематологических показателях (гемоглобин <13 г/дл для мужчин и <12 г/л для женщин, количество нейтрофилов <1500/мм³, количество тромбоцитов <90 000/мм³), уровень сывороточного креатинина >1,5 мг/дл, клинически значимые заболевания сердечнососудистой системы, нелеченные заболевания щитовидной железы.

В настоящее время для лечения хронического гепатита С включены следующие противовирусные препараты: бустированный ритонавиром; комбинированный

препарат, содержащий омбитасвир, паритапревир, бустированный ритонавиром и дасабувир; комбинированный препарат, содержащий гразопревир и элбасвир;

комбинированный препарат, содержащий глекаправир и пабрентасвир; комбинированный препарат, содержащий велпатасвир и [софосбувир](#); комбинированный препарат, содержащий ледипасвир и [софосбувир](#). Внедрение этих препаратов в лечебную практику резко повысило эффективность лечения хронического гепатита С.

В процессе проведения противовирусной терапии оцениваются ее эффективность и безопасность. Прогнозирование эффективности проводимой противовирусной терапии возможно путем оценки быстрого вирусологического ответа - исчезновение РНК ВГС через 4 нед после начала противовирусного лечения. Наличие раннего вирусологического ответа (РВО) предполагает отсутствие РНК ВГС или снижение вирусной нагрузки более чем на $2 \log_{10}$ в сыворотке крови через 12 нед лечения. УВО считается отсутствие обнаружения РНК через 12 (УВО12) или 24 (УВО24) нед после завершения курса лечения. Инфекция полностью излечивается у 99% пациентов, достигших УВО. У пациентов без цирроза УВО, как правило, связан с полным устранением заболевания печени. У пациентов с циррозом сохраняется риск опасных для жизни осложнений; однако фиброз может регрессировать, а риск таких осложнений, как печеночная недостаточность и портальная гипертензия, снижается. Согласно новым данным, риск ГЦК и общая летальность значительно снижаются, но не исключаются у пациентов с циррозом, излечившихся от ГС.

Для контроля нежелательных явлений исследуется клинический анализ крови с подсчетом абсолютного числа нейтрофилов, определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов и тромбоцитов. В период противовирусной терапии пациенту необходимо исследовать уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина каждые 3 мес. Во время лечения препаратами интерферонового ряда могут встречаться такие нежелательные явления, как гриппоподобный синдром, потеря массы тела, нарушение со стороны ЦНС (бессонница, возбудимость, депрессия, чувство тревоги), аутоиммунные реакции, поражение щитовидной железы, алопеция, бактериальные инфекции. Наиболее частые побочные эффекты рибавирина - гемолитическая анемия, кашель, тошнота, сухость кожи, гиперурикемия. Обязательным условием проведения терапии рибавирином является контрацепция обоих партнеров в течение всего периода лечения (рекомендуют также избегать наступления беременности еще в течение 6 мес после окончания курса лечения). Побочные эффекты ИФН и рибавирина иногда вынуждают снижать их дозы (временно или постоянно) или отменять препараты.

В 2011 г. были разрешены к применению [телапревир](#) и [боцепревир](#) - противовирусные препараты прямого действия (direct-acting antivirals, DAAs) I поколения, относящиеся к группе ИП ВГС. Однако эти препараты имели много побочных эффектов и были изъяты из производства. В 2014 г. в России на смену этим препаратам пришел ИП II поколения - [симепревир](#) (Совальди®), также принимаемый по 1 таблетке в день вместе с ПЭГ-ИФН-а и рибавирином, позволивший не только повысить эффективность противовирусной терапии, но и сократить длительность курса лечения до 24 нед как ранее нелеченных, так и имевших неудачный опыт терапии двойной схемой (ПЭГ-ИФН/рибавирином), даже у больных с циррозом печени (компенсированным).

В апреле 2015 г. в России было зарегистрировано новое комбинированное противовирусное ЛС, предназначенное для лечения ХГС 1-го генотипа, включающее три DAA с различными механизмами действия и непересекающимися профилями резистентности, что позволяет воздействовать на на разных этапах его жизненного цикла: ингибитор протеазы NS3/4A паритапревир, бустированный ритонавиром, ингибитор комплекса NS5A омбитасвир и нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B дасабувир - Викеира Пак*. В медицинской литературе эта

комбинация нередко обозначается как 3Д. Эффективность лечения этим препаратом составляет около 100%, включая больных с компенсированным циррозом печени.

Среди новых противовирусных препаратов нашли применение следующие.

- Даклатасвир (Даклинза*) - ингибитор неструктурного белка 5А (NS5А), пангенотипического действия. Комбинация даклатосвира и софосбувира с рибавирином или без него с высокой эффективностью используется для лечения ХГС, вызванного любым генотипом вируса, в том числе и у больных с декомпенсированным циррозом печени.
- В 2016 г. в России получил одобрение еще один ИП - нарлапревир (Арланса*), который является ингибитором NS3-сериновой протеазы HCV, подавляющим вирусную репликацию в инфицированных клетках хозяина. Нарлапревир следует применять в составе комбинированной терапии с другими противовирусными препаратами (ритонавиром, ПЭГ-ИФН-а и рибавири-ном). Нарлапревир с ритонавиром следует принимать во время еды в одно и то же время. В составе комбинированной терапии нарлапревир показал высокую эффективность у пациентов ХГС с генотипом 1 (в группе прежде не леченых больных с отсутствием или слабо выраженным фиброзом - F0-F1 - до 93%).
- Софосбувир (Совальди*) - противовирусный препарат прямого действия для лечения ХГС в комбинации с другими противовирусными средствами. Софосбувир представляет собой первый пангенотипический ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5В HCV, необходимой для репликации вируса. У пациентов с ХГС (генотип 1 ВГС), ранее не получавших лечения, УВО12 при применении софосбувира + ПЭГ-ИФН + рибавирин в течение 12 нед наблюдался у 83-90% пациентов, при наличии цирроза печени - у 80%. Эффективность и безопасность симепревира (150 мг/сут) в комбинации с софосбувиром продемонстрировала частота достижения УВО12 90-94%.

При применении DDA следует помнить о возможности развития межлекарственных реакций взаимодействия с лекарственными препаратами других фармакологических групп.

Пациентам, не получающим противовирусную терапию, наблюдающимся врачом, помимо контроля биохимии, 1 раз в 6 мес при повышении активности АЛТ или обнаружении факторов риска прогрессирования заболевания целесообразна эластометрия ПБП, при циррозе печени 1 раз в 6 мес контролируется уровень а-фетопroteина, проводится УЗИ органов брюшной полости для исключения ГЦК, ЭГДС.

Прогноз при ГС существенно улучшился с внедрением современной противовирусной терапии, своевременное назначение которой позволяет добиться выздоровления у 80-90% больных.

Диспансеризация. Согласно последним регламентирующим документам, диспансерное наблюдение за больными ХГС и лицами, у которых при скрининге выявлены антитела к HCV (при отсутствии у них РНК HCV), осуществляется не реже 1 раза в 6 мес с проведением комплексного клинико-лабораторного исследования с обязательным исследованием крови на наличие РНК HCV методом ПЦР. Лица с наличием анти-HCV, у которых отсутствует РНК HCV с периодичностью не реже 1 раза в 6 мес, считаются реконвалесцентами и подлежат снятию с диспансерного наблюдения. Однако пациенты с выраженным фиброзом и ЦП, даже достигшие эрадикации вируса в результате ПВТ, должны находиться под постоянным наблюдением для своевременного выявления возможного развития ГЦК (необходимы постоянный УЗИ-контроль и исследование уровня АФП).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. - М.: Медицина, 2002. - 383 с.
2. Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. Пособие. - М.: ООО «Проект М», 2004. - 294 с.
3. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. - 383 с.
4. Болезни печени и желчевыводящих путей / Руководство для врачей под редакцией В.Т. Ивашкина. - М.: ООО Издательский дом «М-Вести», 2005. - 536 с.
5. Стандарты медицинской помощи больным острыми вирусными гепатитами. Приложение № 1 к приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 26 января 2007 г. № 44.

21.1.6. GBV-C/HGV-инфекция

GBV-C/HGV-инфекция - вирусная инфекция с парентеральным механизмом передачи возбудителя, протекающая бессимптомно. Код по МКБ-10 - не шифруется.

ЭТИОЛОГИЯ

Вирус гепатита G (HGV/GBV-C) - пегивирус (*Pegivirus*) из семейства флави-вирусов (*Flaviviridae*), сходный с характеристиками других вирусов этого рода (GBV-A и GBV-D) и HCV и GBV-B другого рода (*Hepacivirus*) этого семейства. Его геном состоит из одноцепочечной РНК: на одном конце располагаются структурные гены (область 5), а на другом - неструктурные (область 3). Протяженность РНК HGV колеблется от 9103 до 9392 нуклеотидов. Возможно, существуют три генотипа и несколько субтипов вируса.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпидемиологические данные и клинические наблюдения показывают, что GBV-C/HGV - инфекция с парентеральным механизмом передачи возбудителя. В настоящее время установлено, что РНК вируса часто обнаруживают у лиц, которым проведены гемотрансфузии и парентеральные вмешательства (обнаружена у 21% обследованных). У доноров-волонтеров РНК HGV фиксируют редко (1,3%), а у постоянно сдающих кровь - намного чаще (около 13%). Передача возбудителя происходит через кровь или ее препараты. При тестировании коммерческой плазмы для приготовления препаратов крови, отобранной в разных странах, РНК GBV-C/HGV обнаружена в 7-40% образцов плазмы.

Кроме парентерального пути передачи инфекции, существует и вертикальный - от матери к ребенку. Механизм такой же, что и при заражении вирусами гепатитов В и С. РНК GBV-C/HGV была найдена и в семенной жидкости. Подтверждением полового пути передачи являются данные о высокой частоте обнаружения РНК вируса среди мужчин гомо- и бисексуальной ориентации (от 8 до 21% в зависимости от количества партнеров). Молодой возраст, употребление инъекционных наркотиков, анамнез о сексе за деньги или наркотики и несколько недавних мужских половых партнеров были связаны с GBV-C-инфекцией среди женщин с риском заражения ВИЧ-инфекцией. Часто маркеры GBV-C/HGV обнаруживают в крови супругов. В группу риска по инфицированию GBV-C/HGV входят больные гемофилией, реципиенты органов и лица, которым проводят гемодиализ. Существующие данные результатов эпидемиологических исследований по распространенности GBV-C/HGV в разных регионах земного шара говорят о повсеместном, но неравномерном его распределении в мире. Наименьшая частота обнаружения зарегистрирована в Европе и Северной Америке (примерно 1,5% доноров и в

общей популяции), а наибольшая - в Африке (от 17 до 25%). Среди людей с инфекциями, переносимыми с кровью или заболеваниями, передающимися половым путем, GBV-C/HGV-инфекция более распространена. Около 40% ВИЧ-инфицированных гомосексуальных мужчин имели вирусемию и 46% - анти-E2, указывая на частоту инфицирования до 85,6% субъектов в этой популяции. Вообще частоту GBV-C/HGV-инфекции определить трудно, но исследования показывают, что у 1-4% здоровых доноров в развитых странах имеется вирус в крови, а у 5-13% имеются анти-E2 антитела, указывающие на перенесенную инфекцию в анамнезе. В настоящее время, по оценочным данным во всем мире, примерно 750 млн человек инфицированы (имеют вирусную РНК) и 0,751,5 млрд человек имеют признаки перенесенной инфекции.

ПАТОГЕНЕЗ

GBV-B, как и HCV, в основном обнаружены в печени инфицированных людей и экспериментально зараженных обезьян Нового Света, хотя вирусные геномы находили и в мононуклеарах периферической крови, в том числе CD4+- и CD8+-Т-лимфоцитах и В-лимфоцитах у некоторых зараженных организмов. Напротив, GBV-A и GBV-C могут быть лимфотропными, а не гепатотропными вирусами. Репликация GBV-C/HGV наиболее часто осуществляется в мононуклеарах периферической крови и GBV-A и GBV-C/HGV не были связаны по данным клинических исследований с развитием гепатита.

Патобиологические особенности персистенции GBV-C/HGV у человека пока не изучены. Не установлено место репликации вируса в организме, хотя РНК вируса обнаружена в лимфоцитах, NK-клетках, моноцитах периферической крови, в том числе и при ее отсутствии в это время в сыворотке. РНК GBV-C/HGV обнаружена в СМЖ ВИЧ-инфицированного пациента. Механизм передачи вируса от клетки к клетке пока неясен. Большинство иммунокомпетентных лиц, инфицированных GBV-C/HGV, освобождаются от вирусемии в течение 2 лет после заражения. GBV-C/HGV - антитела обычно не обнаруживаются во время вирусемии. После исчезновения GBV-C/HGV-вирусемии у большинства людей образуются антитела к гликопротеину E2 оболочки вируса, и, таким образом, E2 антитела служат маркером перенесенной инфекции. Обнаружение анти-GBV-C/HGV антител совпадает по времени с исчезновением вирусемии и, кажется, ограничивается E2, предполагая, что это E2 антигенный сайт является иммунодоминантным у людей.

Сравнение количества здоровых доноров крови либо с GBV-C/HGV-вирусемией, либо с E2-антителами показало, что приблизительно 80% здоровых людей спонтанно избавляются от вирусемии. Среди ВИЧ-инфицированных частота спонтанной элиминации GBV-C/HGV, по-видимому, снижена, так как распространенность вирусемии увеличена, в то время как распространенность E2 антител, как правило, та же или выше, чем у ВИЧ-негативных лиц. GBV-C/HGV-вирусемия может сохраняться в течение десятилетий. Естественное заражение человека и шимпанзе GBV-C/HGV хорошо документировано, и диапазон хозяев для экспериментальной инфекции этим вирусом, по-видимому, ограничен человеком и шимпанзе.

GBV-C в последние годы вновь заинтересовал ученых, когда появились сообщения о низком уровне смертности и замедлении прогрессирования заболевания среди пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ. Анализ смертности ВИЧ-инфицированных на стадии СПИДа показал достоверно большую смертность среди пациентов, не имевших вируса GBV-C/HGV и особенно среди тех, кто за время наблюдения утратил этот вирус. Снижение вирусной нагрузки по ВИЧ и увеличение количества CD4+ наблюдаются у ко-инфицированных пациентов, что приводит к более благоприятному клиническому течению болезни и исходу. Ретроспективный анализ данных 20-летнего наблюдения за пациентами с ВИЧ-инфекцией показал, что на самом деле, в отсутствие ВААРТ, наличие РНК GBV-C/HGV значительно влияло на

облегчение течения ВИЧ-инфекции и смертности, а также и более низкие показатели ассоциированных с ВИЧ заболеваний. Было предложено несколько механизмов для уточнения этого предполагаемого преимущества. Было показано, что вирус подавляет репликацию ВИЧ в эксперименте путем увеличения синтеза и секреции анти-ВИЧ β -хемокинов MIP-1a, MIP-1b, RANTES, SDF-1 и SDF-2 и подавления экспрессии рецепторов CCR5. GBV-C/HGV также ингибирует апоптоз ВИЧ в клетке-хозяине, блокирует доступ ВИЧ в клетку через предполагаемый субстрат (белок CCR5), но конкретный механизм блокирования не установлен. Тем не менее другие эпидемиологические исследования дали противоречивые результаты, и вопрос, обладает ли GBV-C/HGV защитным эффектом у ВИЧ-инфицированных пациентов, окончательно не решен.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

К настоящему времени описаны случаи острого GBV-C/HGV гепатита. Заболевание протекает как с повышением активности аминотрансфераз и с последующим обнаружением в сыворотке крови больных РНК GBV-C/HGV, так и в бессимптомной форме. Вероятно, данная патология может протекать и в форме фульминантного гепатита, поскольку примерно половину случаев этой нозологии нельзя отнести к гепатитам А-Е. Однако роль вируса GBV-C/HGV в развитии фульминантной формы инфекции противоречива и точно не установлена.

Возможно, острый гепатит GBV-C/HGV склонен к переходу в хроническое течение. Частота обнаружения РНК GBV-C/HGV среди больных криптогенным ХВГ составляет 2-9%. В Западной Африке эти цифры еще выше. Следует отметить, что для данного возбудителя наиболее характерно коинфицирование с вирусами В, С и D, особенно у пациентов, относящихся к группе повышенного риска (парентеральный, половой пути передачи). Наличие его у больных другими хроническими гепатитами не влияет на симптомы и тяжесть течения, исходы болезни, в том числе и на результаты противовирусной терапии.

Несмотря на приведенные данные, роль GBV-C/HGV в возникновении клинически значимых форм гепатита до сих пор оспаривают и подвергают сомнению. Нормальный уровень активности АЛТ и отсутствие других признаков гепатита у людей, инфицированных вирусом, еще раз доказывают это. Большая частота обнаружения GBV-C/HGV у больных ГЦК, по-видимому, связана с частотой коинфицирования HCV. За одним исключением, не было опубликовано ни одного исследования, в котором бы фигурировала хроническая инфекция вирусом GBV-C/HGV в качестве причины ГЦК, но в дальнейшем это утверждение не подтвердилось. Ряд исследователей указывают на то, что люди, инфицированные GBV-C/HGV, имеют высокий риск развития неходжкинской В-клеточной лимфомы.

ДИАГНОСТИКА

Острый или хронический GBV-C/HGV гепатит подозревают в случае исключения других этиологических причин, вызывающих гепатит. Следует напомнить, что по МКБ-10 болезнь не шифруется. Обнаружение HGV в настоящее время проводят методом амплификации с предварительным этапом обратной транскрипции (RT-PCR). Во многих лабораториях, в том числе и в России, используют самостоятельно изготовленные системы. Создан иммуноферментный тест, с помощью которого можно определять присутствие в сыворотке анти-HGV класса IgG к белку E2, представляющему, возможно, главную мишень для гуморального ответа. Попытки создания тест-системы для выявления анти-E2 класса IgM пока безуспешны. Исследования показали, что анти-E2 обнаруживают, если РНК HGV в сыворотке крови отсутствует.

Дифференциальная диагностика

Поскольку пока нет убедительных данных о возможной роли GBV-C/HGV в развитии клинически значимых форм гепатита у человека, вопросы дифференциальной диагностики остаются открытыми, а диагностическое значение обнаружения РНК GBV-C/HGV - неясным.

ЛЕЧЕНИЕ

При подозрении на наличие острой фазы GBV-C/HGV гепатита следует проводить такие же лечебные мероприятия, как и при острой HBV- и HCV-инфекции. У пациентов с ХГВ и ХГС, инфицированных одновременно и GBV-C/HGV, при проведении терапии ИФН обнаружена чувствительность возбудителя к этому препарату и к рибавирину. К окончанию курса лечения у 17-20% лечившихся ИФН РНК GBV-C/HGV в крови не обнаруживали. Положительный ответ был связан с низким уровнем РНК в сыворотке крови до начала терапии. Несмотря на полученные данные, схема лечения хронического GBV-C/HGV гепатита не разработана и нет показаний для интерферонотерапии при изолированном выявлении у пациента РНК GBV-C/HGV.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alter J.M., Gallagher V., Morris T.T. et al. Acute non A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 336. - P. 741-746.
2. De Lamballerie X., Charrel R.N., Dussol B. Hepatitis GB virus C in patients on hemodialysis // N. Engl. J. Med. - 1996. - Vol. 334. - P. 1549.
3. Dille B.J., Surowy T.K., Gutierrez R.A. et al. An ELISA for detection at antibodies to the E2 protein GB virus C // J. Infect. Dis. - 1997. - Vol. 175. - P. 458-461.
4. Feucht H.H., Zollner B., Polywko S., Laufs R. Vertical transmission of hepatitis G // Lancet. - 1996. - Vol. 347. - P. 62.
5. Blackard J.T., Ma G., Welge J.A. et al. GB Virus C (GBV-C) Infection in Hepatitis C Virus (HCV) Seropositive Women with or at Risk for HIV Infection // PLoS One. - 2014 Dec 10. - Vol. 9, № 12): doi: 10.1371/journal.pone.0114467.
6. Stapleton J.T., Fount, Muerhoff A.S., Bukh J., Simmonds P. The GB viruses: a review and S. proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae // J Gen Virol. - 2011. - Vol. 92 (Pt 2). - P. 233-46.
7. Ernst D., Greer M., Akmatova R. et al. Impact of GB virus C viraemia on clinical outcome in HIV-1-infected patients: a 20-year follow-up study // HIV Med. - 2014. - Vol. 15, № 4. - P. 245-50.

21.1.7. Гепатиты не А и не G

ВГ не А и не G - группа острых инфекционных болезней человека, протекающих с клинико-лабораторными признаками острого вирусного гепатита, но при отсутствии в сыворотке крови маркеров известных возбудителей ВГ (А, В, С, D, Е, G). В настоящее время вероятными возбудителями ВГ не А и не G считают недавно открытые вирусы TTV (1997 г.) и SEN (1999 г.).

TTV-ИНФЕКЦИЯ ЭТИОЛОГИЯ

Название «*transfusion transmitted virus*» - вирус, передающийся при переливании (TTV), указывает на его первоначальное выявление у больных именно с посттрансфузионным гепатитом. TTV относят к семейству *Circoviridae*. Вирион - частица без оболочки размером 30-50 нм, состоящая из одноцепочечной ДНК кольцевидной структуры, содержащей 3852 нуклеотида. Анализ нуклеотид-ных последовательностей изолятов TTV, полученных в различных регионах

мира, позволил выявить генотипы (до 16) и несколько субтипов этого вируса. Взаимосвязь циркуляции определенного генотипа TTV с определенной территорией не выявлена. Наиболее часто выделяют генотипы G1a и G1b. У одного и того же пациента могут выявляться сразу несколько генотипов TTV, что связано либо с многократным инфицированием этим вирусом, либо с мутациями, происходящими в ДНК вируса.

Эпидемиология

TTV распространен повсеместно, но неравномерно. Распространенность среди населения европейских стран - 1,9-16,7%, в странах Азии - 11-42%. В США и Австралии частота выявления составляет 1-10,7% и 1,2% соответственно. Чаще всего TTV обнаруживается среди населения стран Африки (у 44-83% обследованных). Частота выявления TTV возрастает с увеличением возраста обследованных и, особенно, среди отдельных групп населения. Так, процент выявления ДНК TTV в крови доноров значительно выше, чем в популяции (Шотландия - 46%, Финляндия - 73%, Сингапур - 98%). К группе с повышенным риском заражения TTV относятся наркоманы, проститутки, гомосексуалисты; больные гемофилией и пациенты, находящиеся на хроническом гемодиализе, т.е. лица, имеющие повышенный риск инфицирования вирусами гепатитов с парентеральным и половым путями передачи возбудителя.

Несмотря на обнаружение TTV впервые у больных с парентеральным гепатитом, дальнейшие исследования показали, что TTV может передаваться и с помощью фекально-орального механизма. Было доказано наличие вируса в желчи, фекалиях, в том числе и одновременно с его нахождением в сыворотке крови. TTV обнаружен в крови некоторых сельскохозяйственных (быков, свиней, кур, овец) и домашних животных (собак, кошек). Тестирование на ДНК TTV молока животных дало положительные результаты. Наконец, в Китае была зарегистрирована вспышка острого гепатита с фекально-оральным механизмом передачи, в возникновении которой исключалась роль известных гепатотропных вирусов. В то же время у всех 16 пациентов, подвергшихся тестированию на ДНК TTV, она была обнаружена в крови, что позволило предположить этиологическую роль TTV в возникновении этой вспышки.

Полученные данные свидетельствуют о множественности механизмов передачи TTV. Сведения о восприимчивости к TTV отсутствуют.

Меры профилактики

Профилактические мероприятия - такие же, как при других вирусных гепатитах.

Патогенез

Экспериментальное заражение шимпанзе и мармазеток привело к появлению и последующему исчезновению ДНК TTV в сыворотке крови всех обезьян и не сопровождалось повышением активности АЛТ и АСТ либо морфологическими изменениями, характерными для острого гепатита.

Документально подтверждены случаи появления у больных ДНК TTV, ее персистенции и дальнейшего исчезновения. У больных с посттрансфузионным гепатитом ни А, ни G рост и падение титров были связаны с увеличением и уменьшением активности АЛТ и АСТ. При нормализации активности аминотрансфераз не обнаруживался. Косвенным подтверждением гепатотропности этого вируса является факт обнаружения в ткани печени в концентрациях, превышающих таковые в сыворотке крови в 10-100 раз. В то же время выявлено длительное персистирование ДНК TTV (в течение 22 лет) без биохимических и морфологических изменений функций и строения печени. Возможность интеграции ДНК TTV в геном

гепатоцита в настоящее время отвергается. Вместе с тем отсутствует объяснение механизма, обеспечивающего длительное сохранение вируса в организме человека.

Клиническая картина

Высокая частота обнаружения TTV у больных с фульминантным гепатитом и циррозом печени неуточненной этиологии (криптогенным) позволила первоначально предположить роль этого вируса в возникновении острого вирусного гепатита с тяжелым течением и частым исходом в цирроз печени. Однако дальнейшие исследования не выявили каких-либо клинических особенностей течения гепатита в зависимости от обнаружения TTV, поэтому этиологическая роль в развитии острого или хронического гепатита, цирроза и первичной гепатомы нуждается в дальнейшем изучении.

SEN-ИНФЕКЦИЯ

SEN-вирус, кандидат для включения в число возбудителей ВГ, был открыт в 1999 г. в сыворотке крови больного ВИЧ-инфекцией с повышенной активностью АЛТ и АСТ и отрицательными результатами исследования сыворотки крови на маркеры HAV, HGV и TTV. Он был обозначен по инициалам этого пациента.

SEN-вирус - безоболочечная частица, содержащая кольцевую одноцепочечную ДНК. По физико-химическим и структурным характеристикам SEN-вирус отнесен к семейству *Circoviridae* (как и TTV). Имеет несколько генотипов, наиболее часто выявляются генотипы D и H.

Эпидемиология

Исследования, проведенные в различных странах и регионах мира, показали высокий уровень распространения вируса среди различных групп населения. Чаще всего он выявлялся у пациентов, перенесших операции на сердце, получавших гемотрансфузии и заболевших далее острым гепатитом ни А ни Е (83,3%); больных хроническими гепатитами ни А ни Е (68%). В группе лиц, имеющих повышенный риск инфицирования вирусами гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителя, частота обнаружения ДНК SEN-вируса в 2-3 раза выше частоты выявления его у первичных доноров.

Меры профилактики

Соответствуют таковым при гепатитах с парентеральным механизмом заражения.

Диагностика и дифференциальная диагностика вирусных гепатитов ни А ни G

Установлено, что HAV, HBV, HCV, HDV и HEV способны вызывать острый и хронический гепатит, однако HGV рассматривают в качестве возбудителя условно.

Следует помнить, что при отрицательных результатах обследования на маркеры вирусов гепатитов А-G, исключении другой инфекционной природы гепатита врач может встретиться с поражением печени при первичном билиарном циррозе печени, первичном склерозирующем холангите. Ввиду схожести начала болезни, изменений биохимических параметров крови нередко в инфекционный стационар поступают больные с аутоиммунным, лекарственным и алкогольным гепатитами. Наконец, гепатит может быть первым проявлением болезни Вильсона-Коновалова.

Даже при исключении всех перечисленных болезней в некоторых случаях этиология гепатита остается неясной, хотя эпидемиологические данные, особенности клинического течения болезни, характер поражения печени и биохимические изменения позволяют предполагать вирусную этиологию заболевания.

Как правило, таким пациентам ставят диагноз «вирусный гепатит неуточненный» (код по МКБ-10 - B19). Его можно также обозначать как ВГ ни А ни G. «Претендентами» на роль этиологических агентов этого гепатита пока остаются TTV- и SEN-вирусы.

Лабораторная диагностика

Основной метод выявления TTV в настоящее время - ПЦР. Предприняты попытки создания тест-системы для определения содержания IgM и IgG к TTV-вирусу. Показано, что антитела класса М появляются в начале болезни, циркулируют одновременно с ДНК TTV, а затем исчезают, и появляются антитела класса G. Однако эти методы лабораторной диагностики находятся в стадии научной разработки и пока не используются в клинической практике. Кроме того, не существует коммерческих тест-систем для обнаружения маркеров SEN-вируса в биологических жидкостях организма.

Лечение

Терапия TTV- и SEN-инфекции не разработана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. - СПб.: Фолиант, 2000. - 936 с.
2. Alter H. Beyond the C. New viruses and their relationship to hepatitis // Update on viral hepatitis. Postgraduate course. - AASL. - 2000. - P. 68-75.
3. Erker J.C., Leary T.P., Desialet S.M. et al. Analyses of TT-virus full-length genomic sequences // J. Gen. Virol. - 1999. - Vol. 80. - P. 1743-1750.
4. Leary T.P., Erker J.C., Chalmers M.L. et al. Improved detection systems for TT virus reveal high prevalence in humans, non-human primates and farm animals // J. Gen. Virol. - 1999. - Vol. 80. - P. 2115-2120.
5. Luo K.X., Zhang L., Wang S.S. et al. An outbreak of enterically transmitted non-A, non-E viral hepatitis // J. Viral Hepat. - 1999. - P. 59-64.
6. Mushahwar I.K., Erker J.C., Muerhoff A.S. et al. Molecular and biophysical characterization of TT virus: Evidence for a new virus family infecting human // PNAS USA. - 1999. - Vol. 96. - P. 177-3182.
7. Okamoto H., Takahashi M., Nishizawa T. et al. Genomic characterization of TT viruses (TTVs) in pigs, cats and dogs and their relatedness with species-specific TTVs in primates and tupaia // J. Gen. Virol. - 2002. - Vol. 83. - P. 1291-1297.
8. Tanaka Y., Primi D., Wang R.Y. et al. Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family // J. Infect. Dis. - 2001. - Vol. 183. - P. 359-367.
9. Tsuda F., Okamoto H., Ukita M. et al. Determination of antibodies to TT virus (TTV) and application to blood donors and patients with posttransfusion non-A to G hepatitis in Japan // J. Virol. Methods. - 1999. - Vol. 77. - P. 199-206.
10. Umemura T., Yeo A.E., Sottini A. et al. SEN virus infection and its relationship to transfusion - associated hepatitis // Hepatology. - 2001. - Vol. 33. - P. 1303-1311.

21.2. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

ВИЧ-инфекция - хроническая инфекционная болезнь, вызванная ВИЧ (*human immunodeficiency virus infection - HIV-infection*). ВИЧ-инфекция - медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным механизмом передачи

возбудителя, характеризующееся поражением иммунной системы с развитием СПИДа. Клинические проявления СПИДа, приводящие к гибели инфицированного человека, - оппортунистические (вторичные) инфекции, злокачественные новообразования и аутоиммунные процессы.

КОДЫ ПО МКБ-10

- B20 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.
- B21 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде злокачественных новообразований.
- B22 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других уточненных болезней.
- B23 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других состояний.
- B24 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неуточненная.
- Z21 Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель

Описано два типа - ВИЧ-1 и ВИЧ-2, различающиеся по структурным и антигенным характеристикам. На территории Российской Федерации эпидемиологическое значение имеет ВИЧ-1 (основной возбудитель заболевания).

Систематика ВИЧ

ВИЧ относят к царству *Viridae* семейству *Retroviridae* роду *Lentiviridae*.

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Строение вирусной частицы

Вирус имеет округлую форму и сложную структуру. Диаметр вириона составляет 100-120 нм. Специфические белки вируса представлены в таблице (табл. 21.8).

Таблица 21.8. Группы белков ВИЧ-1 и ВИЧ-2

Группы белков	ВИЧ-1	ВИЧ-2
Белки оболочки вируса (env)	gp160, gp120, gp41	gp140, gp105, gp36
Белки сердцевины(gag)	p17, p24, p55	p16, p25, p56
Ферменты вируса (pol)	p31, p51, p66	p68

* Молекулярный вес белков измеряют в килодальтонах (кДа); gp - гликопротеины; р - протеины.

В центре вириона располагается геном вируса, представленный двумя нитями РНК, внутренними протеинами р7 и р9, а также ферментами - обратной транскриптазой (ревертазой), протеазой, РНКазой и интегразой (эндонуклеазой). Геном окружает внутренняя белковая оболочка. В состав внутренней оболочки ВИЧ-1 входят протеины р17, р24 и р55. Протеины р16, р25 и р56 образуют внутреннюю оболочку ВИЧ-2. Наружная липидная оболочка ВИЧ-1 пронизана гликопротеином gp160, состоящим из трансмембранного (gp41) и высокоиммуно-генного (gp120) фрагмента. Оболочечные белки gp41 и gp120 соединены некова-лентной связью и формируют на поверхности вириона отростки, обеспечивающие присоединение ВИЧ к рецепторам клеток-мишеней человека. Геном вируса содержит 9 генов - три структурных и шесть регуляторных. Геном является изменчивой структурой за счет антигенного дрейфа.

Существует ряд вариантов вируса [основная группа М, состоящая из нескольких подтипов (клад): А, В, С, D, E, F, G, H, I, J, K; группы О, N, P].

Устойчивость вируса в окружающей среде

В естественных условиях ВИЧ (в высушенном состоянии) сохраняет активность в течение нескольких часов; в жидкостях, содержащих большое количество вирусных частиц, таких, как кровь и эякулят, - в течение нескольких дней.

В замороженной сыворотке крови активность вируса определяют на протяжении нескольких лет.

Нагревание до 56 °С в течение 30 мин приводит к снижению инфекционного титра вируса в 100 раз. При более высокой температуре (70-80 °С) вирус погибает через 10 мин. Вирус чувствителен к 70% раствору этанола (Этиловый спирт*), 0,5% раствору гипохлорита натрия, 1% раствору глутаральдегида, 6% раствору водорода пероксида, 5% раствору лизола, эфира или ацетона.

ВИЧ относительно мало чувствителен к ультрафиолетовому облучению и ионизирующей радиации.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник (резервуар) вируса иммунодефицита человека

Источник ВИЧ-инфекции - ВИЧ-инфицированные люди, находящиеся на любой стадии заболевания, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений болезни, в том числе в периоде инкубации.

Механизмы, пути и факторы передачи

Основной механизм передачи инфекции - контактный. Существуют естественные и искусственные пути передачи. К естественным путям передачи относят половой (при половых контактах) и вертикальный (от инфицированной матери ребенку в период беременности, родов или при грудном вскармливании).

Искусственный (артифициальный) путь передачи - парентеральный - реализуется при проникновении вируса в кровь при различных манипуляциях, связанных с нарушением целостности слизистых оболочек и кожных покровов.

К числу факторов, влияющих на вероятность инфицирования полового партнера ВИЧ, относят титр вируса у источника инфекции; наличие у реципиента различных заболеваний половых органов; интенсивность контакта.

Современная эпидемиология ВИЧ-инфекции исключает существование аэрозольного, фекально-орального и трансмиссивного механизмов передачи вируса.

Восприимчивость человека к ВИЧ практически стопроцентная. Фактором невосприимчивости к заражению ВИЧ может быть отсутствие определенных специфических рецепторов. В настоящее время выделяют гены, контролирующие синтез молекул, участвующих в проникновении ВИЧ в клетки хозяина. Таким образом, люди, имеющие гомозиготный генотип по этим генам, устойчивы к заражению ВИЧ половым путем; лица с гетерозиготным генотипом - менее устойчивы. Было установлено, что длительно контактирующие с ВИЧ-инфицированными и при этом не заразившиеся люди имеют генетический вариант CCR5-32, представляющий собой мутацию в гене, отвечающем за экспрессию корецептора CCR5 на поверхности лимфоцитов. Однако этот признак не ассоциируют с невосприимчивостью к ВИЧ при переливании крови или при внутривенном введении психоактивных веществ. ВИЧ-инфекция распространена повсеместно. Вместе с тем распространенность ВИЧ-инфекции крайне неравномерна в различных регионах, разных возрастных, социальных и профессиональных группах. Наибольшее количество ВИЧ-

инфицированных проживают в Центральной Африке (к югу от пустыни Сахары) и на Карибских островах. Важным показателем считают прирост числа новых случаев. В начале 80-х гг. XX в. максимальное количество случаев ВИЧ-инфекции регистрировали в Центральной Африке и в США, а к концу 2000 г. в эпидемию были вовлечены уже все континенты. В России ВИЧ-инфекцию регистрируют с 1985 г., первоначально среди иностранцев, преимущественно выходцев из Африки, а с 1987 г. - среди граждан СССР. С 2006 г. ВИЧ-инфекцию обнаруживают и регистрируют во всех субъектах РФ.

До середины 90-х гг. XX в. в РФ основным путем передачи ВИЧ считали половой. Это определяло своеобразие эпидемического процесса инфекции. Со второй половины 1996 г. произошла смена ведущего пути передачи инфекции. Первое место заняло «инъекционное» заражение, как правило, среди наркоманов, практикующих парентеральное введение психоактивных веществ. В последние годы увеличивается значимость гетеросексуального пути передачи ВИЧ-инфекции. Об этом свидетельствует не только увеличение количества инфицированных (основной фактор риска для которых - гетеросексуальные контакты), но и рост доли инфицированных женщин. Вследствие этого повышается вероятность передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Знание эпидемиологических и клинических особенностей ВИЧ-инфекции позволило разработать комплекс профилактических и противозэпидемических мероприятий. Профилактика только неспецифическая. Попытки создать вакцину до настоящего времени успеха не имели.

Неспецифическая профилактика

Неспецифическая профилактика заключается в предотвращении половой и перинатальной передачи ВИЧ; в контроле безопасности переливаемых компонентов крови и ее препаратов, а также в предупреждении передачи инфекции при проведении медицинских манипуляций. Большое значение имеет также оказание специфической специализированной медицинской помощи.

ПАТОГЕНЕЗ

Дифференцировочный антиген CD4+ (CD - аббревиатура от *Cell Differentiation antigen*) и неспецифические (независящие от наличия CD4+) компоненты - рецепторы для ВИЧ. CD4+ - гликопротеид с молекулярной массой 55 000 кД, по своему строению схожий с определенными участками Ig. Аналогичное строение имеет и белок вируса gp120; это и определяет способность проникновения вирионов в клетку.

Рецептор CD4+, расположенный на мембране иммунокомпетентных клеток, выполняет функцию распознавания антигенов (вместе с белками HLA - главного комплекса гистосовместимости II класса).

В организме человека существует целый ряд иммунокомпетентных, соматических и других клеток, несущих рецепторы для ВИЧ (табл. 21.9).

Таблица 21.9. Типы клеток, поражаемых вирусом иммунодефицита человека

Тип клеток	Ткани и органы
Т-лимфоциты, макрофаги	Кровь
Клетки Лангерганса	Кожа
Фолликулярные дендритные клетки	ЛУ
Альвеолярные макрофаги	Легкие
Эпителиальные клетки	Толстый кишечник, почки
Клетки шейки матки	Шейка матки
Клетки олигодендроглии	Головной мозг

Оболочка ВИЧ содержит белки человеческого комплекса гистосовместимости I и II классов, поэтому проникновение вируса в организм не вызывает реакции

отторжения. Фиксация вирионов на поверхности клетки-мишени происходит при участии гликопротеина gp120. Гликопротеин gp41 обеспечивает слияние вирусной оболочки с мембраной клетки-мишени. Двухцепочечная РНК вируса проникает в клетку, где с помощью обратной транскриптазы происходит синтез одноцепочечной провирусной ДНК. Затем происходит формирование двухцепочечной ДНК, встраивающейся в ДНК клетки с помощью интегразы. Вирусная ДНК выполняет функцию матрицы для синтеза РНК, собирающей новую вирусную частицу. Нередко при репликации ВИЧ возникают генетические ошибки. Таким образом происходит образование разных подтипов вируса.

После проникновения ВИЧ в CD4+-клетки начинается его репликация: чем активнее CD4+-клетки, тем интенсивнее репродукция вируса. Поэтому регуляторы, активирующие CD4+-клетки, обеспечивают увеличение репликации вируса.

К подобным регуляторам относят ФНО; фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов и макрофагов (колониестимулирующий фактор) и ИЛ-6.

ИФН и трансформирующий фактор роста - регуляторы, тормозящие репликацию вируса. Как показали исследования, ФНО-α активирует транскрипцию провирусной ДНК ВИЧ-1 в хронически инфицированных Т-клетках и макрофагах. Моноциты, синтезирующие ФНО-α, не только индуцируют экспрессию ВИЧ-инфицированными клетками, но и стимулируют активацию латентного провируса. Регистрируют одновременную активность ФНО-α, ИЛ-6 и фактора, стимулирующего колонии гранулоцитов и макрофагов.

Иммунопатогенетические признаки ВИЧ-инфекции - дефицит Т-звена и В-звена иммунной системы; недостаток компонентов комплемента и фагоцитов; снижение функций неспецифических факторов защиты. Поликлональная активация В-лимфоцитов приводит, с одной стороны, к гипергаммаглобулинемии, а с другой - к ослаблению способности клеток продуцировать вируснейтрализующие антитела. Происходит увеличение количества ЦИК и образование антител к лимфоцитам; это вызывает еще большее уменьшение числа CD4+-Т-лимфоцитов. Отмечают развитие аутоиммунных процессов. Поражение иммунной системы при ВИЧ-инфекции носит системный характер.

Наряду с дефицитом CD4+-лимфоцитов в течение болезни нарастает функциональная недостаточность CD8+-лимфоцитов, NK-клеток (естественных киллеров) и нейтрофилов. При ухудшении иммунного статуса развиваются различные инфекционные, аллергические, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания, а также синдром, свойственный болезни иммунных комплексов (эти факторы определяют клиническую картину ВИЧ-инфекции).

На начальных стадиях заболевания в организме вырабатываются вируснейтрализующие антитела, подавляющие активность свободно циркулирующих вирусов. Однако такие антитела не действуют на вирусы, находящиеся в клетках (провирусы). С течением времени (обычно после 5-6 лет) происходит истощение защитных возможностей иммунной системы и, следовательно, накопление вируса в крови.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Продолжительность инкубационного периода ВИЧ-инфекции составляет от 2 нед до 6 мес и более.

Период первичных клинических проявлений (острая стадия)

Острая стадия ВИЧ-инфекции может протекать скрыто или сопровождаться множественными неспецифическими симптомами. В 50-70% случаев наступает период первичных клинических проявлений, при этом отмечают лихорадку, ЛАП,

эритематозную или макулопапулезную сыпь на лице, туловище и конечностях; миалгии или артралгии. Реже больные жалуются на диарею, головную боль, тошноту, рвоту. Возможно увеличение печени и селезенки. Неврологические симптомы - менингоэнцефалит или серозный менингит - обнаруживают примерно у 12% больных. Длительность острой стадии инфекции - от нескольких дней до 2 мес. Как правило, из-за сходства признаков острой стадии с симптомами гриппа и других распространенных заболеваний распознать ВИЧ-инфекцию на данном этапе сложно. Кроме того, часто период острой стадии протекает бессимптомно. В течение данного периода подтвердить диагноз можно только при помощи ПЦР. ПЦР позволяет обнаружить РНК вируса. Иногда определяют протеин р24 - антиген ВИЧ.

Антитела к ВИЧ в период острой стадии, как правило, не обнаруживают. В первые 3 мес после заражения антитела к ВИЧ появляются у 90-95% пациентов, через 6 мес - у остальных 5-9%, а в более поздние сроки - только у 0,5-1%. В стадии СПИДа регистрируют существенное снижение содержания антител в крови.

Бессимптомный период

Следующий период ВИЧ-инфекции - бессимптомный, продолжающийся несколько лет - пациенты чувствуют себя удовлетворительно и ведут обычный образ жизни.

Генерализованная лимфаденопатия

После острой инфекции возможно развитие персистирующей генерализованной ЛАП. В исключительных случаях болезнь может сразу прогрессировать вплоть до терминальной стадии (СПИД).

При персистирующей генерализованной ЛАП отмечают увеличение как минимум двух групп ЛУ (от 1 см и более у взрослых, за исключением паховых ЛУ, и от 0,5 см - у детей), сохраняющееся не менее 3 мес. Наиболее часто увеличиваются шейные, затылочные и подмышечные ЛУ.

Продолжительность стадии персистирующей генерализованной ЛАП составляет 5-8 лет. В течение всего периода регистрируют периодические уменьшение и увеличение ЛУ. В стадию ЛАП отмечают постепенное снижение уровня CD4⁺-лимфоцитов. Пациентов, страдающих бессимптомной инфекцией или персистирующей генерализованной ЛАП, выявляют при случайном обследовании (как правило, больные активно к врачам не обращаются).

Общая продолжительность инкубационного и бессимптомного периодов варьирует от 2 до 10-15 лет (в отдельных случаях и более).

Период вторичных клинических проявлений

За бессимптомным периодом следует симптоматическая хроническая фаза ВИЧ-инфекции, характеризующаяся развитием различных заболеваний вирусной, бактериальной, грибковой и протозойной природы, нередко протекающих благоприятно при традиционных методах лечения. Как правило, регистрируют повторные заболевания (отиты, синуситы и трахеобронхиты, тонзиллиты); поверхностные поражения кожи, слизистых оболочек (локализованная форма рецидивирующего простого герпеса, рецидивирующий опоясывающий герпес, кандидоз слизистых оболочек, дерматомикозы и себорея).

С течением времени такие инфекции приобретают затяжной характер и устойчивость к стандартным методам лечения, что обуславливает развитие более серьезных осложнений. Пациента могут беспокоить лихорадка, повышенная ночная потливость, диарея, потеря веса.

На фоне нарастающей иммуносупрессии развиваются тяжелые прогрессирующие заболевания, которые обычно не встречаются у людей с нормально

функционирующей иммунной системой. Такие состояния называют СПИД-индикаторными.

Классификация

Согласно принятой в Российской Федерации классификации (приказ Минздравсоцразвития РФ от 17 марта 2006 г. № 166), выделяют следующие стадии ВИЧ-инфекции.

1. Инкубации.

2. Первичных проявлений, в которой выделяют:

А. бессимптомную ВИЧ-инфекцию;

Б. острую ВИЧ-инфекцию без вторичных заболеваний;

В. острую ВИЧ-инфекцию с вторичными заболеваниями.

3. Латентная (субклиническая).

4. Вторичных заболеваний.

А. Потеря массы тела менее 10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; повторные фарингиты и синуситы; опоясывающий герпес. Фазы:

прогрессирование:

- при отсутствии АРВТ;

- на фоне АРВТ; ремиссия:

- спонтанная;

- после ранее проводимой АРВТ;

- на фоне АРВТ.

Б. Потеря массы тела более 10%; необъяснимая диарея или лихорадка более 1 мес; волосатая лейкоплакия; туберкулез легких; стойкие повторные вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши; повторный или диссеминированный опоясывающий герпес. Фазы: прогрессирование:

- при отсутствии АРВТ;

- на фоне АРВТ; ремиссия:

- спонтанная;

- после ранее проводимой АРВТ;

- на фоне АРВТ.

В. Кахексия; генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких; пневмоцистная пневмония; внелегочный туберкулез; диссеминированная саркома Капоши; атипичные микобактериозы; злокачественные опухоли; поражения ЦНС различной этиологии. Фазы:

прогрессирование:

- при отсутствии АРВТ;

- на фоне АРВТ; ремиссия:
- спонтанная;
- после ранее проводимой АРВТ;
- на фоне АРВТ.

5. Терминальная.

Основные симптомы ВИЧ-инфекции и динамика их развития

Стадия первичных клинических проявлений начинается с периода сероконверсии [иногда в самом начале диагностируют острую (лихорадочную) стадию]. Стадия 2 наблюдается у 50-70% пациентов и нередко предшествует наступлению сероконверсии. Клинические признаки острой стадии (часто имеют неспецифический характер) - выраженная интоксикация, слабость, лихорадка, лимфаденопатия, эритематозно-макулезная сыпь, боли в мышцах и суставах, катаральные явления (иногда в сочетании с сыпью на коже), увеличение печени и селезенки: тонзиллит, полиаденит. Возможны преходящие нарушения деятельности ЦНС (от головных болей до острой обратимой энцефалопатии с потерей ориентации, памяти и нарушениями сознания, серозного менингита или менингоэнцефалита). В сыворотке крови обнаруживают антитела к ВИЧ (не постоянно). Нередко антитела к ВИЧ выявляют в конце острой стадии. Острая стадия развивается не у всех пациентов, а вследствие трудности ее диагностики число таких случаев оценить сложно. Манифестное течение периода острой сероконверсии при ВИЧ-инфекции - неблагоприятный признак быстрого прогрессирования заболевания. Продолжительность лихорадочного состояния - от 1-2 нед до 1 мес. Подтвердить диагноз можно путем обнаружения методом ПЦР РНК ВИЧ, иногда определяется антиген ВИЧ - протеин p24.

Субклиническая стадия 3 наступает либо сразу после острой стадии, либо начинает стадию первичных проявлений. Этот период характеризуют положительные серологические реакции на ВИЧ при проведении ИФА и иммунного блот-тинга (ИБ) при отсутствии клинических признаков заболевания. Длительность субклинической стадии варьирует от 2-3 мес до нескольких лет.

В бессимптомную стадию возможно развитие персистирующей генерализованной ЛАП (в среднем продолжительность инфекционного процесса составляет от 6 мес до 5 лет). В данный период единственный клинический симптом заболевания - генерализованная ЛАП - увеличение ЛУ (не менее 1 см в диаметре) в двух или более несоприкасающихся внепаховых локусах, сохраняющее свой объем в течение по меньшей мере 3 мес при отсутствии какого-либо текущего заболевания. Помимо генерализованной ЛАП, наблюдают увеличение печени, селезенки; астенический синдром. Наблюдается постепенное снижение уровня CD4⁺-лимфоцитов. Общая продолжительность инкубационного и бессимптомного периодов от 2 до 10-15 лет и более.

Стадию вторичных заболеваний характеризуют развивающиеся на фоне иммунодефицита бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные инфекции или опухолевые процессы. Стадию 4А рассматривают как переходный период от персистирующей генерализованной ЛАП к СПИД-ассоциированному комплексу. При этом длительность инфекционного процесса составляет 3-7 лет и более. Отмечают более выраженный астенический синдром, снижение умственной и физической работоспособности, ночную потливость, периодические подъемы температуры до субфебрильных цифр, неустойчивый стул, потерю массы тела менее 10%. Эта стадия заболевания протекает без выраженных оппортунистических инфекций и инвазий, а также без развития саркомы Капоши и других злокачественных опухолей. Возможны различные заболевания кожи (иногда это обострившиеся прежние, но чаще -

приобретенные), обусловленные грибковым, вирусным, бактериальным или другим поражением - себорейный или аллергический дерматит, псориаз, папулезная сыпь. Грибковое поражение кожи приводит к развитию онихомикоза, дерматомикоза стоп (кистей, голеней и других участков тела). Вирусные поражения - простой герпес, опоясывающий герпес, остроконечные кондиломы, контагиозный моллюск, бородавки. Стафилококковые и стрептококковые фолликулиты, импетиго и эктима - признаки бактериальных инфекций. На слизистых оболочках обнаруживают афты; развивается ангулярный хейлит, гингивит. Нередко развиваются рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, включая бактериальные синуситы. Признаки прогрессирования заболевания (стадия 4Б) - общие симптомы без генерализации оппортунистических инфекций или опухолей, появляющиеся в более поздние стадии заболевания. Характерны необъяснимые длительная лихорадка перемежающегося или постоянного типа и хроническая диарея (длительность симптомов - всегда больше месяца), потеря более 10% массы тела. Могут иметь место поражения кожи и слизистых оболочек грибковой (орофа-рингеальный кандидоз, реже - генитальной и перианальной областей), вирусной (волосатая лейкоплакия, повторный или рецидивирующий *Herpes Zoster*), телеангиэктазии, геморрагические высыпания, лейкопластический васкулит, гипералгезивный псевдотромбофлебитический синдром и локализованная форма саркомы Капоши. При бактериальных поражениях кожи и слизистых оболочек возможно развитие вегетирующей, шанкриформной и диффузной форм хронической пиодермии, целлюлита, пиомиозита, пиогенных гранулем, фурункулов и абсцессов. Выявляют бактериальные (в том числе легочный туберкулез), вирусные, грибковые и протозойные поражения внутренних органов (без диссеминации).

Наблюдается тенденция к анемии, тромбоцитопении и лейкопении, обусловленной главным образом лимфопенией и лишь в незначительной степени - нейтропенией. Вирус активно размножается и оказывает супрессорное воздействие на иммунную систему; нарастают признаки иммунодефицита. Определяют уменьшение количества CD4⁺-лимфоцитов до 200-300 мкл⁻¹, CD8⁺-лимфоцитов - до 1300 мкл⁻¹; при этом соотношение количества CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов снижается до 0,5.

Стадия 4В соответствует развернутому СПИДу. Как правило, симптомы данной стадии обнаруживают при длительно текущем инфекционном процессе (более 5 лет). Нарастающий иммунодефицит приводит к развитию двух основных клинических проявлений СПИДа: оппортунистические инфекции, вызванные условно-патогенной флорой, и новообразования. Любые патогенные микроорганизмы вызывают необычно тяжелое течение соответствующей инфекции. Клинические состояния, возникающие на стадии 4В

Основные протозойные инфекции - токсоплазмоз головного мозга, протекающий в форме энцефалита, и криптоспоририоз, характеризующийся длительной (более месяца) диареей. Наблюдаются случаи изоспоририоза, микроспоририоза, висцерального лейшманиоза, лямблиоза и амебиаза.

Группу грибковых инфекций составляют кандидоз пищевода и трахеи, бронхов и легких, пневмония, вызванная *P. jirovecii*; экстрапульмональный криптококкоз (протекает, как правило, в форме менингита) или менингоэнцефалита. Нередко развиваются диссеминированные эндемичные микозы - гистоплазмоз, кокцидиоз и аспергиллез.

Основные вирусные заболевания - инфекции, вызванные ВПГ. ВПГ приводит к развитию длительно (более месяца) сохраняющихся признаков поражения кожи и слизистых оболочек; а также обуславливает возникновение генерализованной формы инфекции (любой продолжительности) с вовлечением в патологический процесс бронхов, легких, пищевода и нервной системы. У ВИЧ-инфицированных пациентов

диагностируют ЦМВИ не только печени, селезенки и ЛУ, но и других органов (как правило, развивается генерализованная форма заболевания, с поражением сетчатой оболочки глаз, ЦНС, легких, пищевода и толстой кишки). Реже обнаруживают диссеминированный опоясывающий герпес, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (паповавирус), инфекцию, вызванную ЭБВ.

Наиболее часто развивающиеся бактериальные инфекции - атипичный диссеминированный микобактериоз с поражением легких, кожи, периферических ЛУ, ЖКТ, ЦНС и других органов; внелегочный туберкулез; нетифоидная сальмонеллезная септицемия. Реже диагностируют стафилококковую и стрептококковую бактериемию, а также легионеллез.

Индикаторные опухолевые процессы СПИДа - диссеминированная саркома Капоши (при этом отмечают не только дерматологические признаки, но и поражения внутренних органов) и первичные неходжкинские лимфомы головного мозга (реже - другой локализации).

Этиологию вторичных заболеваний, осложняющих 4-ю стадию ВИЧ-инфекции, во многом определяют бытовые, климатические и природные условия проживания больного ВИЧ-инфекцией.

Диагноз стадии 4В может быть поставлен на основании выраженных признаков энцефалопатии или кахексии - результата непосредственного действия вируса на ЦНС и органы пищеварительной системы. К таким признакам относят значительную произвольную потерю массы тела (более 10% от первоначальной), наличие хронической диареи и лихорадки (интермиттирующей или постоянной) на протяжении месяца и более, а также хроническую слабость. При этом оппортунистические инфекции или новообразования нередко отсутствуют.

В этот период развивается тромбоцитопения и глубокая иммуносупрессия. Количество Т-лимфоцитов составляет $<700-800$ мкл⁻¹, CD4+-лимфоцитов - <200 мкл⁻¹, происходит резкое уменьшение числа CD8+-лимфоцитов до 400-500 мкл⁻¹. Отношение количества CD4+/CD8+-лимфоцитов не превышает 0,3. При уменьшении количества CD4+-лимфоцитов до 50 мкл⁻¹ возрастает вероятность летального исхода. Развивается несостоятельность системы гуморального иммунитета. Болезнь прогрессирует, наступает терминальная, 5-я стадия, заканчивающаяся фатально.

Осложнения

Осложнениями ВИЧ-инфекции считают вторичные заболевания, развивающиеся на фоне иммунодефицита. Механизм их возникновения связан либо с угнетением клеточного и гуморального иммунитета (инфекционные болезни и опухоли), либо с прямым воздействием ВИЧ (например, поражения ЦНС).

Микобактериозы

Примерно у 65% больных ВИЧ-инфекцией диагностируют туберкулез как впервые возникшее заболевание, у остальных пациентов обнаруживают реактивацию процесса. ВИЧ существенно влияет на состояние иммунной системы (и на иммунореактивность) при туберкулезе, нарушает дифференцировку макрофагов и препятствует образованию специфических гранул. В то время как на ранних стадиях ВИЧ-инфекции морфология специфического воспаления существенно не меняется, на стадии СПИДа гранулемы просто не формируются. Особенность туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией - тяжелое течение заболевания с поражением бронхов и образованием свищей плевры, перикарда и ЛУ. Как правило, в 75-100% случаев у больных ВИЧ-инфекцией развивается легочная форма туберкулеза, однако по мере нарастания иммунодефицита у 25-70% пациентов отмечают диссеминацию и развитие внелегочных форм заболевания. Туберкулез - одна из основных причин смерти пациентов в России на стадии 4В (СПИД).

Процессы, происходящие в легких больных СПИДом людей, - формирование корневой аденопатии и милиарных высыпаний; возникновение преимущественно интерстициальных изменений и образование плеврального выпота. При этом отмечают снижение количества случаев, сопровождающихся распадом легочной ткани, а следовательно, и числа больных, в мокроте которых при микроскопии и посеве обнаруживают микобактерии туберкулеза. Весьма характерным считают частое развитие туберкулезной микобактериемии у больных СПИДом, как правило, осложненной септическим шоком и нарушением функций различных органов. Нередко наблюдают поражение ЛУ (особенно шейных), костей, ЦНС, мозговых оболочек и органов пищеварительной системы; описаны абсцессы простаты и печени. Примерно у 60-80% ВИЧ-инфицированных пациентов туберкулез протекает только с поражением легких, у 30-40% выявляют изменения других органов.

Группу возбудителей «нетуберкулезных» микобактериозов составляют представители различных видов микобактерий. Заболевания у человека вызывают 18 разновидностей микобактерий, 4 вида микроорганизмов обладают сравнительно высокой патогенностью для людей, а 14 видов относят к условно-патогенным. Атипичный микобактериоз, вызванный *M. avium* (входят в состав комплекса *M. avium complex* - MAC), - суперинфекция, составляющая группу СПИД-ассоциированных оппортунистических инфекций. До пандемии ВИЧ-инфекции атипичный микобактериоз диагностировали крайне редко, как правило, у лиц с выраженной иммуносупрессией (например, при трансплантации органов и тканей, после длительной кортикостероидной терапии, у онкологических больных). У пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, иногда развивается диссеминированная форма MAC-инфекции. В терминальной стадии регистрируют локализованную или генерализованную формы заболевания. При локализованной MAC-инфекции обнаруживают абсцессы кожи и поражения ЛУ, а при генерализованной - общеинтоксикационный и желудочно-кишечный синдромы, а также синдром экстрабилиарной обструкции. Признаки общеинтоксикационного синдрома - лихорадка, астенизация, снижение массы тела, тяжелая анемия, лейкопения, повышение активности аланиновой трансаминазы в сыворотке крови. При желудочно-кишечном синдроме возникает хроническая диарея, боли в животе; отмечают гепатоспленомегалию, мезаденит и синдром мальабсорбции. Экстрабилиарная обструкция обусловлена перипортальным и перипанкреатическим лимфаденитом, приводящим к билиарному блоку и токсическому гепатиту. Основой диагностики атипичных микобактериозов считают выделение гемокультуры микобактерий.

Пневмоцистная пневмония

Возбудитель - *P. jirovecii*. Инфицирование происходит воздушно-капельным, аэрогенным, ингаляционным и трансплацентарным путем (редко). Пневмоцисты обладают высокой тропностью к легочной ткани, поэтому даже в фатальных случаях патологический процесс редко выходит за пределы легких (это связывают с крайне низкой вирулентностью возбудителя). Клинические формы пневмоцистоза - интерстициальная пневмония и реактивный альвеолит. Симптомы неспецифичны. Продолжительность инкубационного периода пневмоцистной пневмонии от 8-10 дней до 5 нед. Начало заболевания трудно отличить от других инфекций респираторного тракта. Характерно раннее появление одышки (частота дыхательных движений до 30-50 в минуту), которая сопровождается сухим или влажным кашлем со скудной, вязкой (иногда пенистой) мокротой, цианозом, повышением температуры тела. Плевральные боли и кровохарканье возникают редко. При аускультации выслушивают жесткое или ослабленное дыхание (локально или над всей поверхностью легких), сухие хрипы. По мере прогрессирования пневмонии могут нарастать симптомы дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Рентгенологическая картина вначале неспецифическая, затем обнаруживают прикорневое снижение пневматизации легочной ткани и усиление интерстициального рисунка. Более чем в половине

случаев визуализируют билатеральные облаковидные инфильтраты (симптом «бабочки»), а в разгаре заболевания - обильные очаговые тени («ватное» легкое). В дальнейшем на рентгенограммах определяют преимущественно паренхиматозную пневмонию. В 10-30% случаев отмечают асимметричные, как правило, верхнедолевые инфильтраты. При проведении КТ обнаруживают периферические инфильтраты (иногда с очагами распада), снижение прозрачности («матовое стекло») и эмфизематозные участки. Пневмоторакс - наиболее часто возникающее осложнение.

При исследовании крови определяют гипохромную анемию, лейкоцитоз (до $50 \times 10^9/\text{л}$) и эозинофилию. При проведении биохимического анализа крови обнаруживают повышение активности ЛДГ до 700-800 МЕ/л. Определение PaO_2 позволяет выявить артериальную гипоксемию. Диагноз подтверждают обнаружением пневмоцист в мокроте, лаваже бронхов с помощью различных методов (иммуофлюоресценция, окрашивание образцов по Романовскому-Гимзе и Граму), а также проводят ПЦР-диагностику.

Открытую биопсию легкого выполняют при прогрессирующем течении заболевания. Макроскопически во время операции легкое больного выглядит увеличенным, уплотненным, консистенция его напоминает резину; отмечают буллезные и эмфизематозные изменения, обнаруживают полости распада. Интраальвеолярный пенистый экссудат, диффузные альвеолярные повреждения, эпителиоидные гранулемы, десквамативный интерстициальный пневмонит, интерстициальные лимфоидные инфильтраты - гистологические изменения в ткани легкого при пневмоцистной пневмонии. Выживаемость больных СПИДом при развитии пневмоцистной пневмонии не превышает 55%. Прогноз значительно ухудшается, если лечение начинают на фоне ОДН, тяжелой гипоксии или при лейкопении. Летальность у больных СПИДом составляет от 52,5 до 100%, а при осуществлении ИВЛ - 58-100%.

Цитомегаловирусная инфекция

ЦМВИ, как правило, протекает латентно. Однако иногда диагностируют клинически выраженные формы заболевания, обусловленные первичным инфицированием ЦМВ, а также реинфекцией или реактивацией вируса в зараженном организме. Генерализованная ЦМВИ, сопровождающаяся появлением клинических симптомов, занимает важное место в структуре оппортунистических заболеваний ВИЧ-инфицированных. Ее регистрируют у 20-40% больных СПИДом, не принимающих антиретровирусные препараты. ЦМВИ - непосредственная причина смерти 10-20% ВИЧ-инфицированных. Вероятность возникновения и тяжесть течения ЦМВИ связывают со степенью иммуносупрессии. Если количество CD4^+ -лимфоцитов в крови составляет $100-200 \text{ мкл}^{-1}$, то манифестную ЦМВИ диагностируют у 1,5% ВИЧ-инфицированных. При уменьшении числа CD4^+ -лимфоцитов до $50-100 \text{ мкл}^{-1}$ вероятность развития ЦМВИ увеличивается почти в 4 раза. При тотальном снижении CD4^+ -лимфоцитов ($<50 \text{ мкл}^{-1}$) заболевание регистрируют практически у половины инфицированных пациентов. Если содержание CD4^+ -лимфоцитов в крови достаточно велико ($>200 \text{ мкл}^{-1}$), то манифестацию ЦМВИ отмечают редко. ЦМВИ, как правило, развивается постепенно, при этом обнаруживают симптомы-предвестники, предшествующие формированию выраженных органных нарушений. У взрослых отмечают длительную волнообразную лихорадку неправильного типа с подъемами температуры тела выше $38,5^\circ\text{C}$, слабость, быструю утомляемость, потерю аппетита, существенное снижение веса; реже - потливость (преимущественно по ночам), артралгии или миалгии. При поражении легких появляется постепенно усиливающийся сухой или со скудной мокротой кашель. На аутопсии обнаруживают фиброателектаз легких с кистами и инкапсулированными абсцессами. Наиболее тяжелый признак ЦМВИ - ретинит (диагностируют у 25-30% пациентов). Больные

жалуются на плавающие пятна перед глазами, затем происходит снижение остроты зрения. Потеря зрения необратима в результате воспаления и некроза сетчатки. При ЦМВ-эзофагите у больного при глотании возникает боль за грудиной. При эндоскопии в типичном случае визуализируют обширную поверхностную язву слизистой оболочки пищевода или желудка. Гистологические методы позволяют обнаружить клетки цитомегалии (гигантские многоядерные клетки с внутриядерными включениями) в биоптате; с помощью метода ПЦР можно определить ДНК вируса. ЦМВ может поражать различные органы пищеварительной системы, но чаще развивается колит. Пациента беспокоят боли в животе, жидкий стул, похудание и потеря аппетита. Перфорация кишки - наиболее грозное осложнение. Как возможные клинические симптомы ЦМВИ диагностируют также восходящий миелит и полиневропатию (подострого течения); энцефалит, характеризующийся деменцией; ЦМВ-гепатит с одновременным поражением желчных путей и развитием склерозирующего холангита; аденит, проявляющийся резкой слабостью и снижением АД. Иногда возникает эпидидимит, цервицит, панкреатит.

Специфическое поражение сосудов преимущественно микроциркуляторного русла и сосудов мелкого калибра - морфологическая особенность патологического процесса при ЦМВИ. Для постановки клинического диагноза «ЦМВИ» необходимо проводить лабораторные исследования. Наличие в крови больного антител класса IgM (или высоких титров антител класса IgG), а также присутствие ДНК вируса в слюне, моче, сперме и вагинальном секрете недостаточно для подтверждения диагноза манифестной ЦМВИ. Обнаружение вируса (его антигенов или ДНК) в крови имеет диагностическое значение. Достоверным критерием высокой активности ЦМВ, доказывающим его этиологическую роль в развитии тех или иных клинических симптомов, служит вирусная нагрузка ЦМВ. При повышении вирусной нагрузки в плазме в 10 раз вероятность развития ЦМВИ возрастает в 3 раза. Определение высокой концентрации ДНК вируса в лейкоцитах крови и плазме требует безотлагательного начала этиотропной терапии.

Токсоплазмоз

Токсоплазмоз - заболевание, вызываемое *T. gondii*, чаще всего возникающее при уровне CD4+-лимфоцитов <100 мкл⁻¹. Попадание токсоплазм в организм человека приводит к формированию объемных образований в ЦНС (в 50-60% случаев) и появлению первичных эпилептических припадков (в 28% случаев). Токсоплазма - внутриклеточный паразит; заражение человека происходит при употреблении в пищу продуктов (мясо и овощи), содержащих ооцисты или тканевые цисты. Полагают, что развитие токсоплазмоза - реактивация латентной инфекции, поскольку при наличии в сыворотке крови антител к токсоплазме вероятность возникновения токсоплазмоза увеличивается в 10 раз. Однако примерно у 5% ВИЧ-инфицированных на момент постановки диагноза токсоплазмоза антитела к *T. gondii* отсутствуют. Заражение обычно происходит в детском возрасте. Цисты токсоплазм сохраняются до 10-15 лет, преимущественно в тканях головного мозга и органа зрения, а также во внутренних органах. Патоморфологические изменения при токсоплазмозе имеют фазовый характер. В паразитемической фазе токсоплазмы поступают в регионарные ЛУ, затем проникают в кровеносное русло и распространяются по органам и тканям. Во 2-й фазе происходит фиксация токсоплазм в висцеральных органах, приводящая к развитию некротических и воспалительных изменений и образованию мелких гранул. В течение третьей (заключительной) стадии токсоплазмы в тканях формируют истинные цисты; воспалительная реакция исчезает, очаги некроза подвергаются обызвествлению. Хотя токсоплазмы могут поражать все органы и ткани, как правило, у ВИЧ-инфицированных регистрируют церебральную форму заболевания. Отмечают лихорадку, головные боли, в 90% случаев разнообразную очаговую неврологическую симптоматику (гемипарез, афазия, психические и

некоторые другие нарушения). При отсутствии адекватного лечения развиваются спутанность сознания, оглушенность, сопор и кома в результате отека головного мозга. При выполнении МРТ или КТ с контрастированием обнаруживают множественные очаги с кольцевидным усилением и перифокальным отеком, реже - единичный очаг. Дифференциальную диагностику проводят с лимфо-мой головного мозга, опухолями другой этиологии, СПИД-дементным синдромом, мультифокальной лейкоэнцефалопатией и туберкулемами. Почти в каждом случае диагностируют преимущественное поражение определенных органов и систем. Иногда токсоплазмоз протекает без формирования объемных образований в головном мозге (по типу герпетического энцефалита или менингоэнцефалита). Вне мозговые локализации токсоплазмоза (например, интерстициальная пневмония, миокардит, хориоретинит и поражение органов пищеварительной системы) у ВИЧ-инфицированных с выраженным иммунодефицитом регистрируют в 1,5-2% случаев. Максимальное количество очагов вне мозговой локализации обнаруживают при исследовании зрительного аппарата глаза (примерно в 50% случаев). Диссеминация (по меньшей мере две локализации) происходит в 11,5% случаев. Диагностировать токсоплазмоз крайне сложно. Ликвор при спинномозговой пункции может быть интактным. Диагноз токсоплазмоза устанавливают на основании клинической картины, данных МРТ или КТ, а также при наличии антител к токсоплазме в сыворотке крови и ДНК токсоплазмы в биоматериале. Саркома Капоши

Саркома Капоши - многоочаговая сосудистая опухоль, поражающая кожу, слизистые оболочки и внутренние органы. Развитие саркомы Капоши связывают с HHV-8, который впервые обнаружили в коже больного с этой опухолью. В отличие от эндемического и классического вариантов заболевания, эпидемическую форму саркомы регистрируют только у ВИЧ-инфицированных (преимущественно у гомосексуалов).

В патогенезе саркомы Капоши ведущую роль отводят не злокачественному перерождению клеток, а нарушению продукции цитокинов, контролирующих клеточную пролиферацию. Инвазивный рост для данной опухоли нехарактерен. При гистологическом исследовании саркомы Капоши обнаруживают усиленную пролиферацию веретенообразных клеток, сходных с эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов. Саркома у ВИЧ-инфицированных протекает неодинаково. У одних больных диагностируют легкую форму заболевания, у других - более тяжелую. Клинические признаки саркомы Капоши разнообразны. Чаще всего развиваются поражения кожи, ЛУ, органов пищеварительной системы и легких. Разрастание опухоли может приводить к лимфатическому отеку окружающих тканей. В 80% случаев поражение внутренних органов сочетается с вовлечением в патологический процесс кожи. На начальных стадиях заболевания на коже или слизистой оболочке формируются небольшие возвышающиеся красно-лиловые узлы, нередко возникающие на месте травмы. Вокруг узловых элементов иногда обнаруживают мелкие темные пятна или желтоватый ободок (напоминают синяки). Диагноз саркомы Капоши ставят с учетом гистологических данных. При биопсии пораженных участков отмечают пролиферацию веретенообразных клеток, диапедез эритроцитов; обнаруживают содержащие гемосидерин макрофаги, а также воспалительные инфильтраты. Одышка - первый признак поражения легких при саркоме Капоши, иногда наблюдают кровохарканье. На рентгенограммах грудной клетки определяют двусторонние затемнения в нижних долях легких, сливающиеся с границами средостения и контуром диафрагмы; нередко обнаруживают увеличение прикорневых ЛУ. Саркому Капоши следует дифференцировать с лимфомами и микобактериальной инфекцией, протекающей с поражением кожи. У 50% больных диагностируют поражение органов пищеварительной системы, а в тяжелых случаях возникает кишечная непроходимость или кровотечение. Вовлечение в патологический процесс желчных путей приводит к развитию подпеченочной желтухи.

Летальность и причины смерти

Смерть больных ВИЧ-инфекцией наступает либо от прогрессирования вторичных заболеваний, либо от любых других сопутствующих заболеваний, не связанных с ВИЧ. Генерализованный туберкулез - основная причина гибели больных СПИДом. Кроме того, причиной смерти считают легочную патологию (с последующим развитием ДН) и манифестную ЦМВИ. В последнее время регистрируют увеличение летальности вследствие цирроза печени, обусловленного наличием ХГС на фоне хронической алкогольной интоксикации. Прогрессирование хронического гепатита в цирроз у таких пациентов происходит в течение 2-3 лет.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика

Для диагностики ВИЧ-инфекции необходимо лабораторное подтверждение. Проводят клиническую диагностику вторичных или сопутствующих заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции; это позволяет определить тяжесть состояния больного, показания к госпитализации и тактику лечения.

Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции используют вирусологический, молекулярно-генетический (ПЦР) и серологические методы (ИФА) и ИБ.

Антитела к ВИЧ определяют через 2 нед с момента заражения. При регистрации первого положительного результата ИФА повторяют. После получения второго положительного ответа данную сыворотку крови направляют на исследование в территориальный центр профилактики и борьбы со СПИДом, где проводят ИБ, результаты которого оценивают как положительные, сомнительные или отрицательные.

При обнаружении в сыворотке крови пациента антител к любым двум или трем гликопротеинам оболочки ВИЧ (gp41, gp120 и gp160) одновременно пробы считают положительными. При отсутствии в сыворотке крови антител ко всем антигенам пробы оценивают как отрицательные. Если в крови обнаруживают антитела к одному гликопротеину ВИЧ или каким-либо другим его протеинам, пробы считают сомнительными, требующими проведения повторного исследования. Выделение и идентификация культуры ВИЧ (вирусологический метод) - достоверный критерий оценки инфицирования. В силу сложности проведения данное исследование используют в научных целях в исключительно трудных для диагностики случаях.

Количественный анализ в ПЦР позволяет оценить репликативную активность вируса; определить «вирусную нагрузку». В стадии первичных проявлений «вирусная нагрузка» составляет обычно несколько тысяч копий в 1 мл крови. В стадии вторичных заболеваний концентрация ВИЧ достигает сотен тысяч копий в 1 мл сыворотки крови и миллиона копий вируса в стадии 4В.

Стойкая высокая концентрация ВИЧ на ранней стадии болезни - неблагоприятный прогностический признак, свидетельствующий о высокой вирулентности штамма.

Первичная диагностика ВИЧ-инфекции - ответственная процедура, требующая тщательного анализа данных, ибо постановка неправильного диагноза может иметь тяжелые последствия для больного (депрессивная реакция, суицидальная попытка, СПИДофобия).

Стандарт диагностики

Обнаружение в ИФА антител к ВИЧ с последующим подтверждением их специфичности ИБ - стандартная процедура.

Показания к консультациям других специалистов

Перед началом АРТ всех пациентов с ВИЧ-инфекцией осматривает терапевт, невролог, оториноларинголог и офтальмолог для определения противопоказаний к назначению тех или иных препаратов. Кроме того, больных, употреблявших ранее или применяющих постоянно психоактивные вещества, направляют на консультацию к наркологу. Всех пациентов с легочной патологией, особенно при неэффективности антибактериальной терапии, осматривает фтизиатр. Консультации других специалистов осуществляют по показаниям, в зависимости от выявленной патологии (вторичных или сопутствующих заболеваний), для определения объема дополнительных обследований или решения вопроса о переводе больного в узкоспециализированное отделение или стационар.

Пример формулировки диагноза

При постановке диагноза указывают нозологическую единицу заболевания - ВИЧ-инфекция по МКБ-10, затем - стадию ВИЧ-инфекции, вторичные заболевания и фазу. Если на фоне ВИЧ-инфекции хотя бы одно из вторичных заболеваний имеет степень проявления, соответствующую критериям СПИДа, то после стадии заболевания указывают «(СПИД)».

Например

Z21 Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

ВИЧ-инфекция, стадия 3 (субклиническая).

B20.4 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза.

ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4А, фаза спонтанной ремиссии: орофарингеальный кандидоз в анамнезе.

B20.6 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмонии, вызванной P. jirovecii.

ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В (СПИД), фаза прогрессирования при отсутствии АРТ: пневмоцистная пневмония, кандидоз полости рта и пищевода.

B20.2 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания.

ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В (СПИД), фаза ремиссии на фоне АРТ: манифестная ЦМВИ с поражением сетчатки в анамнезе.

Показания к госпитализации

Госпитализацию больных ВИЧ-инфекцией осуществляют с учетом тяжести состояния и клинических данных, в зависимости от наличия вторичных или сопутствующих заболеваний.

ЛЕЧЕНИЕ

Режим и диета

Режим и диету больным назначают соответственно установленным нозологическим формам.

Медикаментозная терапия

Этиотропная терапия

Современный арсенал лекарственных препаратов позволяет подавить репликацию ВИЧ у большей части больных, как правило, на довольно длительный срок и замедлить прогрессирование заболевания в стадию СПИД.

- Антиретровирусные препараты, разрешенные к применению в Российской Федерации.
- НИОТ: абакавир, абакавир + ламивудин, диданозин, зидовудин, зидовудин + абакавир + ламивудин, зидовудин + ламивудин, ламивудин, ставудин, тенофо-вир, тенофовир + эмтрицитабин, фосфазид.
 - ННИОТ: эфавиренз, невирапин, этравирин, рилпивирин.
 - ИП: атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир + ритонавир, нелфинавир (не используется), ритонавир (практически не используется как ИП, применяют в качестве бустера), саквинавир, типранавир, фосампренавир.
 - Ингибиторы фузии (слияния): энфувиртид.
 - ИИ: ралтегравир, долутегравир.
 - Антагонисты CCR5-рецепторов (АР): маравирок.
 - Фиксированная комбинация ННИОТ + НИОТ: рилпивирин + тенофовир + эмтрицитабин (табл. 21.10).

Таблица 21.10. Антиретровирусные препараты, дозы и схемы их применения

Препарат	Дозы и схема применения
Абакавир	300 мг 2 р/сут или 600 мг 1 р/сут. Перед назначением выполнить HLA-B*5701 скрининг
Абакавир/ламивудин	600 мг/300 мг 1 р/сут. Перед назначением выполнить HLA-B*5701 скрининг
Атазанавир	400 мг 1 р/сут
Дарунавир	300 мг атазанавира и 100 мг ритонавира 1 р/сут 600 мг дарунавира и 100 мг ритонавира 2 р/сут 800 мг дарунавира и 100 мг ритонавира 1 р/сут
Диданозин	250 или 400 мг 1 р/сут в зависимости от массы тела
Долутегравир	50 мг 1 р/сут
Зидовудин	300 мг 2 р/сут
Зидовудин/ламивудин	300 мг /150 мг 2 р/сут
Зидовудин/абакавир/ламивудин	300 мг /300 мг /150 мг 2 р/сут. Перед назначением выполнить HLA-B*5701 скрининг
Индинавир	800 мг индинавира и 100 мг ритонавира 2 р/сут 400 мг индинавира и 200 мг ритонавира 2 р/сут 800 мг 3 р/сут
Ламивудин	150 мг 2 р/сут 300 мг 1 р/сут
Лопинавир/ритонавир	400/100 мг 2 р/сут 800/200 мг 1 р/сут
Маравирок	300 мг 2 р/сут 150 мг 2 р/сут. В комбинациях с рядом ННИОТ и ИП необходима коррекция доз. Выполнение анализа на тропизм вируса перед началом терапии
Невирапин	200 мг 1 р/сут в течение 14 дней, затем 2 р/сут
Нелфинавир	750 мг 3 р/сут 1250 мг 2 р/сут
Ралтегравир	400 мг 2 р/сут
Рилпивирин	25 мг 1 р/сут
Ритонавир	100 мг или 200 мг 2 р/сут (используют для бустирования других ИП)
Саквинавир	1000 мг саквинавира и 100 мг ритонавира 2 р/сут
Ставудин	30 мг 2 р/сут
Тенофовир	300 мг 1 р/сут
Тенофовир/эмтрицитабин	300/200 мг 1 р/сут
Тенофовир/эмтрицитабин/рилпивирин	300/200/25 мг 1 р/сут
Типранавир	500 мг типранавира и 200 мг ритонавира 2 р/сут
Фосампренавир	1400 мг 2 р/сут 700 мг фосампренавира и 100 мг ритонавира 2 р/сут 1400 мг фосампренавира и 100 мг ритонавира 1 р/сут
Энфувиртид	90 мг 2 р/сут (п/к)
Этравирин	200 мг 2 р/сут
Эфавиренз	600 мг 1 р/сут

Факторы, учитываемые при решении вопроса о назначении антиретровирусных препаратов.

- Степень иммунодефицита (оценивают на основании количества CD4+-лимфоцитов).
- Риск прогрессирования болезни (определяют по уровню РНК ВИЧ в крови).
- Готовность и желание пациента начать лечение.
- Возраст пациента.
- Наличие ко-инфекции ВИЧ/ХГВ и/или ВИЧ/ХГС.
- Наличие вторичных и сопутствующих заболеваний, нефропатии.
- Эпидемиологические особенности (дискордантная пара, подготовка пациента к применению вспомогательных репродуктивных технологий).
- Осведомленность пациента о возможных побочных эффектах препаратов и об изменении качества жизни.
- Выбор стартовой терапии для достижения стойкого вирусологического ответа и сохранение максимального выбора комбинаций препаратов для последующего использования.
- Фармакоэкономическая целесообразность выбора различных схем антивирусной терапии (АРВТ).

Для начала АРВТ существуют определенные показания. Разработаны различные схемы применения препаратов (схемы 1-го, 2-го и 3-го ряда), составленные с учетом проведенных клинических исследований эффективности антиретровирусных препаратов (АРВП) (табл. 21.11, 21.12).

Таблица 21.11. Показания к проведению АРВТ (при уровне доказательной базы менее AI решение о необходимости назначения АРВт принимают коллегиально)

Клиническая картина	Количество CD4+-лимфоцитов (мкл-1)	Концентрация РНК ВИЧ в сыворотке (копий/мл)	Рекомендации
Наличие вторичных и, особенно, СПИД-индикаторных заболеваний	Любое значение	Любое значение	Начинают или продолжают лечение (AI)
Активная форма туберкулеза	Любое значение	Любое значение	Начинают или продолжают лечение (AIII)
ХГВ, если показано лечение	Любое значение	Любое значение	Начать лечение (AII)
ХГС	<500	Любое значение	Начать АРТ (CIII), после повышения иммунного статуса присоединяют терапию ХГС
	»500	Любое значение	АРТ может быть отложена до завершения курса лечения ХГС
Острая ВИЧ-инфекция	Любое значение	Любое значение	Начать лечение (BIII), пожизненно
ВИЧ-ассоциированная нефропатия	Любое значение	Любое значение	Начать лечение (AII)
Заболевания, требующие длительного приема терапии, угнетающей иммунитет	Любое значение	Любое значение	Начать лечение (AIII)
Беременность	Любое значение	Любое значение	Начать (AII) или продолжить лечение
Пациенты старше 60 лет с ВИЧ-ассоциированными нейрокогнитивными расстройствами	Любое значение	Любое значение	Начать лечение (BII)
ВИЧ-инфицированному партнеру в дискордантной паре	Любое значение	Любое значение	Начать лечение (AI)

Окончание табл. 21.11

Клиническая картина	Количество CD4+-лимфоцитов (мкл-1)	Концентрация РНК ВИЧ в сыворотке (копий/мл)	Рекомендации
Подготовка ВИЧ-инфицированного пациента к применению вспомогательных репродуктивных технологий	Любое значение	Любое значение	Начать лечение (AIII)
Бессимптомное течение	>500 мкл ⁻¹	≤100 000	Необходимость назначения АРТ обсуждают коллегиально. Можно начать АРТ при готовности пациента принимать терапию пожизненно. Назначают АРТ при быстром снижении CD4+-лимфоцитов (>100 мкл ⁻¹ /год) (AIII)
		≥100 000	Начать АРТ (BII). Назначают АРТ при быстром снижении CD4+-лимфоцитов (>100 мкл ⁻¹ /год) (AIII).

			Необходимость назначения АРТ обсуждают коллегиально
	350-500	<100 000	Начать лечение (AII)
		≥100 000	Начать лечение (BII)
	≤350	Любое значение	Начать лечение (AI)

Таблица 21.12. Схемы АРТ с использованием препаратов первого ряда

По одному препарату или комбинации из граф А и В (применяют предпочтительную категорию)

Схемы выбора	Графа А	Графа В
	ННИОТ: эфавиренз, рилпивирин	тенофовир и ламивудин, тенофовир и эмтрицитабин, абакавир и ламивудин (перед началом лечения необходимо провести скрининг HLA-B*5701)
	ИП: атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир	
	ИИ: ралтегравир	
Альтернативные схемы	ННИОТ: невирапин	зидовудин и ламивудин
Другие препараты, используемые иногда в терапии 1-го ряда в качестве альтернативной схемы	зидовудин/ламивудин/абакавир (перед началом лечения необходимо провести скрининг HLA-B*5701)	

Возникновение мутантных штаммов вируса - одна из основных причин вирусологической неудачи АРВТ.

Принципы изменения режима АРВТ при неэффективности схемы первого ряда

Наиболее важными принципами выбора препаратов для новой схемы АРВТ при вирусологической неэффективности текущей схемы АРВТ являются следующие: проводить смену АРВТ по результатам теста на резистентность (AII); при наличии возможностей осуществлять замену препаратов внутри фармакологических групп (A11);

включать в схему по крайней мере 2, а лучше 3 АРВП (принадлежащих к >2 фармакологическим группам), которые обладают активностью против данной популяции вируса по результатам проведенных тестов на резистентность;

^ при оценке резистентных свойств вируса следует учитывать результаты всех тестов на резистентность и сведения обо всех принимавшихся ранее АРВП; устранить факторы, препятствовавшие адекватному ответу на прежнюю или текущую схему терапии;

менять схему терапии по причине вирусологической неэффективности следует как можно быстрее во избежание накопления дополнительных мутаций резистентности, сужающих спектр активных АРВП для применения в будущем. Исключения составляют ламивудин и эмтрицитабин; не прерывать АРВТ за исключением случаев тяжелых побочных эффектов; если АРВТ прервана, тест на резистентность назначается не позднее 2 нед перерыва;

не ограничиваться добавлением еще одного АРВП к неэффективной схеме АРВТ.

Схемы лечения пациентов с множественной резистентностью к АРВП

Множественная резистентность к АРВП - это наличие резистентности к препаратам различных фармакологических групп. Лечение пациентов с таким видом резистентности представляет наиболее сложную задачу, требует повышенного внимания врача. Даже при правильно интерпретированных результатах исследования резистентности вируса *только опытный специалист по лечению ВИЧ-инфекции должен начинать, прекращать или менять АРВТ.*

Рекомендуется следующее.

- Индивидуальный режим наблюдения, более частый клинический и лабораторный мониторинг (BIII).

- Назначение препаратов в соответствии с исследованием профиля резистентности вируса методом секвенирования генома.
- Для лечения больных с множественной резистентностью к АРВП возможно назначение в одной схеме ИП и ННИОТ; ИП, ННИОТ и ИИ; двух ИП с соответствующей коррекцией доз.
- С учетом наименьшего риска мутаций в схемах лечения таких больных - даунавир/ритонавир в дозировке 600/100 мг 2 р/сут (ВII).
- В схемах лечения используются ингибиторы интегразы, ингибиторы слияния, АР.
- В целях быстрого подавления вирусной нагрузки рекомендуется введение в схему энфувиртида в качестве 3-го или 4-го компонента. По достижении вирусологической и иммунологической эффективности проводится переключение с энфувиртида на [ралтегравир](#).
- Симплификация схем лечения больным, у которых была зафиксирована резистентность к антивирусным препаратам, не допускается.

Принцип подхода к лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией - пожизненное применение антиретровирусных препаратов.

Патогенетическая терапия и схемы лечения вторичных заболеваний, наиболее часто регистрируемых у ВИЧ-инфицированных пациентов
 При лечении больных ВИЧ-инфекцией немаловажную роль играет терапия вторичных и сопутствующих заболеваний. В большинстве случаев лечение таких болезней имеет приоритет перед началом АРВТ, поскольку тяжесть состояния пациента определяет наличие той или иной нозологии.

Цитомегаловирусная инфекция

Лечение манифестной ЦМВИ.

- Проводят 3-недельную терапию ганцикловиром в дозе 5 мг/кг 2 р/сут в/в медленно в течение часа.
- Назначают [валганцикловир](#) в дозе 900 мг 2 р/сут внутрь в течение 3 нед (менее предпочтительно).

Лечение и вторичная профилактика активной ЦМВИ.

- Применяют [валганцикловир](#) внутрь по 900 мг 1 р/сут в течение 30 дней.
- Проводят 4-недельную терапию ганцикловиром по 5 мг/кг 1 р/сут в/в капельно в течение часа (менее предпочтительно).

ГИ, вызванная ВПГ 3-го типа (*Varicella-Zoster*), лечение проводят не менее 10 дней.

- Назначают [ацикловир](#) по 800 мг 5 р/сут (внутри) или по 750-1000 мг 3 р/сут (в/в).
- Применяют [валацикловир](#) по 1 г 3 р/сут (внутри).
- Используют [фамцикловир](#) по 500 мг 3 р/сут в течение 7-10 дней (внутри). Пневмоцистная пневмония

Схема выбора.

- Триметоприм/сульфаметоксазол, 5/25 мг/кг внутрь или в/в капельно каждые 6 ч в течение 28 сут.

Альтернативные схемы.

- Клиндямицин в дозе 600-900 мг в/в каждые 6-8 ч.

Первичная и вторичная профилактика пневмоцистной пневмонии (при уровне CD4+-лимфоцитов <200 мкл⁻¹): триметоприм/сульфаметоксазол, 80/400 мг 2 р/сут через день до повышения количества CD4+-лимфоцитов ≥200 мкл⁻¹. При непереносимости триметоприма/сульфаметоксазола используют дапсон, 100 мг внутрь 1 р/сут. При рО₂ <70 мм рт.ст. или альвеолярно-артериальном градиенте по кислороду >35 мм рт.ст. назначается преднизолон 1 мг/кг с последующим уменьшением дозы, а также оксигенотерапия до повышения количества CD4+-лимфоцитов ≥200 мкл⁻¹.

Токсоплазмоз (чаще диагностируют церебральную форму)

Лечение токсоплазмоза начинают при малейшем подозрении на данное заболевание, не дожидаясь результатов обследования.

Схема выбора.

- Пириметамин/сульфадоксин (25/500 мг), 200 мг (8 таблеток) из расчета по пириметамину в 1-й день, далее 50 мг (при массе тела <60 кг) или 75 мг (при массе тела >60 кг) в сутки в сочетании с фолином кальция (по 25 мг) в/м не менее 6 нед (до элиминации не менее 75% очагов на МРТ головного мозга).

Альтернативные схемы.

Триметоприм/сульфаметоксазол, 5/25 мг/кг внутрь или в/в капельно 2 р/сут не менее 6 нед (до элиминации не менее 75% очагов на МРТ головного мозга). Вторичная профилактика токсоплазмоза - половинные дозы лечебного курса в течение 6 мес после достижения уровня CD4+-лимфоцитов >200 мкл⁻¹.

Саркома Капоши

АРТ - основной метод, позволяющий предотвратить прогрессирование заболевания и добиться клинического улучшения. При тяжелой форме саркомы Капоши, протекающей с вовлечением в патологический процесс внутренних органов, назначают проспидия хлорид в дозе 100 мг в/м в течение 30 сут; или доксоруби-цин липосомальный в дозе 20 мг/м², повторяют через 2-3 нед; или даунорубицин липосомальный в дозе 40 мг/м², повторяют через 2-3 нед.

Кандидозный стоматит

Схема выбора.

- Флуконазол 100 мг внутрь 1 р/сут до достижения клинического эффекта.

Альтернативные схемы.

- Флуконазол по 100 мг/сут до исчезновения симптомов.
- Нистатин в дозе 500 000 ЕД 5 р/сут.
- Кетоконазол 200 мг внутрь 1 р/сут.

Кандидозный эзофагит

Схема выбора.

- Флуконазол в дозе 400 мг в 1-е сутки, далее 200 мг/сут внутрь в течение 2-3 нед.

Альтернативные схемы.

- Итраконазол 100-200 мг 2 р/сут в течение 2-3 нед.
- Амфотерицин В 0,3-0,7 мг/кг/сут в/в капельно в течение 5-7 сут.
- Вориконазол, с учетом рекомендуемой насыщающей дозы. Криптококковая инфекция с поражением центральной нервной системы

Схема выбора.

• Амфотерицин В [липидный комплекс] (Амфолип*), амфотерицин В [холестерилсульфатный комплекс] (Амфоцил*) 0,7 мг/кг/сут в/в капельно в сочетании с 5-флуцитозином*^а внутрь по 100 мг/кг/сут в течение 4-6 нед (индукционная схема). Затем назначают флуконазол в дозе 400 мг/сут в течение 2 мес или до санации ликвора. Заключительный этап - поддерживающая терапия флуконазолом (200 мг/сут) до повышения количества CD4+-лимфоцитов ≥ 200 мкл⁻¹.

Альтернативные схемы.

- Амфотерицин В в дозе 0,7-1,0 мг/кг/сут в/в в течение 2 нед в сочетании с флуконазолом внутрь по 400 мг/сут в течение 8-10 нед.
- Итраконазол по 200 мг 2 раза в день в течение до 8 нед.
- Флуконазол внутрь по 400-800 мг/сут в комбинации с 5-флуцитозином*^а внутрь по 100 мг/кг/сут в течение 6-10 нед.
- Используют амфотерицин В липосомальный по 4 мг /кг/сут в/в капельно в течение 2 нед. Затем флуконазол по 400 мг/сут в течение 8-10 нед.
- Вориконазол, с учетом рекомендуемой насыщающей дозы. Микобактериальная инфекция

При лечении микобактериозов, обнаруженных у ВИЧ-инфицированных, назначают стандартные препараты и используют обычные схемы дозирования.

Особенности терапии микобактериальной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

- При уменьшении количества CD4+-лимфоцитов (<100 мкл⁻¹) пациентам назначают рифампицин или рифабутин не реже 3 раз в неделю, поскольку более редкий прием препаратов приводит к формированию резистентности возбудителя. Длительность лечения определяют индивидуально.
- При сильном снижении количества CD4+-лимфоцитов (<50 мкл⁻¹) для терапии туберкулеза используют не менее 4 препаратов в течение 2 мес; затем оставляют 2 препарата (их применяют в течение 4,5 мес). Если при анализе мокроты после 2 мес лечения получают положительные результаты, то терапию проводят в течение последующих 7 мес.
- При обнаружении внелегочных форм туберкулеза назначают стандартные схемы лечения туберкулеза легких. Исключение составляют милиарный туберкулез, туберкулез костей и суставов, туберкулезный менингит (лечение проводят в течение 12 мес).
- Нельзя одновременно начинать лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции вследствие наложения побочных эффектов используемых препаратов, неблагоприятных лекарственных взаимодействий, требований к соблюдению режима приема препаратов и вероятности парадоксальных реакций, связанных с восстановлением иммунной системы. АРТ и противотуберкулезное лечение можно начинать одновременно при резком уменьшении CD4+-лимфоцитов до 50 мкл⁻¹ (если пациент хорошо переносит противотуберкулезную терапию).
- Не рекомендуют при проведении противотуберкулезной терапии использовать ИП и ННИОТ, за исключением эфавиренза, ритонавира и комбинации ритонавира и саквинавира.

Гепатит

Принципы лечения ХГС у больных ВИЧ-инфекцией соответствуют таковым у пациентов без ВИЧ-инфекции. ХГС у больных ВИЧ-инфекцией может приводить к увеличению частоты и скорости прогрессии цирроза печени, печеночно-клеточному раку, высокому риску повышения активности аминотрансфераз на фоне АРТ.

Лечение ГС показано всем ВИЧ-инфицированным с ВИЧ/ХГС (при наличии РНК ВГС в крови).

Начальный этап противовирусной терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией представлен в таблице (табл. 21.13).

Таблица 21.13. Начальные этапы противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Количество CD4+-лимфоцитов (мкл ⁻¹)	Принципы лечения ХГС и ВИЧ-инфекции
<500	АРТ целесообразно провести до начала лечения ХГС, учитывая высокий риск возникновения оппортунистических инфекций, а также возможность снижения числа CD4+-лимфоцитов на фоне интерферонотерапии. Только после стабилизации ВИЧ-инфекции (то есть в отсутствие вторичных заболеваний, лечение которых является приоритетным), а также повышения уровня CD4+-лимфоцитов ≥ 200 мкл ⁻¹ и подавления РНК ВИЧ можно начать терапию ХГС
≥ 500	Риск прогрессии инфекции невысок, и АРТ можно отсрочить. Наиболее предпочтительно начать лечение ХГС

В настоящее время появились новые препараты с прямым противовирусным действием в отношении ВГС которые могут применяться без ИФН ($\pm$ [рибавирин](#)) и способны привести к элиминации HCV за 12-24 нед в зависимости от исходного состояния печени. Из всего имеющегося спектра таких препаратов в Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы препараты для лечения только при инфекции, вызванной 1-м генотипом ВГС
К ним относятся:

- 1) интерфероновые схемы: [симепревив](#), который используется в сочетании с пегилированным ИФН- α и рибавирином;
- 2) безинтерфероновые схемы: омбитасвир + паритапревир + дасабувир + ритонавир, [даклатасвир](#), [асунапревир](#).

Лечение такими препаратами и используемые схемы аналогичны как у больных без ВИЧ-инфекции, так и у ВИЧ-инфицированных. Однако при одновременном лечении ВИЧ-инфекции и ВГС с использованием безинтерфероновых схем следует учитывать межлекарственные взаимодействия.

Назначение иммуноглобулинов больным ВИЧ-инфекцией можно рассматривать как патогенетическую терапию.

Показания к применению иммуноглобулинов.

- Иммунодефицит (с заместительной целью).
- Идиопатические тромбоцитопении с аутоиммунным механизмом развития (по 20 г белка в сутки).
- Тяжелые бактериальные и вирусные вторичные и сопутствующие заболевания.

Дозы препаратов и курс лечения зависят от степени иммунодефицита, тяжести состояния пациента, а также препарата группы иммуноглобулинов.

Медико-социальная экспертиза

При проведении медико-социальной экспертизы ВИЧ-инфицированных учитывают выраженность клинических признаков заболевания (стадию ВИЧ-инфекции).
Социальные причины - невозможность дальнейшего выполнения работы (напри-

мер, хирург, стоматолог, акушер-гинеколог, реаниматолог, медицинский персонал, производящий парентеральные манипуляции, работники станции переливания крови и заводов биомедицинских препаратов, в профессиональную обязанность которых входит приготовление препаратов для парентерального введения) - основание для определения стойкой утраты трудоспособности.

В случае невозможности профессиональной переориентации указанных лиц может быть оформлена III группа инвалидности.

Вопросы временной нетрудоспособности решают строго индивидуально, на основании тяжести и продолжительности различных клинических признаков, руководствуясь «Инструкцией о правилах экспертизы временной нетрудоспособности для застрахованных лиц», с последующими дополнениями и исправлениями. Для определения степени стойкой утраты трудоспособности больных ВИЧ-инфекцией используют индекс Карновского.

- Если индекс Карновского составляет 100-90%, то активность пациента полностью сохранена.
- Способность пациента к напряженной физической работе ограничена (может выполнять легкую работу) при значении индекса 80-70%.
- Если величина индекса Карновского не превышает 60-30%, то пациент способен передвигаться и ухаживать за собой, но не может работать (лежит или сидит менее 50% периода бодрствования).
- Ограничение способности ухаживать за собой, пациент лежит или сидит более 50% времени бодрствования - значение индекса составляет 40-30%.
- Индекс Карновского не превышает 20-10%; при этом больной полностью обездвижен и не может ухаживать за собой.

В течение стадии первичных клинических проявлений ВИЧ-инфекции (стадии 2 и 3) трудоспособность пациентов полностью сохранена (индекс Карновского - 90-100%).

На стадии вторичных заболеваний (стадия 4А) трудоспособность больных также сохранена полностью (индекс Карновского - 90-100%). Вместе с тем у некоторых пациентов отмечают развитие стойких астенических расстройств и формирование психоорганического синдрома; это приводит к снижению способности к трудовой деятельности в полном объеме (индекс Карновского - 70-80%). В таком случае, учитывая характер профессиональной деятельности, рекомендуют оформить больному III группу инвалидности.

На более поздних стадиях ВИЧ-инфекции (стадия 4Б) отмечают учащение рецидивов вторичных заболеваний и возникает необходимость в госпитализации (неоднократно) большинства больных, что приводит к стойкой утрате трудоспособности (индекс Карновского - 50-80%). В таком случае пациента переводят на II или III группу инвалидности. Исключение составляют стойкие поражения ПНС с выраженными нарушениями двигательных функций (индекс Карновского составляет 10-40%). Пациенту оформляют I группу инвалидности.

На стадии вторичных заболеваний (стадия 4В) у всех больных обнаруживают стойкое нарушение трудоспособности (индекс Карновского - 10-50%). В зависимости от характера и тяжести поражений рекомендуют устанавливать I или II группу инвалидности.

Диспансеризация

В Российской Федерации Федеральным законом от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания,

вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» закреплены принципы:

бесплатного лекарственного обеспечения больных ВИЧ-инфекцией в амбулаторных условиях (п. 1 ст. 4 Федерального закона № 38-ФЗ);

^ запрета дискриминации при оказании медицинской помощи в специализированных и неспециализированных медицинских организациях в равной степени частной и государственной систем здравоохранения (ст. 14 Федерального закона № 38-ФЗ).

С принятием Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» медицинская помощь и лекарственное обеспечение осуществляются в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи по профилю соответствующего заболевания.

С целью организации медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией и для увеличения продолжительности и улучшения качества их жизни, а также для проведения противоэпидемических мероприятий необходимо обеспечить максимальный охват диспансерным наблюдением ВИЧ-инфицированных пациентов.

Все обследования ВИЧ-инфицированного пациента выполняют только после получения добровольного информированного согласия. Рекомендуют активно приглашать ВИЧ-инфицированных пациентов на периодические обследования, но при этом нельзя нарушать права людей на отказ от обследования и лечения. Пациент также имеет право на выбор медицинского учреждения.

Диспансеризацию ВИЧ-инфицированных пациентов проводят, руководствуясь нормативными документами.

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) (утвержден приказом Минздрава России от 8 ноября 2012 г. № 689н).
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) (утвержден приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н).
- Стандарт специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) (утвержден приказом Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 758н).
- Стандарт первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) (утвержден приказом Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1511н).
- СанПин 3.1.5 2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции».

При постановке ВИЧ-инфицированного пациента на диспансерный учет необходимо ознакомить его с алгоритмом и целью диспансерного наблюдения, графиком посещения лечащего врача и узких специалистов, возможностью выполнения лабораторных и инструментальных исследований. При этом необходимо согласие пациента на проведение диспансерного наблюдения (или отказ от медицинской помощи) в письменном виде.

Мероприятия, проводимые при первичном обследовании

- Осмотр лечащего врача (консультирование, сбор анамнеза, полное физикальное обследование).
- Регистрация вторичных заболеваний, их динамики и течения.

- Регистрация сопутствующих заболеваний.
- Оценка качества жизни пациента (по шкале Карновского).
- Рентгенография органов грудной клетки (если исследование не выполняли в течение последних 6 мес).
- УЗИ органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа) и почек.
- ЭКГ.
- Консультация офтальмолога (исследуют глазное дно).
- Консультация оториноларинголога (исследуют остроту слуха и состояние вестибулярной функции).
- Консультация невропатолога.
- Консультация стоматолога.
- Консультация гинеколога (для женщин).
- Консультация терапевта.
- Исследование сыворотки или плазмы крови на антитела к ВИЧ с помощью стандартных лабораторных технологий, разрешенных к применению в Российской Федерации.
- Общий анализ крови (гемоглобин и гематокрит, тромбоциты, эритроциты и лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ).
- Биохимический анализ крови (креатинин и мочевина, активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, КФК, амилазы или липазы, билирубин и его фракции, глюкоза, общий белок и фракции, общий холестерин и его фракции).
- Общий анализ мочи.
- Определения маркеров ВГВ, ВГС.
- Серологический анализ - для обнаружения маркеров сифилиса, антител к ЦМВ, токсоплазме, ВПГ, *P. jirovecii*.
- Исследование кала на яйца глистов и на простейших; посев для диагностики сальмонеллеза.
- Проба с туберкулином или диаскин-тест с консультацией врача-фтизиатра.
- Определение показателей иммунного статуса.
- ПЦР для определения концентрации РНК ВИЧ в сыворотке крови. Повторные плановые обследования проводят для своевременного выявления показаний к назначению АРТ (или для ее коррекции). Объем планового повторного обследования зависит от стадии болезни и уровня CD4+-лимфоцитов.

Сроки проведения первичных и повторных осмотров осуществляются согласно «Стандарту специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)», утвержденному приказом Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 758н и «Стандарту первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)», утвержденному приказом Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1511н.

Консультации врача-инфекциониста больных ВИЧ-инфекцией, не получающих АРТ, осуществляются 2 раза в год, при проведении АРТ - 4 раза в год; узких специалистов (гинеколог, невролог, оториноларинголог, офтальмолог, терапевт) - при постановке на учет; далее эти специалисты, а также другие узкие специалисты консультируют больных при наличии показаний.

Рентгенографию (или флюорографию) органов грудной клетки и диаскин-тест необходимо выполнять 2 раза в год, УЗИ органов брюшной полости и почек - 1 раз в год или чаще при наличии показаний. Исследование головного мозга с помощью метода КТ или МРТ рекомендуют выполнять по показаниям при резком снижении количества CD4⁺-лимфоцитов (<200 мкл⁻¹).

Внеплановые обследования необходимо проводить при обнаружении любых признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции или при развитии сопутствующих заболеваний. По решению лечащего врача выполняют дополнительные исследования.

Прогноз

Прогноз заболевания, вызванного ВИЧ, в целом неблагоприятный, поскольку препараты, приводящие к полной элиминации вируса, отсутствуют. Внедрение АРТ позволило резко уменьшить число летальных исходов и значительно увеличить продолжительность и качество жизни ВИЧ-инфицированных.

Тактика проведения диагностических и лечебных мероприятий по оказанию медицинской помощи при болезни, вызванной ВИЧ у взрослого населения, представлена в табл. 21.14-21.16.

Таблица 21.14. Тактика проведения лечебно-диагностических мероприятий при первичном обращении ВИЧ-инфицированного за медицинской помощью

Код по МКБ-10 и наименование заболевания	Консультация специалиста или диагностическое исследование	Кратность выполнения процедуры	Цель консультации или исследования	Мероприятия	Примечания
B20 Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.	Консультация инфекциониста	Четыре раза в год или чаще при наличии показаний	Сбор анамнеза и жалоб Проведение общего осмотра	При отсутствии негативных клинических и параклинических изменений рекомендуют диспансерное наблюдение не менее 2 раз в год. При наличии клинических показаний (длительная лихорадка, выраженная интоксикация, недостаточность функций основных органов и систем организма, наличие активной фазы установленного заболевания и пр.) показана госпитализация в стационар, в том числе специализированный, по профилю установленного заболевания	При наличии показаний (по рекомендации нарколога) пациента направляют на лечение в территориальный наркологический диспансер или наркологический стационар. Диспансеризацию больных проводят в территориальном центре профилактики и борьбы со СПИДом и/или в КИЗ территориальной поликлиники, а также врачами-специалистами по профилю выявленных вторичных и сопутствующих заболеваний
	Консультация гинеколога (для женщин)	Один раз в год или чаще при наличии показаний	Получение влагалищного и цервикального мазков		
B21 Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде злокачественных новообразований.	Консультация нарколога.	По показаниям и/или при наличии в анамнезе данных об употреблении психоактивных веществ или алкоголя	Сбор наркологического анамнеза, выявление жалоб. Определение тактики лечения алкоголизма/наркомании		
	Консультация психиатра				
B22 Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других уточненных болезней.	ИФА ИБ	Согласно Стандарту первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной ВИЧ	Обнаружение антител к ВИЧ/белковых антигенов ВИЧ в сыворотке крови		
B23 Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других состояний.	Общий анализ крови	При первичном обращении, перед началом или изменением АРТ, через 2 и 4 нед после начала или изменения АРТ, далее - по мере необходимости,	Рутинное исследование		
B24 Болезнь, вызванная ВИЧ, неуточненная.					
Z21 Бессимптомный инфекционный					

статус, вызванный ВИЧ		но не реже 2 раз в год до начала АРТ и не реже 3 раз в год на фоне проводимой АРТ			
	Общий анализ мочи	При первичном обращении, перед началом или изменением АРТ, через 4 нед после начала или изменения АРТ, далее - по мере необходимости, но не реже 3 раз в год на фоне проводимой АРТ	Рутинное исследование		

Продолжение табл. 21.14

Код по МКБ-10 и наименование заболевания	Консультация специалиста или диагностическое исследование	Кратность выполнения процедуры	Цель консультации или исследования	Мероприятия	Примечания
	Биохимический общетерапевтический анализ крови (натошак)	При первичном обращении, перед началом или изменением АРТ, через 2 и 4 нед после начала или изменения АРТ, далее - по мере необходимости, но не реже 2 раз в год до начала АРТ и не реже 3 раз в год на фоне проводимой АРТ	Рутинное исследование		
	Иммунный статус	При постановке на учет. До начала или изменения АРТ Каждые 3-6 мес до АРТ Каждые 3-4 мес на фоне проводимой АРТ При отсутствии эффекта АРТ Клинические показания	Оценка клеточного и гуморального иммунитета		
	РНК ВИЧ	При постановке на диспансерный учет До начала или изменения АРТ Каждые 3-12 мес до АРТ Через 2 и 4 нед после начала или изменения АРТ Каждые 3-4 мес на фоне проводимой АРТ Отсутствие эффекта АРТ Клинические показания	Определение концентрации РНК ВИЧ		

Окончание табл. 21.14

Код по МКБ-10 и наименование заболевания	Консультация специалиста или диагностическое исследование	Кратность выполнения процедуры	Цель консультации или исследования	Мероприятия	Примечания
	Серологические исследования на гепатиты HBsAg _i	При постановке на учет	Определение поверхностного антигена ГВ		
	Анти-HBcor IgG _i анти-HCVIgG	Диспансерно 1 раз в год, исследование не повторяют, если имеется предыдущий положительный результат	Определение антител к антигенам HCV		
		По клиническим показаниям			
	Серологическое исследование на ток-соплазмоз	При постановке на учет и при	Определение антител к <i>T. gondii</i>	АРТ показана, но приоритетным	

		подозрении натоксоплазмоз		является лечение токсо-плазмоза	
	Молекулярно-биологическое исследование, ЦМВ	По клиническим показаниям			
	Серологическое исследование на сифилис	При постановке на учет Диспансерно 1 раз в год По показаниям	Определение антител к <i>T. pallidum</i>		
	Диаскин-тест	Диспансерно 2 раза в год При подозрении на туберкулез	Выявление инфицированных туберкулезом в группах высокого риска	АРТ показана на основании общих критериев, однако лечение туберкулеза является приоритетным	Проводят в территориальном противотуберкулезном диспансере или во фтизиатрических кабинетах территориальных центров профилактики и борьбы со СПИДом
	УЗИ органов брюшной полости и почек	Диспансерно 1 раза в год По показаниям	Диагностика вторичных и сопутствующих заболеваний		Перед началом АРТ необходимо провести дополнительное обследование
	Рентгенография или флюорография органов грудной клетки	При постановке на учет Диспансерно 2 раза в год По показаниям			
	ЭКГ	Диспансерно 1 раза в год По показаниям			

Таблица 21.15. Тактика проведения лечебно-диагностических мероприятий при обращении ВИЧ-инфицированного пациента за медицинской помощью

Методы лечения и группы используемых ЛС	Цель лечения	Диспансеризация	Примечание
Средства для лечения и профилактики инфекций (анти-бактериальные, фунгицидные, противовирусные, антипротозойные, антигельминтные и противотуберкулезные препараты)	Увеличение продолжительности жизни. Улучшение качества жизни. Максимально возможное снижение вирусной нагрузки в течение длительного времени; в течение месяца ожидают адекватный вирусологический ответ	После выписки из стационара больных направляют в Центр профилактики и борьбы со СПИДом (по месту регистрации или в КИЗ территориальных поликлиник)	При госпитализации пациента приоритетной задачей считают лечение вторичных и сопутствующих заболеваний(даже при наличии показаний к АРВТ). АРВТ следует начинать в стационаре только при наличии показаний и хорошей переносимости препаратов для лечения сопутствующих заболеваний, а также при отсутствии противопоказаний к началу лечения (продолжительность госпитализации пациента составляет месяц и более).
АРВТ (по показаниям)	время; в течение	ных поликлиник)	в стационаре только при наличии показаний
Средства для лечения неопластических процессов	Средства для лечения неопластических процессов		и хорошей переносимости препаратов для
Симптоматические средства	Симптоматические средства		лечения сопутствующих заболеваний, а также
Дополнительное специфическое медикаментозное лечение - иммунокорректоры (иммуноглобулин человеческий нормальный) и стимуляторы кроветворения	Дополнительное специфическое медикаментозное лечение - иммунокорректоры (иммуноглобулин человеческий нормальный) и стимуляторы кроветворения		при отсутствии противопоказаний к началу лечения (продолжительность госпитализации пациента составляет месяц и более).
	иммунной системы - ожидают увеличения количества СЭ4+-лимфоцитов на >50 мкл ⁻¹ за 24 нед (6 мес) после начала или изменения АРТ.		При одновременном лечении сопутствующих или вторичных заболеваний и ВИЧ-инфекции следует учитывать лекарственные взаимодействия препаратов и корректировать дозы при развитии той или иной органной недостаточности.
	количества CD4+-лимфоцитов.		Амбулаторно-поликлиническую помощь осуществляют после выписки из стационара.
	Сохранение возможности использования широкого спектра антиретровирусных		Эпизодическое повышение уровня вирус-

	препаратов.		ной нагрузки от 50 до
	Максимальное сни-		200 копий/мл не озна-
	жение риска развития		чает вирусологической
	побочных эффектов		неудачи; это не основание
	и токсического дей-		для изменения терапии
	ствия препаратов и		(если значение вирусной
	облегчение режима		нагрузки возвращает-
	лечения.		ся к неопределяемому
	Сохранение трудоспо-		уровню).
	собности пациента на		В 20% случаев отмечают
	максимально длитель-		разнонаправленность
	ный срок		ожидаемых изменений
			между количеством
			CD4+-лимфоцитов
			и уровнем вирусной
			нагрузки

Таблица 21.16. Дополнительные методы обследования ВИЧ-инфицированных пациентов

Дополнительные медицинские манипуляции		Кратность выполнения и причина
Лабораторная диагностика	Коагулограмма	По клиническим показаниям
	Определение маркеров прочих ВГ	
	Посев крови на стерильность	
	Посев мокроты на флору	
	Посевы биологических сред на флору и определение чувствительности к антибиотикам	
	Микроскопия мокроты (с окраской по Граму и Цилю-Нильсену)	
	Определение ДНК ЦМВ методом ПЦР	
Инструментальная диагностика	УЗИ органов малого таза, ЛУ, крупных сосудов, сердца	По клиническим показаниям
	КТ, МРТ, ПЭТ КТ	
	ЭГДС	
	Биопсия ЛУ, печени и других органов	
	Фибробронхоскопия	
	Спинномозговая пункция	
Процедуры, выполняемые перед назначением	Консультации невролога, офтальмолога, оториноларинголога, нарколога, терапевта, при необходимости эндокринолога, нефролога и гематолога	При первичном обращении пациента, затем по клиническим показаниям
АРВТ	Определение уровня лактата в сыворотке крови	Только при наличии симптомов лактацидоза
	Определение натошак общего уровня холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, содержания глюкозы крови (натошак)	При первичном обращении пациента, затем каждые 3-6 мес на фоне АРВТ и по клиническим показаниям
	Резистентность к препаратам (генотипирование)	До начала или изменения АРВТ и по показаниям

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бартлетт Дж., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Российское издание 2013. - М.: ГРАНАТ, 2013. - 696 с.
2. Беляков Н.А., Рахманова А.Г. ВИЧ-медицина / Под. ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. - 3-е изд. - СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. - 656 с.: ил.
3. Бессараб Т.П., Голохвастова Е.Л., Данилычева И.В. и др. Иммунология. Фармакотерапия без ошибок. Рук. для врачей / Под ред. Р.М. Хаитова. - М.: Е-нот, 2016. - 504 с.
4. Бессараб Т.П. Аспекты ВИЧ-инфекции и СПИД в оториноларингологии // Вестник оториноларингологии. - М., 2004. - № 1. - С. 15-23.
5. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. - М.: Человек, 2014. - 288 с.
6. Володин Н.Н., Адамян Л.В., Курцер М.А. и др. Проведение профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Клинические рекомендации. - М.: РАСПМ, 2015. - 34 с.

7. Либман Г., Макадон Х. Дж. ВИЧ-инфекция / Пер. с англ. под ред. А.И. Мазуса, Т.П. Бессараба - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 560 с.: ил.
8. Лысенко А.Я., Турьянов М.Х., Лавдовская М.В., Подольский В.М. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания. - М.: ТОО «Рарогъ», 1996. - 624 с.
9. Мазус А.И., Влацкая Ю.Ф., Бессараб Т.П. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у детей и подростков. - М.: НВА, 2014 г. - 18 с.
10. Мазус А.И., Голиусов А.А., Мартынов Ю.В. и др. ВИЧ-инфекция: динамика эпидемического процесса // РМЖ. - 2006. - № 4. - С. 3-7.
11. Мазус А.И., Каминский Г.Д., Бессараб Т.П. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. - М.: НВА, 2013. - 69 с.
12. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Мазус А.И. Морфологические аспекты ВИЧ-инфекции - М.: Литтерра, 2016. - 168 с.: ил.
13. Рокштро Ю.К., Хоффман К. Лечение ВИЧ-инфекции «ВИЧ 2014/2015». - Hamburg, Medizin Fokus Verlag, 2015. - 924 с. - www.hivbuch.de
14. Сааг М., Чемберс Г., Элиопулос Дж. И др. Лечение ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов по Дж. Сэнфорду / Пер. с англ. под ред. А.И. Мазуса, Т.П. Бессараба - М.: ГРАНАТ, 2015. - 632 с.
15. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 1248 с.
16. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, DHHS, 2016. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
17. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. - 2016. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0>
18. European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. - 2016. <http://europeanaidscinicalsociety.org/>

21.3. ГРИПП

Грипп (*Grippus, Influenza*) - острая инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся массовым распространением, кратковременной лихорадкой, интоксикацией и поражением респираторного тракта.

КОДЫ ПО МКБ-10

J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа. J10.0 Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован. J10.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа идентифицирован.

J10.8 Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа идентифицирован. J11 Грипп, вирус не идентифицирован. J11.0 Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован.

J11.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус не идентифицирован.

J11.8 Грипп с другими проявлениями, вирус не идентифицирован.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители гриппа - ортомиксовирусы (семейство *Orthomyxoviridae*) - РНК-содержащие сложноорганизованные вирусы. Семейство включает род *Influenzavirus*, содержащий вирусы 3 серотипов: А, В и С. Диаметр вирусной частицы 80-120 нм. Вирион сферической формы (реже нитевидный). В центре вириона расположен

нуклеокапсид. Геном представлен однонитевой молекулой РНК, имеющей у серотипов А и В по 8 сегментов и 7 сегментов у серотипа С. Капсид состоит из нуклеопротеина (NP) и белков полимеразного комплекса (P), окружен слоем матричных и мембранных белков (M). Снаружи от этих структур расположена наружная липопротеиновая оболочка, несущая на своей поверхности сложные белки (гликопротеины): гемагглютинин (H) и нейраминидазу (N). Таким образом, вирусы гриппа имеют внутренние и поверхностные антигены. Внутренние антигены представлены типоспецифическими антигенами NP- и M-белками. Антитела к внутренним антигенам не оказывают существенного защитного действия. Поверхностные антигены - гемагглютинин и нейраминидаза - определяют подтип вируса и индуцируют продукцию специфических защитных антител.

Для вирусов серотипа А характерна постоянная изменчивость поверхностных антигенов, причем изменения H- и N-антигенов происходят независимо друг от друга. Известно 15 подтипов гемагглютинина и 9 - нейраминидазы. Вирусы серотипа В более стабильны (выделяют 5 подтипов). Антигенная структура вирусов серотипа С не подвержена изменениям, нейраминидаза у них отсутствует. Необычайная изменчивость вирусов серотипа А обусловлена двумя процессами: антигенным дрейфом (точечные мутации в сайтах генома, не выходящие за пределы штамма) и антигенным шифтом (полное изменение структуры антигена с образованием нового штамма). Причина антигенного шифта - замена целого сегмента РНК в результате обмена генетическим материалом между вирусами гриппа человека и животных. Согласно современной классификации вирусов гриппа, предложенной ВОЗ в 1980 г., принято описывать серотип вируса, его происхождение, год выделения и подтип поверхностных антигенов. Например, вирус гриппа А, Москва/10/99/ H3 N2. Вирусы серотипа А обладают наиболее высокой вирулентностью и имеют наибольшее эпидемиологическое значение. Их выделяют от человека, животных и птиц. Вирусы серотипа В выделяют только от людей; по вирулентности и эпидемиологической значимости они уступают вирусам серотипа А. Вирусам гриппа С присуща низкая репродуктивная активность. В окружающей среде устойчивость вирусов средняя. Они чувствительны к высоким температурам (более 60 °С), действию ультрафиолетового излучения и жирорастворителей, однако некоторое время сохраняют вирулентные свойства при низких температурах (в течение недели не погибают при температуре 40 °С). Чувствительны к табельным дезинфектантам.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной источник вируса - больной гриппом человек с клинически выраженным или стертым течением болезни. Эпидемиологическая значимость больного человека определяется количеством вируса в отделяемом ВДП и выраженностью катарального синдрома. В инкубационном периоде заболевания рассеивание вирусов неинтенсивное. Отсутствие катаральных симптомов ограничивает распространение вирусов в окружающей среде (поэтому эпидемиологическая опасность больного незначительна). Больные дети с тяжелым течением болезни - наиболее интенсивный источник вируса. Однако они представляют меньшую эпидемиологическую опасность, чем взрослые с легким течением болезни, так как сохраняют активность и имеют множественные контакты дома, в транспорте и на работе. После 7 сут болезни выделить вирус от больного в большинстве случаев не удастся. Длительное выделение вируса выявляют у больных с тяжелым и осложненным течением заболевания. При определенных условиях вирусы серотипов H1N1, H2N2 и H3N3 могут выделяться от больных в течение 3-4 нед, а вирусы гриппа В - до 30 сут. Остаточные катаральные явления в дыхательных путях способствуют передаче возбудителя окружающим, поэтому реконвалесценты могут служить источником вируса в здоровых коллективах. Источником вируса могут быть также лица с инapparатным течением инфекционного процесса и транзитные вирусоносители.

По данным исследований, 50-80% взрослых людей, инфицированных вирусами гриппа, не обращаются за медицинской помощью. Механизм передачи вируса - аэрозольный. Путь передачи - воздушно-капельный. Роль воздушно-пылевого пути незначительна. Из поврежденных клеток эпителия дыхательных путей вирус попадает в воздух с каплями слюны, слизи и мокроты при дыхании, разговоре, кашле и чихании. Сохранность вируса гриппа в воздушной среде зависит от степени дисперсности аэрозоля, содержащего вирусные частицы, а также от воздействия на него света, влаги, высоких температур. Возможно заражение через предметы, загрязненные выделениями больного (игрушки, посуду, полотенца и др.). Вирус сохраняет свою вирулентность в жилых помещениях в течение 2-9 ч. С уменьшением относительной влажности воздуха срок выживания вируса при повышении температуры воздуха до +32 °С уменьшается до 1 ч. Важное значение имеют данные о сроках выживания вируса гриппа на объектах внешней среды. Вирусы гриппа А (Бразилия) 11/78 (H1N1) и В (Иллинойс, США) 1/79 сохранялись на металле и пластмассе 24-48 ч, а на бумаге, картоне и тканях - 8-12 ч. Вирусы оставались вирулентными на руках человека в течение 5 мин. В мокроте вирус гриппа сохраняет вирулентность 2-3 нед, а на поверхности стекла - до 10 сут. Восприимчивость людей к гриппу высокая. До настоящего времени нет убедительных данных о наличии генетически обусловленной устойчивости людей к вирусам гриппа А и В. Однако это справедливо для первого контакта с патогеном. В связи с широким распространением гриппа, у новорожденных выявляют специфичные к вирусу гриппа антитела, полученные от матери через плаценту и молоко, обуславливающие временную резистентность. Титры противовирусных антител в крови ребенка и матери практически одинаковы. Материнские антитела к вирусу гриппа выявляют у детей, получающих грудное молоко, до 9-10 мес жизни (однако титр их постепенно снижается), а при искусственном вскармливании - только до 2-3 мес. Пассивный иммунитет, полученный от матери, - неполноценный, поэтому при вспышках заболевания в родильных домах заболеваемость у новорожденных выше, чем среди их матерей. Постинфекционный иммунитет типоспецифичен: при гриппе А сохраняется не менее трех лет, при гриппе В - 3-6 лет.

Для гриппа характерно эпидемическое, а нередко и пандемическое распространение в относительно короткие сроки, что зависит от следующих факторов: высокой частоты легких форм заболевания и короткого инкубационного периода, аэрозольного механизма передачи возбудителя, высокой восприимчивости людей к возбудителю, появления в каждой эпидемии (пандемии) нового серо-вара возбудителя, к которому население не имеет иммунитета, типоспецифичности постинфекционного иммунитета, не дающего защиты от других штаммов вируса.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ Специфические

Для специфической профилактики гриппа используют инаktivированные гриппозные вакцины, которые состоят из цельных (цельновирионные вакцины) или расщепленных вирионов (сплит-вакцины), а также из смеси поверхностных вирусных белков - гемагглютинина и нейраминидазы (субъединичные вакцины). Антигенный состав вакцин ежегодно корректируется на основании рекомендаций ВОЗ, под эгидой которой производится постоянный мониторинг антигенного состава циркулирующих штаммов вируса гриппа. Вакцинацию проводят в осенне-зимний период. Защитный эффект сохраняется не менее года. Вакцинация снижает уровень заболеваемости и способствует более легкому неосложненному течению болезни. Рекомендуются следующие вакцины: вакцина для профилактики гриппа [инаktivированная] + азоксимера бромид (Гриппол*, Гриппол плюс*), вакцина для профилактики гриппа [инаktivированная] (Ваксигрип*, Инфлювак*, Флюарикс*, Флюоваксин*, Бегривак*, Агриппал S1*), вакцина гриппозная субъединичная инаktivированная виросомальная (Инфлексал V*).

Неспецифические

Профилактику гриппа сводят к изоляции пациентов, оказанию врачебной помощи на дому при появлении эпидемических вспышек. На время эпидемии в стационарах отменяют визиты к больным, ограничивают посещение детьми зрелищных мероприятий. Лица, находящиеся в постоянном контакте с больным, должны носить 4-слойные марлевые повязки (маски) как в больницах, так и в домашних условиях.

Для неспецифической профилактики применяют: химиопрепараты [римантадин, осельтамивир, умифеновир (Арбидол*)]; препараты ИФН (Гриппферон*, Гриппферон* с лоратадином) и индукторы ИФН.

Применяют методы и средства, предупреждающие заражение (адаптогены, витамины, закаливание).

Необходимо проветривать помещение, где находятся больные. Рекомендовано ультрафиолетовое облучение и влажная обработка помещений 0,2-0,3% раствором хлорамина Б или другими дезинфицирующими средствами. Белье, полотенца и носовые платки больных необходимо кипятить, а полы и мебель следует обрабатывать дезинфицирующими растворами.

ПАТОГЕНЕЗ

Вирус гриппа обладает эпителиотропными свойствами. Попадая в организм, он репродуцируется в цитоплазме клеток цилиндрического эпителия слизистой оболочки дыхательных путей. Репликация вируса происходит в течение 4-6 ч, чем объясняется короткий инкубационный период. Пораженные вирусом гриппа клетки дегенерируют, некротизируются и отторгаются. Инфицированные клетки начинают вырабатывать и выделять ИФН, препятствующий дальнейшему распространению вируса. Защите организма от вирусов способствуют неспецифические термолabile В-ингибиторы и секреторные антитела класса IgA. Метаплазия цилиндрического эпителия снижает его защитную функцию. Патологический процесс охватывает ткани, выстилающие слизистые оболочки и сосудистую сеть. Эпителиотропность вируса гриппа клинически выражена в виде трахеита, но поражение может затрагивать крупные бронхи, иногда гортань или глотку. Уже в инкубационном периоде выражена вирусемия, продолжающаяся около 2 сут. Клинические проявления вирусемии - токсические и токсико-аллергические реакции. Такое действие оказывают как вирусные частицы, так и продукты распада эпителиальных клеток. Интоксикация при гриппе обусловлена в первую очередь накоплением эндогенных биологически активных веществ (простагландина E2, серотонина, гистамина). Установлена роль свободных радикалов кислорода, поддерживающих воспалительный процесс, лизосомальных ферментов, а также протеолитической активности вирусов в реализации их патогенного действия. Важное звено патогенеза - поражение кровеносной системы. Изменениям в большей степени подвержены сосуды микроциркуляторного русла. Вследствие токсического действия вируса гриппа и его компонентов на сосудистую стенку повышается ее проницаемость, что обуславливает появление у больных геморрагического синдрома. Повышение сосудистой проницаемости и повышенная «ломкость» сосудов приводят к отеку слизистой оболочки дыхательных путей и легочной ткани, множественным кровоизлияниям в альвеолы и интерстиций легких, а также практически во все внутренние органы.

При интоксикации и обусловленных ею нарушениях легочной вентиляции и гипоксемии происходит нарушение микроциркуляции: замедляется скорость веноу-капиллярного кровотока, увеличивается способность эритроцитов и тромбоцитов к агрегации, возрастает проницаемость сосудов, снижается фибринолитическая активность и нарастает вязкость крови. Все это может привести к ДВС - важному звену патогенеза ИТШ или локальному тромбообразованию. Нарушения

гемодинамики, микроциркуляции и гипоксия способствуют возникновению дистрофических изменений в миокарде.

Нарушение циркуляции крови, вызванное поражением сосудов, играет важную роль в поражении ЦНС и вегетативной нервной системы. Влияние вируса на рецепторы сосудистого сплетения желудочков мозга способствует гиперсекреции СМЖ, внутричерепной гипертензии, циркуляторным расстройствам, ОНГМ. Высокая васкуляризация в области гипоталамуса и гипофиза, осуществляющих нейровегетативную, нейроэндокринную и нейрогуморальную регуляцию, обуславливает возникновение комплекса функциональных расстройств нервной системы.

В остром периоде заболевания развивается симпатикотония, приводящая к гипертермии, сухости и бледности кожного покрова, учащению пульса. При снижении токсикоза отмечают признаки возбуждения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы: заторможенность, сонливость, снижение температуры тела, урежение пульса, падение АД, мышечная слабость, адинамия (астеновегетативный синдром).

Значительная роль в патогенезе гриппа и его осложнений, а также в развитии воспалительных изменений дыхательных путей принадлежит бактериальной микрофлоре, активация которой способствует повреждению эпителия и развитию иммуносупрессии. Аллергические реакции при гриппе возникают на антигены как самого вируса, так и бактериальной микрофлоры, а также на продукты распада пораженных клеток. Пролонгирование катарально-респираторного синдрома может быть связано с коинфекцией другими респираторными вирусами.

Тяжесть заболевания отчасти обусловлена вирулентностью вируса гриппа, но в большей степени - состоянием иммунной системы макроорганизма.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период от 10-12 ч до 9 сут.

Классификация

Клиническая картина гриппа может существенно варьировать в зависимости от возраста больных и состояния их иммунной системы; серотипа вируса, его вирулентности и т.д. Выделяют:

- неосложненный грипп;
- осложненный грипп. По тяжести течения выделяют: - легкое;
- средней тяжести;
- тяжелое.

Иногда выделяют молниеносное течение заболевания. Тяжесть неосложненного гриппа определяется выраженностью и продолжительностью интоксикации.

Основные симптомы и динамика их развития

Болезнь начинается остро. Появляются чувство разбитости, ломота в мышцах и суставах, познабливание. Температура может повышаться в диапазоне от субфебрильной до гипертермического уровня в течение нескольких часов, достигая максимума к концу 1-х суток заболевания. Уровень лихорадки отражает выраженность интоксикации, но полностью отождествлять эти понятия нельзя. Иногда при высокой температуре признаки интоксикации выражены слабо (часто у молодых людей, заболевших гриппом, вызванным вирусом гриппа А - H1N1). Гипертермия у них кратковременная, и в дальнейшем заболевание протекает в

средней степени тяжести. Длительность лихорадочного периода - 2-5 сут, редко до 6-7 сут, а затем температура литически снижается.

Головная боль - основной признак интоксикации и один из первых симптомов заболевания. Она обычно локализована в лобной части, особенно в области надбровных дуг, иногда носит ретроорбитальный характер. У пожилых людей головная боль часто диффузная. Выраженность ее варьирует, но в большинстве случаев умеренная. Сильная головная боль в сочетании с бессонницей, галлюцинациями, многократной рвотой возникает у больных с тяжелым течением заболевания, нередко сопровождаясь менингеальным синдромом. У взрослых, в отличие от детей, судорожный синдром развивается редко. Во время мучительного сухого кашля, сочетающегося с рвотой, появляются сильные боли в верхних отделах прямых мышц живота и межреберных мышцах на линии прикрепления диафрагмы к грудной клетке.

Катаральный синдром - второй ведущий синдром при гриппе (у большинства больных представлен трахеитом), но часто отступает на второй план. В ряде случаев этот синдром выражен слабо или отсутствует, особенно при заболевании в теплое время года. Длительность проявления катарального синдрома - 7-10 сут, дольше всего сохраняется кашель. Слизистая оболочка носоглотки сухая, гиперемизованная, отечная. Набухание носовых раковин затрудняет дыхание. Ринорея в первые дни скудная или отсутствует, позднее появляются серозные, слизистые или сукровичные выделения из носа. С первого дня болезни появляются першение и сухость за грудиной. Слизистая задней стенки глотки гиперемизованная и сухая.

Тоны сердца приглушены, иногда выслушивается систолический шум на верхушке. У трети больных имеется относительная брадикардия, у 60% пациентов пульс соответствует температуре тела. Иногда выявляют тахикардию. Стойкая тахикардия в разгар болезни прогностически неблагоприятна, особенно у лиц старших возрастных групп с хроническими заболеваниями сердца, сосудов и органов дыхания. У больных гриппом выявляют снижение АД. У пациентов с гипертонической болезнью в периоде реконвалесценции возможно развитие гипертонического криза. После эпидемии гриппа возрастает смертность от острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркта сердца среди пациентов группы риска (атеросклероз, гипертоническая болезнь).

Язык густо обложен белым налетом, не утолщен. Аппетит снижен. Диспепсический синдром на фоне лихорадки и интоксикации обычно обусловлен наличием другой кишечной инфекции вирусной (ротавирусы, норовирусы) или бактериальной этиологии. Сыпи при гриппе не бывает, печень и селезенка не увеличены. Нарушения мочеотделения при неосложненной форме гриппа не возникают.

При неосложненном гриппе характерны лейкопения с нейтропенией, а также относительный лимфоцитоз и моноцитоз. СОЭ у большинства больных нормальная. При рентгенологическом исследовании легких в остром периоде заболевания выявляют усиление сосудистого рисунка.

Осложнения

Пневмония - одно из частых осложнений гриппа. Развившиеся на фоне вирусной инфекции пневмонии относят к первичным вирусно-бактериальным (чаще всего стрептококковой и стафилококковой этиологии). Они чаще развиваются у пациентов группы «высокого риска»: с хроническими заболеваниями легких и сердца, лиц пожилого возраста.

Постгриппозные пневмонии развиваются в конце 1-й - начале 2-й недели болезни. Антибактериальное лечение дает хорошие результаты. Пневмонии могут иметь как интерстициальный, так и очаговый характер. Постгриппозные пневмонии опасны для лиц старших возрастных групп.

Молниеносная форма болезни с тяжелым течением может закончиться смертью на 2-3-и сутки (развивается острый геморрагический отек легких на фоне резкой интоксикации). С первых часов возникает высокая лихорадка, быстро нарастают одышка и цианоз. Появляется кровянистая, иногда пенистая мокрота. На рентгенограммах выявляют очаги затемнения округлой или неправильной формы. Приглушение перкуторного звука отсутствует или выражено незначительно. В последующие дни на фоне высокой температуры и резкой одышки нарастает ДН, развиваются гипоксическая кома и коллапс.

Тяжелое осложнение гриппа - ОНГМ. Для него характерны: сильная головная боль, рвота, судороги, оглушенность, потеря сознания, повышение АД, одышка, тахикардия, менингеальный синдром, застойные явления на глазном дне.

Частые осложнения гриппа - синуситы и отиты; реже - пиелонефрит и пие-лоцистит. Возможны и другие осложнения: дизэнцефальный синдром, менинго-энцефалит и астеновегетативный синдром. На тяжесть течения и исход болезни оказывают влияние сопутствующая хроническая патология и нейроэндокринные нарушения.

Летальность и причины смерти

В период крупных эпидемий летальность не превышает 1-2%. Причиной смерти при тяжелой форме гриппа могут быть: отек мозга, геморрагический отек легких, острая сосудистая недостаточность.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика гриппа в период эпидемической вспышки не представляет трудности. Она основана на выявлении типичных проявлений заболевания (интоксикации, катарального синдрома преимущественно в виде трахеита).

Для быстрой диагностики гриппа применяют метод иммунофлюоресценции (выявляют антигены вируса в мазках и отпечатках из носа). Для постановки окончательного диагноза необходимо выделить возбудитель из полученного от больного клинического материала путем заражения культур клеток или куриных эмбрионов и провести идентификацию выделенного вируса. Ретроспективно диагноз устанавливают по увеличению титра антител в парных сыворотках крови больных.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику при гриппе проводят с двумя группами инфекционных заболеваний: протекающими с катарально-респираторным синдромом и характеризующимися ранним развитием лихорадочно-интоксикационного синдрома.

В 1-ю группу входят другие ОРВИ, при которых (в отличие от гриппа) кашель, насморк, боль и першение в горле предшествуют повышению температуры и не сопровождаются общими симптомами интоксикации (отсутствуют или возникают на 2-3-и сутки течения заболевания, выражены умеренно, однако могут длиться дольше, чем при гриппе). Сочетание лихорадки, интоксикации и ЛАП с катаральными явлениями позволяет исключить грипп и предположить наличие кори, иер-синиоза или ИМ. Поскольку при гриппе органы пищеварения в патологический процесс не вовлекаются, это позволяет исключить данное заболевание при сочетании лихорадки и катаральных явлений с диспепсическим синдромом. В этом случае возможно наличие вирусных диарей (ротавирусных, норовирусных), а также иерсиниоза или кори у взрослых.

Для многих острых форм инфекционных болезней в первые 1-2 сут характерна гриппоподобная клиническая картина. При этом следует учитывать отличительные особенности гриппа: сильный озноб выявляют редко, пик интоксикации на 1-2-е сутки течения заболевания, ЛАП, увеличения селезенки и печени никогда не наблюдается; со 2-3-х суток выражен трахеит, длительность лихорадки (при неос-ложненной

форме) - 3-4 сут (не более 5-6 сут), характерна относительная бради-кардия или соответствие частоты сердечных сокращений уровню температуры тела.

На практике грипп ошибочно диагностируют при стрептококковых заболеваниях (скарлатине, ангине, роже), внебольничной пневмонии (до появления характерных симптомов), менингококковой инфекции, малярии, пиелите, риккетсии-зах, брюшном тифе и сальмонеллезе (до появления диспепсического синдрома), лептоспирозе (в теплое время года), ВГА, ГЛ, трихинеллезе.

В сложных для диагностики случаях врач должен оценить тяжесть состояния больного, необходимость и сроки повторного осмотра или экстренной госпитализации. При этом следует избегать назначения антибиотиков и жаропонижающих ЛС, поскольку они могут существенно затруднить дальнейшую диагностику и создать иллюзию улучшения состояния больного.

Пример формулировки диагноза

J11.0 Грипп, тяжелое течение. Осложнение: правосторонняя нижнедолевая пневмония.

Показания к госпитализации

Госпитализации подлежат пациенты с тяжелым или осложненным течением гриппа, а также с рядом сопутствующих заболеваний: тяжелыми формами сахарного диабета, хронической ИБС, хронической обструктивной болезнью легких, болезнями крови, заболеваниями ЦНС.

К синдромальным показаниям для госпитализации относят: высокую лихорадку (выше 40 °С), нарушения сознания, многократную рвоту, менингеальный синдром, геморрагический синдром, судорожный синдром, ДН, сердечно-сосудистую недостаточность.

Госпитализацию и изоляцию больных проводят также по эпидемиологическим показаниям (общежития, интернаты, детские дома, гостиницы, транспорт, воинские коллективы, учреждения пенитенциарной системы).

ЛЕЧЕНИЕ Режим. Диета

Рекомендован постельный режим в течение всего лихорадочного периода. Назначают полноценное питание, включая молочнокислые продукты, фруктовые и овощные соки. Для дезинтоксикации применяют обильное теплое питье до 1,5-2 л/сут (чай, соки, отвар шиповника, отвар липового цвета, минеральные щелочные воды, молоко).

Медикаментозное лечение

Противовирусные препараты показаны при среднетяжелом и тяжелом течении болезни, а также больным с сопутствующей патологией, обострение которой может представлять угрозу жизни. Этиотропное лечение включает назначение ЛС адамантанового ряда (например, римантадина). Римантадин (Ремантадин*) обладает противовирусной активностью в отношении штаммов вируса гриппа А. Эффективен при назначении в первые 2 сут течения заболевания. Принимают внутрь после еды (запивая водой) по схеме: в 1-е сутки - 300 мг в три приема; на 2-е и 3-и сутки - 200 мг в два приема; на 4-е сутки - 100 мг одномоментно. Римантадин (Альгирем**) - 0,2% раствор римантадина в сиропе (для лечения гриппа А у детей). Курс лечения: 4 сут в соответствии с возрастным режимом дозирования. При лечении гриппа, вызванного вирусами серотипов А и В, эффективны ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир - Тамифлю*, назначаемый по 150 мг в два приема в течение 5-7 сут). Препарат выбора - умифеновир (Арбидол*) (группа индолов) - противовирусное ЛС с интерферониндуцирующими, иммуномодулирующими и антиоксидантными

свойствами. Эффективен в отношении вирусов А и В. Назначают по 600 мг/сут в 3 приема в течение 5-7 сут. Занамивир (Реленза*) - вводится ингаляционно 2 раза в сутки 5 сут.

Альтернативные ЛС - ИФН и индукторы ИФН. Наиболее распространенные препараты ИФН: интерферон лейкоцитарный человеческий и рекомбинантные соединения (ИФН-α2, например, Гриппферон*, Гриппферон* с лоратадином).

Применяют также индукторы ИФН: тилорон, меглюмина акридоацетат (Циклоферон*), Кагоцел*, рибонуклеат натрия (Ридостин*).

Проводят дезинтоксикацию: 5% раствором декстрозы (Глюкозы*) или декстраном [ср. мол. масса 35 000-45 000] (Реополиглюкин*). Назначают вазо- и кардиопротекторные препараты. Для предупреждения или лечения начинающегося отека мозга (или легких) назначают фуросемид по 40-80 мг/сут. С этой же целью вводят преднизолон по 300-500 мг/сут. При гипертермии показаны препараты ацетилсалициловой кислоты и парацетамола с тщательным учетом противопоказаний. Для улучшения мозгового кровообращения назначают пентоксифиллин. Больным с тяжелой формой заболевания необходима оксигенотерапия (ингаляции кислородно-воздушной смесью).

Следует постоянно следить за проходимость верхних дыхательных путей, проводить аспирацию мокроты и слизи при помощи электроотсоса. Необходима коррекция нарушений кислотно-щелочного состояния крови. При появлении сердечной недостаточности применяют сердечные гликозиды (ландыша травы ликозид⁸, убаин), 10% раствор Сульфокамфокаина*.

При наличии бактериальных осложнений (пневмония, отит, синусит и др.) применяют антибиотики.

Примерные сроки нетрудоспособности

При неосложненном течении - 5-7 сут и до 14-21 сут при присоединении пневмонии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни. - М.: Изд-во МГУ, 2006. - 592 с.
2. Карпухин Г.И. Грипп: Руководство для врачей. - СПб., 2001.
3. Карпухин Г.И., Карпухина О.Г. Диагностика, профилактика и течение острых респираторных заболеваний. - СПб.: Гиппократ, 2000.
4. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. - М., 2005.

21.4. ГРИПП ПТИЦ У ЧЕЛОВЕКА

Грипп птиц - острая зоонозная инфекционная болезнь с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется выраженным ЛИС, поражением легких с развитием РДС и высокой летальностью.

КОД ПО МКБ-10

J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - вирус гриппа А рода *Influenza virus* семейства *Orthomyxoviridae*. Его относят к оболочечным вирусам. Вирион имеет неправильную или овальную форму, покрыт липидной оболочкой, пронизанной гликопротеиновыми шипами (спикулами). Они определяют гемагглютинирующую (H) или нейраминидазную (N) активность вируса и выступают его основными антигенами. Современный «человеческий» вирус гриппа имеет комбинации антигенов H1, H2, H3 и N1, N2. По данным

сериоархеологических исследований, тяжелая пандемия 1889-1890 гг. была вызвана подтипом H2N2, умеренная эпидемия 1900-1903 гг. - подтипом H3N2, пандемия «испанка» 1918-1919 гг. - H1N1, содержащим дополнительный белок, полученный от вируса гриппа птиц. Эпизоотии гриппа птиц последних лет связаны с подтипами H5N1, H5N2, H5N8, H5N9, H7N1, H7N3, H7N4, H7N7. В популяциях диких птиц циркулируют подтипы H1, H2, H3, N2, N4, т.е. аналогичные вирусу гриппа А человека.

Разные подтипы этого вируса обладают неодинаковой вирулентностью. Наиболее вирулентен подтип H5N1, который в последние годы приобрел ряд необычных свойств: высокую патогенность для людей, способность непосредственно инфицировать людей, способность вызывать гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, сопровождающуюся развитием ОРДС, способность вызывать мультиорганные нарушения, включая поражение мозга, печени, почек и других органов, резистентность к противовирусному препарату римантадину; устойчивость к воздействию ИФН.

Вирус гриппа птиц, в отличие от вирусов гриппа человека, более устойчив в окружающей среде. При температуре 36 °С он погибает за 3 ч, 60 °С - за 30 мин, при термической обработке пищевых продуктов (кипячение, жарка) - мгновенно. Хорошо переносит замораживание. В птичьем помете выживает до 3 мес, в воде при температуре 22 °С - 4 сут, а при 0 °С - более месяца. В тушках птиц сохраняет активность до года. Инактивируется обычными дезинфицирующими средствами.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной резервуар вируса в природе - перелетные водоплавающие птицы, принадлежащие к отрядам *Anseriformes* (дикие утки и гуси) и *Charadriiformes* (цапли, ржанки и крачки). Наибольшее значение имеют дикие утки. Вирусы гриппа в Евразии и Америке эволюционируют независимо, поэтому миграция между континентами не играет роли в распространении вируса, решающее значение имеют перелеты по долготе. Для России важными в этом отношении выступают централь-ноазиатский-индийский и восточноазиатский-австралийский пути миграции. Они включают маршруты, идущие в Сибирь через Малайзию, Гонконг и Китай, т.е. регионы, где идет интенсивное формирование новых вариантов вируса. Менее значимы восточно-африканско-европейский и западно-тихоокеанский пути.

У диких водоплавающих птиц вирус не вызывает клинически выраженного заболевания, хотя описана масштабная тяжелая эпизоотия гриппа у полярных крачек. Репликация вируса у пернатых происходит преимущественно в кишечнике, и, соответственно, выделяется он в окружающую среду с фекалиями, в меньшей степени - со слюной и респираторным материалом. В 1 г фекалий содержится количество вируса, достаточное для инфицирования 1 млн голов домашней птицы.

Основной механизм передачи вируса у птиц - фекально-оральный. Водоплавающие птицы (утки) способны передавать вирус трансвариально и, таким образом, служат его естественным природным резервуаром и распространяют по путям своей миграции. Они выступают главным источником инфекции для домашних птиц, которые, напротив, болеют тяжелыми формами гриппа, сопровождающимися их массовой гибелью (до 90%). Наиболее опасен подтип H5N1. Заражение происходит в условиях свободного содержания и возможности контакта со своими дикими собратьями. Особенно это характерно для стран Юго-Восточной Азии (Китай, Гонконг, Таиланд, Вьетнам и другие государства), где наряду с крупными птицеводческими фермами есть множество мелких крестьянских хозяйств.

Вирус гриппа птиц способен поражать млекопитающих: котиков, китов, норок, лошадей и, что особенно важно, свиней. Случаи проникновения вируса в популяцию последних были отмечены в 1970, 1976, 1996 и 2004 гг. Эти животные также могут быть поражены вирусом гриппа человека. В настоящее время восприимчивость

людей к подобным вирусам птиц низкая. Все случаи заражения зафиксированы у тех, кто длительно и тесно контактировал с больной птицей. Поставленный в Великобритании эксперимент по введению в организм добровольцев различных субтипов вируса дал отрицательный результат.

В Таиланде, где население составляет 60 млн человек, во время эпизоотии, поразившей 2 млн птиц, достоверно установлено 12 случаев заболевания у людей. Всего к 2007 г. зарегистрировано около 300 эпизодов «птичьего» гриппа у людей. Официально зафиксировано 2 случая заражения от больного человека. Таким образом, можно заключить, что межвидовой барьер в настоящее время является достаточно прочным.

Однако имеются факты, позволяющие считать, что грипп птиц может потенциально представлять серьезную угрозу. Во-первых, даже единичные случаи заражения людей от птиц и от больных свидетельствуют о том, что непреодолимость межвидового барьера не абсолютна; фактическое количество случаев заражения от домашней птицы, а возможно, и от больных людей, учитывая реальную обстановку в очагах эпизоотии, может быть во много раз больше. Во время эпизоотии гриппа H7N7 в Голландии заболели 77 человек, 1 умер. У лиц, контактировавших с больными, обнаружены высокие титры антител, что тоже указывает на возможность передачи вируса от человека к человеку, но с утратой вирулентности. Во-вторых, мутагенный потенциал вируса гриппа птиц, особенно подтипа H5N1, весьма велик. В-третьих, свиньи восприимчивы к вирусам гриппа птиц и гриппа человека, поэтому возможна встреча вирусов в организме животного, их гибридизация и возникновение вирус-ассортантов, обладающих высокой вирулентностью, свойственной вирусу гриппа птиц, и в то же время способных передаваться от человека к человеку. В связи с массовым распространением гриппа птиц эта вероятность возросла. В-четвертых, генетическими методами доказано, что пандемия испанки 1918-1919 гг. имела «птичье» происхождение. В-пятых, в современных условиях благодаря процессам глобализации, наличию быстрых видов транспорта возможность распространения вируса-ассортанта резко возрастает.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ Специфические

Глобальный мониторинг под эгидой ВОЗ позволяет быстро обнаружить опасный вирус и начать массовое производство вакцины. Массовая вакцинация может быть начата через 9 мес. В настоящее время важно качественно проводить противоэпидемические мероприятия, нацеленные на снижение распространенности человеческого гриппа. В частности, необходимо увеличить количество вакцинированных, что снизит уровень заболеваемости, а возможно, и восприимчивость к новому варианту вируса.

Неспецифические

Основной метод борьбы с гриппом птиц - полное истребление поголовья пернатых на зараженных фермах, причем лица, контактирующие с ними и осуществляющие их уничтожение, должны работать в респираторах и спецодежде. Большое значение придается дезинфекции с использованием нетоксичных для человека четвертичных аммониевых соединений (ацепур). Они легко нейтрализуются мылами и другими детергентами. Проводят карантинные мероприятия, запрещают вывоз птицы и яиц из пораженных регионов. В окружающих хозяйствах и птицефермах осуществляют вакцинацию, но ее эффективность и целесообразность сомнительны. Наличие у вакцинированных птиц антител затрудняет мониторинг, так как не позволяет дифференцировать с заражением, также есть сведения о том, что вакцинация способствует мутации вируса.

В Россию занос инфекции возможен с перелетными птицами. Однако условия ведения сельского хозяйства в России (преимущественно закрытое содержание

птицы, малая вероятность контакта со свиньями, менее тесный контакт людей и животных, чем в Юго-Восточной Азии) позволяют практически исключить возможность возникновения вируса-ассортанта. В связи с этим основные мероприятия следует направить на предупреждение заноса вируса из стран, где он может появиться. Для этого следует ужесточить санитарный контроль на границе, рекомендовать ношение респираторных масок, их профилактическая эффективность достигает 98%.

ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время механизм развития гриппа, вызванного вирусом H5N1, у человека изучен недостаточно. Установлено, что место его репликации - это не только эпителиальные клетки дыхательных путей, но и энтероциты. Принимая во внимание общебиологические и иммунопатологические процессы, можно предполагать, что патогенез гриппа А (H5N1) у человека будет развиваться по тем же механизмам.

Различные гемагглютинины вирусов гриппа птиц отличаются способностью к распознаванию и связыванию с рецептором - сиаловой кислотой, связанной в олигосахаридах клеточных мембран с галактозой. Гемагглютинины вирусов гриппа человека взаимодействуют с остатками этой кислоты, объединенной 2,6 связью с галактозой, а гемагглютинин вирусов гриппа птиц распознает ее в 2,3 связи с остатками галактозы. Тип связи концевой сиаловой кислоты и конформационная подвижность олигосахаридов поверхностных лектинов - основные элементы межвидового барьера для вирусов гриппа птиц и человека. Лектины эпителиальных клеток трахеи человека включают лектины с типом связи 2,6 и не содержат олигосахаридов с типом связи 2,3, характерных для эпителиальных клеток кишечного тракта и дыхательных путей птиц. Изменения биологических свойств высокопатогенного штамма вируса А (H5N1), появление у него способности преодолевать межвидовой барьер могут привести к поражению различных типов клеток у человека с развитием более тяжелых форм болезни. В клинической картине такой патологии наряду с катаральным синдромом развивается поражение ЖКТ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при гриппе А (H5N1) составляет 2-3 дня с колебаниями от 1 до 7 дней.

Основные симптомы и динамика их развития

Начало болезни острое. Выражены симптомы интоксикации. Температура тела с первых часов болезни повышается до 38 °С, часто достигая гиперпиретических значений. Лихорадочный период удлиняется до 10-12 дней, а при тяжелом течении с летальным исходом - до последних часов жизни больного. Характерны озноб, мышечные и суставные боли. В разгар болезни (2-3-й день) присоединяется катаральный синдром, проявляющийся развитием бронхита, бронхиолита, ларингита; могут быть признаки ринита. Характерны боль в горле и «пылающий» орофа-рингит. В этот период у большинства больных развивается первичная вирусная пневмония. При этом появляются одышка, продуктивный кашель, возможно с примесью крови. Над легкими выслушиваются жесткое дыхание, влажные разнокалиберные хрипы, крепитация. На рентгенограмме грудной клетки в ранние сроки определяют неспецифические изменения в виде диффузных, мультифокальных или отдельных инфильтратов, имеющих тенденцию к быстрому распространению и слиянию. Характерно прогрессирующее течение, нарастание одышки и развитие ОРДС. Наряду с интоксикацией и катаральным синдромом развивается поражение ЖКТ, проявляющееся повторной рвотой, секреторной диареей и болями в животе. Возможно увеличение печени, сопровождающееся повышением активности трансфераз сыворотки крови. У трети больных развиваются ОПН, креатининемия. У

большинства больных наблюдают признаки поражения нервной системы, возможны нарушения сознания, развитие энцефалита. В гемограмме регистрируют лейкопению, лимфопению, тромбоцитопению. Могут быть варианты течения болезни с лихорадкой, диареей и отсутствием признаков поражения органов дыхания.

Осложнения

Инфекция опасна развитием вирусной пневмонии, поражением почек, печени, кроветворных органов. Именно эти последствия часто приводят к смерти больных. Установлено, что место репликации вируса гриппа подтипа H5N1 у людей (по крайней мере, у погибших в результате заболевания) - это не только респираторный тракт, но и кишечник.

Факторы риска развития тяжелых форм гриппа А (H5N1) у людей: возраст пациента (у детей пяти лет и младше симптомы заболевания выражены неярко), длительность проявления болезни до госпитализации (отсрочка от госпитализации), анатомический уровень поражения респираторного тракта, степень лейкопении периферической крови, наличие полиорганной дисфункции.

Летальность и причины смерти

Летальность составляет 50-80%. Чаще всего больные умирают от осложнений на 2-й неделе болезни.

ДИАГНОСТИКА

Правильная постановка диагноза в ранние сроки - это отправной пункт для организации целенаправленного лечения, своевременного проведения противоэпидемических мероприятий и определения прогноза. Однако на пути диагностики гриппа птиц существуют определенные объективные трудности, связанные со сходством клинической картины этого заболевания и других ОРВИ.

Предварительный диагноз гриппа А (H5N1) может быть поставлен на основании следующих данных эпидемиологического анамнеза и клинических проявлений: наличие сообщений о вспышках гриппа А (H5N1) среди популяции птиц и животных или о случаях смерти домашней птицы в регионе проживания больного; контакт с больным человеком, у которого подтверждено инфицирование вирусом гриппа (H5N1), за 7 дней до появления первых клинических признаков; контакт с больным ОРЗ неясной этиологии, в том числе закончившимся летально, за 7 дней до появления первых клинических признаков; указание больного на выезд в страну или на территорию, где есть сообщения о неблагополучной эпидемиологической и/или эпизоотической обстановке по гриппу А (H5N1); наличие профессионального риска инфицирования; высокая лихорадка в сочетании с затрудненным дыханием, кашлем; диарея (при отсутствии примеси крови в фекалиях).

Окончательный диагноз может быть поставлен после лабораторного подтверждения.

Лабораторная диагностика основана на методах вирусологического исследования, серологических реакциях, ИФА и ПЦР.

Дифференциальная диагностика

Учитывая, что при гриппе А (H5N1) возникают симптомы поражения дыхательных путей, необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими ОРВИ: гриппом человека (А, В), ТОРС, парагриппом, респираторно-синцитиальной, аденовирусной и энтеровирусной инфекциями, а также легионеллезом и орнитозом.

Показания к консультации других специалистов

При развитии ОДН - консультация реаниматолога.

Пример формулировки диагноза

Л10 Грипп, вызванный вирусом H5N1, тяжелое течение; осложнение - пневмония, ОДН

Показания к госпитализации

Клиническая картина респираторной инфекции у пациента, имевшего контакт с больной птицей.

ЛЕЧЕНИЕ

Режим. Диета

При подтверждении диагноза гриппа А (H5N1) лечение проводят в боксированном отделении стационара. В течение всего острого периода болезни необходимо соблюдать постельный режим. Рекомендована полноценная диета, богатая витаминами и содержащая достаточное количество жидкости.

Медикаментозная терапия

Этиотропная терапия

В настоящее время из этиотропных препаратов наиболее эффективен осельта-мивир (Тамифлю*) - противовирусный препарат, относящийся к классу ингибиторов нейраминидазы. Его назначают в дозе 75 мг внутрь 2 р/сут в течение 7 дней. Возможно увеличение дозы до 300 мг. Можно также применять римантадин (Ремантадин*, Альгирем**).

Патогенетические средства

В патогенетической терапии ведущая роль принадлежит дезинтоксикации. По клиническим показаниям используют внутривенное введение кристаллоидных растворов для коррекции кислотно-основного равновесия и электролитного баланса. При тяжелых клинических формах заболевания показаны глюкокортикоиды, аprotинины. При развитии ОРДС лечение проводят в условиях реанимационного отделения с обязательной респираторной поддержкой, вводят сурфактант.

Симптоматическую терапию осуществляют по показаниям.

Из стационара реконвалесцентов выписывают не ранее чем через 7 дней после восстановления нормальной температуры тела.

Всем контактирующим с больными гриппом А (H5N1) показано медицинское наблюдение в течение 7 дней, с измерением температуры тела 2 раза в день. При ее повышении, появлении кашля и затрудненного дыхания следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

При первых признаках заболевания и/или после контакта с заболевшим рекомендуется использование топических препаратов рекомбинантного интерферона (Гриппферон*, Гриппферон* с лоратадином).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф / Под общ. ред. В.И. Покровского. - СПб.: Росток, 2005. - 267 с.
2. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 2003. - 664 с.
3. Тимченко В.М., Чернова Т.М. Современные методы профилактики гриппа // TERRA MEDICA NOVA. - 2005. - № 4. - С. 14-17.
4. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: Медицина,

21.5. АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Аденовирусная инфекция - острая вирусная антропонозная болезнь с различными механизмами передачи возбудителя, характеризующаяся преимущественным поражением слизистых оболочек респираторного тракта, глаз, кишечника и лимфоидной ткани.

КОДЫ ПО МКБ-10

B34.0 Аденовирусная инфекция неуточненная

B30.0 Кератоконъюнктивит, вызванный аденовирусами

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители ДНК-вирусы рода *Mastadenovirus* (вирусы млекопитающих) семейства *Adenoviridae*. Известно 80 видов (сероваров) аденовируса. Аденовирусы имеют голый капсид, средний диаметр вириона 60-90 нм. Зрелый вирус состоит из 252 капсомеров, включая 240 гексонов, которые образуют грани и 12 пентонов, образующих вертикали. Геном представлен линейной молекулой двунитевой ДНК. Гексоны содержат реактивные детерминанты семейства и типоспецифические антигенные детерминанты, действующие при высвобождении гексонов в составе вириона и ответственные за проявление токсического эффекта.

Пентоны содержат малые антигены вируса и реактивный растворимый антиген семейства, обнаруживаемый в инфицированных клетках. Очищенные нити содержат главный типоспецифический антиген. Пентоны и нити обуславливают гемагглютинирующие свойства вирусов.

Каждый вирион имеет не менее 7 антигенных детерминант. Поверхностные антигены структурных белков видо- и типоспецифичны. Антигены гексонов содержат и родо-, и группоспецифические детерминанты. Нуклеокапсид - комплементсвязывающий антиген, одинаковый для различных серотипов.

Антигенные свойства положены в основу классификации аденовирусов. Все аденовирусы обладают единым комплементсвязывающим антигеном, что позволяет выявлять их в РСК с помощью группоспецифической сыворотки.

Аденовирусы устойчивы в окружающей среде: сохраняются в замороженном состоянии, адаптируются к температуре от 4 до 50 °С, в воде при +4 °С сохраняют жизнедеятельность 2 года, на стекле, одежде вирус выживает от 10 до 45 дней. Резистентны к эфиру и другим растворителям липидов. Погибают от воздействия ультрафиолетового излучения, хлора, при температуре 56 °С погибают через 30 мин.

Для человека патогенны 49 сероваров аденовирусов, наибольшее значение имеют 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14, 21-й серовары, причем типы 1, 2, 5, 6 чаще вызывают заболевания у дошкольников; типы 3, 4, 7, 14, 21 - у взрослых.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Источником возбудителя инфекции являются больной человек, который выделяет вирус в окружающую среду на протяжении всей болезни, и вирусоноситель. Максимальные сроки вирусывыделения составляют 40-50 дней. Аденовирусные конъюнктивиты могут быть нозокомиальной инфекцией.

Аденовирусы в окружающую среду выделяются из верхних дыхательных путей, с фекалиями, слезами.

Механизм передачи - аэрогенный, фекально-оральный.

Пути передачи - воздушно-капельный, пищевой, контактно-бытовой. Возможно внутриутробное инфицирование плода.

Восприимчивость. Болеют преимущественно дети и лица молодого возраста. Сезонность не имеет решающего значения, но в холодное время года заболеваемость возрастает, за исключением фаринго-конъюнктивальной лихорадки, которая встречается преимущественно летом. Характер эпидемического процесса во многом определяется сероваром аденовируса. Эпидемии, вызванные аденовирусами типов 1, 2, 5, наблюдаются редко, вызванные типами 3, 7, - постоянно. После перенесенной болезни формируется видоспецифический иммунитет.

В профилактике аденовирусных заболеваний основная роль принадлежит методам повышения неспецифической резистентности организма (закаливание, рациональное питание). Во время эпидемических вспышек контактными лицам назначают человеческий лейкоцитарный интерферон, более безопасные препараты рекомбинантного интерферона, индукторы ИФН. В очаге проводят текущую дезинфекцию. Разобщение детей во время вспышек аденовирусных инфекций должно быть не менее 10 дней после выявления последнего больного.

ПАТОГЕНЕЗ

В патологический процесс вовлекаются различные органы и ткани: респираторный тракт, лимфоидная ткань, конъюнктива глаза, кишечник, мочевого пузыря, головной мозг. При этом заболевания, вызываемые 3, 7, 11, 14, 21-м типами, протекают остро с быстрой элиминацией возбудителя. Серотипы 1, 2, 5, 6 вызывают легко протекающие болезни, но могут длительно персистировать в лимфоидной ткани миндалин, аденоидов, мезентериальных ЛУ и т.д. Наиболее часто входными воротами являются верхние отделы респираторного тракта или слизистая конъюнктив. Из верхнего отдела респираторного тракта вирусы могут бронхогенным путем достигать альвеол, иногда вызывая пневмонию, преимущественно у детей младших возрастных групп. Первичная репродукция вируса происходит в эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей и кишечника, в конъюнктиве глаза и лимфоидной ткани (миндалины, мезентериальные ЛУ). Аденовирусы, циркулируя в крови, поражают эндотелий сосудов. В пораженных эпителиальных клетках образуются внутриядерные включения овальной или округлой формы, содержащие ДНК вируса. Клетки увеличиваются в размерах, подвергаются деструкции, при этом под эпителием накапливается серозная жидкость. Это приводит к экссудативному воспалению слизистых оболочек, к образованию фибринозных пленок и некрозу. Наблюдается лимфоидная инфильтрация в глубоких слоях стенок трахеи и бронхов. В просвете бронхов содержится серозный экссудат с примесью макрофагов и единичных лейкоцитов.

Помимо местных изменений, аденовирусы оказывают общее токсическое воздействие на организм с клиническими проявлениями интоксикации.

Характерно поражение печени, кишечника, лимфоидной системы, почек, надпочечников с развитием в них гигантоклеточного метаморфоза.

Аденовирусы могут проникать через плаценту, вызывая поражение плода, anomalies развития, пневмонии новорожденных.

Аденовирусы 3, 4, 8, 19-го серотипов ответственны за развитие конъюнктивита, а серовары 40, 41 обуславливают развитие гастроэнтерита.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период от 5 до 14 дней.

Аденовирусная инфекция отличается полиморфизмом клинических проявлений. В клинической картине могут преобладать симптомы, свидетельствующие о поражении респираторного тракта, глаз, кишечника, мочевого пузыря, а также лимфоидной ткани, возможно развитие менингоэнцефалита.

В большинстве случаев симптомы интоксикации выражены умеренно даже при высокой лихорадке. Температура повышается с первых дней болезни, ее продолжительность может варьировать от 5-7 дней до 2 нед. Иногда субфебрилитет сохраняется до 4-6 нед, может быть двухволновая лихорадка, редко наблюдается три волны.

В связи с тропностью аденовирусов к лимфоидной ткани с первых дней болезни появляется затрудненное носовое дыхание, одутловатость лица, обильный серозно-слизистый ринит (особенно у младших детей). Характерный признак болезни - фарингит с выраженным экссудативным компонентом. Фарингит характеризуется умеренной болью в горле или першением вследствие гиперплазии лимфоидных образований на фоне отека и гиперемии слизистой оболочки задней стенки глотки. Миндалины увеличены, у некоторых больных видны белые, нежные, легко снимающиеся шпателем наложения.

В большинстве случаев аденовирусная инфекция сопровождается умеренно выраженной ЛАП. Увеличиваются шейные, поднижнечелюстные, медиастинальные и мезентериальные ЛУ.

Кашель умеренный, непродолжительный, чаще у детей, клинические признаки бронхита у взрослых встречаются достаточно редко. В то же время почти у каждого 5-го заболевшего ребенка развивается острый стенозирующий ларинготрахеит, который протекает тяжело, с выраженным экссудативным компонентом. У некоторых больных детей отмечается обструктивный синдром, имеющий отечную или смешанную формы, который может сохраняться до 3 нед. При этом кашель влажный, навязчивый, выдох затруднен, одышка смешанного типа. Аускультативно определяется большое количество влажных разнокалиберных и единичных сухих хрипов. У маленьких детей возможно развитие бронхита, бронхиолита.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы практически отсутствуют.

У части больных имеет место гепатолиенальный синдром, иногда с повышением уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Мезаденит проявляется либо на фоне других проявлений аденовирусной инфекции, либо как основной синдром. Главный клинический признак при этом - остро возникающие сильные, приступообразные боли в животе, преимущественно в нижней части, нередко в правой подвздошной области, иногда в околопупочной. Тошнота, могут быть рвота, диарея.

У подавляющего числа заболевших имеет место конъюнктивит. Вначале он бывает односторонним, второй глаз поражается позже. Различают катаральный, фолликулярный и пленчатый конъюнктивит. Последняя форма особенно типична. Конъюнктивит гиперемизован, зернист, несколько набухшая; может быть небольшое выделение секрета. Через 1-3 дня на конъюнктиве появляются белые или серовато-белые пленчатые налеты. Частый симптом - отек века.

У взрослых больных при аденовирусной инфекции могут быть клинические признаки геморрагического цистита.

Есть наблюдения развития острого энцефалита. Среди различных серотипов аденовирусов в связи с острыми энцефалитами наиболее часто упоминается 7-й серотип.

В самостоятельную форму болезни выделена фаринго-конъюнктивальная лихорадка, имеющая довольно четкую клиническую картину с высокой 4-7-дневной температурой, общетоксическим синдромом, ринофарингитом, пленчатым конъюнктивитом.

Осложнения: наиболее частыми осложнениями являются отиты, синуситы и пневмония, обусловленные присоединением вторичной инфекции.

Нередко на фоне аденовирусной инфекции диагностируется обострение хронического тонзиллита.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные методы исследования

Гемограмма - у большинства заболевших нормоцитоз, но возможны как лейкоцитоз, так и лейкопения. Серологическая диагностика используется для ретроспективной расшифровки острого респираторного вирусного заболевания. Наиболее широко и часто используют две реакции - РТГА и РСК.

Методами экспресс-диагностики являются реакции непрямой гемадсорбции, метод ИФА и иммунофлюоресцентный метод. Иммунофлюоресцентный метод позволяет в течение 3-4 ч с момента взятия материала обнаружить антигены аденовирусов в клетках эпителия носовой полости больных, взятых в первые дни инфекционного процесса. Обнаружение антигенов аденовирусов в ядрах эпителиальных клеток свидетельствует о латентном течении инфекционного процесса, наличие антигенов в цитоплазме позволяет диагностировать острое заболевание.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с другими ОРВИ. Нередко приходится ее проводить с дифтерией ротоглотки, дифтерией глаза, ангиной. Аденовирусное заболевание имеет ряд сходных симптомов с ИМ. С явлениями фарингита, конъюнктивита, гепатолиенального синдрома, диареей и продолжительной лихорадкой протекает иерсиниоз. Необходимо иметь в виду брюшной тиф, коксиеллез.

Показанием к консультации хирурга является развитие аденовирусного мезаденита, протекающего с выраженными болями в животе и рвотой, что может симулировать острую хирургическую патологию. Консультация офтальмолога - при поражении глаз.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение большинства больных проводится в домашних условиях. Госпитализации подлежат больные с тяжелой формой болезни, при наличии осложнений, сопутствующих заболеваний, а также по эпидемическим показаниям. В лихорадочном периоде необходим постельный режим. Питание должно быть полноценным и богатым витаминами, содержать достаточное количество жидкости.

Большинство больных при неосложненной форме аденовирусного заболевания в этиотропной терапии не нуждаются. При выраженной мотивации пациента и при тяжелом течении инфекционного процесса показан умифеновир (Арбидол*), препараты ИФН и их индукторы.

Среди натуральных ИФН могут быть использованы следующие: ИФН-α (Интерферон человеческий лейкоцитарный*) (вводится аэрозольно), интерлок(для лечения конъюнктивита), ИФН-α (Лейкинферон**) (вводят в/м, ингаляционно) 100 тыс. МЕ.

В последнее время широкое применение получили препараты рекомбинантного интерферона, наиболее безопасного по сравнению с лейкоцитарным. ИФН-α2 рекомбинантный входит в состав топических препаратов: капель и спрея

Гриппферон*, мази назальной Гриппферон* с лоратадином. Содержание ИФН - 10 тыс. МЕ.

Антибиотики показаны только при пневмониях и других осложнениях бактериальной природы.

Симптоматическая терапия по показаниям. Прогноз обычно благоприятный. Выписка реконвалесцентов проводится после полного клинического выздоровления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционные болезни у детей / Под ред. К. Рудольфа и А. Рудольфа, перев. с англ. «Практика М», 2006.

2. Руководство по вирусологии / Под ред. акад. РАН Д.К. Львова. -М.: Медицинское информационное агентство, 2013.

21.6. РИНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Риновирусная инфекция - острое респираторное вирусное заболевание, сопровождающееся симптомами поражения слизистой оболочки носа, носоглотки и маловыраженными симптомами интоксикации.

Заболевания, вызванные риновирусами, называют заразным насморком. В зарубежной литературе - Common cold.

КОД ПО МКБ-10

J20.6.

ЭТИОЛОГИЯ

Риновирусы [HRV-(A-C)] - *human rhinoviruses*, принадлежат к роду *Enterovirus* семейства *Picornoviridae*.

Существует более 110 серотипов риновирусов человека. Размеры вируса 15-30 нм. Геном представлен нефрагментированной однонитевой РНК. В составе вириона нет липидов и углеводов. Рецептором риновирусов является межклеточная адгезивная молекула I (ICAM-I), которая экспрессируется на эпителиальных клетках, фибробластах и эндотелиальных клетках. Репликация РНК происходит в цитоплазме.

Риновирусы малоустойчивы в окружающей среде, однако могут сохранять заразительность на предметах обихода и руках. Они устойчивы к растворителям липидов, быстро инактивируются при низких значениях pH, в течение 10 мин погибают при температуре +56 °С, при +4 °С сохраняются длительно. При высушивании погибают через несколько минут.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Риновирусы распространены повсеместно.

Источниками возбудителя инфекции являются больной человек и вирусоноситель. Длительность заразного периода в среднем 5-7 дней (с колебаниями от 1 до 28 дней). Больной становится заразным с последних дней инкубационного периода и особенно заразен в период максимального проявления катаральных симптомов, особенно быстро заболевание распространяется среди детей в организованных и закрытых коллективах. В отличие от других респираторных вирусов риновирусы обладают более низкой заразительностью. Вирус в окружающую среду выделяется при кашле и чихании. Механизм передачи - аспирационной.

Пути передачи: воздушно-капельный, контактный (через предметы личного пользования). Восприимчивость высокая.

Встречается во всех возрастных группах, что объясняется чрезвычайно высоким разнообразием типов риновируса и кратковременностью иммунитета.

Нередко риновирусы являются причиной внутрибольничной инфекции. Среди острых респираторных вирусных заболеваний у взрослых риновирусная инфекция составляет от 10-15% до 28%. Почти у одной трети больных регистрируют одновременное участие в инфекционном процессе 2 серотипов вируса, у 10% - до 3, иногда 4 серотипа возбудителя. Эпидемические вспышки, связанные с риновирусами, развиваются редко, преимущественно в осенне-зимний период. На характер течения риновирусной инфекции оказывают влияние природные условия региона. Так, в Арктике и Антарктиде риновирусная инфекция протекает тяжелее и возникает чаще, чем в регионах умеренного климата.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическая профилактика не разработана. Неспецифические меры профилактики не отличаются от таковых при других ОРВИ. Проводятся обычные противоэпидемические мероприятия в очаге воздушно-капельной инфекции.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Входными воротами инфекции является слизистая оболочка носа. Патологический процесс ограничивается ВДП. В отличие от других ОРВИ, при риновирусной инфекции в первую очередь страдает плоский эпителий, покрывающий носовые ходы. Характерны значительный отек и набухание слизистой носовых ходов. Отмечаются гиперсекреция и десквамация эпителия без некроза. Секреторные клетки эпителия продуцируют слизь, и они же обладают адсорбционной функцией. В состав слизи входят факторы неспецифической защиты: муцин, лизоцим, лактоферрин и опсонины. Макрофаги, содержащиеся в назальном секрете, выделяют противовоспалительные цитокины. Развитие местного иммунитета связано с иммунным механизмом Т- и В-клеток. Т-клетки определяют цитотоксические helper-функции, В-клетки продуцируют секреторный IgA , который локализуется под эпителиальной мембраной и является первой линией защиты организма. связывается с вирусами и блокирует их адгезию к клеткам эпителия, предотвращая начало инфекционного процесса. Патогены, нейтрализованные секреторными IgA , удаляются за счет мукоцилиарного клиренса. При развитии инфекционного процесса неспецифическая местная защита снижается, нарушаются мукорегуляция и состав слизи, это приводит к застою, нарушению ее отделения и к скоплению в полостях околоносовых пазух и в среднем ухе. В настоящее время доказана причастность риновирусов к развитию некоторых воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Регенерация слизистой оболочки заканчивается к концу 2-й недели заболевания.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится от 1 до 3 сут (реже - до 6). Заболевание начинается остро с недомогания и легкого познабливания, температура тела нормальная или субфебрильная. С первых часов болезни появляются заложенность носа, многократное чихание и обильное серозное отделяемое, нарушаются обоняние и вкус, снижается слух. Возможны головная боль, чувство «тяжести в голове» и ломота во всем теле. Особенностью клинического течения риновирусной инфекции является преобладание местных симптомов над общеинфекционными. Общее состояние больного страдает мало. Через 2-3 дня ринит достигает максимальных проявлений. Также возможен небольшой сухой кашель (у одной трети больных признаки бронхита).

При осмотре в области крыльев и преддверия носа определяется мацерация кожи, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, преимущественно в области задней стенки глотки, инъекция сосудов склер и конъюнктив. Могут увеличиться

поднижнечелюстные ЛУ. Продолжительность заболевания редко превышает 7 сут, у части больных клинические симптомы сохраняются до 14 дней. При затяжном рините (более 2 нед) в результате присоединения бактериальной флоры выделения из носа приобретают слизисто-гнойный характер, что может свидетельствовать о начинающемся синусите. Наиболее характерными осложнениями являются евстахеит, отит, пневмония, обусловленные присоединением бактериальной флоры, чаще *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella sp.*, *Moraxella sp.*, *Neisseria sp.*

ДИАГНОСТИКА

Диагностика риновирусной инфекции основывается на жалобах пациента: умеренно выраженные явления интоксикации, наличие катарального синдрома с преобладанием ринита. Учитываются данные эпидемиологического анамнеза, данные лабораторных методов исследования: для клинической диагностики наиболее эффективным является метод иммунофлюоресценции.

Показания к дополнительным методам диагностики и консультациям специалистов

При остром синусите рекомендованы рентгенография или МРТ придаточных пазух носа и консультация оториноларинголога. При развитии отита - консультация оториноларинголога.

ЛЕЧЕНИЕ

При неосложненных случаях риновирусной инфекции госпитализация не требуется. Больным в большинстве случаев достаточно симптоматической терапии. Срок изоляции больного - 5-6 дней. При среднетяжелом и тяжелом течении болезни показана дезинтоксикационная терапия. Целесообразно ингаляционное введение ИФН.

Патогенетическая терапия включает применение сосудосуживающих средств, в частности адреномиметиков, относящихся к группе имидазолов [допамин (Допамин*, Дофамин*)]. При их введении быстро уменьшаются отечность слизистой оболочки и патологически повышенная секреция, нормализуется проходимость носовых ходов, улучшается снабжение воздухом околоносовых пазух и барабанной полости, что устраняет насморк и предупреждает развитие синуситов, евстахиита и отита. Прогноз благоприятный. Диспансерное наблюдение не предусмотрено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кривоногов Т.С., Бабилова Ю.А., Крылосова Т.Г. Профилактика ринитов у детей дошкольного возраста // Научно-практический медицинский журнал: лечение и профилактика. - 2016. - С. 66-70.
2. Попова Е.Н. Современные принципы терапии и профилактики ОРВИ. Материалы научно-практической конференции «Респираторные инфекции и бронхолегочные осложнения». Главное медицинское управление делами РФ, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ. - 2016. - С. 53-62
3. Руководство по вирусологии / Под ред. акад. РАН Д.К. Львова. - М.: Медицинское информационное агентство, 2013. - С. 586-588.
4. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. С. 198-202.

21.7. КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Коронавирусная инфекция - острая антропозоонозная вирусная инфекционная болезнь с аэрозольным и фекально-оральным механизмом передачи возбудителя.

Клинически характеризуется поражением респираторного тракта с возможным развитием пневмонии и ТОРС. Возможны клинические варианты с поражением ЖКТ.

Коронавирус человека (*Coronaviridae*, *Coronavirus*) впервые был выделен D. Tyrrell и M. Вупое в 1965 г. от больных ОРВИ. В 1967 г. K. McIntosh выделил штаммы коронавирусов в культуре клеток трахеи. Вирусы этого семейства вызывают, помимо легко протекающих респираторных заболеваний с картиной ринита и доброкачественным течением болезни, ряд тяжелых инфекций человека - ТОРС, который появился в конце 2002 г. и явился возбудителем атипичной пневмонии и заболеваний, вызванных «новой коронавирусной инфекцией» (nCoV), и коронавирусом рода *Betacoronavirus*, которому присвоено название: коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-КоВ); информация о нем впервые поступила в сентябре 2012 г. По имеющимся на сегодняшний день представлениям, БВРС-КоВ способен вызывать тяжелую острую респираторную инфекцию, клинически проявляющуюся пневмонией.

В конце 2019 г. в КНР началась пандемия новой тяжелой коронавирус-ной инфекции с эпицентром в г. Ухань, возбудителю было дано временное название 2019-nCoV. В феврале 2020 г. ВОЗ присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, - COVID-19 (*Coronavirus disease*). Международный комитет по таксономии присвоил новому возбудителю официальное название SARS-CoV-2.

КОД ПО МКБ-10

U04.9 Тяжелый острый респираторный синдром неуточненный.
ЭТИОЛОГИЯ

Род *Coronavirus* относят к семейству *Coronaviridae* и включает коронавирусы человека и животных. Семейство имеет 2 подсемейства, одним из которых является *Coronaviridae*, подразделяющееся на 4 рода (альфа, бета, гамма и дельта).

В последние годы изолированы 3 новых вируса человека: nCoV (2002 г.), Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) (2012 г.) и SARS-CoV-2 (2019 г.).

Коронавирусы - крупные РНК-содержащие вирусы сферической формы диаметром 80-160 нм. Поверхность вириона покрыта булавовидными отростками, из гликопротеина, которые придают ему легко распознаваемый при электронной микроскопии вид, напоминающий солнечную корону во время солнечного затмения, отсюда и название этого семейства вирусов. Вирион имеет сложное строение. В центре вириона расположена спиралевидная однонитчатая молекула РНК - геном вируса. Она по своим размерам в 3 раза больше генома других РНК-содержащих вирусов. Нуклеокапсид окружен белково-липидной оболочкой, в состав которой входят 3 структурных белка (мембранный белок, трансмембранный белок и гемагглютинин). Выросты образованы гликопротеином. Репликация вируса происходит в цитоплазме пораженных клеток.

Коронавирусы имеют сложную антигенную структуру. Они подразделяются на 3 антигенные группы, имеющие антигенные перекресты. В первую группу входят человеческий коронавирус 229Е и вирусы, поражающие свиней, собак, кошек и кроликов; во вторую группу - человеческий вирус OC43 и вирусы мышей, крыс, свиней, крупного рогатого скота и индюков; в третью группу - кишечные коронавирусы человека и вирусы кур и индюков.

До 2002 г. коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей. SARS-CoV, возбудитель атипичной пневмонии, который вызывал ТОРС у людей, относится к роду *Betacoronavirus*. Природным резервуаром SARS-CoV являются летучие мыши, промежуточным хозяином - верблюды и гималайские циветты.

MERS-CoV, возбудитель ББРС, также принадлежит к роду *Betacoronavirus*.

SARS-CoV относится к линии Beta-CoVB. Вирусы SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 отнесены ко 2-й группе патогенности.

Вирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коро-навирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 идентична последовательности SARS-CoV более чем на 70%.

Происхождение вируса ББРС-КоВ (описан в 2012 г.) в настоящее время до конца неизвестно, однако считается, что возник он среди летучих мышей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя больной и носитель коронавирусов. Путь передачи воздушно-капельный, восприимчивость к вирусу высокая. Болеют преимущественно дети, после перенесенной болезни формируется гуморальный иммунитет. У 80% взрослых есть антитела к коронавирусам. Коронавирусная инфекция, вызывающая заболевание ВДП, распространена повсеместно и регистрируется в течение всего года с пиками заболеваемости зимой и ранней весной, когда эпидемическая значимость ее в структуре ОРВИ колеблется от 6,8 до 28,6%. Коронавирусы, как правило, лидируют среди прочих респираторных вирусов в этиологии нозокоми-альных инфекций.

Первый случай ТОРС, этиологически связанный с SARS-CoV, был зарегистрирован в ноябре 2002 г. в провинции Гуандун (КНР), последний - 20 июня 2003 г. За этот период зарегистрированы 8422 случая болезни в 30 странах, умерли 916 (10,9%) больных. До 60% от всех летальных исходов приходится на медицинских работников. Наибольшее количество заболевших зарегистрировано в Китае, Сингапуре, Канаде. Один завозной случай ТОРС был зарегистрирован и в Российской Федерации, в Благовещенске.

Природным резервуаром SARS-CoV являются летучие мыши (*Chiroptera: Microchiroptera*). От летучих мышей в природе заражаются виверровые (*Viverridae* - мелкие дикие млекопитающие), которых жители Юго-Восточной Азии держат в качестве домашних животных и часто употребляют в пищу. Цепочка проникновения вируса в человеческую популяцию состоит из нескольких звеньев: летучие мыши → мелкие дикие млекопитающие, енотовидные собаки, бирманские хорьковые барсуки → непрожаренное мясо в ресторанах → человек.

Источником вируса ТОРС служат больные, считают, что вирус может выделяться уже в конце инкубационного периода и возможно реконвалесцентное носительство. Основной путь передачи вируса ТОРС - также воздушно-капельный, именно он выступает движущей силой эпидемического процесса. Допустима контаминация вирусом предметов в окружении больного. Возможность распространения вируса от источника инфекции определяется многими факторами: выраженностью катаральных явлений (кашля, чихания, насморка), температурой, влажностью и скоростью движения воздуха. Сочетание этих факторов и определяет конкретную эпидемиологическую ситуацию. Описаны вспышки в многоквартирных домах, где люди непосредственно не контактировали друг с другом и распространение вируса, скорее всего, происходило через вентиляционную систему. Вероятность заражения зависит от инфицирующей дозы вируса, его вирулентности и восприимчивости заразившегося. Инфицирующая доза вируса, в свою очередь, обусловлена количеством вируса, выделяемого источником инфекции, и расстоянием от него. Несмотря на высокую вирулентность, восприимчивость к вирусу ТОРС невысокая, что связано с наличием у большинства людей антител к коронавирусам. Об этом свидетельствует небольшое количество случаев заболевания, а также тот факт, что в большинстве ситуаций заражение произошло при близком контакте с больным в

закрытом помещении. Болеют взрослые, случаев развития болезни у детей не зарегистрировано, что, вероятно, обусловлено более высоким уровнем иммунной защиты вследствие недавно перенесенной инфекции.

Первые случаи коронавирусной инфекции, вызванной MERS-CoV, относят к 2012 г. На конец мая 2013 г. были подтверждены 45 случаев, из которых 22 (49%) оказались летальными. За период с апреля 2012 г. по 20 января 2014 г. поступили сообщения о 178 случаях лабораторно подтвержденных заболеваний людей (76 случаев с летальным исходом). С 2012 г. по 31 января 2020 г. в мире зарегистрировано 2519 случаев коронавирусной инфекции, вызванной вирусом MERS-CoV, из которых 866 закончились летальным исходом. Все случаи географически ассоциированы с Аравийским полуостровом (82% случаев зарегистрированы в Саудовской Аравии). Обитающие в России летучие мыши подобно птицам осуществляют сезонные миграции, зимую на эндемичной по ББРС территории, таким образом, этот вирус может быть занесен в Россию, помимо инфицированных людей, летучими мышами. С декабря 2019 г. по май 2020 г. SARS-CoV-2 получил широкое распространение во всем мире, в связи с чем ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическая профилактика COVID-19 в настоящее время находится в стадии клинических испытаний отечественных и зарубежных вакцин.

Неспецифическая профилактика. Мероприятия в отношении источника инфекции:

- изоляция больных в боксированные помещения/палаты инфекционного стационара;
 - использование масок у больных, которые должны сменяться каждые 2 ч; - транспортировка больных специальным транспортом; - соблюдение больными кашлевой гигиены; - использование одноразового медицинского инструментария.
- Мероприятия, направленные на механизм передачи возбудителя инфекции: - мытье рук;
- использование медицинских масок и перчаток; - использование спецодежды для медицинских работников; - проведение дезинфекционных мероприятий; - обеспечение обеззараживания воздуха; - утилизация отходов класса В.

Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент: элиминационная терапия, представляющая собой орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором натрия хлорида, мирамистина и др., может быть рекомендована для неспецифической профилактики; использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями. У взрослых для медикаментозной профилактики рекомендуется интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа.

Рекомендуется полоскание ротоглотки 1 раз в день в течение 60 с раствором перекиси водорода в концентрации 0,5-1% (не глотать), затем через 10 мин промыть теплой водой (не рекомендовано для детей младше 16 лет).

ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Коронавирусы поражают эпителий ВДП и ЖКТ. Основными клетками-мишенями для вирусов ТОРС и ББРС-КоВ/MERS являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит репликация вируса. После сборки вирионов они переходят в цитоплазматические вакуоли, которые мигрируют к мембране клетки и путем экзоцитоза выходят во внеклеточное пространство, причем до этого не происходит экспрессии антигенов вируса на поверхность клетки, поэтому антителообразование и синтез ИФН стимулируются относительно поздно. Сорбируясь на поверхности клеток, вирус способствует их слиянию и образованию

синцития. Тем самым осуществляется быстрое распространение вируса в ткани. Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что приводит к коллапсу альвеол, в результате чего резко нарушается газообмен. В тяжелых случаях развивается острый РДС, сопровождающийся тяжелой ДН. Вызванные вирусом повреждения «открывают дорогу» бактериальной и грибковой флоре, развивается вирусно-бактериальная пневмония. У ряда пациентов вскоре после выписки наступает ухудшение состояния, связанное с быстрым развитием фиброзных изменений в легочной ткани, что позволило предположить инициацию вирусом апоптоза. Возможно, коронавиру-рус поражает макрофаги и лимфоциты, блокируя все звенья иммунного ответа. Однако наблюдавшаяся в тяжелых случаях ТОРС лимфопения также может быть обусловлена и миграцией лимфоцитов из кровяного русла в очаг поражения. Таким образом, в настоящее время выделяют несколько звеньев патогенеза ТОРС и БВРС-KoB/MERS:

первичное поражение вирусом альвеолярного эпителия;

повышение проницаемости клеточных мембран;

утолщение межальвеолярных перегородок и скопление жидкости в альвеолах;

присоединение вторичной бактериальной инфекции;

развитие тяжелой ДН, которая служит основной причиной смерти в острой фазе болезни.

Установлена корреляция между низкой концентрацией ИЛ-8 и TNF- α в периферической крови больных и тяжестью заболевания.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА COVID-19

Входные ворота - эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермен-

та II типа (ACE2). Рецепторы ACE2 представлены на клетках респираторного тракта, пищевода, сердца, ЦНС, мочевого пузыря, кишечника, почек. Основной и быстро-достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмонии. Определена роль диссеминации SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости в поражении головного мозга. Гипосмия, часто наблюдаемая у пациентов на ранней стадии болезни, свидетельствует об отеке слизистой оболочки носоглотки. Многие аспекты патогенеза COVID-19 нуждаются в дальнейшем комплексном изучении.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период коронавирусной инфекции, протекающей, как ОРВИ, составляет 2-3 сут. Заболевание начинается остро, протекает с умеренно выраженными явлениями интоксикации и симптомами поражения верхних отделов респираторного тракта. Температура тела, как правило, нормальная. Катаральный синдром в большинстве случаев проявляется ринитом с обильным серозным отделяемым. Иногда на фоне слабовыраженных явлений интоксикации больные отмечают першение в горле, сухой кашель. При осмотре обнаруживают гиперемии слизистой оболочки задней стенки глотки, гиперемии и отек слизистой оболочки носа. Продолжительность болезни от 5-7 сут. У детей раннего возраста коронавирусная инфекция может протекать тяжело с поражением НДП и развитием пневмонии. Описаны нозокомиальные вспышки коронавирусной инфекции, проявляющиеся синдромом острого гастроэнтерита.

У ТОРС инкубационный период от 2 до 7 сут, в ряде случаев удлиняется до 10 дней. Начало болезни острое, первые симптомы - озноб, головная боль, боли в мышцах, общая слабость, головокружение, повышение температуры тела до 38 °С и выше. Помимо указанных выше симптомов, у части больных наблюдают кашель, насморк, боли в горле, при этом имеется гиперемия слизистой оболочки нёба и задней стенки глотки. Возможны также тошнота, одноили двукратная рвота, боли в животе, жидкий стул. Через 3-7 сут, а иногда и раньше болезнь переходит в респираторную фазу, которая характеризуется повторным повышением температуры тела, появлением упорного непродуктивного кашля, одышки, затрудненного дыхания. Наблюдаются бледность кожи, цианоз губ и ногтевых пластинок, тахикардия, приглушение тонов сердца, тенденция к артериальной гипотензии. При перкуссии грудной клетки определяют участки притупления перкуторного звука, выслушивают мелкопузырчатые хрипы. У 80-90% заболевших в течение недели состояние улучшается, симптомы ДН регрессируют и наступает выздоровление.

У некоторых больных, помимо респираторного синдрома, наблюдаются признаки поражения ЖКТ: тошнота, повторная рвота, диарея, которая отмечается, по данным различных исследований, до 30% случаев.

При прогрессировании болезни у части больных (10-20%) отмечается синдром острого повреждения легких или ОРДС, который чаще всего диагностируется на 3-4-е сутки пневмонии, однако есть данные о его развитии в первые 2 сут болезни. У больных усиливаются сухой кашель, одышка, выявляются тахипноэ и тахикардия. Как правило, температура очень высокая, артериальное давление снижено. Повышение PaCO_2 вызывает угнетение дыхания, алкалоз сменяется ацидозом, нарастает отек легких, экссудат заполняет интерстициальные пространства, развивается острая дыхательная недостаточность (ОДН).

Рентгенологически в легких определяются одно- и двусторонние плотные инфильтраты. Вирус-индуцированные изменения в нижних дыхательных путях, активация бактериальной флоры вызывают двусторонние сливные долевые пневмонии. В участках некротических изменений в последующем разрастается соединительная ткань, образуются фиброзные рубцы (10%).

В периферической крови уже в начале болезни отмечается лимфопения, при развернутом респираторном синдроме - лейкопения ($2,6 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($50-150 \times 10^3$). Повышение активности КФК, (АСТ и АЛТ), уровня СРБ определяется у подавляющего числа больных пневмонией. Мультивариантный анализ клинических данных свидетельствует, что тяжелые сопутствующие заболевания и высокий уровень СРБ в начале болезни являются плохим прогностическим признаком. Летальность, по разным данным, колеблется от 4 до 20%, а в группе больных, находящихся на ИВЛ, она составляет около 60%. Таким образом, в развитии ТОРС можно выделить три фазы. Лихорадочная фаза. Если течение болезни завершается на этой фазе, констатируют легкое течение болезни.

Респираторная фаза. Если характерная для этой фазы ДН быстро разрешается, констатируют среднетяжелое течение болезни.

Фаза прогрессирующей ДН, которая требует проведения длительной ИВЛ, часто завершается летальным исходом. Такая динамика течения болезни свойственна тяжелому течению ТОРС. Из осложнений отмечаются периферическая полинейропатия, острая почечная недостаточность (ОПН), бактериальная и грибковая суперинфекция. Сопутствующие заболевания и пожилой возраст повышают риск тяжелого течения болезни с неблагоприятным исходом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БВРС-КОВ

Инкубационный период от 2-3 дней до 2 нед. Ведущие синдромы:

1. инфекционно-токсический синдром (ИТС) - субфебрильная и фебрильная лихорадка, симптомы интоксикации (головная боль, головокружение, слабость, миалгии, боли в глазных яблоках, упадок сил);
2. респираторный синдром - появление сухого изнуряющего кашля в первые дни болезни. При тяжелом течении достаточно быстро присоединяется пневмония, при которой усиливается слабость, сохраняется высокая лихорадка, усиливается кашель, который становится продуктивным (появляется прозрачная вязкая мокрота).

Осложнением является развитие РДС: появление одышки и дыхательной недостаточности на фоне вышеперечисленных симптомов болезни. На фоне тяжелого течения может произойти остановка дыхания, что требует проведения реанимационных мероприятий.

Нередко среди симптомов БВРС регистрируются симптомы поражения ЖКТ (боли в животе, диарея), а также почечная недостаточность.

Летальность при БВРС достигает 30-35%. Чаще всего неблагоприятный исход происходит у пожилых пациентов, при наличии иммунодефицита и сопутствующих заболеваний легких, сахарного диабета, онкологии и др.

Иммунитет после перенесенного БВРС непродолжительный, повторное заражение не исключено.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19

Инкубационный период составляет от 2 до 14 сут, в среднем 5-7 дней. Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов ОРВИ. Заболевание в большинстве случаев начинается остро, с умеренно выраженных признаков интоксикации. У большинства больных повышается температура от субфебрильного до фебрильного уровня. Продолжительность лихорадки при среднетяжелом и тяжелом течении до 3 нед. С первых дней болезни кашель сухой или с небольшим количеством мокроты. Появляются одышка, ощущение «заложенности грудной клетки». Могут отмечаться также боль в горле, насморк, снижение обоняния, вкуса и признаки конъюнктивита. Среди первых симптомов заболевания могут быть миалгия, спутанность сознания, головная боль, тахикардия, диарея, тошнота и рвота. Данные симптомы в дебюте заболевания могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела.

Отдельно выделяют клинические варианты появления COVID-19. - Острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей). - Пневмония без дыхательной недостаточности. - Пневмония с острой дыхательной недостаточностью. - Острый респираторный дистресс-синдром. - Сепсис.

- Инфекционно-токсический шок.
- Тромбозы.
- Тромбозмболия.

Более чем у 30% пациентов развивается гипоксемия (снижение SpO₂ менее 88%). Описаны легкие и бессимптомные случаи заболевания, которые могут привести к скрытому распространению инфекции.

ДИАГНОСТИКА

Клинически коронавирусная инфекция не отличается от риновирусной. Диагностика ТОРС также представляет большие трудности, так как отсутствуют патогномичные симптомы; определенное значение, но только в типичных тяжелых и среднетяжелых случаях, имеет характерная динамика болезни.

В связи с этим в качестве ориентира используют критерии, разработанные CDC (США), согласно которым к подозрительным на ТОРС относят респираторные заболевания неустановленной этиологии, протекающие: с повышением температуры тела выше 38 °С;

с наличием одного или нескольких признаков респираторного заболевания (кашель, учащенное или затрудненное дыхание, гипоксемия);

у лиц, выезжавших в течение 10 сут до заболевания в регионы мира, где есть

случаи ТОРС или заболевания, вызванные БВРС-КоВ. Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции включает детекцию РНК методом ПЦР с обратной транскриптазой в биологическом материале (кровь, моча, назальный секрет). Этот метод особенно важен для ранней диагностики ТОРС и болезней, вызванных БВРС-КоВ. Для изоляции вируса используются клеточные культуры, например Vero. Тестирование на АТ проводится с помощью ИФА, РСК и РНГА, позволяющих определить диагностические титры АТ уже на 5-е сутки после инфицирования.

Диагностика COVID-19

Клиническая диагностика: лихорадка выше 38 °С, ЧДД более 22 в минуту, одышка при физической нагрузке, пневмония, подтвержденная с помощью КТ легких, прогрессирование изменений в легких, типичных для COVID-19, более чем на 25%, нестабильная гемодинамика. Критерием тяжести является ЧДД, SpO₂ менее 93%, РаО₂/FiO₂ ≤300 мм рт.ст., прогрессирование изменений в легких по данным КТ, в том числе увеличение распространенности выявленных изменений более чем на 25%.

Лабораторная диагностика: выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Клинический анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы. Биохимический анализ крови не дает какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений, имеют определенное прогностическое значение. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии. Пациентам с признаками ОДН рекомендуется исследование коагулограммы с определением про-тромбинового времени, фибриногена, D-димера и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Инструментальная диагностика:

- пульсоксиметрия - для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии; - обзорная рентгенография легких; - КТ легких;
- УЗИ легких и плевральных полостей.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ТОРС, БВРС-КоВ на 1-м этапе болезни следует проводить с гриппом, другими респираторными инфекциями и энтеро-вирусными инфекциями группы Коксаки-ЕЧНО. В респираторной фазе прежде всего следует исключить орнитоз, микоплазмоз, респираторный хламидиоз и легионеллез.

Дифференциальная диагностика коронавирусной инфекции (ОРВИ) проводится с гриппом, респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, риновирусной инфекцией и энтеровирусными заболеваниями (табл. 21.17, 21.18).

Таблица 21.17. Дифференциальная диагностика коронавирусной инфекции с атипичными пневмониями

Критерии дифференциальной диагностики	Дифференцируемые заболевания				
	коронавирус-ная инфекция (ТОРС, БВРС-КоВ)	легионеллез	орнитоз	респираторный мико-плазмоз	пневмо-хламидиоз
Начало болезни	Острое	Острое, бурное	Острое	Чаще постепенное	Острое, может быть подострое
Характер лихорадки	Высокая, сохраняется до 3-7 сут	Высокая с начала заболевания, ремиттирующая. Сохраняется до 2-3 нед	Высокая, в течение 1-2 сут достигает максимума, длится от нескольких дней до 3-4 нед (при тяжелых формах), неправильного типа, с повторными ознобами	В первые дни субфебриль-ная, затем, с развитием пневмонии,- до высоких цифр	Высокая, длится несколько дней, при тяжелых формах сохраняется до 2 нед
Потливость	Не характерна	Характерны про-фузные поты	Не характерна	Не характерна	Может быть в период разгара - иногда в период рекон-валесценции
Головная боль	При выраженной интоксикации	Характерна, выраженная	Характерна	Редко	Редко

Окончание табл. 21.17

Критерии дифференциальной диагностики	Дифференцируемые заболевания				
	коронавирус-ная инфекция (ТОРС, БВРС-КоВ)	легионеллез	орнитоз	респираторный мико-плазмоз	пневмо-хламидиоз
Экзантема	Нет	При лихорадке форта Брегг может быть крупнопятнистая, кореподобная,скарлатиноподобная или петехиальная с первых дней болезни	Нет	Нет	Нет
Соответствие пульса температуре тела	Тахикардия	Относительная брадикардия в остром периоде, сменяющаяся тахикардией. Гипотензия	Брадикардия, лабильность пульса	Тахикардия	Тахикардия, лабильность пульса. Склонность к гипотензии
Катаральные явления	Характерны	Не характерны	Отсутствуют	Характерны в продромальном периоде	Фарингит, ринит
Поражения респираторного тракта	Пневмония	Возможен бронхит	Возможен ларингит,трахеобронхит	Бронхит, трахеобронхит	Бронхит
Изменения в легких	РДС, чаще на 3-5-е сутки	Пневмония (со 2-4-го дня болезни, нередко плевропневмония. Возможна ДН	На 2-4-й день болезни возможно развитие пневмонии	Пневмония, чаще интерстициальная, возможен плевральный выпот, развивается на 4-6-й день болезни	Характерна интерстициальная пневмония
Рентгенография органов грудной клетки	Мультифокальные инфильтраты с тенденцией к слиянию	Распространенная пневмония, часто плеврит, медленный регресс	Расширение корней легких, усиление брон-хососудистого рисунка, часто интерстициаль-ные, мелкоочаговые, крупноочаговые, лобарные пневмонии	Сегментарные, очаговые или интерстициальные поражения легких. Возможен экс-судативный плеврит и интерлобит	Диффузный бронхит, интерстициальная пневмония с расширением и уплотнением корней легких, часто увеличение бифуркационных ЛУ
Гепатолие-нальный синдром	Не характерен	Характерны гепа-томегалия и явления гепатита	Характерен с 6-7-го дня болезни	Не характерен	Редко
Эпидемиологический анамнез	Пребывание в странах	Работа на гидростанциях, земляные,	Контакт с птицами	Контакт с больными ОРЗ, особенно в	Контакт с больными ОРЗ, особенно в

	Ближневосточного региона	строительные работы.Пользование кондиционерами рецикуля-торного типа		организованных коллективах	организованных коллективах

Таблица 21.18. Дифференциальная диагностика коронавирусной инфекции с другими острыми респираторными вирусными инфекциями

Признак	Коронавирусная инфекция (ОРВИ)	Грипп	РС-инфекция	Риновирусная инфекция	Энтеровирусная инфекция
Преимущественное поражение респираторного тракта	Ринит	Трахеит	Бронхит, брон-хиолит	Ринит	Ринит, фарингит, ларингит
Интоксикация	Умеренная	Выраженная	Умеренная	Слабая	Умеренная
Начало болезни	Острое	Внезапное, озноб	Постепенное	Острое	Острое
Кожа	Бледность	Гиперемия лица	Бледность	Бледность, пастозность лица	Возможна экзантема
Температура тела	Субфебрильная	Высокая	Умеренная	Субфебрильная	Высокая
Головная боль	Умеренная	Сильная	Умеренная	Не характерна	Сильная
Боль в области глазниц	Возможна	Выражена	Редко	Нет	Возможна
Миалгия, артралгия	Возможны	Выражены	Не характерны	Нет	Выражены
Насморк	Профузный, серозный	Незначительный, кратковременный	Чаше отсутствует	Резко выраженный, кратковременный	Выраженный, кратковременный
Кашель	Легкий, непродуктивный	Непродуктивный	Приступообразный, иногда астматический синдром	Нет	Возможен
Гиперемия слизистой конъюнктивы	Умеренная	Есть	Нет	Слабо выражена	Есть
Гиперемия слизистой ротоглотки	Умеренная	Яркая	Слабая	Слабая	Возможна
Лимфаденит	Нет	Нет	Редко - шейный, подчелюстной	Нет	Возможен
Изменения со стороны нервной системы	Нет	Менингизм, нейроток-сикоз	Нет	Нет	Возможен серозный менингит

Шиболее важна дифференциальная диагностика ТОРС, БВРС-КоВ с атипичными пневмониями.

Орнитоз характеризуется выраженной лихорадкой и развитием интерстициальной пневмонии, чаще всего болеют лица, имеющие профессиональный или бытовой контакт с птицами. В отличие от ТОРС, при орнитозе нередко плевральные боли, увеличение печени и селезенки, возможен менингизм, но выраженная ДН не характерна. При рентгенологическом исследовании выявляют преимущественные поражения нижних отделов легких. Возможны интерстициальные, мелкоочаговые, крупноочаговые и лобарные пневмонии, характерно расширение корней легких и увеличение медиастинальных ЛУ, в крови - резкое повышение СОЭ.

- Микоплазменную пневмонию наблюдают преимущественно у детей старше 5 лет и взрослых до 30 лет. Болезнь развивается постепенно, начинаясь с катаральных явлений, субфебрилитета, реже остро. Характерен непродуктивный кашель с первых дней болезни, который через 10-12 сут становится продуктивным. Лихорадка умеренная, интоксикация выражена слабо, признаков ДН нет. Рентгенологически выявляют сегментарную, очаговую или интерстициальную пневмонию, возможен плевральный выпот, интерлобит. Регресс пневмонии медленный в сроки от 3-4 нед до 2-3 мес, нередко внелегочные поражения: артрит, менингит, гепатит.
- Легионеллезная пневмония характеризуется выраженной интоксикацией, высокой лихорадкой (39-40 °С) длительностью до 2 нед и плевральными болями. Наблюдают кашель со скудной мокротой, нередко с прожилками крови и внелегочные поражения (диарейный синдром, гепатит, почечную недостаточность, энцефалопатию). Физикальные данные (укорочение перкуторного звука, мелкопузырчатые хрипы)

довольно четкие, рентгенологически выявляют плевропневмонию, обычно обширную одностороннюю, реже двустороннюю, при исследовании крови определяют нейтрофильный лейкоцитоз, значительное увеличение СОЭ. Возможно развитие тяжелой ДН, требующей применения ИВЛ.

Что касается РДС взрослых, то дифференциальную диагностику проводят на основании выявления перечисленных выше этиологических факторов синдрома. Во всех подозрительных случаях целесообразно использование лабораторных тестов для исключения перечисленных выше инфекций.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА COVID-19

COVID-19 необходимо дифференцировать от гриппа, ОРВИ, вирусных гастроэнтеритов, бактериальных респираторных болезней.

ЛЕЧЕНИЕ Режим. Диета

Больных коронавирусной инфекцией лечат симптоматическими средствами амбулаторно, пациенты с подозрением на ТОРС, БВРС-КоВ подлежат госпитализации и изоляции в специально оборудованные стационары. Режим в остром периоде заболевания постельный, специфической диеты не требуется.

Проводится дезинтоксикационная терапия (реамберин, кристаллоидные растворы и т.п.). Объем вводимой жидкости не превышает 400-800 мл/сут.

Наряду с инфузионной терапией необходимо назначение диуретиков из-за угрозы отека легких. Показано введение донорского иммуноглобулина, содержащего АТ к коронавирусам в высоком титре. С патогенетической целью показано назначение ингибиторов протеаз.

При ОРДС основой патогенетической терапии являются препараты сурфактанта, восстанавливающие поверхностное натяжение в альвеолах. Сурфактант назначается эндотрахеально (150-200 мл). Показано введение глюкокортикоидов (метипред, [преднизолон](#), [гидрокортизон](#)), в тяжелых случаях рекомендуется внутривенное введение метилпреднизолона. Для респираторной поддержки показана интубация трахеи и ИВЛ с использованием малых дыхательных объемов ($VT = 6$ мл/кг).

Антибиотики широкого спектра действия назначают при риске активации собственной бактериальной флоры больного.

ЛЕЧЕНИЕ COVID-19

Этиотропная терапия: препараты интерферонов, [умифеновир](#). Рекомбинантный интерферон альфа-2b в виде раствора для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. В период пандемии COVID-19 были рекомендации по использованию комбинаций этиотропных препаратов: в частности, к ним относились [лопинавир + ритонавир](#), однако эффективность их не доказана.

При развитии пневмонии целесообразно назначение азитромицина и левофлоксацина, цефалоспоринов III поколения.

Патогенетическая терапия: в патогенезе ОРДС при COVID-19 основная роль принадлежит избыточному ответу иммунной системы со стремительно развивающимся синдромом высвобождения цитокинов. Этот синдром создает угрозу возникновения и прогрессирования ОРДС. Интервал между каскадом высвобождения цитокинов может составлять менее суток. В связи с этим чрезвычайно важно начать предупреждающую терапию, основными препаратами которой являются блокаторы ИЛ-6. К ним относятся [тоцилизумаб](#), [сарилумаб](#).

Для применения патогенетической терапии должны учитываться следующие показатели:

- снижение SpO_2 ;

- СРБ выше 60 мг/л, или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14-й день болезни; - лихорадка выше 38 °С в течение 5 дней; - лейкопения ниже $3,0 \times 10^9$ /л; - лимфоциты ниже $1,0 \times 10^9$ /л; - уровень ферритина крови более 1000 нг/л. Противопоказания для назначения ингибитора ИЛ-6: - сепсис;

- вирусный гепатит В;

- иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов; - нейтропения $0,5 \times 10^9$ /л и ниже; - повышение активности АСТ и АЛТ более чем в 5 раз; - тромбоцитопения ниже 50×10^9 /л.

Назначение ГКС целесообразно у пациентов с подтвержденным ОРДС выраженной интенсивности.

С учетом патогенеза COVID-19 (высокий риск развития венозной тромбэмболии) показано назначение низкомолекулярных гепаринов (клексан и др.), при их отсутствии возможно назначение гепарина. Ликвидируя микротромбы, гепарин нормализует микроциркуляцию в легких.

Противопоказанием для использования низкомолекулярных гепаринов являются продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов крови ниже 25×10^9 /л или выраженная почечная недостаточность.

При лечении COVID-19 важная роль принадлежит дезинтоксикационной терапии с обеспечением достаточного поступления жидкости в организм. В среднем количество жидкости назначается из расчета 1,5-2 л/сут, при ОРДС объем инфузионной терапии составляет 10-15 мл/кг в сутки.

С целью профилактики отека головного мозга и отека легких инфузионная терапия проводится на фоне форсированного диуреза ([фуросемид](#), лазекс).

Бронходренажную функцию повышают мукоактивные препараты (АЦЦ, [амброксол](#) и др.).

Бронхолитическая ингаляционная терапия целесообразна при наличии бронхо-обструктивного синдрома.

Симптоматическая терапия: жаропонижающие препараты при лихорадке выше 38,5 °С. При наличии ринита или ринофарингита используются назальные деконгестанты. При наличии синдрома бронхита - мукоактивные бронхолитические средства.

Лечение и профилактика ОРВИ и гриппа

Гриппферон* - оригинальный препарат рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Обладает противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Выпускается в двух лекарственных формах: капли назальные и спрей назальный дозированный.

Механизм действия препарата Гриппферон* основан на свойстве интерферона предотвращать размножение любых вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути. В многочисленных исследованиях доказана высокая активность Гриппферона* в отношении всех видов человеческих респираторных вирусов, поскольку интерферон не взаимодействует с ними напрямую, а блокирует механизм их воспроизведения.

Гриппферон* показан к применению у детей с первых дней жизни и взрослых, включая беременных и кормящих женщин. Рекомендуются для лечения, а также в качестве средства экстренной профилактики ОРВИ (в том числе коронавирусной инфекции^{1,2}) и гриппа в период сезонной эпидемии, в организованных коллективах, при контакте с больным. Даже однократный прием Гриппферона* во много раз снижает риск заболевания. При первых признаках болезни Гриппферон* закапывают в нос в возрастной дозировке в течение 5 дней до 5-6 раз в день. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.

¹ Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 2020.

² Временные методические рекомендации Минздрава России «Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19», 2020.

На правах рекламы

Прогноз

Летальные исходы при коронавирусной инфекции (ОРВИ) крайне редки. При легком и среднетяжелом течении ТОРС (80-90% больных) прогноз благоприятный, в тяжелых случаях, требующих применения ИВЛ, летальность высокая. У пациентов, перенесших болезнь, возможны неблагоприятные последствия, обусловленные фиброзом легких.

Примерные сроки нетрудоспособности

Выписку больных осуществляют после полного регресса воспалительных изменений в легких, восстановления их функции и стойкой нормализации температуры тела в течение 7 сут.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Венгеров Ю.Я., Платонов А.Е. Атипичная пневмония. - М.: Миклош, 2003. - 32 с.
2. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром // Инфекционные болезни. - 2015. - № 4.
3. Покровский В.И., Малеев В.В., Киселев О.М. Коронавирус SARS - возбудитель атипичной пневмонии // Информационный экспресс-бюллетень. - 2003.
4. Руководство по вирусологии / Под ред. акад. РАН Д.К. Львова. - М.: Медицинское информационное агентство, 2013. - С. 586-588.
5. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности // Лечащий врач. - 2013. - № 10.
6. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - С. 198-202.

21.8. ЭНТЕРОВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Энтеровирусные инфекции (*Enterovirosis*) - большая группа антропонозных инфекционных болезней с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, вызываемых энтеровирусами группы Коксаки и ЕСНО, которые характеризуются полиморфизмом клинической картины с поражением ЦНС, мышц, слизистых оболочек глаз, ВДП, пищеварительного тракта и кожи.

КОДЫ ПО МКБ-10

A85.0 (G05.1*) Энцефалит, энтеровирусный энцефаломиелит. A87.0 (G02.0*) Энтеровирусный менингит; менингит, вызванный вирусом

Коксаки/менингит, вызванный ЕСНО-вирусом. A88.0 Энтеровирусная экзантематозная лихорадка (бостонская экзантема).

B08.4 Энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой, вирусная пузырьчатка полости рта и конечностей.

B08.5 Энтеровирусный везикулярный фарингит, герпетическая ангина.

B08.8 Другие уточненные инфекции, характеризующиеся поражением кожи и слизистых оболочек; энтеровирусный лимфодулярный фарингит.

B30.3 (H13.1*) Острый эпидемический геморрагический конъюнктивит (энтеровирусный); конъюнктивит, вызванный: вирусом Коксаки типа 24, энтеровирусом типа 70; геморрагический конъюнктивит (острый) (эпидемический).

B34.1 Энтеровирусная инфекция неуточненная; инфекция, вызванная вирусом Коксаки, БДУ; инфекция, вызванная ЕСНО-вирусом, БДУ.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители энтеровирусных инфекций - кишечные вирусы рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae* (pico - маленький, RNA - РНК). Род энтеровирусов объединяет полиовирусы (3 серовара), которые являются возбудителями полиомиелита, вирусы Коксаки А (24 серовара), Коксаки В (6 сероваров) и ЕСНО (34 серовара), а также 5 энтеровирусов человека (неклассифицированные вирусы 68-72 типов). Энтеровирус 70 вызывает острый геморрагический конъюнктивит, а энтеровирус 72 - ВГА. Энтеровирусы генетически неоднородны. Они имеют маленькие размеры вириона - 15-35 нм, РНК расположена в центре вириона и окружена белковыми молекулами - капсомерами. Кишечные вирусы устойчивы в окружающей среде, резистентны к низким температурам, устойчивы к замораживанию и оттаиванию (в фекалиях при низкой температуре сохраняют жизнеспособность более полугода). Устойчивы к 70% раствору этанола, 5% раствору лизола. В сточных водах, мелких водоемах в зависимости от температуры могут сохраняться до 1,5-2 мес. Кишечные вирусы чувствительны к высушиванию, при комнатной температуре сохраняются до 15 сут. При температуре 33-35 °С погибают в течение 3 ч, при температуре 50-55 °С - в течение нескольких минут, при кипячении и автоклавировании - мгновенно. Быстро погибают под воздействием формальдегида, сулемы, гетероциклических красителей (метиленового синего и др.), окислителей [калия перманганата и водорода пероксида (Перекиси водорода*)], а также ультрафиолетового облучения, ультразвука, ионизирующей радиации. Свободный остаточный хлор (0,3-0,5 мг/л) быстро инактивирует энтеровирусы в водных суспензиях, однако присутствие органических веществ, связывающих хлор, может снизить эффект инактивации.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник энтеровирусов - человек (больной или вирусоноситель). В распространении заболевания большую роль играют также реконвалесценты и лица, находившиеся в контакте с больными и реконвалесцентами.

Основной механизм передачи возбудителя - фекально-оральный, главные пути передачи - водный и алиментарный. Шиболее интенсивно вирус выделяется в первые дни болезни, однако в ряде случаев энтеровирусы могут выделяться в течение нескольких месяцев. Чаще всего факторами передачи становятся вода, овощи, реже молоко и другие пищевые продукты. Возможно заражение при купании в водоемах, загрязненных энтеровирусами. Вирус может передаваться через грязные руки,

игрушки. Учитывая, что в остром периоде вирус выделяется из носоглоточной слизи, не исключен и воздушно-капельный путь передачи. Возможна трансплацентарная передача энтеровирусов от больной матери плоду.

Восприимчивость высокая. Часто наблюдаются групповые заболевания в детских учреждениях, возможны семейные вспышки. Бессимптомное вирусоносительство встречается в 17-46% случаев (чаще у детей младшего возраста). После перенесенной энтеровирусной инфекции вырабатывается стойкий типоспецифический иммунитет. Возможно развитие перекрестного иммунитета к некоторым типам энтеровирусов.

Энтеровирусные инфекции распространены повсеместно. Спорадические случаи болезни, вспышки и эпидемии энтеровирусных инфекций описаны во всех странах мира. Массовые миграции (как трудовые, так и в результате военных конфликтов), широкое распространение туризма приводят к распространению в коллективах новых штаммов энтеровирусов, к которым у людей нет иммунитета. С другой стороны, отмечено повышение вирулентности некоторых штаммов вируса в результате их естественной циркуляции. Энтеровирусные инфекции наблюдаются в течение всего года, но для стран с умеренным климатом характерна летне-осенняя сезонность заболеваемости.

Энтеровирусные болезни регистрируют на территории РФ с 1956 г. В последние годы в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах отмечался рост числа вспышек энтеровирусной инфекции, причем заболевали преимущественно дети до 14 лет. В результате эпидемиологического расследования данных случаев установлено, что вспышки заболевания связаны в основном с употреблением необеззараженной воды и купанием в открытых водоемах. В то же время, по данным Роспотребнадзора, в 2015 г., по сравнению с 2014 г., снизилась заболеваемость энтеровирусными инфекциями на 16,3%. Всего было зарегистрировано 7849 случаев заболевания энтеровирусными инфекциями, из них энтеровирусным менингитом заболели 2994 человека (в 2014 г. - 9211 и 3212 соответственно, в 2013 г. - 16101 и 7176 соответственно). Показатель заболеваемости за 2015 г. составил 5,38 на 100 тыс. населения против 6,43 в 2014 г. и 12,0 в 2013 г.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическая профилактика не разработана.

В качестве неспецифической профилактики детям до 3 лет, контактировавшим с больными, вводят человеческий иммуноглобулин из расчета 0,3-0,5 мл/кг, а также в течение 7 дней закапывают в нос рекомбинантный или лейкоцитарный ИФН по 5 капель 3 р/сут. В эпидемическом очаге проводят профилактические и противоэпидемические мероприятия. Больных изолируют на 14 дней; проводят влажную уборку помещений с использованием дезинфицирующих средств (0,1% раствор хлористоводородной кислоты, 0,3% раствор формальдегида).

В детских учреждениях устанавливают карантин на 14 дней. Работников родильных домов и детских учреждений, контактировавших с больными, переводят на другую работу на 14 дней.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Патогенез энтеровирусных инфекций изучен недостаточно, так как вирусы могут размножаться в эпителии кишечной стенки, не вызывая заболевания. Болезнь возникает при снижении резистентности организма.

Энтеровирусы проникают в организм через слизистую оболочку верхних отделов дыхательных путей и пищеварительного тракта, где и происходит их первичная репликация. При выходе вируса за пределы зоны первоначального накопления он попадает в регионарные ЛУ и лимфатические образования кишечника, где

продолжается его репликация. На 3-й день от начала болезни в результате первичной виремии поражаются другие органы. Многообразие клинических форм энтеровирусной инфекции объясняют как мутацией капсидных антигенов, гетерогенностью вирусной популяции, так и тропностью различных генотипов возбудителя к отдельным тканям (эпителиальным клеткам, нервной ткани и мышцам).

В 1-2% случаев одновременно с поражением других органов или несколько позже возможно вовлечение в процесс ЦНС. Проникнув в ЦНС, вирус воздействует на сосудистые сплетения желудочков головного мозга, вследствие чего вырабатывается избыточное количество СМЖ с развитием гипертензивно-гидроцефального синдрома, раздражением ядер блуждающего нерва и рвотного центра. В зависимости от уровня поражения ЦНС развиваются серозный менингит, менингоэнцефалит или полиомиелитоподобное заболевание. К поражению ЦНС приводят генотипы энтеровирусов, обладающих повышенной тропностью к нервной ткани. Энтеровирусная инфекция может протекать бессимптомно с персистенцией вирусов в кишечнике, мышцах, паренхиматозных органах, ЦНС. Возможно и хроническое течение инфекции.

При патоморфологическом исследовании органов больных, умерших от Коксаки-вирусной инфекции (чаще всего детей раннего возраста), обнаруживают миокардит, инфильтрацию сердечной мышцы лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими и ретикулярными клетками, эозинофилами и полинуклеарными лейкоцитами. В ряде случаев выявляют интерстициальный отек, истончение и некроз мышечных волокон, рубцовые изменения и очаги обызвествления (в ряде наблюдений развитие трансмурального инфаркта миокарда связывали с перенесенным миокардитом).

При менингоэнцефалите в мягких мозговых оболочках головного и спинного мозга отмечают отек, гиперемия и периваскулярную лимфоцитарно-моноцитарную инфильтрацию. Выявляют диапедезные кровоизлияния в вещество мозга, периваскулярную инфильтрацию и очаговую пролиферацию глиальных клеток, очаговый некроз и полиморфноядерные инфильтраты в сосудистых сплетениях желудочков мозга.

При эпидемической миалгии обнаруживают признаки острого или хронического миозита в виде исчезновения поперечной исчерченности, набухания отдельных волокон и в ряде случаев - коагуляционного некроза. Изменения в поперечнополосатой мускулатуре типичны и патогномоничны для Коксаки-вирусной инфекции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период составляет от 2 до 10 сут, в среднем 3-4 сут.

Классификация

По классификации энтеровирусных болезней (Чеснокова О.А., Фомин В.В.) различают:

типичные формы:

- герпангина;
- эпидемическая миалгия;
- асептический серозный менингит;
- экзантема; атипичные формы:
- инаппарантная форма;
- малая болезнь («летний грипп»);

- катаральная (респираторная) форма;
- энцефалитическая форма;
- энцефаломиокардит новорожденных;
- полиомиелитоподобная (спинальная) форма;
- эпидемический геморрагический конъюнктивит;
- увеит;
- нефрит;
- панкреатит.

Нередко встречаются сочетанные признаки различных клинических форм - смешанные формы энтеровирусных заболеваний.

Герпангину вызывают вирусы Коксаки А (серотипы 2, 3, 4, 6, 7 и 10) и Коксаки В (серотип 3). Начало острое, с быстрого повышения температуры тела до 39,0-40,5 °С, при этом общее состояние больных может оставаться относительно удовлетворительным. Лихорадка длится от 1 до 5 дней (обычно 2-3 дня). При осмотре ротоглотки выявляется гиперемия слизистой оболочки мягкого нёба, нёбных дужек, язычка, задней стенки глотки. В течение 24-48 ч на передней поверхности миндалин, нёбных дужек появляется от 5-6 до 20-30 мелких папул серовато-белого цвета диаметром 1-2 мм, которые могут встречаться группами или отдельно. Вскоре они превращаются в пузырьки, наполненные прозрачным содержимым. Через 12-24 ч (реже на 3-4-й день болезни), после их вскрытия, образуются эрозии диаметром до 2-3 мм, покрытые сероватым налетом, которые могут сливаться. Вокруг эрозий образуется венчик гиперемии. Боли в горле умеренные или отсутствуют, но могут усиливаться при образовании эрозий. Эрозии заживают в течение 4-6 дней без дефектов слизистой оболочки. Заболевание нередко рецидивирует. Иногда герпангина развивается на фоне серозного менингита.

Эпидемическую миалгию (плевродиния, болезнь Борнхольма) вызывают вирусы Коксаки В (типы 1-5), Коксаки А (серотип 9) и ЕСНО (серотипы 1, 6, 9).

Типично острое, внезапное начало с озноба и подъема температуры тела до 39-40 °С, появления общей слабости, тошноты, нередко рвоты, а также сильной головной боли, боли в грудных мышцах, эпигастральной и пупочной областях, спине, конечностях. Появление миалгий связано с развитием миозита. Боли усиливаются при движении, кашле, часто становятся мучительными и сопровождаются обильным потоотделением. Продолжительность болевых приступов составляет от 5-10 мин до нескольких часов (чаще 15-20 мин). В ряде случаев приступы сопровождаются рвотой и повторяются через 0,5-1 ч. Появление напряжения мышц брюшной стенки и их спазм при дыхании часто имитирует синдром острого живота, в связи с чем больных нередко направляют в хирургическое отделение. При болях в области грудной клетки в ряде случаев ошибочно диагностируют плеврит, пневмонию или приступ стенокардии. При возникновении болей отмечается двигательное беспокойство. В промежутках между приступами больные подавлены, апатичны, лежат спокойно и производят впечатление спящих. Лихорадка сохраняется 2-3 дня. Во время болевых приступов часто возникает тахикардия, но возможна и относительная брадикардия. Зев гиперемирован, на слизистой оболочке нёба нередко выявляют зернистость, характерен шейный лимфаденит. У некоторых больных отмечают гепатоспленомегалию. Мышечные боли к 3-му дню болезни становятся менее интенсивными или исчезают, хотя иногда сохраняются и после нормализации температуры. Средняя продолжительность болезни составляет

3-7 дней. При волнообразном течении заболевания (2-3 обострения с интервалом в 2-4 дня) продолжительность болезни увеличивается до 1,5-2 нед.

Серозный менингит - одна из наиболее распространенных и тяжелых форм энтеровирусной инфекции. Вызывается нейротропными генотипами энтеровирусов: Коксаки А (серотипы 2, 4, 7, 9), Коксаки В (серотипы 1-5), ЕСНО (серотипы 4, 6, 9, 11, 16, 30). Регистрируется как в виде эпидемических вспышек, так и спорадических случаев. Редко наблюдается продромальный период длительностью 1-2 дня, при котором возникают слабость, раздражительность, сонливость.

Характерно острое начало болезни с симптомами общей интоксикации и повышением температуры тела до 38,0-39,0 °С, реже до более высоких цифр. Симптомы менингита возникают в первые дни болезни, иногда на 3-5-й день, сопровождаются повторным повышением температуры тела. Характерна общая гиперестезия (гиперакузия, фотофобия, гиперестезия кожи), интенсивная головная боль распирающего характера, рвота «фонтаном» без предшествующей тошноты, не приносящая облегчения. В более тяжелых случаях наблюдается психомоторное возбуждение и судороги. Глубокое расстройство сознания встречается крайне редко. Характерно наличие менингеальных симптомов, в ряде случаев - диссоциация менингеальных симптомов или неполный менингеальный синдром (например, наличие ригидности мышц затылка при отрицательном симптоме Кернига и наоборот). Лихорадка и менингеальные симптомы обычно сохраняются в течение 3-7 дней. В остром периоде чаще отмечается относительная брадикардия, реже - тахикардия и абсолютная брадикардия. При развитии ОНГМ отмечают повышение АД. У больных отсутствует аппетит, язык обложен беловатым налетом и утолщен. Нередко возникает метеоризм, при пальпации живота обнаруживается урчание. Возможны катаральные явления. В периферической крови отмечают умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез без сдвига влево, который впоследствии сменяется лимфоцитозом. СМЖ бесцветная, прозрачная, при пункции вытекает с повышенным давлением (250-350 мм вод.ст.). Отмечается лимфоцитарный плеоцитоз (несколько десятков и сотен в 1 мм³). Однако в первые 1-2 дня болезни в СМЖ преобладают нейтрофилы (до 90%). В ряде случаев отмечается смешанный характер цитоза. Содержание белка в пределах нормы. Уровень глюкозы в пределах нормы или повышен. Возможно рецидивирующее течение менингита. При этом нарастание менингеальных симптомов сопровождается подъемом температуры тела. Следует подчеркнуть, что в отдельных случаях, при наличии характерных менингеальных симптомов, СМЖ остается интактной, и наоборот, при отсутствии менингеальных симптомов в СМЖ выявляются воспалительные изменения. В обоих случаях диагноз ставится на основании обнаружения генетического материала энтеровирусов в СМЖ методом ПЦР.

Малую болезнь (Коксаки- и ЕСНО-лихорадку, трехдневную, или неопределенную, лихорадку; «летний грипп») могут вызывать все типы маловирулентных штаммов энтеровирусов. Клинически малая болезнь характеризуется кратковременной лихорадкой (не более 3 дней), слабостью, разбитостью, умеренной головной болью, рвотой, миалгией, болью в животе. Катаральные явления со стороны ВДП возникают менее чем у двух третей больных. Возможно двухволновое течение болезни.

Энтеровирусную экзантему (эпидемическую, или бостонскую, экзантему, а также кореподобную и краснухоподобную экзантемы) вызывают вирусы ЕСНО (типы 4, 5, 9, 12, 16, 18), реже - вирусы Коксаки (типы А-9, А-16, В-3). Относится к числу легких форм энтеровирусной инфекции. Регистрируют чаще в виде небольших вспышек, но описаны и крупные эпидемии. Болезнь развивается остро с подъемом температуры тела до 38-39 °С. Характерны общая слабость, выраженные головная и мышечные боли, боли в горле, шейный лимфаденит, экзантема на лице, туловище и конечностях. Сыпь краснухоподобная, реже макуло-папулезная, буллезная,

петехиальная, сохраняется 2-4 дня. Отмечается пятнистая экзантема на слизистой оболочке ротоглотки. В остром периоде нередко развивается фарингит, конъюнктивит. В ряде случаев болезнь сопровождается явлениями менингизма или сочетается с серозным менингитом. Лихорадка длится 1-8 дней

В ряде случаев энтеровирусная экзантема протекает только с поражением кистей, стоп, полости рта (в немецкой литературе - HFMK, сокращенно от *Hand-Fuss-Mundkrankheit*). Заболевание вызывают вирусы Коксаки А (серотипы 5, 10, 16). При этой форме на фоне умеренной интоксикации и небольшого повышения температуры тела на пальцах кистей и стоп появляется везикулезная сыпь с элементами диаметром 2-3 мм, окруженными воспалительным венчиком. Одновременно на языке и слизистой оболочке щек, нёба обнаруживают единичные небольшие афты.

Катаральная (респираторная) форма - распространенная, малодифференцируемая форма энтеровирусной инфекции, которая вызывается многими типами энтеровирусов. Болеют как дети, так и взрослые. Развивается остро, в форме гриппоподобного заболевания с повышения температуры тела и симптомов интоксикации. Характерен ринит с серозно-слизистыми выделениями, сухой кашель, гиперемия и зернистость слизистой оболочки зева. Возможны проявления болезни в виде фарингита с регионарным лимфаденитом и кратковременной субфебрильной лихорадкой. У детей иногда развивается ложный круп, а течение заболевания в ряде случаев осложняется пневмонией и миокардитом. В неосложненных случаях лихорадка сохраняется около 3 дней, катаральные явления - около недели.

Энтеровирусную диарею (вирусный гастроэнтерит, «рвотную болезнь») чаще вызывают вирусы ЕСНО. В основном болеют дети до 2 лет, реже - взрослые. Возможен короткий продромальный период, который проявляется общим недомоганием, слабостью, головной болью, отсутствием аппетита. Болезнь развивается остро с подъема температуры тела до 38-39 °С, реже до субфебрильных цифр. Лихорадочный период продолжается в среднем около недели. Одновременно с повышением температуры тела отмечают жидкий стул без патологических примесей до 2-10 р/сут. Характерно вздутие живота, возможна болезненность при пальпации (более выраженная в илеоцекальной области). Аппетит отсутствует, язык обложен. В первые дни нередко отмечается многократная рвота, однако обезвоживания не наступает. Иногда отмечается гепатоспленомегалия. Часто наблюдаются признаки катарального воспаления ВДП.

Энцефаломиокардит новорожденных - наиболее тяжелый вариант энтеровирусной инфекции, вызываемый вирусами Коксаки В (типы 2-5) и возникающий в виде вспышек в родильных домах. Источником возбудителя инфекции могут быть роженицы (заражение реализуется через плаценту или в процессе родов) или медицинский персонал. На фоне подъема температуры отмечают нарушение аппетита, сонливость, рвоту, понос. Лихорадка имеет двухволновой характер (иногда отсутствует). Характерны цианоз или серый цвет кожи, тахикардия, одышка, расширение границ сердца, глухость тонов, нарушение сердечного ритма, появление шумов в сердце, увеличение размеров печени и селезенки, отеки, в редких случаях желтуха и геморрагическая сыпь. При поражении ЦНС возникают судороги, возможно развитие комы. При исследовании СМЖ выявляют лимфоцитарный плеоцитоз.

Паралитическую (спинальную, полиомиелитподобную) форму вызывают вирусы Коксаки А (типы 4, 7, 10, 14) и В (типы 1-6), а также вирусы ЕСНО (типы 2, 4, 6, 1, 9, 11, 16). Заболевание чаще регистрируют в теплое время года в виде спорадических случаев у детей 1-5 лет. Протекает преимущественно в виде легких паралитических форм. Тяжелые формы возникают редко. У трети больных отмечают препаралитический период, для которого характерны симптомы, свойственные другим формам энтеровирусной инфекции (малой болезни, респираторной, герпангине). Чаще парезы возникают остро, на фоне полного здоровья, при этом

температура тела повышается незначительно или остается нормальной. Обычно поражаются нижние конечности и развивается так называемая утренняя хромота. Возникает нарушение походки в виде прихрамывания, при этом подгибается колено, свисает стопа, наблюдается ротация ноги наружу и снижение мышечного тонуса. Поверхностные и глубокие рефлексy не нарушаются; реже отмечают гипо- или гиперрефлексию. При наличии лихорадки в СМЖ обнаруживают небольшое повышение содержания белка, умеренный лимфоцитарный плеоцитоз. Парезы проходят относительно быстро, обычно с полным восстановлением двигательных функций, но в редких случаях в течение нескольких месяцев сохраняются гипотония и гипотрофия пораженных мышц. При тяжелом течении бульбарных, бульбо-спинальных форм инфекции описаны случаи смертельного исхода.

К редким формам энтеровирусных инфекций относят энцефалит, менингоэнцефалит, миокардит, перикардит, эпидемический геморрагический конъюнктивит, увеит, нефрит, панкреатит, гепатит.

Энцефалиты и менингоэнцефалиты вызываются различными типами энтеровирусов Коксаки и ЕСНО. Характерно острое начало, сильная головная боль, рвота и лихорадка, которая может иметь двухволновой характер. В тяжелых случаях отмечают нарушение сознания, возможны судороги, очаговая неврологическая симптоматика (нистагм, параличи черепных нервов и т.д.).

Перикардиты и миокардиты вызываются вирусами Коксаки В (типы 2-5), реже вирусами ЕСНО (типы 1, 6, 8, 9, 19). Чаще поражение сердца развивается у детей старшего возраста и взрослых после перенесенной респираторной формы энтеровирусной инфекции (через 1,5-2 нед), реже - изолированно. При этом на фоне умеренной лихорадки нарастает общая слабость, появляются боли в области сердца. При осмотре выявляют расширение границ сердца, глухость тонов, шум трения перикарда. Течение заболевания чаще доброкачественное, прогноз благоприятный, но возможны тяжелые миокардиты с нарушением биоэлектрической и сократительной функции миокарда, явлениями сердечной недостаточности и формированием дилатационной кардиомиопатии.

Эпидемический геморрагический конъюнктивит чаще вызывается энтеро-вирусом типа 70, реже другими энтеровирусами. Заболевание начинается остро с поражения одного глаза. В ряде случаев через 1-2 дня поражается и другой глаз. Характерны ощущение инородного тела, «песка» в глазах, слезотечение и фотофобия. При осмотре выявляются отек век, кровоизлияния в гиперемированную конъюнктиву и скудное слизисто-гнойное или серозное отделяемое. Болезнь чаще протекает доброкачественно, выздоровление наступает через 1,5-2 нед.

Осложнения

При эпидемической миалгии, серозном менингите, энцефалите и менингоэнцефалите в ряде случаев развивается ОНГМ. При бульбарных нарушениях возможны тяжелые аспирационные пневмонии. В ряде случаев респираторная форма осложняется вторичной бактериальной пневмонией, крупом. В 8-10% случаев эпидемический геморрагический кератоконъюнктивит и увеит приводят к развитию катаракты и двусторонней слепоты.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз энтеровирусной инфекции при возникновении эпидемической вспышки и типичных клинических проявлений обычно не вызывает затруднений, но требует лабораторного подтверждения. Нередко сложна диагностика атипичных и легких форм болезни.

Окончательно устанавливают диагноз при помощи серологических исследований и выделения вируса из носоглоточной слизи, цереброспинальной жидкости, фекалий,

крови. Высокой эффективностью отличается метод ПЦР. Для серологического исследования в РН, РСК, РТГА и реакции преципитации в геле используют парные сыворотки, полученные с интервалом в 10-12 дней (первая - на 4-5-й день болезни, вторая - после 14-го дня болезни). Диагностический критерий - нарастание титра антител в 4 раза и более. Обнаружение вируса в испражнениях при отсутствии нарастания титра антител в динамике болезни не служит основанием для постановки диагноза энтеровирусной инфекции, так как часто наблюдают бессимптомное носительство.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с большим количеством болезней ввиду многочисленности клинических форм энтеровирусных инфекций.

Серозный менингит и менингоэнцефалитическую форму энтеровирусной инфекции дифференцируют с серозными менингитами и менингоэнцефалитами другой этиологии. При этом учитывают как эпидемиологические, так и клинические особенности энтеровирусных менингитов: характерную летнюю сезонность, часто групповой характер заболевания, доброкачественность течения с быстрым регрессом менингеального синдрома. При паротитном менингите в большинстве случаев отмечают поражение железистых органов (воспаление слюнных, поджелудочной и половых желез), в сыворотке крови отмечают значительное повышение уровня амилазы и липазы. При нейтрофильном плеоцитозе проводят дифференциальную диагностику с БГМ, для которых характерны резко выраженная интоксикация, менингеальный синдром, 4-5-значный плеоцитоз СМЖ, снижение в ней уровня глюкозы и повышение содержания лактата. Для туберкулезного менингита и менингоэнцефалита характерны постепенное развитие и прогрессирующая неврологическая симптоматика. В течение 1-2 нед нарастают слабость, депрессия, подъем температуры тела до 38-39 °С, головная боль, вегетативно-сосудистые расстройства (стойкий красный дермографизм, пятна Труссо). Проводят исследования для выявления туберкулезного процесса иной локализации. В СМЖ выявляют прогрессирующее снижение содержания глюкозы, уровня хлоридов в 1,5-2 раза, появление при отстаивании в пробирке фибриновой пленки. В ряде случаев при эпидемической миалгии необходимо проводить дифференциальную диагностику с острыми хирургическими заболеваниями: острым аппендицитом, холециститом, кишечной непроходимостью, а также исключить развитие плеврита или приступа стенокардии.

Для полиомиелита (в отличие от полиомиелитоподобной формы энтеровирусной инфекции) характерно острое начало с быстрым подъемом температуры, выраженными катаральными (ринит, тонзиллит, трахеит, бронхит) и диспепсическими явлениями, а также отсутствие полного регресса парезов и параличей.

Наличие экзантемы при энтеровирусной инфекции требует дифференциальной диагностики с такими заболеваниями, как скарлатина, корь, краснуха, парвовирус-ная инфекция. При этом надо обращать внимание на характерные для этих заболеваний продромальный период, этапность высыпаний, характер и локализацию экзантемы и другие клинические признаки, а также данные эпидемиологического анамнеза. Необходимо также исключить у пациента аллергическую сыпь.

Герпангину дифференцируют с афтозным стоматитом.

При энтеровирусной диарее дифференциальную диагностику проводят с другими острыми диарейными инфекциями, в частности с рото-, норо- и аденовирусной инфекциями. Во всех случаях необходима лабораторная верификация соответствующей инфекции.

Показания к дополнительным методам диагностики и консультациям специалистов

При необходимости прибегают к инструментальным методам диагностики:

- 1) КТ и МРТ головного мозга;
- 2) эхокардиографии;
- 3) ЭНМГ;
- 4) рентгенографии органов грудной клетки;
- 5) ЭКГ.

Показания к консультации других специалистов определяет форма инфекции: - при эпидемической миалгии - консультация хирурга; - при менингите и менингоэнцефалитической форме энтеровирусной инфекции - консультация невролога;

- при эпидемическом геморрагическом конъюнктивите - консультация офтальмолога;
- при перикардитах и миокардитах - консультация кардиолога.

ЛЕЧЕНИЕ

Госпитализация проводится по клиническим показаниям. Этиотропные средства отсутствуют. Проводят дезинтоксикационную терапию. При менингитах и менингоэнцефалитах назначают дегидратационную терапию с использованием петлевых диуретиков (фуросемид, ацетазоламид), при тяжелом течении используют дексаметазон по 0,25 мг/кг/сут в течение 2-4 сут. Рекомендуют назначение человеческого лейкоцитарного ИФН, рибонуклеазы, однако данные об их эффективности, полученные методами доказательной медицины, отсутствуют.

С целью улучшения реологических свойств крови и сосудистого тонуса используют пентоксифиллин, Солкосерил*, винпоцетин. Показаны десенсибилизирующие препараты. При эпидемической миалгии для купирования болевого синдрома применяют НПВС. Лечение больных с полиомиелитоподобными формами проводят так же как больных полиомиелитом, а больным энтеровирусным миокардитом назначают кардиопротекторы.

Прогноз

У подавляющего большинства больных при поражениях кожи и слизистых оболочек прогноз благоприятный. Заболевание заканчивается полным выздоровлением. Тяжелое течение с летальным исходом возможно при энцефаломиокардите новорожденных, энцефалитах и менингоэнцефалитах, паралитической форме энтеровирусной инфекции. После перенесенного энцефалита в ряде случаев возникают гемиплиги или монопарезы; после полиомиелитной формы болезни - снижение мышечного тонуса и гипотрофия конечности; при поражениях органа зрения - катаракта и двусторонняя слепота.

Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки потери трудоспособности зависят от клинической формы инфекции. Стационарное лечение при серозных менингитах продолжается до 3 нед. Больных выписывают после полного клинического выздоровления и санации СМЖ. Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение за лицами, перенесшими энтеровирусную инфекцию, не регламентировано. Сроки наблюдения за больными определяют индивидуально. При поражениях сердечно-сосудистой системы и ЦНС необходимо диспансерное наблюдение не менее 6 мес.

Памятка для пациента

Рекомендации даются индивидуально, отражаются в выписке и обычно включают: сбалансированное питание, предотвращение переохлаждения, инсоляции и других стрессовых состояний, ограничение физической нагрузки. После перенесенного менингита, менингоэнцефалита - в течение года исключение полетов на самолете, пребывания в горной местности, подводного плавания (дайвинга), вакцинации (за исключением экстренной, как, например, против бешенства), инсоляции. Целесообразно на этот срок ограничить потребление соли.

Санаторно-курортное лечение

Через 3-6 мес после острого периода возможно санаторно-курортное лечение в санаториях, в зависимости от формы перенесенной инфекции, неврологического, кардиологического или общего профиля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмадишина Л.В., Королева Г.А., Иванова О.Е. и др. Серозэпидемиология и молекулярная эпидемиология энтеровируса 71 типа в мире и в Российской Федерации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2013. - № 6. - С. 112-121.
2. Голицына ЛЛ., Зверев В.В., Парфенова О.В., Швикова КА. Эпидемические варианты неполиомиелитных энтеровирусов в России // Медицинский альманах. - 2015. - № 5. - С. 136-140.
3. Караков К.Г., Безроднова С.М., Шацкая КВ. и др. Поражения при герпесвирусной и энтеровирусной инфекциях. - Р-н/Д: Феникс, 2007. - 170 с.
4. Фомина С.Г., Швикова КА Энтеровирусы у детей с острой кишечной инфекцией: молекулярно-эпидемиологические аспекты // Инфекционные болезни. - 2012. - № 4. - С. 12-17.
5. Ющук КД., Мартынов Ю.В., Кулагина М.Г., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции. Руководство, 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 400 с.
6. Abedi G.R., Watson J.T., Pham H., et al. Enterovirus and human parechovirus surveillance - United States, 2009-2013 // MMWR - 2015. - Sep 4; 64(34) - P. 940-943.
7. Desmond R.A., Accortt N.A., Talley L. et al. Enteroviral meningitis: natural history and outcome of plenary therapy // Antimicrob. Agents Chemother. - 2006. - Vol. 50, N 7. - P. 2409-2414.
8. Hu Y., Jiang L., Peng H. Clinical analysis of 134 children with nervous system damage caused by enterovirus 71 infection // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2015. - July; 34(7) - P. 718-723.
9. Rhoades R.E., Tabor-Godwin J.M., Tsueng G., Feuer R. Enterovirus Infections of the Central Nervous System Review // Virology - 2011. - Mar 15; 411(2) - P. 288-305.
10. Shikha J., Bhupeswari P., Girish Ch.Bh. Enteroviral encephalitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment advances // Pathog. Glob. Health - 2014. - Jul; 108(5) - P. 216-222.

21.9. ПОЛИОМИЕЛИТ

Синонимы. Эпидемический детский паралич, болезнь Гейне-Медина.

Полиомиелит [от греч. *polio* (серый), *myelos* (мозг)] - острая вирусная антро-понозная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя,

характеризующаяся преимущественным поражением двигательных нейронов спинного и головного мозга с развитием параличей.

КОДЫ ПО МКБ-10

A80 Острый полиомиелит. A80.0 Острый паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной. A80.1 Острый паралитический полиомиелит, вызванный диким завезенным вирусом.

A80.2 Острый паралитический полиомиелит, вызванный диким природным вирусом.

A80.3 Острый паралитический полиомиелит другой и неуточненный. A80.4 Острый непаралитический полиомиелит. A80.9 Острый полиомиелит неуточненный.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - РНК-содержащий полиовирус семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus* размером 15-30 нм. Известно 3 серотипа вируса: I - Брунгильда (выделен от больной обезьяны с такой кличкой), II - Лансинг (выделен в местечке Лансинг) и III - Леон (выделен от больного мальчика МакЛеона). Все типы близки по своему строению и отличаются последовательностью нуклеотидов. Выделено два типоспецифических антигена полиовирусов: N (нативный), который находится в интактных вирионах, содержащих РНК, и Н (гретый), который выделяется из капсидов, не содержащих РНК. Н-антиген иницирует у человека первичную реакцию антителообразования, сменяющуюся в дальнейшем реакцией на N-антиген. Репродукция вируса происходит в цитоплазме пораженных клеток.

Вирус устойчив в окружающей среде. Длительно сохраняется при низкой температуре (в замороженном состоянии - до нескольких лет); несколько месяцев - в фекалиях, сточных водах, молоке и на овощах. Устойчив к колебаниям pH, малочувствителен к спирту, хорошо сохраняется в 50% глицерине. Вирус полиомиелита быстро инактивируется хлорсодержащими веществами (3-5% хлорамином), 15% серной и 4% хлористоводородной кислотами, растворами йода, калия перманганата, медным купоросом, сулемой и под действием ультрафиолетовых лучей. При кипячении погибает мгновенно.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник и резервуар возбудителя - человек (больной или вирусоноситель). Вирус выделяется с носоглоточной слизью в течение инкубационного периода и до 5-го дня после начала болезни, с фекалиями - от нескольких недель до 3-4 мес. Больной наиболее заразен в остром периоде болезни.

Основной механизм передачи вируса - фекально-оральный, который реализуется водным, пищевым и контактно-бытовым путями. Воздушно-капельный путь заражения возможен в первые дни болезни и начальном периоде вирусоносительства. В тропических странах случаи заболевания регистрируются в течение всего года, в странах с умеренным климатом отмечается летне-осенняя сезонность. Наиболее подвержены заражению дети до 3 лет, но могут заболеть и взрослые. При инфицировании чаще всего развивается бессимптомная инфекция или abortивная форма болезни, и лишь в одном из 200 случаев - типичные паралитические формы полиомиелита, при этом от 5 до 10% погибают от ОДН вследствие паралича дыхательной мускулатуры.

После перенесенной инфекции вырабатывается стойкий типоспецифический иммунитет. Пассивный иммунитет, полученный от матери, сохраняется в течение первого полугодия жизни.

До начала вакцинации, в начале 50-х гг. XX в., полиомиелит регистрировался более чем в ста странах мира. Благодаря глобальной кампании по эрадикации полиомиелита с помощью массовой вакцинации инактивированной вакциной Солка и живой вакциной Сэбина, которая проводится ВОЗ с 1988 г., появилась возможность полного избавления от этой болезни. Согласно статистике ВОЗ, с 1988 г. число случаев полиомиелита упало с 350 тыс. до нескольких сотен в год (так, в 2014 г. было зарегистрировано 359 случаев заболевания). За этот период список стран, в которых регистрировались случаи заболевания, сократился со 125 до 2 (Афганистан и Пакистан, в которых было зарегистрировано в 2015 г. 74 случая полиомиелита вызванного диким полиовирусом 1-го типа). Из 3 штаммов дикого полиовируса (тип 1, тип 2 и тип 3) один - дикий полиовирус 2-го типа был ликвидирован (последний дикий полиовирус типа 2 был зарегистрирован в Индии в 1999 г.). Резко сократилось и число заболеваний, вызванных полиовирусом третьего типа - с ноября 2012 г. в Нигерии, где он вызывал полиомиелит, не было зарегистрировано новых случаев заболевания. В России последние случаи заболевания полиомиелитом были зарегистрированы в 1996 г. в Чеченской Республике, что связано с отсутствием вакцинации населения в этом регионе с 1992 г. В 2002 г. ВОЗ объявила Россию территорией, свободной от полиомиелита. Однако в связи с использованием живой оральной вакцины наблюдается широкая циркуляция вакцинных штаммов полиовируса, которые в неиммунном коллективе могут восстановить свою вирулентность и вызывать паралитический полиомиелит.

В настоящее время более 80% населения планеты живет в сертифицированных на отсутствие полиомиелита регионах. Так, в 1994 г. ВОЗ сертифицировала Американский регион ВОЗ как свободный от полиомиелита, в 2000 г. - регион ВОЗ стран Западной части Тихого океана, в июне 2002 г. - Европейский регион ВОЗ, а в 2014 г. - регион стран Юго-Восточной Азии.

В то же время стоит учитывать, что до тех пор, пока в мире остается хоть один инфицированный, риску заражения полиомиелитом подвергаются дети во всех странах. ВОЗ отмечает: сохранение полиомиелита в остающихся устойчивых очагах может привести к тому, что через 10 лет в мире при отсутствии специфической профилактики будет ежегодно происходить до 200 тыс. новых случаев заболевания.

В связи с этим в апреле 2013 г. на Глобальном саммите по вакцинам в Абу-Даби был представлен новый Стратегический план ликвидации полиомиелита и осуществления завершающего этапа в 2013-2018 гг. - план по одновременной ликвидации всех типов болезни, вызванных как диким полиовирусом, так и полиовирусами вакцинного происхождения.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическую профилактику проводят поливалентной (приготовленной из трех типов аттенуированного вируса) оральной живой вакциной (живой вакциной Сэбина) согласно календарю прививок с 3-месячного возраста троекратно с интервалом 45 дней. Ревакцинация - в 18, 20 мес и 14 лет. Оральная живая вакцина - одна из самых малореактогенных вакцин. Она проста в употреблении, формирует местный специфический иммунитет слизистой оболочки ЖКТ. Живая вакцина Сэбина противопоказана при лихорадочных состояниях и первичном иммунодефиците. Ввиду ликвидации дикого полиовируса 2-го типа разработана и используется двухвалентная оральная полиовакцина (впервые в Афганистане в 2009 г.). Она, по оценкам специалистов, даже несколько эффективнее старой трехвалентной оральной полиовакцины защищает от полиовирусов типов 1 и 3 и не содержит живой полиовирус типа 2, вызвавший большинство вспышек циркулирующего полиовируса вакцинного происхождения. С учетом рекомендаций ВОЗ в России был разработан и реализован «Национальный план по переходу с трехвалентной оральной

полиомиелитной вакцины (ТОПВ) на бивалентную оральную полиомиелитную вакцину (БОПВ) в связи с глобальным изъятием из обращения трехвалентной оральной полиомиелитной вакцины». Датой перехода на БОПВ стало 26.04.2016 г.

Лицам с иммунодефицитом целесообразно применять инаktivированную вакцину для профилактики полиомиелита (Имовакс Полио*) и в составе вакцины для профилактики дифтерии, коклюша, полиомиелита, столбняка (Тетракок 05*^в).

Обязательна ранняя изоляция больных полиомиелитом на 40 дней от начала заболевания. В очаге проводят заключительную дезинфекцию и расширенное эпидемиологическое обследование. За контактными лицами наблюдают 21 день.

В детских учреждениях на тот же срок вводится карантин. Обязательна немедленная вакцинация детей младше 7 лет, привитых с нарушением графика, и всех выявленных непривитых независимо от возраста.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Полиовирусы попадают в организм человека через слизистую оболочку ЖКТ и носоглотки, в которых происходит первичная репликация вируса. При отсутствии диссеминации возбудителя инфекционный процесс протекает по типу носительства. Если происходит гематогенное и лимфогенное распространение возбудителя, но вирус не проникает в ЦНС, развиваются abortивные формы болезни. При преодолении вирусом ГЭБ развивается менингеальная или паралитическая форма болезни. Полиовирусы обладают высокой тропностью к серому веществу головного и спинного мозга. Наиболее часто поражаются крупные двигательные нейроны передних рогов спинного мозга, реже - двигательные ядра черепных нервов, ствола мозга и др. Поражения сопровождаются воспалительной реакцией и дистрофическими изменениями, приводящими к гибели нейронов и развитию парезов и параличей по периферическому типу (атония, арефлексия, атрофия или гипотония, гипотрофия, гипорефлексия). Сохранение части нейронов и восстановление функции поврежденных нейронов определяет возможность последующего частичного или полного восстановления функций мышц. Смерть больных наступает в результате паралича дыхательных мышц или дыхательного центра головного мозга, бульбарных нарушений, а также присоединения вторичной аспирационной пневмонии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инаппарантная форма, развивающаяся почти в 90% случаев, представляет собой здоровое вирусоносительство, при котором вирус не выходит за пределы лимфоглоточного кольца и кишечника. О перенесенной инфекции судят по результатам вирусологического и серологического исследований.

Различают следующие клинические формы полиомиелита: abortивную (без поражения ЦНС), менингеальную и паралитическую (наиболее типичную).

В зависимости от локализации процесса выделяют: спинальный, бульбарный, контактный, энцефалитический и смешанный (сочетанный) варианты паралитической формы.

Инкубационный период продолжается от 3 до 35 дней, чаще - 7-12 дней.

Для abortивной (катаральной) формы болезни (так называемая «малая болезнь») характерно острое начало: кратковременное повышение температуры тела, умеренная интоксикация, головная боль, легкое катаральное воспаление ВДП, боли в животе, иногда сопровождающиеся рвотой и жидким стулом без патологических примесей. Протекает доброкачественно и завершается выздоровлением через 3-7 дней. Диагноз ставят на основании эпидемиологических и лабораторных данных.

При менингеальной форме болезнь начинается остро с подъема температуры тела до 39-40 °С с выраженной головной боли, рвоты, боли в спине, шее, конечностях. Менингеальные симптомы выражены умеренно, но могут и отсутствовать, несмотря на воспалительные изменения СМЖ. Типичны наличие симптомов натяжения нервных стволов (Нери, Ласега, Вассермана) и болезненность при пальпации по ходу нервных стволов. Часто выявляется горизонтальный нистагм. Возможно двухволновое течение болезни. Первая волна протекает как абортивная форма болезни, а затем после ремиссии, длящейся от одного до пяти дней, развивается картина серозного менингита. При люмбальной пункции прозрачная СМЖ вытекает под повышенным давлением. Иногда воспалительные изменения в СМЖ могут появляться на 2-3 дня позже возникновения менингеального синдрома. Течение болезни доброкачественное: к началу 2-й недели болезни нормализуется температура, регрессирует менингеальный синдром, а к 3-й неделе происходит нормализация состава СМЖ.

Спинальная (паралитическая) форма болезни наблюдается менее чем у одного на 1000 инфицированных. Развитие паралитических форм болезни могут провоцировать иммунодефициты, недостаточное питание, беременность, тонзил-лэктомия, подкожные и внутривенные инъекции, высокая физическая активность в ранней стадии болезни. В клинической картине выделяют четыре периода: препаралитический, паралитический, восстановительный, резидуальный (период остаточных явлений).

Препаралитический период длится 3-6 дней. Болезнь начинается остро, с общей интоксикации, лихорадки (иногда - двухволновой). В первые дни болезни отмечаются катаральные симптомы: ринит, трахеит, тонзиллит, бронхит. Возможна диарея, чаще встречающаяся у детей младшего возраста. На 2-3-й день присоединяются симптомы поражения ЦНС. При двухволновой температурной кривой неврологические симптомы появляются на второй волне после 1-2-дневной апиреksии. Появляется головная боль, боли в конечностях и спине по ходу нервных стволов, рвота центрального генеза, гиперестезия, менингеальные симптомы, а также симптомы натяжения нервных стволов и корешков спинномозговых нервов. Больные вялы, сонливы, капризны. Изменения вегетативной нервной системы проявляются выраженной потливостью. Возможны фебрилляции мышц, задержка мочеиспускания. К концу первого периода общее состояние улучшается, уменьшается интоксикация, снижается температура, но усиливается болевой синдром, и болезнь переходит в паралитический период. Параличи возникают на 2-6-й день болезни, реже (при отсутствии препаралитического периода) - в первый день («утренний паралич»). Типично бурное развитие вялых асимметричных парезов и параличей мышц туловища и конечностей, нарушение функции тазовых органов в течение короткого времени - от нескольких часов до 1-3 дней. Характерны мышечный гипотонус, гипорефлексия, проксимальная локализация поражений и их мозаичность (в связи с гибелью части нервных клеток передних рогов спинного мозга при сохранности других). Клинические проявления зависят от локализации поражения нервной системы. Чаще поражается поясничный отдел спинного мозга с развитием парезов и параличей мышц тазового пояса и нижних конечностей. При грудной локализации процесса параличи, распространяясь на межреберные мышцы и диафрагму, вызывают дыхательные расстройства. Поражение шейного и грудного отделов спинного мозга проявляется параличами и парезами мышц шеи и рук. В зависимости от количества пораженных сегментов спинного мозга спинальная форма может быть ограниченной (монопарез) или распространенной. Изолированное поражение отдельных мышц при сохранении функций других приводит к нарушению взаимодействия между ними, развитию контрактур, деформаций суставов. Паралитический период длится от нескольких дней до 2 нед, после чего начинается восстановительный период. Наиболее заметное восстановление нарушенных функций происходит в первые 3-6 мес. В дальнейшем темп замедляется, но

восстановление продолжается до года, иногда до двух лет. В первую очередь восстанавливаются движения в наименее пораженных мышцах, в основном за счет сохранившихся нейронов, в дальнейшем восстановление происходит в результате компенсаторной гипертрофии мышечных волокон, сохранивших иннервацию. При отсутствии положительной динамики в течение полугода оставшиеся параличи и парезы рассматриваются как резидуальные. Резидуальный период характеризуется атрофией мышц, развитием контрактур суставов, остеопорозом, деформацией костей, у детей - отставанием пораженных конечностей в росте, при поражении длинных мышц спины - искривлением позвоночника, при поражении мышц брюшного пресса - деформацией живота. Чаше остаточные явления наблюдаются в нижних конечностях.

Для бульбарной формы характерна высокая лихорадка, выраженная интоксикация, рвота, тяжелое состояние больных. Препаралитический период короткий или отсутствует. Эта форма болезни сопровождается поражением ядер двигательных черепных нервов с вовлечением в процесс жизненно важных центров, контролирующих дыхание, кровообращение, терморегуляцию. Поражение ядер IX и X пар черепных нервов приводит к гиперсекреции слизи, расстройствам глотания, фонации и, как следствие, - к обструкции дыхательных путей, нарушению вентиляции легких, гипоксии, развитию аспирационной пневмонии. При поражении дыхательного и сосудодвигательного центров нарушается нормальный ритм дыхания (паузы и патологические ритмы), отмечается нарастающий цианоз, нарушение ритма сердечной деятельности (тахиилии брадиаритмия), а также повышение и последующее падение АД. Наблюдается психомоторное возбуждение, спутанность сознания, а затем - сопор и кома. При стволовых формах с поражением ядер III, VI и VII пар черепных нервов выявляются глазодвигательные нарушения и асимметрия лица вследствие пареза мимических мышц. Нередко бульбарная форма заканчивается летальным исходом. Если смерть не наступает, то в ближайшие 2-3 дня происходит стабилизация процесса, а со 2-3-й недели болезни состояние больных улучшается и наступает полное восстановление утраченных функций.

При изолированном поражении ядра лицевого нерва, находящегося в области варолиева моста мозга, развивается менее тяжелая понтинная форма.

Препаралитический период, лихорадка, общая интоксикация, менингеальные симптомы часто могут отсутствовать. При осмотре больного выявляют парез или паралич мимической мускулатуры половины лица, несмыкание глазной щели (лагофтальм), опущение угла рта. Течение доброкачественное, но возможно стойкое сохранение пареза лицевого нерва.

Ряд авторов описывают энцефалитическую форму болезни, при которой преобладает общемозговая симптоматика и рассеянные симптомы выпадения. При поражениях различных отделов мозга выделяют также смешанные (сочетанные) формы болезни - бульбоспинальную и понтоспинальную.

Осложнения

При тяжелом течении болезни с поражением диафрагмы, вспомогательных дыхательных мышц, дыхательного центра, IX, X, XII пар черепных нервов наблюдаются пневмонии, ателектазы и деструктивные поражения легких, часто приводящие к летальному исходу.

ДИАГНОСТИКА

Предварительный диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины (острое начало болезни с лихорадкой, развитием менингоградикулярного синдрома, периферических парезов, параличей с гипотонией, гипоили арефлексией, гипоили атрофией без нарушения чувствительности) и эпидемиологических данных: контакт с больными или недавно привитыми. Учитывается также связь с прививкой,

отсутствие или неполная вакцинация. Подтверждают диагноз нарастанием титра вируснейтрализующих антител в 4 раза и более в РСК или РН в парных сыворотках, взятых с интервалом 14-21 день. Используют также вирусологические исследования. Вирус можно выделить из испражнений, реже - из носоглоточной слизи, СМЖ. Выделение вируса при отсутствии клинических проявлений заболевания не является основанием для постановки диагноза полиомиелита, особенно в районах, где постоянно проводится вакцинация. Для определения принадлежности выделенного вируса к вакцинному или «дикому» штамму применяют ПЦР.

При исследовании СМЖ обнаруживается лимфоцитарный плеоцитоз в несколько десятков-сотен клеток в 1 мкл (в первые дни болезни он может быть нейтрофильным). В острой стадии заболевания концентрации белка и глюкозы обычно находятся в пределах нормы. Для паралитической формы полиомиелита характерна смена клеточно-белковой диссоциации в начале болезни на белково-клеточную (снижение плеоцитоза, нарастание концентрации белка) через 1-2 нед. Изменения в периферической крови не характерны. Иногда отмечается умеренный лейкоцитоз.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика полиомиелита определяется его клинической формой (табл. 21.19).

Абортивная форма болезни клинически неотличима от многих ОРВИ или диарей, вызываемых энтеровирусами группы Коксаки-ЕСНО, ротавирусами и другими вирусными агентами.

При менингеальной форме проводят дифференциальную диагностику с другими серозными менингитами (энтеровирусным, паротитным, туберкулезным), а в ранние сроки болезни при нейтрофильном плеоцитозе в СМЖ необходимо исключать и БГМ. Для менингеальной формы полиомиелита характерна выраженность болевого синдрома, наличие симптомов натяжения нервных стволов и корешков спинномозговых нервов, болезненности нервных стволов при пальпации, однако окончательный диагноз возможен только с использованием лабораторных методов.

Спинальная форма паралитического полиомиелита дифференцируется с болезнями опорно-двигательного аппарата, для которых характерна не паретическая, а щадящая походка, боль при пассивных движениях в суставах, сохранность мышечного тонуса, а также сохранение или повышение глубоких рефлексов. СМЖ при исследовании нормальная, а в крови отмечаются воспалительные изменения. Спинальную форму болезни необходимо также дифференцировать с миелитом, полиомиелитической формой клещевого энцефалита, дифтерийной полинейропатией, полирадикулоневритом, спинальной амиотрофией Верднига-Гоффманна.

Параличи при миелите имеют центральный характер: высокий мышечный тонус, оживленные рефлексы, наличие пирамидных знаков, нарушений чувствительности, функций тазовых органов, трофических расстройств с образованием пролежней.

При полиомиелитической форме клещевого энцефалита, в отличие от полиомиелита, патологический процесс локализуется преимущественно в шейных сегментах и проявляется вялыми парезами и параличами мышц шеи и плечевого пояса. Нет мозаичности поражения. В СМЖ - незначительный лимфоцитарный плеоцитоз (40-60 клеток) и повышенный уровень белка (до 0,66-1,0 г/л). При постановке диагноза учитывается эпидемиологический анамнез.

Для дифтерийной полинейропатии характерна связь с перенесенной дифтерией за 1,5-2 мес до поражения ПНС, симметричность поражений, постепенное нарастание парезов в течение нескольких недель, выявление при ЭНМГ нарушений

биоэлектрической активности преимущественно по демиелинизирующему либо аксонально-демиелинизирующему типу.

При полирадикулоневрите отмечается медленное (иногда волнообразное) развитие и нарастание симметричных парезов с преимущественным поражением дистальных отделов конечностей, расстройством чувствительности по полиневритическому и корешковому типам, повышением содержания белка в СМЖ при нормальном цитозе.

Спинальная амиотрофия Верднига-Гоффманна - наследственное заболевание, для которого характерно поражение мотонейронов спинного мозга. Первые симптомы болезни появляются в возрасте до 1,5 лет. Параличи развиваются постепенно и симметрично: вначале ног, затем рук, мышц туловища, шеи. Глубокие рефлексy исчезают, болевой синдром отсутствует. При хорошо выраженном подкожном жировом слое часто трудно выявить мышечные атрофии. СМЖ не изменена. Смерть наступает в возрасте 4-5 лет вследствие бульбарных нарушений и паралича дыхательной мускулатуры.

При понтинной форме болезни дифференциальную диагностику проводят с невритом лицевого нерва, для которого не характерна общая инфекционная симптоматика и наблюдается хотя бы один из следующих симптомов: слезотечение на стороне поражения, снижение вкусовой чувствительности на сладкое и соленое на передних 2/3 языка с больной стороны, болезненность тригеминальных точек при пальпации, спонтанные боли и нарушение чувствительности на лице.

Бульбарную форму дифференцируют со стволовыми энцефалитами, при которых доминируют глубокие расстройства сознания и судорожный синдром. В отличие от полиомиелита, поражение двигательных черепных нервов при полирадикулоневрите обычно носит двусторонний симметричный характер: диплегия лицевых мышц, двустороннее поражение глазодвигательного нерва.

Поражения нервной системы, клинически неотличимые от полиомиелита, могут вызывать энтеровирусы группы Коксаки-ЕСНО, реже другие вирусные агенты.

В этих случаях необходимо использовать весь комплекс вирусологических, серологических методов диагностики, а также ПЦР.

Таблица 21.19. Дифференциальная диагностика полиомиелита*

Признак	Полиомиелит	Синдром Гийена-Барре	Травматический неврит после внутримышечной инъекции	Поперечный миелит
Прогрессирование паралича	Развивается через 24-48 ч	От нескольких часов до 10 сут	От нескольких часов до 4 сут	От нескольких часов до 4 сут
Лихорадка в начале заболевания	Высокая, сопутствует появлению вялого паралича, на следующий день проходит	Не часто	Отмечается до, во время и после паралича	Редко
Вялый паралич	Острый, обычно асимметричный, затрагивает проксимальные мышцы	Острый, обычно симметричный, затрагивает дистальные мышцы	Острый, асимметричный, страдает только одна конечность	Острый, симметричный, страдают только ноги
Характер прогрессирования паралича	Нисходящий	Восходящий	-	-
Мышечный тонус	В пораженной конечности снижен или отсутствует	Генерализованная гипотония	В пораженной конечности снижен или отсутствует	Снижен в ногах
Сухожильные рефлексy	Снижены или отсутствуют	Полностью отсутствуют	Снижены или отсутствуют	Сначала отсутствуют, затем появляется гиперрефлексия
Нарушения чувствительности	Сильная миалгия, боль в спине, изменений чувствительности нет	Спазмы, покалывания, гипестезия ладоней и стоп	Боль в ягодице	Утрата чувствительности на ноге в соответствии с зоной иннервации

Поражение черепных нервов	Только при поражении ствола мозга	Часто - VII, IX, X, XI, XII черепные нервы	Отсутствует	Отсутствует
ДН	Только при поражении ствола мозга	В тяжелых случаях, усиливается при бактериальной пневмонии	Отсутствует	Иногда
Вегетативные нарушения	Редко	Часто наблюдается лабильность АД, потливость, приливы, колебания температуры тела	Снижение температуры пораженной конечности	Имеются

Окончание табл. 21.19

Признак	Полиомиелит	Синдром Гийена-Барре	Травматический неврит после внутримышечной инъекции	Поперечный миелит
СМЖ	Умеренный лимфоцитарный цитоз«10-200 в 1 мкл	Белково-клеточная диссоциация	Норма	Норма или умеренный цитоз
Нарушение мочеиспускания	Редко	Обратимы	Никогда	Имеются
Скорость проведения по нервам, третья неделя	Изменения: поражение передних столбов спинного мозга (в первые 2 нед - норма)	Изменения: замедленное проведение, снижение амплитуды движений	Изменения: поражение аксона	Изменений может не быть, исследование не имеет диагностического значения
ЭНМГ на 3-й неделе	Изменения	Норма	Норма	Норма
Остаточные явления через 3-12мес	Тяжелая асимметричная атрофия мышц, позднее - деформация скелета	Симметричная атрофия дисталь-ных мышц	Умеренная атрофия только в пораженной конечности	Атрофия после многолетней вялой парализации

* Взято из источника: Марри Д. Инфекционные болезни у детей. - М.: Практика, 2006. - С. 148-150, 597-603.

Показания к дополнительным методам диагностики и консультациям специалистов

При поражении нервной системы (менингеальная, паралитическая, бульбарная формы болезни) необходима консультация невролога и обследование методами клинической нейрофизиологии. Для выявления уровня и тяжести поражения двигательных нейронов используют ЭНМГ. В паралитическом периоде полиомиелита обнаруживается изменение биоэлектрической активности, характерное для переднерогового поражения: в парализованных мышцах при рано развившейся атрофии на электромиограмме определяется полное отсутствие биоэлектрической активности. При снятии электромиограммы с менее пораженных мышц отмечаются четкие редкие колебания потенциала («ритм частотола»).

ЛЕЧЕНИЕ

Больные полиомиелитом и с подозрением на него подлежат экстренной изоляции в специализированные отделения или боксы. Специфических противовирусных средств нет. В препаралитическом и паралитическом периодах обязателен абсолютный покой, так как любая физическая нагрузка ускоряет развитие и усиливает тяжесть параличей. Вводят ИФН-а2, нормальный человеческий иммуноглобулин, рибонуклеазу. Проводится дезинтоксикационная и дегидратаци-онная терапия. Назначаются витамины группы В и болеутоляющие средства, метамизол натрия. При параличах применяют горячие укутывания, припарки. В течение 30 дней назначают бендазол (Дибазол*) из расчета 1 мг/кг (оказывает положительное влияние на функцию спинного мозга) и аскорбиновую кислоту по 0,5-1,0 г/кг (приостанавливает развитие параличей). При дыхательных расстройствах проводят ИВЛ, санацию ротоглотки и дыхательных путей. При расстройствах глотания - зондовое кормление. В обязательном порядке проводится ортопедическая коррекция: необходим ортопедический режим, обеспечивающий физиологическое положение конечности (вплоть до использования гипсовых лонгет). Применяют антихолинэстеразные препараты [неостигмина метилсульфат (Прозерин*), оксази^р, галантамин] курсами по 10-20 дней, при необходимости чередуя курсы. В восстановительном периоде назначают анаболические гормоны [нандролон (Ретаболил *), метандиенон (Метандростенолон *)], витамины группы В (В₁, В₆ и В₁₂),

никотиновую кислоту, кокарбоксилазу, ноотропные средства. Надо отметить, что эффективность рекомендуемой медикаментозной терапии не оценена методами доказательной терапии.

Для улучшения функции мышц используют препараты фосфора, калия и физиотерапевтические методы (ультравысокочастотная терапия, электрофорез кальция хлорида, калия йодида, брома, аппликации парафина, диатермия). Физиотерапевтическое лечение проводится курсами продолжительностью 1-1,5 мес. Назначение массажа и ЛФК возможно после нормализации температуры тела и исчезновения симптомов общей интоксикации и болей. Правильное применение адекватных физических упражнений в начале и в течение раннего восстановительного периода во многом определяет дальнейший эффект лечения и способствует предупреждению поздних осложнений (контрактур, атрофии, нарушений двигательного стереотипа и т.д.).

В резидуальном периоде для лечения остаточных явлений проводится ортопедическая и хирургическая коррекция.

Прогноз

Прогноз благоприятный при инаппарантной и abortивной формах полиомиелита. Тяжелое течение с летальными исходами при менингеальной форме возможно, но чрезвычайно редко; последующих осложнений, как правило, не бывает.

Исход паралитической формы полиомиелита зависит от тяжести и уровня поражения ЦНС. При своевременном и правильном лечении восстановление функций без последствий происходит в трети случаев. Приблизительно в 30% случаев полиомиелит заканчивается стойкими остаточными параличами с атрофией мышц, приводящими к инвалидизации, в 30% - более легкими парезами. Около 10% случаев (при поражении дыхательной системы) заканчиваются смертью больных. При тяжелом бульбарном параличе летальность достигает 60% (смерть может наступить уже через несколько дней от паралича дыхательного центра).

Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки потери трудоспособности зависят от клинической формы инфекции. Стационарное лечение при менингеальной форме продолжается до 3-4 нед, при паралитической - до нескольких месяцев. Выписка производится после полного клинического выздоровления и при отсутствии изменений в СМЖ. Рекомендовано реабилитационное лечение в специализированных санаториях неврологического профиля.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение за переболевшими не регламентировано. Сроки наблюдения за больными определяются индивидуально, но при менингеальной и паралитических формах составляют не менее года.

Памятка для пациента

Рекомендации даются индивидуально, отражаются в выписке и обычно включают: сбалансированное питание, ограничение физической нагрузки, рекомендации избегать переохлаждений и других стрессовых состояний. После перенесенной менингеальной и паралитической формы в течение года исключены полеты на самолете, походы в горы, спуски под воду (дайвинг), вакцинации, за исключением экстренной (например, против бешенства).

Санаторно-курортное лечение

Через 6 мес после острого периода показано санаторно-курортное лечение. Санаторно-курортное лечение больных с параличами и парезами проводится в санаториях неврологического профиля, на грязевых и бальнеологических курортах с сульфидными, радоновыми, хлоридными натриевыми, азотно-кремнистыми термальными водами (Евпатория, Саки, Пятигорск, Сочи-Мацеста и др.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство / Под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 640 с.
2. Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Морозова Н.С. и др. Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит в Российской Федерации в период изменения схемы вакцинации (2006-2013 гг.) // Вопросы вирусологии. - 2016. - № 1. - С. 9-15.
3. Самарина В.Н., Сорокина О.А. Детские инфекционные болезни. Для врачей всех специальностей, 4-е изд., испр. и доп. - СПб., М.: Невский Диалект-Бином, 2011. - 336 с.
4. Сейбиль В.Б., Малышкина Л.П., Агеева О.Т. и др. Коллективный иммунитет к полиомиелиту у населения отдельных регионов России // Вопросы вирусологии. - 2015. - № 4. - С. 37-40.
5. Butcher J. Polio eradication nears the end game // Lancet Neurol. - 2008. - Vol. 7, N 4. - P. 292-293.
6. Patel M., Zipursky S., Orenstein W., Garon J., Zaffran M. Polio endgame: the global introduction of inactivated polio vaccine // Expert Review of Vaccines. - 2015. - May; 14(5) - P. 749-762.
7. Performance of acute flaccid paralysis (AFP) surveillance and incidence of poliomyelitis, 2008 (data received in WHO headquarters as of 4 March 2008) // Wkly Epidemiol. Rec. - 2008. - Vol. 21, N 12. - P. 106-108.

21.10. ДИАРЕИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Диареи вирусной этиологии (гастроэнтерит вирусный) - группа острых антропонозных вирусных инфекционных болезней с фекально-оральным механизмом передачи возбудителей. Для этой группы заболеваний характерны симптомы интоксикации, клиническая картина гастроэнтерита и, в некоторых случаях, катарально-респираторный синдром.

Диареи и гастроэнтериты могут быть вызваны различными вирусами. Это ротавирусы (*Rotaviruses*) и группа так называемых мелких круглых вирусов (*small round viruses*):

норовирусы (*Norovirus*), включающие вирус Норволк (*Norwalk*) и родственные ему вирусы (*Hawaii, Snow, Mountain, Taunton, Mexico, Desert, Southampton, Lordsdale, Wilkinson*); калицивирусы (*Caliciviruses*); астровирусы (*Astroviruses*);

прочие мелкие круглые вирусы (*Wollan, Ditchling, Cockle*).

Кроме того, возбудителями этой группы диарей могут быть аденовирусы (типы 40 и 41), коронавирусы, энтеровирусы Коксаки и ЕСНО.

Ведущие этиологические агенты вирусных гастроэнтеритов у человека: ротавирусы и норовирусы.

Ротавирусная инфекция

Ротавирусная инфекция (ротавирусный гастроэнтерит) - острая антропонозная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя,

вызываемая ротавирусами, характеризующаяся симптомами общей интоксикации, развитием гастроэнтерита с обезвоживанием.

КОД ПО МКБ-10

A08.0 Ротавирусный энтерит.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - РНК-содержащий вирус семейства *Reoviridae* рода *Rotavirus*. Этот род включает большое количество сходных по морфологии и антигенной структуре вирусов, вызывающих заболевания у человека, животных (поросята, ягнята, жеребята, олени, собаки, кошки, кролики, мыши, обезьяны) и птиц. Свое название ротавирус получил из-за характерной кольцевой структуры (лат. *rota* - колесо, рис. 21.1).

Под электронным микроскопом вирусные частицы выглядят как колеса с широкой ступицей, короткими спицами и четко очерченным тонким ободом. Геном ротавируса состоит из 11 сегментов двухцепочечной РНК, каждый из которых кодирует структурные протеины вириона (VP) и неструктурные белки. Вирусная частица имеет трехслойный икосаэдрический капсид диаметром около 70 нм. В состав наружной оболочки вируса входят структурные белки VP4 и VP7, которые определяют выработку нейтрализующих антител. Внутренняя оболочка состоит преимущественно из структурного белка VP6, являющегося групповым и субгрупповым антигеном. Неструктурные протеины выполняют различные функции, в том числе отвечают за репликацию вируса, связывание РНК, эндотоксическую активность, сборку вируса. Особенности строения рота-вируса обуславливают высокую контагиозность и резистентность к стандартным дезинфицирующим средствам, что определяет повсеместную распространенность инфекции и высокие показатели заболеваемости. Ротавирусы устойчивы к воздействию факторов окружающей среды: в питьевой воде, открытых водоемах и сточных водах они сохраняются до нескольких месяцев; на овощах - 25-30 дней; на хлопке и шерсти - до 15-45 дней; на поверхности мебели и на полу - до 7-15 дней. Ротавирусы не разрушаются при многократном замораживании. Погибают при кипячении, обработке фенольными соединениями, крезолом, формалином, растворами с pH более 9 либо менее 3. Эффективен для инактивации ротавирусов 95% этанол. Оптимальные условия сохранения вирусов: температура 4 °C и высокая (>90%) или низкая (<14%) влажность. Инфекционная активность возрастает при добавлении протеолитических ферментов (трипсина, панкреатина).

Ротавирусы классифицируются на серогруппы и серотипы. Известно не менее 7 серогрупп (A, B, C, D, E, F, G), выделение которых основывается на антигенных свойствах структурного белка внутреннего капсида VP6. Патогенными для человека являются серогруппы A, B и C. Серогруппа A наиболее часто обуславливает ротавирусный гастроэнтерит у человека, вызывая эндемические вспышки тяжелой диареи у детей младшего возраста как в развитых, так и в развивающихся странах. Серогруппа B более распространена в Азии, в частности в Китае; ротавирусы серогрупп B и C чаще вызывают диарею у взрослых и детей старшего возраста. Серотипы описаны только для серогруппы A, их классификация основывается на наличии двух поверхностных антигенов VP4 и VP7, к которым в организме человека образуются нейтрализующие антитела.

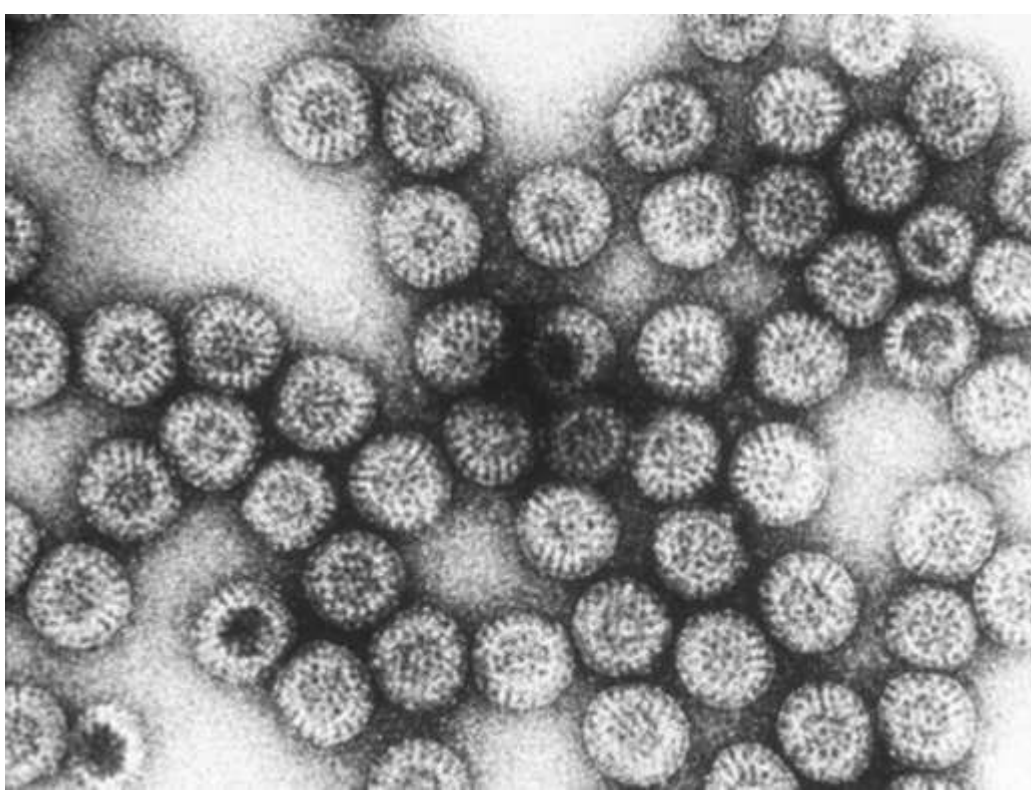


Рис. 21.1. Ротавирус

По структуре VP7-антигена выделяют G-серотипы (glycoproteine), у человека описано 11 G-серотипов, им соответствует 11 генотипов. Однако повсеместно наиболее распространены всего 4 серотипа: G1-G4, а в последние годы растет частота выявления G9-серотипа. VP4-антиген обуславливает выделение Р-серотипов (protease sensitive), на сегодняшний день описано 11 патогенных для человека серотипов. Так же как и G-серотипы, они обозначаются числами, но соответствующие им Р-генотипы обычно указывают в квадратных скобках. Наиболее часто заболевание у человека вызывают P[4], P[6] и P[8]. Если количества изученных G-серотипов и G-генотипов соответствуют друг другу, то количество Р-генотипов превышает количество Р-серотипов, поэтому обычно в номенклатуре указывается Р-серотип вируса, его Р-генотип и его G-серотип, например: P1A[8]G1. У человека наиболее часто выявляются ротавирусы с серотипами G1, G3 и G4 в комбинации с P1A[8] и G2 в комбинации с P1B[4]. Серотип G9 обычно ассоциируется с P1A[8] или P2A[6]. Репликация ротавирусов в организме человека происходит в эпителиальных клетках тонкой кишки. Существуют данные о возможной корреляционной связи определенных серотипов с тяжестью диареи.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ротавирусная инфекция встречается повсеместно и выявляется во всех возрастных группах. В структуре ОКИ доля ротавирусного гастроэнтерита колеблется от 9 до 73%, в зависимости от возраста, региона, уровня жизни, сезона и охвата детского населения вакцинацией от ротавирусов. Официальная регистрация ротавирусной инфекции в России проводится с 1990 г. Особенно часто болеют дети первых лет жизни (преимущественно от 6 мес до 2 лет). Ротавирусы - одна из причин диареи, сопровождающейся тяжелой дегидратацией у детей в возрасте до 3 лет, этой инфекцией обусловлено до 30-50% и более всех случаев диареи, требующих госпитализации или проведения интенсивной регидратации. По данным ВОЗ, от этого заболевания в мире ежегодно умирают от 1 до 3 млн детей. Ротавирусная инфекция является этиологическим фактором 25% случаев диареи путешественников.

В России частота ротавирусного гастроэнтерита в структуре других ОКИ колеблется от 7 до 35%, а среди детей до 3 лет - превышает 60%. Увеличение числа зарегистрированных случаев заболеваний ротавирусной инфекцией в период с 2007 по 2014 гг. более чем в 2 раза является в том числе следствием внедрения системы учета заболевания и совершенствования методов лабораторной диагностики (табл. 21.20).

Таблица 21.20. Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями установленной этиологии в РФ в 2007-2014 гг. (0/0000)

Годы	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Острые кишечные инфекции, вызванные установленными возбудителями	115,5	128,0	137,6	157,3	149,5	154,8	153,4	156,3
Острые кишечные инфекции, вызванные ротавирусами	36,56	49,25	57,39	72,01	69,57	70,57	71,57	74,9

Основной источник и резервуар ротавирусной инфекции - больной человек, выделяющий с фекалиями значительное количество вирусных частиц в конце инкубационного периода и в первые дни болезни (до 10^{10} в 1 г). После 4-5-го дня болезни количество вируса в испражнениях значительно снижается, однако общая продолжительность выделения возбудителя составляет до 2-3 нед. Длительно выделяют вирусные частицы больные с нарушенной иммунологической реактивностью, при хронической сопутствующей патологии ЖКТ, лактазной недостаточности. Источником возбудителя инфекции могут быть также здоровые вирусоносители (дети из организованных коллективов и стационаров, взрослые: прежде всего медицинский персонал родильных домов, соматических и инфекционных отделений), в фекалиях которых ротавирус можно определять на протяжении нескольких месяцев.

Механизм передачи возбудителя - фекально-оральный. Пути передачи: контактно-бытовой (через грязные руки и предметы обихода), водный (при употреблении инфицированной вирусами воды, в том числе бутилированной), алиментарный (чаще всего при употреблении молока, молочных продуктов).

Не исключена возможность воздушно-капельного пути передачи ротавирус-ной инфекции, при этом для заражения человека достаточно всего 10 вирусных частиц.

Ротавирусная инфекция высококонтагиозна, о чем свидетельствует быстрое распространение заболевания в окружении больных. Во время вспышек заболевает до 70% неиммунного населения. При серозеппидемиологическом исследовании в крови 90% детей старших возрастных групп обнаруживают антитела к различным ротавирусам.

Ротавирусы - одна из наиболее частых причин внутрибольничной инфекции, особенно среди недоношенных новорожденных и детей раннего возраста. В структуре внутрибольничных ОКИ на долю ротавирусов приходится от 9 до 49%. Внутрибольничному инфицированию способствует длительное пребывание детей в стационаре. Существенную роль в передаче ротавирусов играет медицинский персонал: у 20% сотрудников даже при отсутствии кишечных расстройств в сыворотке крови обнаруживают антитела IgM к ротавирусу, а в копрофильтратах выявляют ротавирусный антиген. На территориях с умеренным климатом ротавирусная инфекция носит сезонный характер, преобладая в холодные зимние месяцы, что связывают с лучшей выживаемостью вируса в окружающей среде при низких температурах и благоприятными условиями передачи в закрытых помещениях. В России около 60-70% случаев ротавирусного гастроэнтерита приходится на зимне-весенний период, около 20-30% регистрируются осенью и 10% - летом. В тропических странах заболевание встречается круглый год с некоторым повышением заболеваемости в прохладный дождливый сезон.

После перенесенной инфекции в большинстве случаев формируется непродолжительный типоспецифический иммунитет. Возможны повторные заболевания, особенно в старших возрастных группах. Решающую роль в образовании иммунитета к ротавирусам играют мукозальные (интестинальные) IgA-антитела и сывороточные IgG-антитела. Многочисленные исследования показывают, что иммунная защита возрастает с каждой перенесенной инфекцией, причем она эффективно предотвращает развитие тяжелой ротавирусной диареи в последующем, однако в меньшей степени защищает от легкого или бессимптомного течения болезни.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика ротавирусной инфекции включает комплекс противоэпидемических мероприятий, принятых в отношении всей группы ОКИ с фекально-оральным механизмом инфицирования:

- 1) мероприятия, направленные на выявление и обезвреживание источника инфекции;
- 2) мероприятия, направленные на разрыв механизма передачи инфекции;
- 3) специфическая профилактика.

Мероприятия в эпидемическом очаге направлены на выявление больных, подозрительных на наличие ротавирусного гастроэнтерита. Проводятся врачами всех учреждений здравоохранения во время амбулаторных приемов, посещений на дому, медицинских осмотров детей в детских учреждениях, стационарах и др. Больные изолируются из детских коллективов. Дети, посещающие детские учреждения, выписанные из больницы или закончившие лечение на дому, с отрицательными результатами лабораторного обследования допускаются в детские коллективы на основании справки врача-педиатра. Медицинское наблюдение за детьми, общавшимися с больными, осуществляется в течение 7 дней со дня изоляции последнего заболевшего. В образовательных учреждениях проводят ограничительные мероприятия в течение 7 дней с момента изоляции последнего больного:

дети, не контактировавшие с заболевшим, не принимаются в группу на период медицинского наблюдения;

отсутствующие контактные дети передаются на участок по месту жительства для медицинского наблюдения и принимаются в учреждение с результатами обследования на ротавирусную инфекцию;

перевод детей и персонала из группы, где выявлен случай ротавирусной инфекции, в другую группу запрещается.

С целью своевременного и полного выявления детей с ротавирусной инфекцией или подозрением на нее в детских дошкольных учреждениях необходимо проведение «утреннего фильтра» во всех группах на период проведения противоэпидемических мероприятий. Дети с подозрением на ротавирусный гастроэнтерит не допускаются в учреждение.

Лабораторное обследование на ротавирусы детей и взрослых, общавшихся с больными в организованных коллективах, проводится по указанию эпидемиолога и инфекциониста, при возникновении в семье или в детском коллективе повторных заболеваний с аналогичной клинической картиной, грубых нарушениях санитарно-гигиенического режима, наличии в очаге работников пищевых предприятий и лиц, к ним приравненных. Больные с положительными результатами вирусологического и молекулярно-генетического исследования (ПЦР) на ротавирусы подлежат тщательному клиническому осмотру инфекционистом. При отсутствии клинических

проявлений заболевания дети и сотрудники из коллектива изолируются, направляются на консультацию к инфекционисту. Повторное комплексное лабораторное обследование лиц проводится с интервалом в 5-7 дней. Обеспечивается строгое соблюдение санитарных норм и дезинфекционного режима.

Сохраняющаяся высокая заболеваемость ротавирусной инфекцией в развивающихся и индустриально развитых государствах означает, по мнению экспертов ВОЗ, что превентивные меры (улучшение водоснабжения, санитарно-гигиенических условий и др.) без проведения масштабной вакцинации не смогут решить данной остро стоящей проблемы. По подсчетам экспертов ВОЗ, предотвратить около 170-210 тыс. смертей в год от ротавирусной инфекции может эффективная иммунопрофилактика. Выбор вакцины зависит от циркулирующих в регионе штаммов ротавирусов. Эксперты ВОЗ рекомендуют включить ротавирусную вакцину для детей младенческого возраста во все национальные программы иммунизации. Странам, где смертность от диарей составляет 10% или более от общих показателей смертности среди детей в возрасте младше 5 лет, применение вакцины настоятельно рекомендуется. В настоящее время для профилактики ротавирусной инфекции во многих странах мира зарегистрированы и используются две вакцины: RotaRix (GSK Biologicals, Бельгия) и RotaTeq (Merck&Co., США).

Моновалентная аттенуированная оральная ротавирусная вакцина (RV1), RotaRix (GSK Biologicals, Бельгия) создана на основе ослабленного штамма рота-вируса P1AG1, RIX 4414, который является самым распространенным в США и многих других странах. Курс вакцинации состоит из 2 прививок с соблюдением интервала между двумя прививками не менее 4 нед. Первая доза вводится детям, начиная с 6-недельного возраста. Вакцинация должна быть завершена к 24-й неделе жизни ребенка. Для создания полноценного иммунитета необходимо получить 2 прививки. Вакцинный штамм реплицируется в тонкой кишке, так же как и естественный ротавирусный штамм. В 2006 г. вакцина RotaRix была зарегистрирована более чем в 70 странах Латинской Америки, Африки, Азии и Европейского союза. Клиническая эффективность вакцины RotaRix была доказана в многоцентровых исследованиях, а профилактические результаты вакцинации в отношении различных серотипов ротавирусов после применения 2 доз препарата представлены в табл. 21.21.

Таблица 21.21. Снижение заболеваемости (%) у вакцинированных

Серотип	Ротавирусные гастроэнтериты любой тяжести	Тяжелые ротавирусные гастроэнтериты
G1P[8]	95,6	96,4
G3P[8]	89,9	100,0
G4P[8]	88,3	100,0
G9P[8]	75,6	94,7
Штаммы с генотипом P[8]	88,2	96,5

Живая оральная пятивалентная реассортантная ротавирусная вакцина (RV5), RotaTeq (Merck&Co., США) в России зарегистрирована в 2012 г. Она содержит 5 реассортантных (G1, G2, G3, G4, P1A[8]) вирусов, полученных на основе бычьего и человеческих родительских штаммов. Бычий штамм вируса, использованный при создании вакцины, является непатогенным для человека. Выбор серотипов для создания вакцины обусловлен тем, что более 80% тяжелых ротавирусных гастроэнтеритов во всем мире вызвано именно этими штаммами. Курс вакцинации состоит из 3 доз препарата вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая (РотаТек*) с интервалом между введениями от 4 до 10 нед. Первую дозу препарата РотаТек* вводят детям в возрасте от 6 до 12 нед. Все 3 дозы рекомендуется ввести до достижения ребенком возраста 32 нед. Пятивалентная ротавирусная вакцина RotaTeq может использоваться одновременно с другими вакцинами (АКДС-вакциной, инаktivированной полиовирусной вакциной, вакциной гемофильной тип b конъюгированной*, вакциной для профилактики вирусного гепатита В, вакциной для профилактики пневмококковых инфекций). Эффективность RotaTeq показана в том числе при использовании у недоношенных детей,

находящихся в стабильном состоянии. Вакцинация может проводиться у детей, в семьях которых есть больные с иммунодефицитными состояниями. Вакцинация показала высокую эффективность в отношении снижения числа госпитализаций по поводу ротавирусного гастроэнтерита, вызванного серотипами G1 (95%), G3 (93%), G4 (89%) и G9 (100%). После вакцинации RotaTeq риск госпитализации по поводу тяжелого ротавирусного гастроэнтерита в целом снижается на 96%, потребность в экстренной медицинской помощи - на 94%, потребность в обращении к врачу - на 86%.

Несмотря на регистрацию ротавирусных вакцин во многих государствах, в национальные календари профилактических прививок они включены далеко не везде. На территории Евросоюза ротавирусные вакцины внедрили в национальные календари профилактических прививок Австрия, Бельгия, Финляндия и Люксембург. Наиболее длительный опыт применения вакцин имеют США и Австралия.

ПАТОГЕНЕЗ

Большое значение в развитии ротавирусного гастроэнтерита придают структурным (VP3, VP4, VP6, VP7) и неструктурным (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5) белкам вируса. В частности, NSP4-пептид - энтеротоксин, вызывающий секреторную диарею, подобно бактериальным токсинам; NSP3 влияет на репликацию вируса, а NSP1 может «запрещать» выработку ИФН-регулирующего фактора 3. Уже через 30 мин после попадания в организм вирус внедряется в апикальные клетки ворсинок тонкой кишки, где происходит его репликация. Проникновение ротавируса в клетку - многоэтапный процесс. Для внедрения в клетку некоторые серотипы ротавируса нуждаются в специфических рецепторах, содержащих сиаловую кислоту. Установлена важная роль белков: α 2p1-интегрина, интегрин- α V β 3 и *hsc70* на начальных этапах взаимодействия вируса и клетки, при этом весь процесс контролируется вирусным белком VP4. Проникнув внутрь клетки, ротавирусы вызывают гибель зрелых эпителиоцитов тонкой кишки и отторжение их от ворсинок. Клетки, замещающие ворсинчатый эпителий, функционально неполноценны и не способны адекватно абсорбировать углеводы и простые сахара. Возникновение дисахаридазной (главным образом лактазной) недостаточности ведет к накоплению в кишечнике нерасщепленных дисахаридов с высокой осмотической активностью, что вызывает нарушение реабсорб-ции воды, электролитов и развитие водянистой диареи, нередко приводящей к дегидратации. Поступая в толстую кишку, эти вещества становятся субстратами для ферментации кишечной микрофлорой с образованием большого количества органических кислот, углекислого газа, метана и воды. Внутриклеточный метаболизм цАМФ и гуанозинмонофосфата в эпителиоцитах при данной инфекции практически не изменяется. Кроме этого, ротавирусы способны оказывать также стимулирующее действие на вегетативную нервную систему тонкого кишечника, с усилением секреции жидкости, электролитов в просвет кишки и интестинальной моторики, что может усугубить водянистую диарею, укорачивая время эвакуации кишечного содержимого из кишечника.

Факторами саногенеза являются: замещение энтероцитов молодыми клетками, не имеющими рецепторов к РВ, появление в конце первой недели болезни IgM-антител и IgG-антител на 3-4-й неделе.

Таким образом, в настоящее время в развитии диарейного синдрома выделяют два основных компонента: осмотический и секреторный.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период составляет от 14-16 ч до 7 дней (чаще - 1-4 дня).

Различают типичную (легкую, средней тяжести, тяжелую) и атипичную ротавирусную инфекцию. К атипичным относят стертую (клинические проявления выражены слабо и кратковременны) и бессимптомную формы (полное отсутствие клинических проявлений, но лабораторно обнаруживают ротавирус и специфический иммунный ответ). Диагноз вирусоносительства устанавливают при обнаружении ротавируса у здорового человека, не имевшего при обследовании изменений специфического иммунитета в динамике.

Заболевание чаще всего начинается остро, с повышения температуры тела, появления симптомов интоксикации, диареи и повторной рвоты, что позволило зарубежным исследователям охарактеризовать ротавирусную инфекцию как

DFV-синдром (диарея, лихорадка, рвота). Указанные симптомы отмечают у 90% пациентов; они возникают почти одновременно в 1-й день болезни, достигая максимальной выраженности в течение 12-24 ч. В 10% случаев рвота и диарея появляются на 2-3-й день болезни. Возможно также постепенное начало заболевания, с медленным нарастанием тяжести процесса и развитием обезвоживания, что нередко обуславливает позднюю госпитализацию. Рвота - не только один из первых, но нередко и ведущий признак ротавирусной инфекции. Обычно она предшествует диарее или появляется одновременно с ней, может быть повторной (2-6 раз) или многократной (до 10-12 р/сут и более), продолжается в течение 1-3 дней. Кишечная дисфункция протекает преимущественно по типу гастроэнтерита или энтерита, характеризуясь жидким, водянистым, пенистым стулом желтого или желто-зеленого цвета без патологических примесей с резким кислым запахом. Кратность дефекаций чаще соответствует тяжести болезни. При обильном жидком стуле может развиваться обезвоживание, обычно I-II степени. Лишь в отдельных случаях наблюдают тяжелую дегидратацию III степени с развитием дегидратационного шока. С самого начала заболевания могут наблюдаться боли в животе. Чаще они умеренные, постоянные, локализованы в верхней половине живота; в отдельных случаях - схваткообразные, сильные. При пальпации живота отмечают болезненность в эпигастриальной и пупочной областях, грубое урчание в правой подвздошной области. Печень и селезенка не увеличены. Признаки поражения органов пищеварения сохраняются в течение 3-6 дней. Повышение температуры тела умеренное: от субфебрильных до фебрильных значений. Длительность лихорадки колеблется в пределах 2-4 дней, нередко лихорадка сопровождается симптомами интоксикации (вялость, слабость, снижение аппетита, вплоть до анорексии). У части больных, преимущественно у детей младшего возраста, развиваются катаральные явления: покашливание, насморк или заложенность носа, редко - конъюнктивит, катаральный отит. При осмотре обращают на себя внимание гиперемия и зернистость мягкого нёба, нёбных дужек, язычка. Количество мочи в острый период болезни уменьшено, у отдельных пациентов наблюдаются незначительные протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия, а также повышение содержания креатинина и мочевины в сыворотке крови. В начале болезни может быть лейкоцитоз с нейтрофилиезом без сдвига влево, в период разгара сменяющийся лейкопенией с лимфоцитозом; СОЭ не изменена. Для копроцитограммы характерно отсутствие признаков выраженного воспалительного процесса, в то же время обнаруживаются зерна крахмала, непереваренная клетчатка, нейтральный жир. У большинства больных ротавирусной инфекцией отмечают нарушение состава микрофлоры фекалий, в первую очередь, снижение содержания бифидобактерий, а также рост числа условно-патогенных микробных ассоциаций. Выявляют признаки лактазной недостаточности, в том числе кислые значения pH кала.

Симптомы, характерные для легкой формы ротавирусной инфекции: субфебрильная температура тела, умеренная интоксикация в течение 1-2 дней, нечастая рвота, стул жидкой кашицей до 5-10 р/сут.

При среднетяжелой форме отмечаются: фебрильная лихорадка, выраженная интоксикация (слабость, вялость, головная боль, бледность кожных покровов), повторная рвота в течение 1,5-2 дней, обильный водянистый стул от 10 до 20 р/сут, обезвоживание I-II степени.

Тяжелая форма характеризуется бурным началом с нарастанием тяжести состояния ко 2-4-му дню болезни в связи со значительными потерями жидкости (обезвоживание II-III степени), многократной рвотой и бесчисленным водянистым стулом (более 20 р/сут). Возможны гемодинамические нарушения.

Осложнения ротавирусной инфекции: дегидратационный шок, острая сердечнососудистая недостаточность, острая экстраренальная почечная недостаточность, вторичная дисахаридазная недостаточность, дисбактериоз кишечника (синдром избыточного бактериального роста). Возможна вторичная бактериальная инфекция, что приводит к изменениям клинической картины болезни и требует коррекции терапевтического подхода. В связи с возможностью развития осложнений при ротавирусном гастроэнтерите выделяют группы больных повышенного риска, куда включают новорожденных, детей младшего возраста, пожилых лиц, а также больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Недостаточно изучены особенности течения ротавирусной инфекции у лиц с иммунодефицитами (например ВИЧ-инфицированных), у которых может наблюдаться некротический энтероколит и геморрагический гастроэнтерит.

Летальные исходы чаще встречаются у детей раннего возраста, имеющих выраженный иммунологический дефицит и гипотрофию, а также среди пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией (такой как атеросклероз, хронический гепатит), в некоторых случаях - со смешанной инфекцией.

ДИАГНОСТИКА

Основные клинико-диагностические признаки ротавирусной инфекции: характерный эпидемиологический анамнез - групповой характер заболевания в зимнее время года, острое начало болезни, повышение температуры тела и синдром интоксикации, рвота как ведущий симптом, водянистая диарея, умеренно выраженные боли в животе, метеоризм.

Для лабораторного подтверждения ротавирусной инфекции используют три группы методов:

методы, основанные на обнаружении ротавируса и его антигенов в фекалиях: электронная и иммуноэлектронная микроскопия (признана «золотым стандартом» в диагностике вирусной инфекции, но метод достаточно дорогой для рутинного использования); РЛА (преимущества: не требует специального оборудования, быстрое получение ответа при относительно низкой стоимости метода, высокая специфичность; недостатки: только серогруппа А, ложноположительные результаты в 3-5% случаев, чувствительность меньше, чем у ИФА); ИФА (преимущества: чувствительность сравнима с электронной микроскопией, высокая специфичность; недостатки: только серогруппа А, ложноположительные результаты в 3-5% случаев); иммунохроматография (преимущества: высокая чувствительность и специфичность метода, быстрое получение ответа при относительно низкой стоимости метода; недостатки: только серогруппа А); *методы обнаружения вирусной РНК в копрофильтрах:* метод молекулярных зондов - ПЦР и гибридизации; электрофорез РНК в полиакриламидном геле или агарозе;

методы обнаружения специфических антител (Ig различных классов и/или нарастания титра антител) к ротавирусам в сыворотке крови (ИФА, РСК, РТГА, РНГА).

На практике диагностика ротавирусной инфекции чаще всего основана на обнаружении вирусного антигена в копрофильтратах с помощью РЛА, ИФА в 1-4-е сутки болезни, ПЦР.

Дифференциальная диагностика (табл. 21.22)

Таблица 21.22. Основные дифференциально-диагностические признаки острых кишечных инфекций

Дифференциально-диагностические признаки	Ротавирусная инфекция	Норовирусная инфекция	Шигеллез	Сальмонеллез	Холера	Энтеротоксигенный эшерихиоз	Кишечный иерсиниоз
Сезонность	Осенне-зимняя	В течение года	Летне-осенняя	Летне-осенняя	Отсутствует	Летняя	Зимне-весенняя
Лихорадка	До 2 сут	8-12 ч, непостоянно	До 3 сут	До 3 сут и более	Не характерна	1-2 сут	До 5 сут
Интоксикация	Умеренная	Слабая	Выражена	Выражена	Отсутствует	Выражена	Умеренная
Тошнота	+	+	Возможна	+	-	+	+
Рвота	Множественная	Часто	Возможна	Повторная	Повторная, позже диареи	Повторная	Повторная
Боли в животе	Редко, умеренно выраженные в эпигастрии, около пупка	Ноющие, в эпигастрии, около пупка	Схваткообразные, в левой подвздошной области	Умеренные, в эпигастрии, около пупка	Не характерны	Схваткообразные, в эпигастрии	Интенсивные, вокруг пупка, в правой подвздошной области
Частота стула в сутки	От 3-4 до 15 раз	От 2 до 5 раз	От 5-7 до 20 раз	От 10 раз	От 3 до 20 раз и более	От 1 до 5 раз	От 2 до 6 раз
Характер стула	Обильный, водянистый, пенистый, желтоватого цвета, без примесей с кислым запахом	Жидкий, необильный, без патологических примесей	Сначала каловый, затем скудный с примесью слизи, крови	Обильный, водянистый, зловонный, зеленоватого цвета, иногда с примесью слизи	Обильный, водянистый, в виде «рисового отвара», без запаха	Обильный, водянистый, без примесей	Обильный, зловонный, нередко с примесью слизи, крови
Обезвоживание	I-III степени	I степени	I степени	I-III степени	I-IV степени	I-II степени	I-II степени
Гемограмма	Лейкопения, лимфоцитоз	Лейкоцитоз, лимфоцитоз	Лейкоцитоз, нейтрофилез	Лейкоцитоз, нейтрофилез	Лейкоцитоз, нейтрофилез	Незначительный лейкоцитоз	Лейкоцитоз, нейтрофилез

Показания к консультации других специалистов

Консультации других специалистов рекомендуют при тяжелой сопутствующей патологии, развитии осложнений.

Пример формулировки диагноза

A08.0 Ротавирусная инфекция, синдром гастроэнтерита, среднетяжелая форма, дегидратация I степени.

ЛЕЧЕНИЕ

Госпитализации подлежат больные со среднетяжелой и тяжелой формами ротавирусной инфекции, а также пациенты закрытых коллективов, представляющие высокую эпидемиологическую опасность, декретированные контингенты. Комплексное лечение ротавирусной инфекции включает лечебное питание, патогенетическую и симптоматическую терапию. Из диеты исключают молоко и молочные продукты, ограничивают употребление углеводов (овощи, фрукты и соки,

бобовые). Пища должна быть физиологически полноценной, механически и химически щадящей, с достаточным содержанием белка, жира, минеральных солей и витаминов. Необходимо увеличение кратности приемов пищи. Препараты с противовирусной активностью в отношении ротавирусов не разработаны. Антибактериальные средства противопоказаны (дисбактериоз).

Патогенетическое лечение, направленное на борьбу с дегидратацией и интоксикацией, осуществляют путем введения полиионных кристаллоидных растворов, внутривенно или внутрь, с учетом степени обезвоживания и массы тела больного. Оральную регидратацию проводят подогретыми до 37-40 °С растворами: глюкосола*³, декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Цитраглюкосолан*), декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Регидрон*), орали*⁸. Для инфузионной терапии используют раствор, рекомендованный ВОЗ [3-5 г NaCl, 1,5 г KCl, 20 г декстрозы (Глюкозы*) на 1 л воды; калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид (Трисоль*); квартасол*; калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Ацесоль*)]. Противорвотные препараты назначают с учетом возраста и выраженности симптома. Эффективный метод лечения диареи ротавирусной этиологии - применение энтеросорбентов [производные диосмектита, лигнин гидролизный (Полифепан*), полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель*) и др.]. Учитывая ферментативную недостаточность, показано применение ферментов (панкреатин и др.). Кроме того, при лечении ротавирусной инфекции целесообразно включение пробиотиков и пребиотиков с учетом возрастных показаний и противопоказаний.

Прогноз

Прогноз обычно хороший, отдаленных неблагоприятных значимых последствий не описано. Переболевших выписывают при полном клиническом выздоровлении, наступающем в большинстве случаев к 5-7-му дню от начала болезни.

После перенесенного заболевания пациенту рекомендуют в течение 2-3 нед соблюдать диету с ограничением молока и молочных продуктов, углеводов.

Норовирусная инфекция

Норовирусная инфекция - острая антропонозная инфекционная болезнь с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся умеренной интоксикацией и картиной острого гастроэнтерита с доброкачественным течением.

КОД ПО МКБ-10

A08.1 Острая гастроэнтеропатия, вызванная возбудителем Норволк.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель норовирусной (Nv) инфекции является представителем 4-й группы однонитевых (ssRNA) рНК-содержащих вирусов семейства *Caliciviridae*. Имеет белковую структуру, округлую форму и размеры около 27-32 нм. Отличается генетическим разнообразием. Из 7 известных геногрупп (NvGI-NvGVII) только NvGI и NvGII (реже - NvGIV) представляют значение для патологии человека и склонны к глобальному распространению. Геногруппа GI подразделяется на 9 генотипов,

GII - на 22 генотипа. Наиболее часто вспышки Nv-инфекции в мире связаны с NvGII. Он в 80-90% случаев также служит причиной заболевания у детей в возрасте до 5 лет. Вирусы NvGI вызывают, как правило, спорадические случаи болезни и выявляются у 0,6-17% детей с острым гастроэнтеритом. Значимость в развитии Nv-гастроэнтерита NvGII, в частности штамма NvGII.4 связана с тем, что GII.4 вирусы

могут захватывать большой диапазон антигенов гистокровяной группы (HBGAs), служащих факторами прикрепления к клеткам для Nv, по сравнению с другими генотипами. Таким образом, NvGII.4 имеют расширенный пул населения, восприимчивый к инфекции.

Nv сохраняют жизнеспособность в окружающей среде длительное время (до месяца), в том числе в хлорированной питьевой воде; устойчивы к нагреванию и замораживанию, ультрафиолетовому излучению и действию ряда дезинфицирующих средств (этанол, эфир, жирорастворители). Инактивируются в кислой среде (pH 3,0-5,0), при воздействии температуры выше 60 °C и 0,1-0,5% раствора хлорамина.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя инфекции - больной человек, выделяющий вирус в течение 3-7 нед после заражения. У иммунокомпрометированных пациентов описана длительная (до 119-182 дней) персистенция Nv без клинических симптомов болезни. Количество вируса в кале больного колеблется от 10^3 до 10^6 в разные периоды, при чрезвычайно малой инфицирующей дозе, составляющей 10 вирусных частиц, что, наряду с высокой устойчивостью возбудителя, лежит в основе быстрого распространения Nv-инфекции и развития вспышек.

Основной механизм передачи возбудителя - фекально-оральный, реализующийся контактно-бытовым (88% случаев), пищевым (зеленый лук, салат, устрицы, моллюски, клубника, мороженое и т.д.) - 10% случаев и водным (2% случаев) путем. Определенное значение имеет и воздушно-капельный путь передачи Nv, содержащегося в аэрозолях, образующихся при рвоте и диарее и загрязняющих окружающие предметы, что также способствует быстрому вовлечению в эпидемический процесс большого количества людей в местах их скопления (больницы, детские сады, детдома, школы, санатории для пожилых людей, места общественного питания, гостиницы, круизные суда, войсковые части и др.).

Заболееваемость при Nv-инфекции может иметь спорадический, групповой и вспышечный характер. Контактнo-бытовые вспышки чаще вызываются NvGII.4, пищевые и водные - NvGI и вирусами других генотипов. Для вспышек Nv-гастроэнтерита характерно затяжное и волнообразное течение с поражением в основном детей школьного возраста, молодых (средний возраст - 28 лет) и пожилых людей. Спорадические случаи чаще наблюдаются у детей и пожилых. Сезонность Nv-инфекции в разные периоды наблюдения на отдельных территориях имеет свои особенности, что связано со сменой эпидемических штаммов Nv и фазами их активности. В России подъем спорадической заболеваемости регистрируется в январе-феврале. Появление нового эпидемического штамма может быть причиной роста заболеваемости весной и летом.

Заболевание широко распространено. У 50-70% взрослых, проживающих как в развитых, так и в развивающихся странах, определяются антитела к Nv, появляющиеся еще в детском возрасте. С середины 90-х годов прошлого века отмечен рост циркуляции Nv. В 2006 г. ВОЗ сообщила о пандемии Nv-инфекции. В ряде стран созданы системы надзора за вспышками Nv-инфекции. В целом имеющиеся неполные данные по этиологии ОКИ позволяют говорить о том, что если спорадические случаи вирусного гастроэнтерита у взрослых и в большей степени у детей связаны в основном с ротавирусами, то причиной вспышек, в том числе внутрибольничных, является чаще всего Nv. Однако в индустриальных странах, где проводится эффективная вакцинация против ротавирусной инфекции, Nv-диареи в детской популяции быстро выходят на лидирующие позиции и среди спорадических случаев вирусных гастроэнтеритов. В настоящее время в мире ежегодно по различным данным около 200 тыс. детей в возрасте до 5 лет погибают от Nv-инфекции.

Официальная регистрация норовирусной инфекции в РФ введена с 2009 г., а показатели заболеваемости колебались от 0,9⁰/₀₀₀₀ в 2009 г. до 8,9 1⁰/₀₀₀₀ в 2014 г. (табл. 21.23), что связано, в том числе, с активным внедрением обследования на возбудитель в практику учреждений здравоохранения. До 80% от всех случаев норовирусной инфекции в РФ приходится на детей.

Таблица 21.23. Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями установленной этиологии в РФ в 2009-2014 гг. (0/0000)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Острые кишечные инфекции, вызванные установленными возбудителями	137,6	157,3	149,5	154,8	153,4	156,3
Острые кишечные инфекции, вызванные норовирусами	0,9	2,46	3,37	4,69	7,34	8,91

ПРОФИЛАКТИКА

Противоэпидемические мероприятия такие же, как и при других кишечных инфекциях. Однако высокая устойчивость во внешней среде, низкая чувствительность к хлорированию и замораживанию, очень малая заражающая доза дают основание предполагать рост удельного веса Nv-инфекции в структуре ОКИ, особенно в развитых странах.

Специфической профилактики не разработано. Активно ведутся исследования, направленные на создание профилактической вакцины, результаты которых свидетельствуют о перспективности данного направления.

ПАТОГЕНЕЗ

В результате проникновения в организм человека Nv происходит нарушение моторной функции желудка, при этом, как правило, гистологические изменения слизистой незначительны, а секреторная активность (выработка пепсина и соляной кислоты) не страдает. Основной патологический процесс локализуется в тонкой кишке, где вирус нарушает структуру клеток тонкой кишки, при этом укорачиваются ворсинки клеток, развивается гиперплазия крипт, собственная пластинка слизистой оболочки кишечника инфильтрируется полиморфно-ядерными и моноядерными клетками. Все это обуславливает умеренную стеаторею, нарушение всасывания углеводов (вторичная дисахаридазная недостаточность) и снижение активности некоторых ферментов, располагающихся в пограничном клеточном слое. Аденилатциклазная активность клеток не изменяется. В слизистой оболочке толстой кишки значительных изменений обычно не наблюдается.

Реакция организма на внедрение Nv включает активацию факторов неспецифической резистентности с последующим клоноспецифическим распознаванием антигенов, активацией и клональной экспансией эффекторных клеток (Т- и В-лимфоцитов), в результате чего формируется специфический иммунный ответ и иммунологическая память. От состояния защитных механизмов может зависеть тяжесть Nv-инфекции и ее прогноз. Подавляющее большинство пациентов выздоравливают, летальные исходы крайне редки. К группе риска относятся дети раннего возраста, пожилые, больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и иммунокомпрометированные лица. После перенесенного заболевания стойкий иммунитет не формируется, что связано с выраженной изменчивостью Nv. Иммунитет развивается в основном к гомологичной геногруппе или генотипу. Повторное заражение возможно спустя 27-42 мес.

Восприимчивость к Nv-инфекции высокая. В человеческой популяции существуют генетически обусловленные варианты повышенной и пониженной чувствительности, а также штаммоспецифической невосприимчивости к Nv-инфекции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период - от 10 ч до 2-3 сут. Начало заболевания острое, у некоторых больных - короткий субфебрилитет, сильная слабость, адинамия. Самые частые

симптомы: тошнота и нечастая кратковременная рвота; боли в эпи-гастрии и средней части живота (несильные, ноющие или схваткообразные); жидкий стул без патологических примесей не более 5-7 р/сут в течение 1-2 сут.

У большинства пациентов наблюдается головная боль, миалгии. При осмотре живот немного вздут, при пальпации ощущается громкое урчание. Печень и селезенка не увеличиваются. В гемограмме чаще встречается нормоцитоз в сочетании с лимфопенией, изредка обнаруживают лейкоцитоз с относительной лимфопенией.

Заболевание обычно протекает в легкой форме, выздоровление наступает через 12-72 ч. В большинстве случаев Nv-инфекция приобретает форму гастроэнтерита, реже - гастроэнтероколита. Почти у трети пациентов выявляется катаральный синдром (насморк, кашель, гиперемия зева). У больных пожилого возраста возможно развитие выраженного обезвоживания, при этом продолжительность желудочно-кишечной дисфункции в среднем составляет 5 дней. У детей на фоне Nv-инфекции в 30% случаев регистрируются судороги, нередко отмечаются и бронхиолиты.

Внутрибольничные вспышки Nv-инфекции могут характеризоваться атипичным течением. Так, в РФ в клинической картине отмечено отсутствие температурной реакции у половины больных, ее кратковременный характер (около 40% больных), слабо выраженный интоксикационный синдром и более редкая в сравнении со спорадическими случаями встречаемость рвоты (45-56%). Осложнения при Nv-инфекции чаще наблюдаются у младенцев и пожилых людей. Описаны шок смешанного генеза, регионарное нарушение кровообращения, некротизирующий энтероколит у новорожденных, обострение хронического воспалительного заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) и др.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании клинических и эпидемиологических данных, подтверждают лабораторно. Среди используемых методов - морфологические (электронная микроскопия), иммунологические (ИФА с гипериммунной сывороткой животных, ИФА с моноклональными антителами, ИФА с вирусоподобными частицами) и генетические (ПЦР). Для экспресс-диагностики Nv-инфекции применяют иммунохимические тесты, выявляющие антигены вируса. Чувствительность составляет 75-90%, специфичность близка к 100%. Время проведения анализа не превышает 15 мин.

В настоящее время диагностические подходы для обнаружения Nv не стандартизированы. Наибольшей чувствительностью обладает ПЦР, а наивысшей специфичностью - электронная микроскопия, ИФА по обоим показателям занимает промежуточное положение.

Дифференциальная диагностика

См. «Ротавирусная инфекция».

ЛЕЧЕНИЕ

Госпитализацию осуществляют в основном по эпидемиологическим показаниям. Решение о госпитализации по клиническим показаниям основывается на оценке риска развития осложнений.

Назначают полноценную диету, включающую механически и химически щадящую пищу. В остром периоде из рациона исключают цельное молоко и тугоплавкие жиры, ограничивают употребление углеводов.

Медикаментозное лечение

В качестве медикаментозного лечения применяют оральную регидратацию, энтеросорбенты, ферменты, биопрепараты. Антибактериальные средства не показаны. Специфические противовирусные препараты отсутствуют.

Прогноз

Прогноз благоприятный. На исход заболевания могут оказывать влияние возраст и преморбидный фон пациента, тяжесть развившихся осложнений, выраженность изменений показателей мукозального иммунитета (резкое снижение муцина и общего белка в копрофильtrate), а также наличие первичного и вторичного иммунодефицита.

Выписка при полном клиническом выздоровлении.

Диспансеризация

Диспансерного наблюдения не проводят.

Астровирусная инфекция

Астровирусная инфекция - острая антропонозная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи, вызываемая астровирусами, характеризующаяся чаще легкой или субклинической формой с картиной острого гастроэнтерита и доброкачественным течением.

КОД ПО МКБ-10

A08.3 Другие вирусные энтериты.

ЭТИОЛОГИЯ

Астровирусы (*Astrovirus*), патогенные для человека (HAstVs), принадлежат к семейству *Astroviridae*, которое подразделяется на две генерации: *Mamastrovirus* и *Avaastrovirus*. Астровирусы - одноцепочечные РНК-содержащие вирусы, среди HAstVs выделяют 8 серотипов, из которых тип 1 является преобладающим в мире. По результатам генетического секвенирования определена высокая корреляция генотипической и серотипической классификаций астровирусов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Астровирусы были впервые обнаружены в 1975 г. с помощью метода электронной микроскопии в кале детей с диареями. С астровирусами связано до 8-10% гастроэнтеритов у детей. При изучении сероэпидемиологической ситуации астровирусной инфекции среди детей установлено, что до 70% детей в возрасте от 3 до 4 лет имеют антитела к астровирусам, хотя в анамнезе у них признаки заболевания отсутствовали. Астровирусы обладают низкой патогенностью: клинические признаки заболевания регистрируют гораздо реже, чем позитивные серологические реакции. Астровирусной инфекцией болеют преимущественно дети до 7 лет, причем наиболее часто заболевание регистрируют у детей до года. Возможна как вспышечная, так и спорадическая заболеваемость. Сезонность не характерна. Основные механизмы передачи возбудителя - фекально-оральный, контактно-бытовой.

ПРОФИЛАКТИКА

Мер специфической профилактики не разработано. Противоэпидемические мероприятия осуществляются как и при других кишечных инфекциях.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при астровирусных гастроэнтеритах составляет 1-2 дня. Часто встречаются бессимптомные формы инфекции. Клинические формы протекают легко с преобладанием водянистой диареи.

В последние годы отмечается возрастающее значение астровирусов в развитии диареи у лиц с иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфекцию, а также при нозокомиальных инфекциях.

ДИАГНОСТИКА

При постановке диагноза учитываются клинико-эпидемиологические данные, а также результаты лабораторных исследований (электронная микроскопия, ИФА, ПЦР).

Дифференциальная диагностика

ЛЕЧЕНИЕ

Прогноз

Диспансеризация

См. «Ротавирусная инфекция».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году». - 2015. - С. 103-105.
2. Железникова Г.Ф., Тихомирова О.В., Раздьяконова И.В. Иммуитет при калицивирусной инфекции человека // Российский иммунологический журнал. - 2009. - Т. 3 (12), № 1. - С. 3-12.
3. Михайлова Е.В., Шульдяков А.А., Кошкин А.П., Левин Д.Ю. Ротавирусная инфекция у детей. Учеб. пособие. - Изд-во СМУ, 2006.
4. Сагалова О.И., Брызгалова И.В., Подколзин А.Т., Малеев В.В. Норовирусная инфекция в многопрофильных стационарах для взрослых // Терапевтический архив. - 2009. - № 4. - С. 60-64.
5. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. 4-е изд. / М.: ГЭОТАР- Медиа, 2016. - Т. 2.
6. Chhabra P., Payne D.C., Szilagyi P.G. et al. Etiology of viral gastroenteritis in children // J Infect. - 2013 Sep 1. - Vol. 208, № 5. - P. 790-800.
7. Papaventsis D.C., Dove W., Cunliffe N.A., Nakagomi O., Combe P., Grosjean P.; C. Anthony Hart Human Astrovirus Gastroenteritis in Children, Madagascar, 2004-2005 // Emerging Infectious Diseases. - 2008. - Vol. 14, № 5. - P. 844-846.
8. Gasta aduy P.A., Curns A.T., Parashar U.D., Lopman B.A. Gastroenteritis hospitalizations in older children and adults in the United States before and after implementation of infant rotavirus vaccination // JAMA. - 2013 Aug 28. - Vol. 310, № 8. - P. 851-3.
9. Hu L. Rotavirus non-structural proteins: structure and function / L. Hu et al // Current Opinion in Virology. - 2012. - Vol. 2. - P. 380-388.
10. Leshem E., Moritz R.E., Curns A.T., Zhou F., Tate J.E., Lopman B.A. et al. Rotavirus Vaccines and Health Care Utilization for Diarrhea in the United States (2007-2011) // Pediatrics. - 2014 Jun 9.
11. Koo H.L., Neill F.H., Estes M.K. et al. Noroviruses: the most common pediatric viral enteric pathogen at a large university hospital after introduction of rotavirus vaccination // J Pediatr Infect Dis Soc. - 2013. - Vol. 2. - P. 57-60.
12. Ramani S., Kang G. Viruses causing childhood diarrhoea in the developing world // Curr Opin Infect Dis. - 2009. - Vol. 22, № 5. - P. 477-82.

13. Ramig R.F. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection // J Virol. - 2004 Oct. - Vol. 78, № 19. - P. 10213-

20. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/15367586>

14. Sasirekha R., Atmar R.L., Estes M.K. Epidemiology of human noroviruses and updates on vaccine development // Curr Opin Gastroenterol. - 2014. - Vol. 30, № 1). - P. 25-33.

15. Soares-Weiser K., Macle hose H., Bergman H., Ben-Aharon I., Nagpal S., Goldberg E. et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use // Cochrane Database Syst Rev. - 012 Feb 15. 2:CD008521.

16. WHO. Global rotavirus surveillance network-a strategic review of the first 5 years (20082012) // Weekly Epidemiological Record. - 2014. - Vol. 89, № 30. - P. 337-344.

21.11. ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Герпесвирусные инфекции - группа широко распространенных антропонозных инфекционных болезней, вызываемых вирусами семейства *Herpesviridae*, которые характеризуются пожизненным персистированием возбудителя в организме.

КОДЫ ПО МКБ-10

- B00 Инфекция, вызванная вирусом герпеса *Herpes simplex* (герпетическая инфекция).
- B01 Ветряная оспа (*Varicella-zoster*).
- B02 Опоясывающий герпес (*Herpes zoster*). B08.2 Экзантема внезапная (шестая болезнь). B25 Цитомегаловирусная болезнь.
- B27 Инфекционный мононуклеоз.

ЭТИОЛОГИЯ

Герпесвирусы объединены в обширное семейство *Herpesviridae*, которое включает в себя более 100 представителей, из которых для человека патогенны 8 гер-песвирусов - HHV. Герпесвирусы - филогенетически древнее семейство крупных ДНК-вирусов; их подразделяют на три подсемейства в зависимости от типа клеток, в которых протекает инфекционный процесс, характера репродукции вируса, структуры генома, молекулярно-биологических и иммунологических особенностей: α, β и γ (табл. 21.24).

Таблица 21.24. Различные виды герпеса

Название(русское/ английское)	Аббревиатура(русская/английская)	Синоним	Наиболее частое клиническое проявление
ВПГ типа 1 (<i>Herpes simplex</i> Type 1)	ВПГ-1, HHV-1/HSV-1, HHV-1 (α-герпесвирус)	Вирус пузырькового лишая	Орально-фациальные поражения, гингивостоматит, лабиальный герпес, герпетический дерматит, кератоконъюнктивит, герпетиформная экзема Капоши, энцефалит
ВПГ типа 2 (<i>Herpes simplex</i> Type 2)	ВПГ-2, HHV-2/HSV-2, HHV-2 (α-герпесвирус)	Вирус гени-тального герпеса	Поражение половых органов, энцефалит (менингоэнцефалит, менингит), генерализованная инфекция новорожденных
Вирус ветряной оспы, вирус герпеса человека типа 3 (<i>Varicella-Zoster virus, Human herpes virus</i> Type 3)	ВПГ-3, HHV-3/вирус ветряной оспы (<i>Varicella- zoster virus</i>), HZV, HHV-3 (α-герпесвирус)	Вирус опоясывающего лишая, <i>Herpes Zoster</i>	Ветряная оспа, пузырьковое поражение по ходу чувствительных нервных окончаний, пре-и перинатальная инфекция
ЭБВ, вирус герпеса человека типа 4 (<i>Epstein-Barr virus, Human herpes virus</i> Type 4)	ЭБВ, HHV-4/EBV, HHV-4 (γ-герпесвирус)	Вирус ИМ	ИМ, лимфома, лимфома Бер-китта, назофарингеальная карцинома, лимфоэпителиома слюнной железы, лимфосар-кома, В-клеточная лимфома, лимфопролиферативные посттрансплантационные лим-фомы, синдром хронической усталости
Название (русское/ английское)	Аббревиатура(русская/английская)	Синоним	Наиболее частое клиническое проявление
ЦМВ, вирус герпеса человека типа	ЦМВ, HHV-5/ЦМВ, HHV (β-герпесвирус)	Вирус цитоме-галии	Пре-и перинатальная инфекция, тератогенный эффект, при

5 {Cytomegalovirus, Human herpes virus Type 5)			иммунодефиците генерализованные заболевания с поражением внутренних органов (ЦНС, легких, глаз, лимфоузлов, почек, печени, кишечника)
Вирус герпеса человека типа 6 {Human herpes virus Type 6)	HHV-6/ HHV-6 {β-герпесвирус)	Human B lymphotropic virus	Внезапная экзантема детей, мононуклеоз с длительной ЛАП, синдром хронической усталости, энцефаломиелит, лимфогранулематоз, лимфоретикулез, гемоцитобластоз, рассеянный склероз
Вирус герпеса человека типа 7 {Human herpes virus Type 7)	HHV-7/ HHV-7 {β-герпесвирус)		Внезапная экзантема детей, синдром хронической усталости
Герпесвирус, связанный с саркомой Капоши, вирус герпеса человека типа 8 {Kaposi's sarcoma associated herpesvirus, Human herpes virus Type 8)	ГВСК, HHV-8/KSHV, HHV-8 {γ-герпесвирус)		Саркома Капоши, первичная выпотная лимфома, болезнь Кастлемана

α-Герпесвирусы, включающие HHV-1, HHV-2 и вирус ветряной оспы (*Varicella-zoster virus*), характеризуются быстрой репликацией вируса и цитопатическим действием на культуры инфицированных клеток. Репродукция α-герпесвирусов протекает в различных типах клеток, вирусы могут сохраняться в латентной форме, преимущественно в нервных ганглиях.

β-Герпесвирусы, к этой группе относят ЦМВ, HHV-6, HHV-7, видоспецифичны, поражают различные виды клеток, которые при этом увеличиваются в размерах (цитомегалия), могут вызывать иммуносупрессивные состояния. Инфекция может принимать генерализованную или латентную форму; в культуре клеток легко возникает персистентная инфекция.

γ-Герпесвирусы характеризуются тропностью к лимфоидным клеткам (Т- и В-лимфоцитам), в которых они длительно персистируют и могут трансформировать, вызывая лимфомы, саркомы. В эту группу входят ЭБВ и HHV-8-герпесвирус. Все герпесвирусы сходны по морфологическим признакам, размерам, типу нуклеиновой кислоты (двухцепочечная ДНК), икосадельтаэдрическому капсиду (его сборка происходит в ядре инфицированной клетки), оболочке, типу репродукции, способности вызывать хроническую и латентную инфекцию у человека.

Вирионы герпесвирусов чрезвычайно термолабильны - инактивируются при температуре 50-52 °С в течение 30 мин, при температуре 37,5 °С - в течение 20 ч, устойчивы при температуре -70 °С; хорошо переносят лиофилизацию, длительно сохраняются в тканях в 50% растворе глицерина. Ш металлических поверхностях (монеты, дверные ручки, водопроводные краны) герпесвирусы выживают в течение 2 ч, на пластике и дереве - до 3 ч, во влажных медицинских вате и марле - в течение всего времени их высыхания при комнатной температуре (до 6 ч). Уникальные биологические свойства всех герпесвирусов человека - это тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека, способность интегрироваться в геном клетки-хозяина, системности воздействия на макроорганизм. Персистенция представляет собой способность герпесвирусов непрерывно или циклично реплицироваться в инфицированных клетках, что создает постоянную угрозу реактивации инфекционного процесса. Латенция герпесвирусов - это пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в нервных клетках регионарных (по отношению к месту внедрения герпесвируса) ганглиев чувствительных нервов. Штаммы герпесвирусов обладают неодинаковой способностью к персистенции и латенции, и чувствительностью к противогерпетическим препаратам в связи с особенностями их ферментных систем. У каждого герпесвируса выделяют свой темп персистенции и латенции. Среди изученных наиболее активны в этом отношении ВПГ, наименее - ЭБВ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник герпесвирусов - больные острыми формами болезней (стоматит, генитальный герпес, ветряная оспа и др.) и здоровые лица, инфицированные соответствующим вирусом, которые периодически выделяют его в окружающую среду со слюной, назофарингеальным секретом, секретом слизистых оболочек половых органов. Установлено, что к 18 годам более 90% жителей городов инфицированы одним или несколькими из 8 клинически значимых герпесвирусов (ВПГ типа 1 и 2, вирус ветряной оспы, ЦМВ, ЭБВ, HHV-6 и -8). В большинстве случаев инфицирование происходит при прямом контакте или через предметы обихода и гигиены (общие полотенца, носовые платки и т.п.), воздушно-капельным путем. Доказаны также половой, вертикальный и трансфузионный пути передачи инфекции.

ПАТОГЕНЕЗ

Инфицирование человека герпесвирусами сопровождается клиническими симптомами соответствующей острой инфекции, в среднем не более чем у 50% людей, в основном у детей: внезапная экзантема (HHV-6), афтозный стоматит (ВПГ типа 1 или 2), ветряная оспа (вирус ветряной оспы *Varicella-zoster virus*), ИМ (ЭБВ), моноклеозоподобный синдром (ЦМВ). У остальных пациентов инфекция протекает бессимптомно, что особенно характерно для подростков и взрослых людей. Помимо биологических свойств штамма герпесвируса, влияние на течение острых и рецидивирующих герпесвирусных заболеваний оказывают индивидуальные (возрастные, половые, фило- и онтогенетические) особенности иммунного ответа инфицированного человека на многочисленные антигены вируса.

При снижении иммунореактивности организма герпесвирусы выступают в качестве вирусов-оппортунистов, приводя к более тяжелому, с необычными клиническими проявлениями течению основного заболевания. Вызываемые ВПГ, ЦМВ, ЭБВ заболевания рассматривают как СПИД-индикаторные в связи с их частым обнаружением и активной репликацией.

Доказана роль некоторых герпесвирусов (HHV-8, ЦМВ, ЭБВ и др.) в развитии ряда злокачественных новообразований: назофарингеальной карциномы, лимфо-мы Беркитта, В-клеточной лимфомы, лимфогранулематоза, лимфоэпителиомы слюнных желез, лимфопролиферативных посттрансплантационных лимфом, рака грудной железы, аденокарциномы кишечника и простаты, карциномы цервикального канала шейки матки, саркомы Капоши, нейробластомы и др.

Наибольшую угрозу для здоровья представляют герпетические нейроинфекции (летальность достигает 20%, а частота инвалидизации - 50%), офтальмогерпес (почти у половины больных приводит к развитию катаракты или глаукомы) и генитальный герпес.

Все известные герпесвирусные инфекции могут рецидивировать, однако порог и причины трансформации острой формы в рецидивирующую для каждого типа герпесвируса индивидуальны. Например, рецидивирование инфекций, вызванных ВПГ, нередко возникает на фоне стрессов, неспецифических эндокринных нарушений, изменения географической зоны проживания, гиперинсоляции и др. У пожилых людей, перенесших в детском возрасте ветряную оспу, рецидив инфекции, вызванной вирусом ветряной оспы (*Varicella-zoster virus*), протекает в форме опоясывающего герпеса. Субклинические рецидивы ЦМВИ чаще всего наблюдают у беременных и больных, получающих иммуносупрессивную терапию. В то же время инфекция, вызванная ЭБВ, рецидивирует крайне редко и только у больных с врожденным или приобретенным иммунодефицитом.

Клонирование герпесвирусов происходит по следующей схеме: спонтанная случайная адсорбция исходного «материнского» вируса на поверхности клетки-мишени, «раздевание вириона» - расщепление оболочки и капсида, инфильтрация вирусной ДНК в ядро клетки-мишени, формирование и созревание «дочерних» вирионов путем

почкования на ядерной мембране. Все эти превращения идут под управлением ферментных систем вируса. В процессе созревания «дочерних» вирионов их оболочки, капсиды и ДНК формируются из имеющихся внутри инфицированной клетки аминокислот, белков, липопротеидов и нуклеозидов. Эти молекулы поступают в инфицированную клетку из межклеточного пространства по мере истощения внутриклеточных резервов. Первая генерация «дочерних» герпесвирусов начинает поступать в межклеточные пространства, кровь, лимфу и другие биологические среды примерно через 18 ч. В свободном состоянии герпесвирусы находятся в течение весьма непродолжительного периода (от 1 до 4 ч) - именно такова типичная продолжительность периода острой интоксикации при герпесвирусных инфекциях. Срок жизни каждой генерации образовавшихся и адсорбированных герпесвирусов в среднем составляет 3 сут.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина инфекции, вызванной ВПГ, вирусом ветряной оспы (*Varicella-zoster virus*), ЭБВ и ЦМВ, вирусом герпеса человека 6, 7, 8 типа изложена в соответствующих главах руководства.

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики герпетических инфекций на практике применяют методы ИФА, метод иммунофлюоресцирующих антител, ИБ, ПЦР, электронную микроскопию.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение герпетических инфекций остается сложной задачей. Длительный хронический процесс приводит к негативной иммунной перестройке организма: развитию вторичной иммунной недостаточности, угнетению реакций клеточного иммунитета, снижению неспецифической защиты организма, выражающейся в снижении способности лейкоцитов продуцировать α - и γ -ИФН, гипоиммуноглобулинемии, сенсибилизации к антигенам вируса. Учитывая этиологию, патогенез, клиническую симптоматику, для терапии герпетических заболеваний были предложены многочисленные препараты этиотропного и иммунокорригирующего действия, которые подразделяют на три группы по механизму действия (см. главу «Противовирусные препараты»).

21.11.1. Герпетическая инфекция

ГИ (простой герпес, *herpes simplex*) - широко распространенная антропонозная вирусная болезнь с преимущественно контактным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся поражением кожи, слизистых, глаз, нервной системы и хроническим рецидивирующим течением.

КОДЫ ПО МКБ-10

B00.0 Герпетическая экзема.

B00.1 Герпетический везикулярный дерматит.

B00.2 Герпетический вирусный гингивостоматит и фарингостоматит.

B00.3 Герпетический вирусный менингит (G02.0*).

B00.4 Герпетический вирусный энцефалит (G05.1*).

B00.5 Герпетическая вирусная болезнь глаз.

B00.7 Диссеминированная герпетическая вирусная болезнь.

B00.8 Другие формы герпетической вирусной инфекции.

B00.9 Герпетическая вирусная инфекция неуточненная.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - ВПГ типа 1 и 2 (вирус герпеса человека типа 1 и 2), семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Alphaherpesviruses*, рода *Simplexvirus*. Согласно таксономии, ВПГ имеет криптограмму: D/2:92-102/8,5:Se/S:V/O. Размер вируса 120-150 нм. Геном ВПГ представлен двуспиральной линейной ДНК, молекулярная масса около 100 Да. Капсид имеет икосаэдрическую форму и состоит из 162 капсомеров. Репликация вируса и сборка нуклеокапсидов происходят в ядре инфицированной клетки. Вирус обладает выраженным цитопатическим действием, вызывая гибель пораженных клеток, однако проникновение ВПГ в некоторые клетки (в частности нейроны) не сопровождается репликацией вируса и гибелью клетки. Клетка оказывает на вирусный геном угнетающее влияние, приводя его в латентное состояние, когда существование вируса совместимо с ее нормальной активностью. Через какое-то время может произойти активация вирусного генома с последующей репликацией вируса, в некоторых случаях вновь могут появляться герпетические высыпания, что свидетельствует о реактивации и переходе латентной формы инфекции в манифестную. Геномы ВПГ-1 и ВПГ-2 на 50% гомологичны. Оба вируса могут вызывать поражения кожи, внутренних органов, нервной системы, гениталий. Однако ВПГ-2 вызывает поражения гениталий значительно чаще. Есть данные, свидетельствующие о возможности мутации ВПГ с приобретением новых антигенных свойств. ВПГ устойчив к высушиванию, замораживанию, при температуре 50-52 °С инактивируется в течение 30 мин. Липопротеидная оболочка вируса растворяется под действием спиртов и кислот. Обычные дезинфицирующие средства существенного влияния на ВПГ не оказывают. Ультрафиолетовое облучение быстро инактивирует вирус.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ГИ распространена повсеместно. Антитела к ВПГ обнаруживают более чем у 90% населения в возрасте старше 40 лет. Эпидемиология ГИ, вызванной вирусами ВПГ-1 и ВПГ-2, различна. Первичное инфицирование ВПГ-1 происходит в первые годы жизни (от 6 мес до 3 лет), чаще всего проявляется везикулезным стоматитом.

Антитела к ВПГ-2 обнаруживают, как правило, у лиц, достигших половой зрелости. Наличие антител и их титр коррелируют с половой активностью. У 30% лиц, имеющих антитела к ВПГ-2, в анамнезе есть указания на перенесенную или текущую инфекцию половых органов, сопровождаемую высыпаниями.

По данным ВОЗ, в мире вирусом ВПГ-1 инфицированы около 3,7 млрд человек в возрасте до 50 лет (67% населения), вирусом ВПГ-2 - около 417 млн человек в возрасте от 15 до 49 лет (11%). Заражение ВПГ-2 увеличивает риск заражения и передачи ВИЧ. Распространенность инфекции наивысшая в Африке (87%) и самая низкая в странах Америки (40-50%).

Заболеваемость ГИ в России с 2001 по 2011 гг. увеличилась практически в 2 раза (на 84,96%): с 11,3 случаев до 20,9 случаев на 100 тыс. населения. В России 18-20 млн больных ГИ. Рецидивирующими формами герпеса страдают от 10 до 20% населения, а ежегодный прирост равен 15-17%. Тяжелый генитальный герпес у 5% больных обусловлен ВПГ-1. Инфицирование ВПГ-1 на поздних стадиях беременности более опасно, чем ВПГ-2. Оставаясь на 6-м месте в общей структуре инфекций, передаваемых половым путем, доля генитального сепсиса увеличилась с 1,46% в 2001 г. до 5,43% в 2011 г., т.е. в 3,72 раза.

Источник ВПГ-1 - человек в период реактивации ГИ с выделением вируса в окружающую среду. Бессимптомное выделение со слюной ВПГ-1 отмечено у 2-9% взрослых и у 5-8% детей. Источник ВПГ-2 - больные генитальным герпесом и здоровые лица, в секрете слизистой оболочки половых органов которых содержится ВПГ-2.

Различны и механизмы передачи ВПГ-1 и ВПГ-2. Ряд авторов относят ВПГ-1 к инфекции с аспирационным механизмом передачи возбудителя. Однако, хотя инфицирование ВПГ-1 происходит в детском возрасте, в отличие от других детских капельных инфекций для инфекции ВПГ-1 очаговость (например, в детских учреждениях) и сезонность не характерны. Основные субстраты вируса - слюна, секрет слизистой оболочки ротоглотки, содержимое герпетических пузырьков, то есть передача вируса происходит путем прямого или непрямого (игрушки, посуда, другие ослюенные предметы) контакта. Поражение респираторного тракта, наличие катаральных явлений, обеспечивающих воздушно-капельный путь передачи возбудителя, мало значимы.

Основной механизм передачи ВПГ-2 - также контактный, но реализуется он преимущественно половым путем. Поскольку и передача ВПГ-1 также возможна половым путем (орально-генитальные контакты), ГИ относят к заболеваниям, передаваемым половым путем. ВПГ можно обнаружить в слюне и половых путях у клинически здоровых лиц. Однако при наличии активных проявлений инфекции частота выделения вируса возрастает в несколько раз, а титр вируса в пораженных тканях - в 10-1000 раз и более. Возможна трансплацентарная передача вируса при наличии у беременной рецидива ГИ, сопровождаемого вирусемией. Однако чаще инфицирование плода происходит при прохождении через родовые пути.

Передача вируса возможна при гемотрансфузии и трансплантации органов. Восприимчивость высокая. В результате перенесенной ГИ формируется нестерильный иммунитет, который в силу многообразных эндо- и экзогенных причин может нарушаться.

ПРОФИЛАКТИКА

Лицам с симптомами орального герпеса следует избегать орального контакта с другими людьми и совместного пользования предметами, которые были в контакте со слюной. Им следует также воздерживаться от оральных половых сношений, чтобы не допустить передачу ВПГ-1 половому партнеру. Лицам с симптомами генитального герпеса следует воздерживаться от половых сношений, пока у них наблюдаются проявления генитального герпеса.

Лица, инфицированные ВПГ-1, не могут заразиться повторно, однако могут заразиться ВПГ-2. Систематическое и правильное пользование презервативами предупреждает распространение генитального герпеса. Однако презервативы обеспечивают лишь частичную защиту, поскольку ВПГ может находиться на участках кожи, не защищенных презервативом.

Предотвращение первичного инфицирования вирусом генитального герпеса особенно важно в поздние сроки беременности, поскольку именно в этот период существует максимальный риск развития неонатального герпеса.

Специфическая профилактика направлена на предупреждение рецидивов ГИ путем комплексного применения противовирусных препаратов, противогерпетической вакцины и иммуномодуляторов (см. раздел «Лечение»).

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Вследствие экссудативного воспаления в эпидермисе образуются пузырьки - баллонизирующая дегенерация эпителия. Первоначально возникают очаговые изменения в клетках шиповидного слоя, одновременно образуются многоядерные клетки, затем накапливается серозный экссудат, который разъединяет пораженные клетки. Формируется полость пузырька, лежащего на инфильтрированном и отеком слое дермы. При генерализованных формах образуются мелкие очаги коагуляционного некроза во многих органах и системах. В изменения встречаются преимущественно в сером, редко белом веществе и подкорковых центрах. Типичны диффузный васкулит, пролиферация глии, некроз нервных клеток.

Вирус проникает в организм человека через слизистые оболочки, поврежденную кожу (в клетках ороговевающего эпителия кожи рецепторы к вирусу отсутствуют). Размножение вируса в эпителиальных клетках приводит к их гибели с образованием очагов некроза и везикул. Из первичного очага ВПГ путем ретроградного аксонального транспорта мигрирует в сенсорные ганглии: ВПГ-1 преимущественно в ганглий тройничного нерва, ВПГ-2 - в поясничные ганглии. В клетках сенсорных ганглиев репликация вируса подавляется, и он персистирует в них пожизненно. Первичная инфекция сопровождается формированием гуморального иммунитета, напряженность которого поддерживается периодической активацией вируса и проникновением его в слизистые оболочки ротоглотки (ВПГ-1) и половых органов (ВПГ-2). В некоторых случаях реактивация вируса сопровождается клиническими проявлениями в виде пузырьковых высыпаний (рецидив ГИ). Возможно и гематогенное распространение вируса, о чем свидетельствует появление генерализованных высыпаний, поражение и внутренних органов, а также обнаружение вируса в крови методом ПЦР. Рецидивы ГИ связывают со снижением уровня специфического иммунитета под воздействием неспецифических факторов (избыточная инсоляция, переохлаждение, инфекционные болезни, стрессы). Как правило, от одного больного выделяют один штамм ВПГ, но у больных с иммунодефицитом можно выделить несколько штаммов одного и того же подтипа вируса. Иммунный статус организма во многом определяет вероятность развития заболевания, тяжесть течения, риск развития латентной инфекции и персистенции вируса, частоту последующих рецидивов. Имеет значение состояние как гуморального, так и клеточного иммунитета. Заболевание у лиц с нарушениями клеточного иммунитета протекает значительно тяжелее. У людей с иммунодефицитными состояниями инфекция может приобрести генерализованный характер с органами поражениями. Иммунная система при ГИ реагирует только на свободные вирусные частицы. III латентные вирусы, находящиеся в сенсорных ганглиях нервной системы и фагоцитах, иммунная система не отвечает.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА Классификация

Общепринятая клиническая классификация отсутствует. Классификация по МКБ-10 не подразделяет врожденную и приобретенную первичную и рецидивирующую ГИ. В зависимости от локализации патологического процесса выделяют герпетические поражения слизистых оболочек, кожи, глаз, нервной системы, внутренних органов, гениталий, генерализованный герпес.

Основные симптомы и динамика их развития

Клинические проявления и течение заболевания зависят от локализации процесса, возраста больного, иммунного статуса и антигенного варианта вируса. Первичная инфекция часто сопровождается системными признаками. При этом поражаются как слизистые оболочки, так и другие ткани. При первичном инфицировании продолжительность клинических проявлений и период выделения вируса больше, чем при рецидивах. Вирусы обоих подтипов могут вызывать поражение половых путей, слизистой ротовой полости, кожи, нервной системы. Клинически инфекция, вызванная ВПГ-1 или ВПГ-2, неразличима. Реактивация инфекции половых путей, вызванной ВПГ-2, происходит в 2 раза чаще, чем при поражении половых путей ВПГ-1. И наоборот, рецидивы поражений ротовой полости и кожи при инфекции ВПГ-1 происходят чаще, чем при инфекции ВПГ-2.

Врожденную ГИ наблюдают при наличии у беременных активных клинических проявлений болезни, сопровождаемых вирусемией. В зависимости от сроков инфицирования возможно формирование различных пороков развития плода (микроцефалия, микрофтальмия, хориоретинит, внутриутробная смерть) или гибель новорожденного при клинических проявлениях генерализованной ГИ.

Приобретенная ГИ возможна у новорожденных при инфицировании во время прохождения через родовые пути, а затем в различные периоды жизни, чаще в

детском возрасте. Чем раньше происходит заражение, тем тяжелее протекает заболевание, но возможна и бессимптомная инфекция (антитела к ВПГ-1 определяют в сыворотке крови 60% детей в возрасте до 6 лет).

Инкубационный период при первичной ГИ составляет 5-10 дней (возможны колебания от 1 до 30 дней).

Поражение слизистых оболочек и кожи

Вирусный фарингит и стоматит наблюдают чаще у детей и лиц молодого возраста. Заболевание сопровождается лихорадкой, ознобом, недомоганием, раздражительностью, миалгией, затруднением при приеме пищи, гиперсаливацией. Увеличиваются и становятся болезненными поднижнечелюстные и шейные ЛУ. На слизистой оболочке щек, десен, внутренней поверхности губ, реже языка, мягкого и твердого нёба, нёбных дужек и миндалин появляются сгруппированные везикулы, после вскрытия которых образуются болезненные эрозии. Длительность заболевания - от нескольких дней до двух недель.

Герпетическое поражение глотки обычно приводит к экссудативному или язвенному изменению ее задней стенки и/или миндалин. В 30% случаев одновременно могут поражаться язык, слизистая оболочка щек и десен. Продолжительность лихорадки и шейной ЛАП составляет от 2 до 7 дней. У лиц с недостаточностью иммунитета вирус может распространиться вглубь слизистой оболочки и в подлежащие ткани, приводя к их разрыхлению, некрозу, кровоточивости, образованию язв, что сопровождается сильными болями, особенно при жевании.

При герпетическом поражении кожи возникают локальное жжение, зуд кожи, затем появляются отечность и гиперемия, на фоне которых образуются округлые сгруппированные папулы, которые в течение суток трансформируются в пузырьки с прозрачным содержимым, которое затем мутнеет. Пузырьки могут вскрываться с образованием эрозий, покрывающихся коркой, после отпадения которой обнаруживают эпителизированную поверхность. Длительность болезни 7-14 дней. Излюбленная локализация - губы, нос, щеки. Возможны диссеминированные формы с локализацией высыпаний на отдаленных участках кожи.

Острые респираторные заболевания

ВПГ может вызвать заболевания, напоминающие ОРВИ, - так называемую герпетическую лихорадку, для которой характерно острое начало, выраженная температурная реакция, озноб и другие симптомы интоксикации. Катаральные явления в носоглотке выражены слабо. Возможно покашливание из-за сухости слизистых, умеренная гиперемия дужек и мягкого нёба. Такая симптоматика сохраняется в течение нескольких дней. Типичные для ГИ высыпания не всегда наблюдаются в первые дни болезни, а могут присоединиться на 3-5-й день от начала лихорадочного периода или отсутствовать.

Герпетическое поражение глаз

Герпетическое поражение глаз может быть первичным и рецидивирующим. Чаще развивается у мужчин в возрасте до 40 лет. Это одна из наиболее частых причин роговичной слепоты. Клинически различают поверхностные и глубокие поражения. К поверхностным относятся герпетический кератоконъюнктивит, древовидный кератит, герпетическая краевая язва роговицы; к глубоким - дисковидный кератит, глубокий кератоирит, паренхиматозный увеит, паренхиматозный кератит.

Поражение нервной системы

В этиологической структуре вирусных энцефалитов (менингоэнцефалитов) около 20% приходится на долю ГИ. Болеют преимущественно лица в возрасте 5-30 лет и старше 50 лет. Заболеваемость составляет 2-3 на 1 млн (данные США), в течение года

заболеваемость равномерная. Герпетический менингоэнцефалит в 95% случаев вызван ВПГ-1. Патогенез герпетического энцефалита различен. У детей и лиц молодого возраста первичное инфицирование может манифестировать энцефаломиелитом. Предполагают, что экзогенно попавший вирус проникает в ЦНС, распространяясь от периферии через обонятельную луковицу. У большей части взрослых сначала появляются клинические признаки генерализованной инфекции, иногда поражение слизистых оболочек и кожи, а затем поражение ЦНС, т.е. в ЦНС вирус может проникать гематогенно. Начало болезни всегда острое, с повышением температуры тела до высоких цифр. Больные жалуются на недомогание, упорную головную боль. У трети пациентов в первые дни болезни возможен умеренно выраженный респираторно-катаральный синдром. Герпетическая экзантема, стоматит возникают редко. Через 2-3 дня, иногда в более поздние сроки состояние больных резко и прогрессивно ухудшается за счет развития неврологических симптомов. Угнетается сознание, развивается менингеальный синдром, появляются генерализованные или фокальные тонико-клонические судороги, многократно повторяющиеся в течение дня. Общемозговая симптоматика сочетается с очаговыми проявлениями (нарушение корковых функций, поражение черепных нервов, гемипарезы, параличи). Дальнейшее течение болезни неблагоприятное, через несколько дней развивается кома. В течение всего заболевания температура тела остается высокой, лихорадка носит неправильный характер. При отсутствии противовирусной терапии летальность достигает 50-80%.

Характерная черта герпетического энцефалита - поражение височной доли с одной или с обеих сторон, что проявляется изменениями личности со снижением интеллектуальных функций и психическими расстройствами. Исследование СМЖ выявляет лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз, повышение уровня белка, ксантохромиию и появление примеси эритроцитов. Возможны изменения на ЭЭГ. При МРТ головного мозга через 5-7 дней обнаруживают очаги поражения с преобладанием изменений в передних отделах височных долей с преимущественным вовлечением коры. Возможны атипичные проявления герпетического энцефалита с поражением ствола мозга и подкорковых структур, abortивное течение болезни, хроническое, рецидивирующее прогрессивное течение герпетического энцефалита по типу медленной инфекции ЦНС.

Серозный менингит. Серозный менингит чаще всего вызывает ВПГ-2, обычно заболевание развивается у лиц, страдающих генитальным герпесом. Доля инфекции ВПГ среди вирусных менингитов не превышает 3%. Клинически менингит характеризуется острым началом, головной болью, повышением температуры тела, светобоязнью, наличием менингеальных симптомов. При исследовании СМЖ наблюдают плеоцитоз от 10 до 1000 клеток в мкл (в среднем 300-400) лимфоцитарного или смешанного характера. Клинические симптомы сохраняются около недели, затем самостоятельно исчезают без неврологических осложнений. Возможны рецидивы.

Другая частая форма поражения нервной системы ВПГ-2 - синдром радикуломиелопатии. Клинически он проявляется онемением, парестезиями, болями в области ягодиц, промежности или нижних конечностей, тазовыми нарушениями. Возможно появление плеоцитоза, повышения концентрации белка в СМЖ. Есть данные о выделении ВПГ-1 из СМЖ больных шейным и поясничным радикулитом. Подтвердилось предположение о связи ВПГ-1 с поражением лицевого нерва (паралич Белла).

Герпетическое поражение внутренних органов

Герпетические поражения внутренних органов - результат вирусемии. В процесс вовлекается несколько органов, реже развивается изолированное поражение печени, легких, пищевода. Герпетический эзофагит может быть результатом

непосредственного распространения инфекции из ротоглотки в пищевод или возникает вследствие реактивации вируса. В этом случае вирус достигает слизистой оболочки по блуждающему нерву. Доминирующие симптомы эзофагита: дисфагия, загрудинные боли и снижение массы тела. При эзофагоскопии обнаруживают множественные овальные язвы на эритематозном основании. Чаще поражается дистальный отдел, но по мере распространения процесса происходит диффузное разрыхление слизистой оболочки всего пищевода.

У лиц, перенесших пересадку костного мозга, в 6-8% случаев возможно развитие интерстициальной пневмонии, что доказано результатами биопсии и аутопсии. Смертность от герпетической пневмонии у больных с иммуносупрессией составляет до 80%.

Герпетический гепатит чаще развивается у лиц с иммунодефицитом, при этом повышается температура тела, появляется желтуха, увеличивается концентрация билирубина и активность аминотрансфераз в сыворотке крови. Иногда признаки гепатита сочетаются с проявлениями тромбгеморрагического синдрома.

Герпетическое поражение гениталий

Генитальный герпес чаще вызван ВПГ-2. Может быть первичным или рецидивирующим. Типичные высыпания локализованы у мужчин на коже и слизистой оболочке полового члена, у женщин - в уретре, на клиторе, во влагалище. Возможны высыпания на коже промежности, внутренней поверхности бедер. Образуются везикулы, эрозии, язвы. Отмечается гиперемия, отечность мягких тканей, локальная болезненность, дизурия. Могут беспокоить боли в пояснице, в области крестца, внизу живота, в промежности. У части больных, особенно при первичной ГИ, наблюдается паховый или бедренный лимфаденит. Существует связь между частотой генитального герпеса и раком шейки матки у женщин, раком предстательной железы у мужчин. У женщин рецидивы часто возникают перед началом менструации.

Генерализованная герпетическая инфекция

Генерализованная ГИ развивается у новорожденных и у лиц с выраженной иммунной недостаточностью (при гематологических заболеваниях, длительном применении глюкокортикоидов, цитостатиков, иммунодепрессантов, при ВИЧ-инфекции). Болезнь начинается остро, протекает тяжело с поражением многих органов и систем. Характерны высокая лихорадка, распространенные поражения кожи и слизистых оболочек, диарейный синдром, поражение ЦНС, гепатит, пневмония. Без применения современных противовирусных препаратов болезнь в большинстве случаев заканчивается летально.

Герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных

ГИ у ВИЧ-инфицированных развивается обычно в результате активации латентной инфекции, при этом заболевание быстро приобретает генерализованный характер. Признаки генерализации - распространение вируса со слизистой оболочки полости рта на слизистую оболочку пищевода, появление язв. Часто герпетические поражения сочетаются с кандидозными. Поражения кожи у ВИЧ-инфицированных более обширные и глубокие с образованием не только эрозий, но и язв. Репаративные процессы происходят крайне вяло, характерно длительное незаживление язв и эрозий. Значительно возрастает число рецидивов.

Осложнения

Осложнения обычно обусловлены присоединением вторичной микрофлоры.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз при поражении кожи и слизистых оболочек устанавливают на основании клинических данных (характерная герпетическая сыпь). При поражении ЦНС, висцеральных и генерализованных формах необходима лабораторная диагностика. Используют иммунологические методы, молекулярно-биологические и серологические методы. Вирусологический метод в клинической практике не используется, так как является очень трудоемким и дорогостоящим. Серологические методы диагностики по своей информативности уступают иммунологическим методам диагностики (РИФ и ИФА).

Поражение ЦНС диагностируют с помощью ПЦР. Для исследования используют СМЖ. Кроме того, определяют уровень антител в СМЖ и сыворотке крови (не ранее 10-го дня болезни). На высоком уровне антитела сохраняются в течение 1,5-2 мес и более. Для обнаружения специфического антигена в СМЖ применяют РИФ. Важное значение имеет обнаружение при МРТ характерных энцефалитических очагов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят, в зависимости от локализации процесса и формы болезни, с герпангиной, опоясывающим герпесом, ветряной оспой, пиодермией (табл. 21.25).

Таблица 21.25. Дифференциальная диагностика герпетической инфекции

Клинические признаки	ГИ	Ветряная оспа	Опоясывающий герпес	Герпангина (энтеровирусная)	Пиодермия
Начало	Острое при первичном инфицировании	Острое. Может быть продромальный период (1-2 дня)	Острое. Может быть продромальный период (1-7 дней)	Острое	Подострое
Продолжительность лихорадки	2-3 дня	2-5 дней	2-7 дней	2-3 дня	Не характерна

Окончание табл. 21.25

Клинические признаки	ГИ	Ветряная оспа	Опоясывающий герпес	Герпангина (энтеровирусная)	Пиодермия
Экзантема	Сгруппированные везикулы с прозрачным серозным содержимым	Сыпь полиморфная, на одном участке тела разные элементы: пятно, папула, корочки	Сыпь везикулярная. Появляется на 3-4-й день болезни, распространяется по ходу нервов	На слизистой ротоглотки в течение 24-48 ч от начала болезни появляются мелкие папулы серовато-белого цвета, которые быстро превращаются в везикулы. Через 12-24 ч на их месте образуются эрозии, покрытые сероватым налетом с венчиком гиперемии	При инфицировании стафилококками и стрептококками на коже появляются красные пятна. Далее на их месте возникают пустулы. На месте пузырьков появляются струпы, по внешнему виду напоминающие медовые корочки - основной симптом заболевания. Очаги поражения склонны к слиянию
Локализация	В области губ, крыльях носа, кистях, ягодицах, на слизистой ротоглотки (щеки, десны, язык, мягкое	Лицо, волосистая часть головы, туловище, конечности. Нередко на слизистых оболочках полости рта, конъюнктиве глаз, реже	Сыпь локализуется в зоне иннервации 1 нерва (дерматомы). Чаще всего поражаются участки кожи, иннервируемые меж-	Чаще на передней поверхности миндалин, небных дужках	Чаще на лице

	и твердое	на слизистых	реберными		
	нёбо), поло-	оболочках	нервами,		
	вых органов	гортани и поло-	а также участ-		
		вых органах.	ки по ходу		
		Первоначально	иннервации		
		элементы сыпи	тройничного		
		могут появиться-	нерва. Редко		
		ся на любом	поражаются		
		участке тела,	конечности		
		затем они рас-			
		пространяются			
		по всему телу			
		без какой-либо			
		закономерности			
Особенно-	Рецидивы	Повторные	Процесс одно-	Может являться	Может сопрово-
сти течения	чаще той же	высыпания	сторонний	самостоятельной	ждаться незначи-
	локализации	сопровождают-		формой болезни	тельным зудом
		ся повышением		или других форм	
		температуры.		энтеровирусной	
		Часто ложный		инфекции	
		зуд			

Приказом Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 764н утвержден стандарт оказания специализированной медицинской помощи детям при инфекции, вызванной ВПГ, средней степени тяжести, и приказом Минздрава России № 876н - стандарт оказания специализированной медицинской помощи детям при хронических герпесвирусных инфекциях.

Показания к консультации других специалистов

Консультация невролога показана при поражении ЦНС, стоматолога - при стоматите, гинеколога - при генитальном герпесе, офтальмолога - при офтальмо-герпесе.

ЛЕЧЕНИЕ

Локализованные формы простого герпеса лечатся амбулаторно. Госпитализируются в инфекционный стационар лица с осложненными и генерализованными формами ГИ. Режим и питание определяются тяжестью течения болезни. Лечение назначают с учетом клинической формы болезни.

Этиотропное лечение ГИ предусматривает назначение противовирусных препаратов. Наиболее эффективен [ацикловир](#) (Зовиракс*, Виролекс*) назначается по 200 мг 5 раз в день, перорально, местно на пораженные участки кожи и слизистых накладывается 5% крем ацикловира 5 раз в день В связи с появлением штаммов ВПГ, резистентных к ацикловиру, используются также [валацикловир](#) (Валтрекс*) 500 мг 2 р/сут и [фамцикловир](#) (фамвир) 250 мг 3 раза в день. Продолжительность лечения составляет 5-7 дней. Перспективен новый противовирусный препарат - лобукавир*. При генерализованных формах ГИ и герпетическом менингоэнце-фалите назначается [ацикловир](#) внутривенно в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 10-14 дней. При герпетических кератитах применяется 3% глазная мазь ацикловира. Кроме того, могут быть использованы препараты с другим механизмом противовирусного действия. Аллокин-альфа* назначают в дозе 10,0, 1,0 и 0,1 мг в виде 3 п/к инъекций с интервалом через день. Местно на пораженные участки кожи и слизистых можно применять мазь тетрагидроксиглюкопирано-зилксантен (Алпизарин*) - 2% для кожи, 5% для слизистых; госсипо* - 2% мазь, мегосиновая мазь - 5%, смазывать слизистую рта 3-4 раза в день после еды. Десмодиума канадского травы экстракт (Хелепин-Д*) при поражении слизистых оболочек - 1% мазь, при поражении кожи - 5% мазь, в тяжелых случаях внутрь 0,2 г 3 раза в день в течение 10-15 дней. Флореналева 0,5% мазь применяется при кератитах и

кератоконъюнктивитах до 2 раз в день, продолжительность лечения при поверхностных поражениях 10-14 дней, при глубоких до 1-1,5 мес. Патогенетическая терапия включает в себя применение НПВС, особенно у больных с выраженными отеками, антигистаминные препараты, препараты, стимулирующие регенеративные и репаративные процессы (Солкосерил*, [шиповника семян масло](#), облепихи масло).

Интенсивную терапию проводят больным с висцеральными и осложненными формами. Кроме этиотропной противовирусной, назначают антибактериальную терапию. В случаях развития ОНГМ назначают антигипоксическую, противосудорожную, дегидратационную и противовоспалительную терапию.

В комплексной терапии ГИ применяют иммунологические средства, которые способствуют нормализации клеточного и гуморального иммунитета, активации системы ИФН. Часто используются средства иммунозаместительной терапии. Специфические иммуноглобулины применяются при тяжелых и генерализованных формах ГИ. Они назначаются внутривенно по 1,5-3 мл (0,05 мл/кг) через день или каждый день в течение 5-10 сут. Интерферон альфа-2а внутримышечно 1 млн МЕ 2 раза в день в течение 10 дней. Интерферон альфа-2б (Виферон*) 1 млн МЕ по 2 свечи ежедневно с 12-часовым интервалом в течение 10 дней. При лечении генитального герпеса применяются индукторы ИФН [оксодигидроакридинилацетат натрия (Неовир*), [меглюмина акридонацетат](#) (Циклоферон*)]. В клинической практике чаще используется сочетанное применение противовирусных препаратов и средств с иммуномодулирующей активностью.

Профилактику рецидивов ГИ проводят с учетом локализации процесса (лабиальный, генитальный герпес), частоты рецидивов, иммунного и интерферонового статуса организма, которые исследуют в межрецидивный период. Показаны природные адаптогены (элеутерококк, эхинацея). На фоне неспецифической профилактики вводят вакцину для профилактики герпетических инфекций (Витагерпавак*): 0,2 мл внутривенно 1 р/нед, 5 инъекций.

Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности зависят от формы и тяжести течения болезни.

В большинстве случаев герпетических поражений кожи и слизистых оболочек трудоспособность не нарушается или нарушается кратковременно (до 5 сут). При поражении ЦНС, глаз, генерализованных формах болезни сроки нетрудоспособности определяют индивидуально.

Диспансеризация

Диспансеризация не регламентирована. В диспансерном наблюдении нуждаются пациенты, перенесшие герпетическое поражение ЦНС, и лица с часто рецидивирующим герпесом для проведения противорецидивного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей / Под ред В.А. Исакова. - СПб.: СпецЛит, 2006. - 303 с.
2. Гервазиева В.Б., Самойликов П.В. Взаимодействие вирусов семейства Herpesviridae с иммунной системой человека // Аллергология и иммунология. - 2010. - Т. 11, № 1. - С. 31-41.
3. Сучков С.В. и др. Герпесвирусная инфекция: особенности взаимодействия вируса с системой противовирусного иммунитета // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2007. - Т. 6, № 3. - С. 73-81.

4. Герпесвирусная инфекция: новейший справочник / А.К. Полукчи, П.В. Нартов, А.А. Швайченко, О.В. Волобуева, и др.; ред. В.П. Малой. - М.: ЭКСМО, 2009. - 303 с.
5. Герпесвирусная инфекция и особенности противовирусного иммунитета / Р.Р. Маматказина и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2007. - Т. 6, № 4. - С. 49-58.
6. Кравченко Л.В. Клинико-иммунологические варианты течения герпесвирусной инфекции у детей первого года жизни // Педиатрия. - 2009. - № 1. - С. 33-38.
7. Халдин А.А. Иммунная профилактика простого герпеса: от стандарта к индивидуальному подходу // Герпес. - 2008. - № 2. - С. 20-22. - (Прил. к «Российскому журналу кожных и венерических болезней»).
8. Хрянин А.А. Распространенность вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов в Сибири: популяционное исследование // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2008, - № S1. - С. 9-13.

21.11.2. Ветряная оспа

Ветряная оспа (*Varicella*) - острая вирусная антропонозная инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризуется лихорадкой, полиморфной макуло-папулезно-везикулезной сыпью, возможностью пожизненной персистенции возбудителя в организме.

КОДЫ ПО МКБ-10

B01 Ветряная оспа. B01.0. Ветряная оспа с менингитом (G02.0).

B01.1 Ветряная оспа с энцефалитом (G05.1).

B01.2 Ветряная оспа с пневмонией (J17.1).

B01.8 Ветряная оспа с другими осложнениями.

B01.9 Ветряная оспа неосложненная.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - вирус ветряной оспы *Varicella-zoster virus* семейства *Herpesviridae* (герпес-вирус 3 типа). Размер вируса от 150 до 200 нм, он находится в ветряночных пузырьках в первые 3-4 дня болезни; после 7-го дня обнаружить вирус не удастся. Геном имеет двуспиральную линейную молекулу ДНК, липидную оболочку. Репродуцируется только в ядре инфицированных клеток человека. Установлена идентичность вируса, вызывающего опоясывающий герпес, и вируса ветряной оспы. В окружающей среде вирус неустойчив и быстро погибает. В каплях слизи, слюны вирус сохраняется не более 10-15 мин. Нагревание, солнечные лучи, ультрафиолетовое излучение быстро инактивируют его.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник вируса - больной ветряной оспой и опоясывающим герпесом от последнего дня инкубационного периода до 5-го дня после появления последних высыпаний. Основной путь передачи - воздушно-капельный. Вирус способен распространяться на расстояния до 20 м (через коридоры в соседние комнаты квартиры и даже с одного этажа на другой). Возможен вертикальный механизм передачи вируса через плаценту. Восприимчивость к ветряной оспе очень высокая (более 90%), за исключением детей первых 3 мес жизни, у которых сохраняется пассивный иммунитет. Заболеваемость характеризуется выраженной сезонностью, достигая максимума в осенне-зимние месяцы. Болеют преимущественно дети. Постинфекционный иммунитет напряженный, поддерживается персистенцией вируса в организме. При снижении его напряженности возникает опоясывающий герпес.

Показатели заболеваемости этой инфекцией в России составляют от 320 до 780 на 100 тыс. населения (1980-2015 гг.). Абсолютное число заболевших - от 500 тыс. до 1150 тыс. случаев в год. Наиболее высокая заболеваемость среди детей в возрасте 3-6 лет, показатель заболеваемости которых более 7000 на 100 тыс. детей данного возраста.

Значимость ветряной оспы определяется также наличием хронической рецидивирующей формы инфекции - опоясывающего герпеса, частота которого составляет около 70 на 100 тыс. переболевших ветряной оспой. Современный эпидемический процесс ветряной оспы характеризуется тенденцией к «повзрослению» инфекции. Риск осложнений и летальных исходов ветряной оспы у взрослых в 10- 20 раз выше, чем у детей. Увеличивается вероятность заболевания беременных и, следовательно, риск внутриутробного заражения новорожденных.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Больных изолируют дома до 5-го дня со времени появления последнего свежего элемента сыпи, обычно не госпитализируют. Дети до 3 лет, ранее не болевшие, подлежат разобщению и наблюдению с 11 до 21-го дня с момента контакта. Контактным детям с отягощенным фоном рекомендовано введение иммуноглобулина человеческого нормального. Вирус нестойкий, поэтому дезинфекцию не проводят. Изоляции подлежат больные опоясывающим герпесом.

В настоящее время в категорию инфекций, управляемых вакцинопрофилактикой, переходят заболевания, вызванные вирусом *Varicella-zoster*, - ветряная оспа и опоясывающий герпес. В Национальный календарь прививок с 2014 г. включена вакцинация детей против ветряной оспы, зарегистрированы и разрешены к использованию в России две живые аттенуированные вакцины зарубежного производства.

ПАТОГЕНЕЗ

Входные ворота вируса ветряной оспы - слизистые оболочки ВДП, где происходит репликация вируса, далее по лимфатическим путям возбудитель проникает в кровь. В конце инкубационного периода развивается виремия. Вирус фиксируется в клетках эктодермального происхождения, преимущественно в эпителиальных клетках кожи и слизистых оболочках дыхательных путей, ротоглотки. Возможно поражение межпозвоночных ганглиев, коры мозжечка и больших полушарий, подкорковых ганглиев. В редких случаях при генерализованной форме поражается печень, легкие, ЖКТ. В коже вирус вызывает формирование пузырьков, заполненных серозным содержимым, в котором вирус находится в высокой концентрации. При тяжелых генерализованных формах болезни везикулы и поверхностные эрозии обнаруживают на слизистых оболочках ЖКТ, трахеи, мочевого пузыря и почечных лоханок, уретры, конъюнктивы глаз. В печени, почках, легких и ЦНС выявляют мелкие очаги некроза с кровоизлияниями по периферии.

В патогенезе значительную роль отводят клеточному иммунитету, в основном системе Т-лимфоцитов, при угнетении которой наблюдают более тяжелое течение болезни. После стихания острых проявлений первичной инфекции вирус пожизненно персистирует в спинальных нервных ганглиях.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится от 10 до 21 дня, при введении иммуноглобулина человека нормального может удлиняться до 28 дней.

Классификация

Различают следующие клинические формы ветряной оспы.

- По течению:

типичные; атипичные:

- рудиментарная;
- геморрагическая;
- гангренозная;
- генерализованная.

- По тяжести:

легкие; - среднетяжелые; - тяжелые:

- с выраженной общей интоксикацией;
- с выраженными изменениями на коже.

Продромальные явления чаще отсутствуют, редко отмечают кратковременный субфебрилитет на фоне ухудшения общего самочувствия. Везикулы появляются обычно одновременно с повышением температуры или на несколько часов позднее. При обильной экзантеме температура может повышаться до 39 °С и выше. Высыпания появляются волнами на протяжении 2-4 дней и сопровождаются подъемом температуры. Сыпь локализована на лице, волосистой части головы, туловище и конечностях. На ладонях и подошвах она встречается только при обильных высыпаниях. Элементы сыпи вначале имеют вид мелких макуло-папул, которые в течение нескольких часов превращаются в везикулы круглой или овальной формы размером 2-5 мм. Они располагаются поверхностно, на неинфильтрированном основании, стенка их напряжена, блестящая, содержимое прозрачное, но в некоторых везикулах мутнеет. Везикулы однокамерные, при прокалывании иглой они полностью спадаются. Большинство везикул окружено узкой каймой гиперемии. Везикулы подсыхают через 2-3 дня, на их месте образуются корочки, которые отпадают через 2-3 нед. После отпадения корочек рубцы остаются только при расчесывании элементов сыпи. Высыпания наблюдаются и на конъюнктиве глаз, слизистых оболочках ротоглотки, иногда гортани, половых органов. Пузырьки на слизистых быстро превращаются в эрозии с желтовато-серым дном, которые через несколько дней эпителизируются. Высыпания на слизистой оболочке гортани и трахеи, сопровождаемые отеком слизистой оболочки, могут вызывать грубый кашель, охриплость голоса, в редких случаях - явления крупа. Высыпания на слизистой оболочке половых губ представляют угрозу развития вульвовагинита. Высыпания часто сопровождаются увеличением ЛУ.

К концу 1-й недели болезни одновременно с подсыханием везикул нормализуется температура, улучшается самочувствие больного. В это время многих больных беспокоит кожный зуд.

В гемограмме в период высыпания наблюдают небольшую лейкопению и относительный лимфоцитоз, СОЭ обычно не увеличена.

Принято выделять типичную и атипичную ветряную оспу. К типичной относят случаи с характерной сыпью. Чаще всего типичная ветряная оспа протекает в легкой и среднетяжелой форме. Тяжелая форма болезни возникает редко, чаще у ослабленных детей и взрослых, для нее характерна ремиттирующая лихорадка до 6-8 сут. Отмечают головную боль, возможна рвота, менингеальный синдром, нарушение сознания, артериальная гипотензия, судороги. Сыпь обильная, крупная, метаморфоз ее замедлен, возможны элементы с пупковидным вдавлением в центре, напоминающие элементы сыпи при натуральной оспе.

К атипичным формам относят рудиментарную, буллезную, геморрагическую, гангренозную и генерализованную ветряные оспы.

Рудиментарную форму чаще наблюдают у детей, получавших иммуноглобулины, плазму в период инкубации. Сыпь необильная, розеолезно-папулезная с единичными очень мелкими везикулами. Общее состояние не нарушается.

Геморрагическая форма ветряной оспы встречается очень редко у резко ослабленных детей, страдающих гемобластозом или геморрагическими диатезами, на фоне приема глюкокортикоидов и цитостатиков. На 2-3-й день высыпания содержимое пузырьков приобретает геморрагический характер. Появляются кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, носовые кровотечения и другие проявления геморрагического синдрома. Возможен летальный исход. Очень редко встречается *гангренозная форма* ветряной оспы. Она развивается у истощенных больных, при плохом уходе, создающем возможность присоединения вторичной инфекции. Вначале отдельные пузырьки принимают геморрагический характер, затем в их окружении возникает значительная воспалительная реакция. В последующем образуется геморрагический струп, после отпадения которого обнажаются глубокие язвы с грязным дном и крутыми или подрытыми краями. Язвы, вследствие прогрессирующего гангренозного распада ткани, увеличиваются, сливаются, принимая значительные размеры. Нередко возникают осложнения гнойно-септического характера. Общее состояние больного тяжелое, течение болезни длительное.

Генерализованная (висцеральная) форма. Встречается главным образом у новорожденных, иногда у взрослых с иммунодефицитом. Характерна гипертермия, интоксикация, поражение внутренних органов. Летальность высокая. На вскрытии обнаруживают мелкие очаги некроза в печени, легких, поджелудочной железе, надпочечниках, тимусе, селезенке, костном мозге.

Ветряная оспа представляет опасность для плода и новорожденного. Если заболевание у женщины возникло в конце беременности, возможны преждевременные роды и мертворождения. При заболевании ветряной оспой в ранние сроки беременности может произойти внутриутробное заражение плода с развитием у него различных пороков развития. Вероятность заболевания новорожденных составляет 17%, их гибели - 30%. Врожденная ветряная оспа протекает тяжело, сопровождаясь тяжелыми висцеральными поражениями.

Осложнения

Ветряная оспа считается доброкачественным заболеванием, однако в ряде случаев могут развиваться осложнения (примерно у 5% больных), иногда очень тяжелые.

Среди осложнений ветряной оспы наиболее часты различные гнойные поражения кожи - абсцессы, фурункулы, флегмоны. В основе гнойных осложнений кожи лежит суперинфекция стафилококками или стрептококками. Одной из частых причин инфицирования является расчесывание больным зудящих элементов сыпи. В большинстве случаев входными воротами гнойной инфекции становится поврежденный ветряночный пузырек.

Менее распространенные осложнения: поражение ЦНС, миокардит, пневмония, кератит, нефрит, артрит, гепатит.

Клинически выраженная картина ветряночной пневмонии - одна из особенностей ветряной оспы взрослых. При этом непосредственно перед высыпанием, чаще одновременно с массовым высыпанием и повышением температуры, у больного появляются одышка, цианоз, кашель с кровянистой мокротой, боли в груди. Физикальные изменения часто отсутствуют или очень незначительны. На рентгенограмме видны обильные мелкие очажки на всем протяжении легких.

Клинические проявления пневмонии наблюдаются в течение 7-10 дней, рентгенологические изменения - до 1-2 мес.

Поражение ЦНС чаще наблюдается у подростков и взрослых с 5-10 до 21 дня болезни и имеет различную локализацию. Поражаются нейроны головного и спинного мозга, оболочки мозга, иногда периферические нервы. Для ветряночных энцефалитов характерны независимость от обилия высыпания и тяжести течения болезни. Одновременно с кратковременными подъемами температуры у больных появляются вялость, головная боль, рвота, а через несколько дней - симптомы поражения вещества головного мозга: расстройства сознания, нарушения психики, судороги, атаксия, при миелитах и энцефаломиелитах - вялые параличи. Возможно изолированное поражение периферических нервов. Описаны поздние ветряночные энцефалиты с парезом конечностей и полной временной потерей зрения. Среди энцефалитов, дающих менее благоприятный прогноз, можно упомянуть формы с поражениями подкорковых узлов. Для ветряночного энцефалита и других неврологических осложнений ветряной оспы характерна обратимость процесса, обычно благоприятный исход. К исключительно редким последствиям ветряночных менингоэнцефалитов относится нарушение психики с последующим снижением интеллекта. При исследовании СМЖ обнаруживают повышенное содержание белка, 1-3-значный лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз, нормальное или повышенное содержание глюкозы.

Поражение почек - редкое осложнение. Нефрит при ветряной оспе чаще появляется на 2-й неделе к концу высыпания. Он начинается остро: с подъема температуры до высоких показателей, рвоты, головной боли и болей в животе. Изменения в моче бывают умеренными и выражаются в появлении высокой протеинурии, микрогематурии, единичных цилиндров. Это осложнение протекает легко и к 12-15-му дню болезни регрессирует.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ветряной оспы в типичных случаях не представляет затруднений.

Диагноз устанавливают главным образом на основании клинических данных, при этом учитывают эпидемиологический анамнез.

В РФ лабораторная диагностика инфекций, вызванных вирусом *Varicella-zoster*, недостаточно широко применяется.

Общеприняты следующие лабораторные критерии диагностики инфекции, вызванной вирусом *Varicella-zoster*.

1. Вирусологические методы диагностики инфекций, вызванных вирусом *Varicella-zoster*. Выделение культуры вируса из клинического образца (куль-туральный метод) - «золотой стандарт» в диагностике ветряной оспы. Однако метод является очень трудоемким, так как для выявления цитопатического эффекта требуется более недели. Исследование везикулярной жидкости дает положительный результат только в первые дни после появления сыпи.

2. РИФ - эффективный метод, основанный на прямом обнаружении антигена вируса. Преимуществами метода являются доступность результата через несколько часов и возможность проведения дифференциальной диагностики между ВПГ, вирусом *Varicella-zoster* и поксвирусами. Доступны коммерческие наборы на основе моноклональных антител к гликопротеину Е, конъюгированные с флюоресцеином.

3. ПЦР - самый чувствительный и эффективный метод. Исследуются образцы содержимого элементов сыпи, кровь, носоглоточная слизь, СМЖ (при поражении ЦНС). ПЦР-исследование носоглоточных смывов иногда может помочь в диагностике на поздних стадиях болезни после исчезновения сыпи. Метод может быть использован для проведения диагностики на стадии образования корочек, когда

культуральный метод уже неэффективен. В специализированных лабораториях ПЦР может использоваться для дифференциации между диким типом и вакцинальным штаммом вируса.

Дифференциальная диагностика

Дифференцировать ветряную оспу необходимо от герпетической сыпи при простом герпесе, опоясывающего герпеса, везикулезного риккетсиоза, импетиго и натуральной оспы (табл. 21.26). Шобходимо исключать герпетическую экзему Капоши, а также инфекции, вызванные вирусами Коксаки и ЕОТО.

Таблица 21.26. Дифференциальная диагностика ветряной оспы

Клиниче-ские признаки	Дифференцируемые заболевания			
	ветряная оспа	натуральная оспа	везикулезный риккетсиоз	опоясывающий герпес
Начало	Острое, иногда продрома 1-2 дня	Острое, иногда продрома 3-4 дня	Острое	Острое, иногда продрома 1-2 дня
Лихорадка	38,0-38,5 °С, продолжается 2-5 дней	Первые 3 дня до 40,0 °С, с 4-го снижение до 37,5 °С, с 7-8-го - повышение до 10-го дня	39,0-40,0 °С, продолжается 3-5 дней	37,5-38,0 °С, продолжается 3-7 дней
Сыпь	Сыпь полиморфная, везикулы располагаются поверхностно на неинфильтриро-ванном основании; появляется в 1-й день лихорадки в 3-5 этапов с интервалом 24-48 ч	Сыпь появляется на 4-й день болезни. Первичный элемент - папулы, через 2-3 дня везикулы. Сыпь мономорфна. Везикулы многокамерные, с пупковидным вдавлением,расположены на инфильтрированном основании, окружены венчиком гиперемии. Трансформируются в пустулы с пупковидным вдавлением. После отпадания корок остаются рубцы	Сыпь появляется на 2-4-й день болезни, полиморфная, обильная. Сначала появляются пятно и папула, затем везикулы	Сыпь везикулезная, пузырьки с прозрачным содержимым располагаются гнездами на гиперемированном и инфильтрированном основании. Локализуется в пределах 2-3 дер-матомов. Сыпь появляется на 3-4-й день болезни

Окончание табл. 21.26

Клинические признаки	Дифференцируемые заболевания			
	ветряная оспа	натуральная оспа	везикулезный риккетсиоз	опоясывающий герпес
Локализация и этапность высыпаний	Лицо,волосистая часть головы, туловище, конечности. Нет на ладонях и подошвах. Энантема на слизистых оболочках рта, глаз, гортани и половых органов	Характернаэтапность высыпаний. Сыпь на лице, на волосистой части головы, затем на туловище и конечностях. Высыпания на слизистых оболочках полости рта, дыхательных путей, глаз, ЖКТ, влагалища, уретры	Лицо, волосистая часть головы, туловище, конечности. Редко на ладонях. На подошвах высыпаний нет. Этапность не характерна	Поражаются участки кожи, иннервируемые межреберными нервами, а также участки по ходу иннервации тройничного нерва. Этап-ность не характерна
Особенности течения	Повторные высыпания сопровождаются повышением температуры	Образование пустул сопровождается лихорадкой до 39,0-40,0 °С	Доброкачественное течение. Первое проявление - первичный аффект	Процесс односторонний

Показания к консультации других специалистов

При развитии осложнений, связанных с поражением нервной системы, показана консультация невролога.

Консультация хирурга при глубоком поражении кожи и подкожной клетчатки.

Пример формулировки диагноза

В.02 Ветряная оспа средней тяжести, неосложненная.

Показания к госпитализации

Госпитализируют больных при тяжелом, осложненном течении болезни и по эпидемиологическим показаниям.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия

У больных с нормальным иммунитетом ветряная оспа требует только профилактики осложнений. Тщательный уход за кожей помогает избежать бактериальной суперинфекции. В качестве этиотропной терапии с первых суток заболевания

назначают ацикловир (800 мг внутрь 5 р/сут в течение 5-7 дней) - подросткам и взрослым, у детей младше 12 лет - 20 мг/кг внутрь 4 р/сут. Больным с ослабленным иммунитетом при ветряной оспе ацикловир вводят внутривенно в дозе 10-12,5 мг/кг каждые 8 ч в течение 7 дней.

При развитии ветряночной пневмонии показаны ингаляции ИФН лейкоцитарного человеческого [ИФН-α (Лейкинферон*)].

Местно используют 5-10% раствор калия перманганата или 1% спиртовой раствор бриллиантового зеленого с целью предотвращения присоединения вторичной инфекции и более быстрого подсыхания пузырьков. Для уменьшения зуда кожу обрабатывают глицеролом или обтирают водой с уксусом или спиртом. Назначают антигистаминные препараты (клемастин, дифенгидрамин, цетиризин, акривастин). При геморрагических формах показаны менадиона натрия бисульфита (Викасол*), рутин*⁸, кальция хлорид.

Из физиотерапевтических процедур используют ультрафиолетовое облучение в течение 2-3 дней для ускорения отпадения корочек.

Примерные сроки нетрудоспособности 10 дней.

Диспансеризация

Диспансерное наблюдение в течение месяца.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Следует ограничивать физическую нагрузку, избегать переохлаждений, питаться сбалансированно. Для профилактики ветряной оспы показана вакцинация, предупреждающая заболевание, а при его развитии избежать осложнений со стороны нервной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Предотвращение ветряной оспы средствами специфической профилактики в Беларуси, Казахстане, России и Украине (заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики) // Педиатрическая фармакология. - 2008. - Т. 5. - № 3. - С. 6-14.
2. Брик Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики // Лечащий врач. - 2012. - № 10. - С. 57-67.
3. Воронин Е.М. Оценка экономического ущерба, наносимого ветряной оспой в Российской Федерации // Вопросы современной педиатрии. - 2011. - Т. 10. - № 5. - С. 14-19.
4. Воронин Е.М. Современные особенности эпидемического процесса ветряной оспы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2010. - Т. 6, № 55. - С. 17-23.
5. Дубоделов Д.В. Эпидемиологическая характеристика и специфическая профилактика ветряной оспы и краснухи в воинских коллективах: автореф. к дис. ... канд. 14.00.33 / Д.В. Дубоделов. - М., 2012. - 28 с.
6. Михеева И.В. Основные закономерности эпидемического процесса ветряной оспы в Москве // Информационный бюллетень «Вакцинация». - 2009. - Т. 1, № 57. - С. 7-8.
7. Селькова Е.П. Эпидемиология ветряной оспы // Вакцинация. - 2009. - № 1. - 5-7 с.
8. Шаханина И.Л. Экономическая оценка вакцинопрофилактики ветряной оспы на примере Москвы // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2009. - № 33. - С. 49-57.

21.11.3. Опоясывающий герпес

Опоясывающий герпес (*Herpes zoster, shingles, zona*) - острая, циклически протекающая инфекционная болезнь, возникающая в результате реактивации латентного вируса *Varicella-zoster virus* (вирус ветряной оспы), характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией, появлением болей и везикулезных высыпаний в зоне иннервации отдельных чувствительных нервов, поражением ПНС и ЦНС.

КОДЫ ПО МКБ-10

В.02 Опоясывающий герпес. В.02.0 Опоясывающий герпес с энцефалитом (G05.1*).

В.02.1 Опоясывающий герпес с менингитом (G02.0*).

В.02.2 Опоясывающий герпес с другими осложнениями со стороны нервной системы.

В.02.3 Опоясывающий герпес с глазными осложнениями. В.02.7 Диссеминированный опоясывающий герпес. В.02.8 Опоясывающий герпес с другими осложнениями. В.02.9 Опоясывающий герпес без осложнений.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - вирус семейства *Herpesviridae*, вызывающий опоясывающий герпес и ветряную оспу (см. раздел «Ветряная оспа»).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Болеют лица, ранее перенесшие ветряную оспу. Опоясывающий герпес - вторичная эндогенная инфекция по отношению к ветряной оспе.

Заболевание наблюдают у лиц всех возрастных групп - от детей первых месяцев жизни до людей пожилого и старческого возраста, ранее перенесших ветряную оспу. 75% случаев приходится на людей старше 45 лет, в то время как на долю детей и подростков - менее 10%. Заболеваемость составляет 12-15 на 100 тыс. населения. Больные опоясывающим герпесом являются источниками инфекции для лиц, не болевших ветряной оспой. Индекс контагиозности - не выше 10%, так как, в отличие от ветряной оспы, вирус на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей обнаруживают непостоянно.

Случаи опоясывающего герпеса регистрируют в течение всего года, выраженной сезонности болезнь не имеет.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Меры в очаге такие же, как при ветряной оспе. В рамках вопроса о взаимосвязи опоясывающего герпеса и ветряной оспы следует рассматривать и все другие профилактические мероприятия.

ПАТОГЕНЕЗ

Опоясывающий герпес развивается как вторичная эндогенная инфекция у лиц, перенесших ветряную оспу в клинически выраженной, стертой или латентной форме, вследствие реактивации вируса ветряной оспы (*Varicella-zoster virus*), интегрированного в геном клеток в черепных и спинномозговых сенсорных ганглиях. Интервал между первичным инфицированием и клиническими проявлениями опоясывающего герпеса исчисляется десятками лет, но может быть коротким и составлять несколько месяцев. Механизм реактивации вируса ветряной оспы недостаточно изучен. К факторам риска относят пожилой и старческий возраст, заболевания, сопровождающиеся иммуносупрессией или иммунодефицитом, прежде всего онкологические, гематологические, ВИЧ-инфекцию, наркоманию; применение

глюкокортикоидов, цитостатиков, лучевую терапию. В группу риска входят реципиенты трансплантируемых органов. Реактивация вируса может быть спровоцирована стрессовыми состояниями, физическими травмами, переохлаждением, инфекционными заболеваниями, алкоголизмом.

В результате активизации вируса ветряной оспы (*Varicella-zoster virus*) развивается ганглионеврит с поражением межпозвоночных ганглиев, ганглиев черепных нервов и задних корешков спинного мозга. В процесс могут вовлекаться вегетативные ганглии, вещество и оболочки головного и спинного мозга. Могут быть поражены внутренние органы. Распространяясь центробежно по нервным стволам, вирус попадает в клетки эпидермиса и вызывает в них воспалительно-дегенеративные изменения, что проявляется высыпаниями в пределах зоны иннервации соответствующего нерва, т.е. дерматома. Возможно и гематогенное распространение вируса, о чем свидетельствует генерализованная форма болезни, полиорганность поражений. Патологоанатомическая картина заболевания обусловлена воспалительными изменениями в спинальных ганглиях и связанных с ними участках кожного покрова, а также в задних и передних рогах серого вещества, задних и передних корешках спинного мозга и мягких мозговых оболочках. Морфология везикул идентична таковым при ветряной оспе.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Течение болезни разделяют на 4 периода:

продромальный (прегерпетическая невралгия);

стадия герпетических высыпаний;

реконвалесценции (после исчезновения экзантемы);

остаточных явлений. У взрослых наиболее ранний признак болезни - появление корешковых болей. Боль может быть интенсивной, носит приступообразный характер, часто ее сопровождает местная гиперестезия кожи. У детей болевой синдром менее выражен и встречается в 2-3 раза реже. В продромальном периоде появлению высыпаний предшествуют слабость, недомогание, повышение температуры тела, познабливание, боль в мышцах и суставах, головная боль. В области пораженного дерматома возможно чувство онемения, покалывания или жжения.

Продолжительность продромального периода варьирует от 1 до 7 сут.

Период клинических проявлений характеризуется поражением кожи и/или слизистых оболочек, проявлениями интоксикации и неврологическими симптомами.

Везикулы являются основным элементом локальных и генерализованных кожных высыпаний при опоясывающем герпесе, они развиваются в ростковом слое эпидермиса.

Сначала экзантема имеет вид розово-красного пятна, которое быстро превращается в тесно сгруппированные везикулы («гроздь винограда») с прозрачным серозным содержимым, располагающиеся на гиперемизованном и отечном основании. Размер их не превышает нескольких миллиметров. Содержимое пузырьков быстро мутнеет, затем состояние больных улучшается, нормализуется температура, везикулы подсыхают и покрываются корочкой, после которой не остается рубца. Полное заживление происходит в течение 2-4 нед. При опоясывающем герпесе сыпь имеет сегментарный, односторонний характер, захватывая обычно 2-3 дерматома. Преимущественная локализация поражений кожи при опоясывающем лишае отмечена в зоне иннервации ветвей тройничного нерва, далее в убывающей последовательности - в области грудных, шейных, пояснично-крестцовых, шейно-грудных сегментов.

У 10% больных наблюдают распространение экзантемы за границы пораженных дерматомов. Диссеминацию может сопровождать появление множественных или единичных элементов сыпи, с более коротким периодом обратного развития. Генерализацию экзантемы отмечают через 2-7 дней от момента появления высыпаний в области дерматома, ей может сопутствовать ухудшение общего состояния. Кроме типичных везикулезных высыпаний, у ослабленных больных экзантема может трансформироваться в буллезную форму, приобретать геморрагический характер и сопровождаться некрозом. Некротические высыпания наблюдаются у лиц с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, онкологические болезни). В этих случаях на месте высыпаний остаются рубцы. В зоне высыпаний определяют распространенную гиперемию кожи, выраженный отек подлежащих тканей. При локализации высыпаний в зоне первой ветви тройничного нерва часто наблюдают выраженный отек. Экзантему сопровождают увеличение и умеренная болезненность регионарных ЛУ. У детей могут быть признаки катарально-респираторного синдрома. Повышенная температура тела держится несколько дней, сопровождается умеренно выраженными симптомами интоксикации. В этом периоде болезни возможны общемозговые и менингеальные симптомы в виде адинамии, сонливости, диффузной головной боли, головокружения, рвоты. Длительность клинических проявлений опоясывающего герпеса в среднем 2-3 нед.

Постгерпетическая невралгия (ПГН) развивается непосредственно через 2-3 нед после болезни. Боль, как правило, носит приступообразный характер и усиливается в ночные часы, становясь нестерпимой. Продолжительность ПГН составляет от 2-3 мес до года и более. Боль обусловлена различными механизмами. На ранних стадиях течения болезни формируются анатомические и функциональные изменения, приводящие к развитию ПГН, что объясняет связь тяжести первичной боли с последующим развитием ПГН, а также причины неудач противовирусной терапии в профилактике ПГН. К предрасполагающим факторам к развитию ПГН относят: возраст более 50 лет, женский пол, наличие продромы, массивные кожные высыпания, локализацию высыпаний в области иннервации тройничного нерва или плечевого сплетения, наличие иммунодефицита. При ПГН можно выделить три типа боли: постоянная, глубокая, тупая, давящая или жгучая боль; спонтанная, периодическая, колющая, стреляющая, похожая на удар током; аллодиния. Болевой синдром, как правило, сопровождается нарушениями сна, потерей аппетита и снижением веса, хронической усталостью, депрессией, что приводит к социальной дезадаптации пациентов.

Опоясывающий герпес может протекать только с симптомами радикулярных болей, с одиночными везикулами или вообще без высыпаний. Диагноз в таких случаях устанавливают на основании нарастания титров антител к вирусу ветряной оспы (*Varicella-zoster virus*).

Заболевание может протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме. Возможно abortивное или затяжное течение. Критериями тяжести считают выраженность интоксикации, признаков поражения ЦНС, характер местных проявлений (вид экзантемы, интенсивность болевого синдрома).

Повторные случаи опоясывающего герпеса характерны для больных ВИЧ-инфекцией или онкологическими заболеваниями (лейкоз, рак легкого). При этом локализация высыпаний может соответствовать локализации опухоли, поэтому повторный опоясывающий герпес считают сигналом для углубленного обследования больного. В патологии опоясывающего герпеса значительное место занимает поражение глаз (кератит), которое определяет тяжесть болезни и служит причиной снижения остроты зрения.

В структуре клинических проявлений опоясывающего герпеса значительное место занимает поражение нервной системы.

Сенсорные нарушения в зоне высыпаний: корешковые боли, парестезии, сегментарные расстройства поверхностной чувствительности наблюдают постоянно. Основной признак - локальные боли, интенсивность которых колеблется в широких пределах. Боль имеет ярко выраженную вегетативную окраску (жгучая, приступообразная, усиливающаяся в ночные часы). Нередко она сопровождается эмоционально-аффективными реакциями. *Корешковые парезы* топически приурочены только к определенным зонам высыпаний: поражения глазодвигательных нервов, лицевого нерва (варианты синдрома Ханта), парезы верхних конечностей, мышц брюшной стенки, нижних конечностей, сфинктера мочевого пузыря. Развиваются, как правило, на 6-15-й день болезни.

Полирадикулоневропатия - очень редкий синдром у больных опоясывающим герпесом; описано всего несколько десятков наблюдений.

Серозный менингит - один из основных синдромов в картине опоясывающего герпеса. При исследовании СМЖ в ранние сроки обнаруживают двухили трехзначный лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз, в том числе при отсутствии общемозговых и менингеальных явлений (клинически «асимптомный» менингит). *Энцефалит* и *менингоэнцефалит* наблюдают в остром периоде. Признаки поражения ЦНС возникают на 2-8-й день высыпаний в дерматоме. КТ позволяет выявить очаги деструкции мозговой ткани уже с 5-го дня энцефалита.

Опоясывающий герпес у детей. Имеются единичные сообщения о заболевании детей ОГ. К факторам риска возникновения ОГ у детей относятся: ветряная оспа у матери во время беременности или первичная инфекция VZV в 1-й год жизни. Риск заболевания ОГ повышен у детей, которые переболели ветряной оспой в возрасте до 1 года. Опоясывающий герпес у детей протекает не так тяжело, как у пожилых пациентов, с меньшей выраженностью болевого синдрома; ПГН также встречаются редко.

Опоясывающий герпес у больных ВИЧ-инфекцией. Риск развития ОГ у больных ВИЧ-инфекцией более высок, и у них чаще развиваются рецидивы заболевания. Возможно появление дополнительных симптомов за счет вовлечения двигательных нервов (в 5-15% случаев). Течение ОГ более длительное, нередко развиваются гангренозные и диссеминированные формы (25-50%), при этом у 10% больных выявляются тяжелые поражения внутренних органов (легких, печени, головного мозга). При ВИЧ-инфекции отмечаются частые рецидивы ОГ как в пределах одного, так и нескольких смежных дерматомов.

Опоясывающий герпес у беременных. Первичная инфекция проявляется, как правило, ветряной оспой, что, по данным статистики, составляет 7:10 тыс. беременных. Заболевание может осложняться развитием пневмонии, энцефалита. Герпетическое инфицирование в I триместре беременности приводит к первичной плацентарной недостаточности и, как правило, сопровождается прерыванием беременности. Наличие инфекции должно служить основанием для проведения интенсивной профилактики последствий нарушения гемодинамики (плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии, задержки внутриутробного развития плода).

ДИАГНОСТИКА

Для лабораторного подтверждения диагноза используют обнаружение антигена вируса при микроскопии или с помощью иммунофлюоресцентного метода, серологические методы. Перспективна ПЦР.

Дифференциальная диагностика

Диагностика опоясывающего герпеса в подавляющем большинстве случаев не вызывает затруднений. Ведущее положение сохраняют клинические критерии,

главным из которых считают наличие характерной экзантемы со своеобразной сегментарной топографией, почти всегда односторонней. В отдельных случаях необходимо дифференцировать опоясывающий герпес от зостериформного простого герпеса, клинически мало отличимого. Буллезную форму опоясывающего герпеса дифференцируют с рожей, поражениями кожи при онкологических, гематологических заболеваниях, сахарном диабете и ВИЧ-инфекции. При невралгии, предшествующей высыпаниям, дифференциальную диагностику проводят с невралгиями другой этиологии и заболеваниями органов, расположенных в зоне предстоящих высыпаний (кератит, глаукома, синусит, пульпит, плеврит, стенокардия и т.д.).

Показания к консультации других специалистов

При развитии осложнений, связанных с поражением нервной системы, необходима консультация невролога, консультация офтальмолога - при поражении глаз.

Пример формулировки диагноза

В.02.1 Опоясывающий герпес. Осложнение: серозный менингит.

Показания к госпитализации

Госпитализируют больных при тяжелом течении опоясывающего герпеса и выраженном болевом синдроме.

В обязательной госпитализации нуждаются больные с генерализованной формой инфекционного процесса, поражением первой ветви тройничного нерва и ЦНС.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия

Схема лечения состоит из назначения противовирусных препаратов, патогенетической терапии и симптоматических средств. Препараты выбора этиотропной терапии:

- [ацикловир](#) - 800 мг 5 р/сут, в течение 7-10 дней. При тяжелых формах [ацикловир](#) вводят внутривенно по 10 мг/кг каждые 8 ч, продолжительность лечения 7 дней;

- [пенцикловир](#) - 250 мг 3 р/сут, 7 дней;

- [валацикловир](#) - 1000 мг 3 р/сут, 7 дней.

Препараты выбора местной терапии: - интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный + [ацикловир](#) + лидо-каина гидрохлорид (Герпферон*) - мазь (20000 МЕ/г + 30 мг/г + 10 мг/г) наносят на пораженные участки кожи и слизистых тонким слоем 5 раз в день с интервалом 4 ч. Продолжительность курса лечения 5-10 дней.

Возможно сочетанное использование противовирусной терапии и глюкокортикоидов. Выявлено, что такая комбинация эффективнее монотерапии противовирусными препаратами, особенно для лечения острой боли и коррекции различных аспектов качества жизни пациентов. Комбинация [ацикловир](#) + [преднизолон](#) значительно быстрее купирует острую невралгию и возвращает пациента к обычной жизнедеятельности, но существенно не влияет на течение ПГН, т.е. она наиболее показана в остром периоде в старших возрастных группах для терапии острого болевого синдрома. Доказано, что хотя [преднизолон](#) является иммуносупрессором, его использование не увеличивает частоты развития ПГН, т.е. данная комбинация может быть использована в старших возрастных группах. Для некупируемых тяжелых случаев ПГН некоторые исследователи рекомендуют интратекальное введение метилпреднизолона.

Патогенетическая терапия предполагает назначение дипиридамола в качестве дезагреганта по 50 мг 3 р/сут, 5-7 дней. Показана дегидратационная терапия (ацетазоламид, фуросемид). Целесообразно назначение иммуномодуляторов [продигозан[®], аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан[®]), азоксимера бромид и др.].

При ПГН используют НПВС (индометацин, диклофенак и др.) в сочетании с анальгетиками, седативными средствами и физиотерапией. Возможна витаминотерапия (В₁, В₆, В₁₂), ее предпочтительнее проводить липофильной модификацией витаминов - мильгаммой «N», обладающей более высокой биодоступностью.

В тяжелых случаях при выраженной интоксикации проводят дезинтокси-кационную терапию с внутривенным введением декстрана [ср. мол. масса 35 00045 000] (Реополиглюкин[®]), гидроксиэтилкрахмала (Инфукол ГЭК[®]), усиливают дегидратацию, в небольших дозах применяют антикоагулянты, глюкокортикоиды. Местно - 1% раствор бриллиантового зеленого, 5-10% раствор калия перманганата, в фазе корочек - 5% мазь висмута субгаллата; при вялотекущих процессах - мазь диоксометилтетрагидропиримидин (Метилурацил[®]), Солкосерил[®]. Антибиотики назначают только больным опоясывающим герпесом с признаками активации бактериальной флоры.

В целом терапевтическую стратегию определяют стадией и выраженностью процесса, особенностями клинического течения опоясывающего герпеса, общим состоянием и возрастом больного.

Лечение ПГН и офтальмогерпеса проводится соответственно врачами неврологами и офтальмологами.

Примерные сроки нетрудоспособности

7-10 дней при неосложненном течении болезни.

Диспансеризация

Диспансерное наблюдение при тяжелом течении болезни и наличии осложнений в течение 3-6 мес, при невралгии - до 1 года и более.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Следует избегать переохлаждения и других стрессовых состояний, ограничивать физическую нагрузку, питаться сбалансированно. Необходимо также проверить состояние иммунной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ганковская Л.В. Герпесвирусная инфекция, подходы к иммунотерапии на основе механизмов врожденного иммунитета // Лекции для практикующих врачей. XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». - М., 2007. - С. 273-285.
2. Дубенский В.В., Гармонов А.А. Наружная терапия дерматозов: руководство для врачей. - Тверь: ИП Шитова, 2008. - 220 с.
3. Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Инфекции и антимикробная терапия. - 2001. - Т. 3, №4. - С. 100-104.
4. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. - СПб., 2004. - 168 с.

5. McDonald E.M., Kock J., Ram F. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials // Antiviral Therapy. - 2012. - Vol. 17. - P. 255-264 (doi: 10.3851/IMP2011).
6. Whitley R.J. et al. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future // Journal of Clinical Virology. - 2010. - Vol. 48. - P. S1, S20-S28.
7. Chen N., Yang M., He L. et al. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia // Cochrane Database Syst Rev. - 2010. - Vol. 12. - P. CD005582.
8. Fashner J., Bell A.L. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management // Am Fam Physician. - 2011 Jun 15. - Vol. 83, № 12. - P. 1432-1437.
9. Li Q., Chen N., Yang J., Zhou M., Zhou D., Zhang Q. et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia // Cochrane Database Syst Rev. - Vol. . - 2009. - Vol. 2. - P. CD006866.
10. Watson P. Postherpetic neuralgia (updated). Clin Evid (Online). October 8, 2010. [http:// cliniquevidence.bmj.com/ceweb/conditions/ind/0905/0905](http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/ind/0905/0905) (дата обращения: 14.07.2013).

21.11.4. Инфекционный мононуклеоз

Синонимы: Эпштейна-Барр ИМ, болезнь Филатова, железистая лихорадка, моноцитарная ангина, болезнь Пфайффера; англ. infectious mononucleosis; нем. infectiose mononukleos.

Антропонозная инфекционная болезнь, вызываемая ЭБВ, преимущественно с аэрозольным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется циклическим течением, лихорадкой, острым тонзиллитом, фарингитом, выраженным поражением лимфоидной ткани, гепатоспленомегалией, лимфомоноцитозом, появлением в крови атипичных мононуклеаров.

КОД ПО МКБ-10

B27.0 Мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - ЭБВ относят к семейству вирусов герпеса (семейство *Herpesviridae*, подсемейство *Gammaherpesvirinae* род *Lymphocryptovirus*), HHV-4. Содержит ДНК, имеющую форму двойной спирали, в которой закодировано более 30 полипептидов. Вирион состоит из капсида диаметром 120-150 нм, окруженного оболочкой, содержащей липиды. Капсид вириона имеет форму икосаэдра. ЭБВ обладает тропизмом к В-лимфоцитам из-за наличия на их поверхности рецепторов для этого вируса. Вирус может длительное время персистировать в клетках хозяина в латентной форме. Имеет антигенные компоненты, общие с другими вирусами семейства герпес-вирусов. Антигенно однороден, содержит следующие специфические антигены: вирусный капсидный антиген, ядерный антиген, ранний антиген и мембранный антиген. Антигены вируса индуцируют продукцию антител - маркеров ЭБВ-инфекции. Устойчивость в окружающей среде низкая. Вирус быстро погибает при высыхании, под действием высоких температур (кипячение, авто-клавирование), при обработке всеми дезинфицирующими средствами.

В отличие от других герпетических вирусов ЭБВ вызывает не гибель, а пролиферацию пораженных клеток, потому его относят к онкогенным вирусам, в частности, он является этиологическим фактором саркомы Беркитта, назофарингеальной карциномы, В-клеточных лимфом, некоторых иммунодефицитов, волосистой лейкоплакии языка при ВИЧ-инфекции. ЭБВ после первичного

инфицирования персистирует в организме пожизненно, интегрируясь в геном пораженных клеток. При нарушениях в иммунной системе и воздействии других факторов возможна реактивация вируса.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Антропоноз; источник возбудителя инфекции - больной человек, в том числе со стертой формой болезни и вирусоноситель. Эпидемический процесс в популяции поддерживается за счет вирусоносителей, лиц, инфицированных ЭБВ, которые периодически выделяют вирус в окружающую среду со слюной. В смывах из ротоглотки у серопозитивных здоровых лиц в 15-25% случаев обнаруживают вирус. При заражении добровольцев смывами из зева больных ИМ возникали отчетливые лабораторные изменения, характерные для ЭБВ-ИМ (умеренный лейкоцитоз, увеличение числа одноклеточных лейкоцитов, повышение активности аминотрансфераз, гетероагглютининов), однако развернутой клинической картины мононуклеоза не было ни в одном случае. Частота выделения вируса резко возрастает при нарушениях в иммунной системе. Основным путем передачи - воздушно-капельный. Заражение также возможно путем прямого (при поцелуях, половым путем) и непрямого контакта через предметы обихода, игрушки, контаминированные слюной, содержащей вирус. Латентная инфекция в В-лимфоцитах периферической крови доноров создает опасность заражения при гемотрансфузиях.

Человек высоковосприимчив к ЭБВ. Сроки первичного инфицирования зависят от социально-бытовых условий. В развивающихся странах и социально неблагополучных семьях большинство детей инфицируются в возрасте от 6 мес до 3 лет, причем, как правило, болезнь протекает бессимптомно или с клинической картиной ОРЗ. Все население инфицируется к 18 годам. В развитых странах и социально благополучных семьях инфицирование происходит в более старшем возрасте, чаще в подростковом или юношеском. К 35 годам инфицируется основная масса населения. При инфицировании в возрасте старше 3 лет у 45% развивается типичная картина ИМ. Иммунитет у перенесших ИМ пожизненный, нестерильный, повторные заболевания не наблюдаются, но возможны различные проявления ЭБВ-инфекции, обусловленные реактивацией вируса. Чаще болеют лица мужского пола. Очень редко болеют лица старше 40 лет. Однако у ВИЧ-инфицированных реактивация ЭБВ может наступать в любом возрасте.

ПАТОГЕНЕЗ

При попадании ЭБВ со слюной воротами инфекции и местом его репликации служит ротоглотка. Инфекцию поддерживают В-лимфоциты, являющиеся основной мишенью вируса. Репликация вируса происходит также в эпителии слизистой оболочки ротоглотки и носоглотки, протоков слюнных желез. Во время острой фазы болезни специфические вирусные антигены обнаруживают в ядрах более 20% циркулирующих В-лимфоцитов. После стихания инфекционного процесса вирусы можно обнаружить лишь в единичных В-лимфоцитах и эпителиальных клетках носоглотки.

Инфицированные вирусом В-лимфоциты под влиянием мутагенов вируса начинают интенсивно пролиферировать, трансформируясь в плазматические клетки. В результате поликлональной стимуляции В-системы в крови возрастает уровень Ig, в частности, появляются гетероагглютинины, способные агглютинировать чужеродные эритроциты (барана, лошади), что используют для диагностики. Пролиферация В-лимфоцитов также приводит к активации Т-супрессоров и естественных киллеров. Т-супрессоры подавляют пролиферацию В-лимфоцитов. В крови появляются их молодые формы, которые морфологически характеризуют как атипичные мононуклеары (клетки с крупным, как у лимфоцита, ядром и широкой базофильной цитоплазмой). Т-киллеры разрушают инфицированные В-лимфоциты путем антителозависимого цитолиза. Активация Т-супрессоров приводит к снижению

иммунорегуляторного индекса ниже 1,0, что способствует присоединению бактериальной инфекции. Активация лимфатической системы проявляется увеличением ЛУ, миндалин, других лимфоидных образований глотки, селезенки и печени. Гистологически выявляют пролиферацию лимфоидных и ретикулярных элементов, в печени - перипортальную лимфоидную инфильтрацию. В тяжелых случаях возможны некрозы в лимфоидных органах, появление лимфоидных инфильтратов в легких, почках, ЦНС и других органах.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ИМ имеет циклическое течение. Инкубационный период, по различным данным, варьирует от 4 до 50 дней.

Классификация

Выделяют типичные и атипичные формы болезни, по тяжести - легкие, средней тяжести и тяжелые формы болезни. В настоящее время описана хроническая форма ИМ.

Основные симптомы и динамика их развития

Периоды болезни: начальный, разгара и реконвалесценции. В большинстве случаев болезнь начинается остро, с повышения температуры тела, появления болей в горле и увеличения ЛУ. При постепенном начале болезненность и увеличение ЛУ предшествуют повышению температуры на несколько дней, затем появляются боли в горле и лихорадка. В любом случае к концу недели начальный период болезни завершается и выявляют весь симптомокомплекс болезни.

Для периода разгара болезни характерны: лихорадка, полиаденопатия, поражение рото- и носоглотки, гепатолиенальный синдром, гематологический синдром.

Лихорадочная реакция многообразна как по уровню, так и по продолжительности лихорадки. В начале болезни температура чаще субфебрильная, в разгаре может достигать 38,5-40,0 °С в течение нескольких дней, затем снижается до субфебрильного уровня. В некоторых случаях субфебрилитет отмечают на протяжении всей болезни, в редких случаях лихорадка отсутствует. Длительность лихорадки от 3-4 сут до 3-4 нед, иногда больше. При длительной лихорадке выявляют ее волнообразность. Особенность ИМ - относительно слабая выраженность и своеобразие интоксикационного синдрома. Больные обычно сохраняют подвижность, аппетит снижен, доминируют миастения, утомляемость, в тяжелых случаях больные из-за миастении не могут стоять, с трудом сидят. Интоксикация сохраняется несколько дней.

Полиаденопатия - постоянный симптом. Чаще всего увеличиваются латеральные шейные ЛУ, часто они видны на глаз, размеры их варьируют от фасолины до куриного яйца. В некоторых случаях появляется отек клетчатки вокруг увеличенных ЛУ, изменяются контуры шеи (симптом «бычьей шеи»). Кожа над ЛУ не изменена, при пальпации они чувствительные, плотноэластической консистенции, не спаяны между собой и с окружающими тканями. Увеличиваются также и другие группы узлов: затылочные, подчелюстные, кубитальные. В некоторых случаях, по-видимому, при половом пути заражения доминирует увеличение ЛУ пахово-бедренной группы. При этом отмечают боли в крестце, пояснице, резкую слабость, изменения в ротоглотке выражены слабо. Полиаденопатия регрессирует медленно и, в зависимости от тяжести течения болезни, сохраняется от 3-4 нед до 2-3 мес или принимает персистирующий характер.

Также постоянным симптомом считают *увеличение и отечность небных миндалин*, которые иногда смыкаются между собой, затрудняя ротовое дыхание. Одновременное увеличение носоглоточной миндалины и отечность слизистой

оболочки нижней носовой раковины затрудняют носовое дыхание. При этом появляется пастозность лица, гнусавость голоса. Больной дышит открытым ртом. Возможна асфиксия. Задняя стенка глотки также отечна, гиперемирована, с гиперплазией боковых столбов и лимфоидных фолликулов задней стенки глотки (гранулематозный фарингит). Часто на нёбных и носоглоточных миндалинах появляются грязно-серые или желтовато-белые наложения в виде островков, полосок, иногда они сплошь покрывают всю поверхность миндалин. Наложения рыхлые, легко снимаются шпателем, растворяются в воде. Редко отмечают фибринозные налеты или поверхностный некроз ткани миндалин. Налеты могут появиться с первых дней болезни, но чаще на 3-7-й день. При этом появление налетов сопровождается болью в горле и значительным повышением температуры тела.

Увеличение печени и селезенки - почти постоянный симптом, особенно у детей. Печень увеличивается с первых дней болезни, максимально в ее разгаре. Она чувствительна при пальпации, плотноватая спленомегалия сохраняется до 1 мес. Часто выявляют умеренное повышение активности АЛТ и АСТ, реже - потемнение мочи, легкую желтуху и гипербилирубинемия. В этих случаях отмечают тошноту, снижение аппетита. Длительность желтухи не превышает 3-7 сут, течение гепатита доброкачественное. Селезенка увеличивается на 3-5-е сутки, максимально - ко 2-й неделе и перестает быть доступной для пальпации к концу 3-й недели болезни. Она становится малочувствительной при пальпации. В отдельных случаях спленомегалия резко выражена (край определяется на уровне пупка). В этом случае есть угроза ее разрыва.

Картина крови имеет решающее диагностическое значение. Характерен умеренный лейкоцитоз ($12-25 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз до 80-90%, относительная нейтропения со сдвигом влево. Часто обнаруживают плазматические клетки. СОЭ увеличивается до 20-30 мм/ч. Особенно характерно появление атипичных моно-нуклеаров с первых дней болезни или в ее разгаре. Количество их варьирует от 10 до 50%, как правило, они обнаруживаются в течение 10-20 сут, т.е. могут быть выявлены в двух анализах, взятых с интервалом 5-7 сут.

Из других симптомов болезни следует отметить сыпь, обычно папулезную. Она наблюдается у 10% больных, а при лечении ампициллином - у 80%. Возможна умеренная тахикардия.

Из атипичных форм описывают стертую форму, при которой отсутствует часть основных симптомов и для подтверждения диагноза необходимы серологические тесты.

В редких случаях наблюдают висцеральную форму болезни с тяжелыми полиорганными поражениями и неблагоприятным прогнозом. Описана хроническая форма болезни, которая развивается после перенесенного острого ИМ. Она характеризуется слабостью, утомляемостью, плохим сном, головными болями, миалгией, субфебрилитетом, фарингитом, полиаденопатией, иногда экзантемой. Постановка диагноза возможна только при использовании лабораторных тестов.

Осложнения

При инфекционном мононуклеозе осложнения возникают редко, но могут быть очень тяжелыми. К гематологическим осложнениям относят аутоиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопению и гранулоцитопению. Неврологические осложнения: менингоэнцефалит, энцефалит, параличи черепных нервов, в том числе паралич Белла или прозоплегия (паралич мимической мускулатуры, обусловленный поражением лицевого нерва), синдром Гийена-Барре, полиневрит, поперечный

миелит, психоз. Возможны кардиологические осложнения (перикардит, миокардит). Со стороны органов дыхания иногда отмечают интерстициальную пневмонию.

В редких случаях на 2-3-й неделе заболевания происходит разрыв селезенки, сопровождаемый резкими, внезапно возникающими болями в животе. Единственный метод лечения в данном случае - спленэктомия.

Летальность и причины смерти

Причинами смерти при мононуклеозе могут быть энцефалит, обструкция дыхательных путей и разрыв селезенки.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основывается на комплексе ведущих клинических симптомов (лихорадка, ЛАП, увеличение печени и селезенки, изменения периферической крови).

Помимо исследования картины крови, диагностика основывается на обнаружении гетерофильных антител и специфических антител к ЭБВ (табл. 21.27).

Таблица 21.27. Диагностическое значение антител к вирусу Эпштейна-Барр

Форма инфекции | Антитела

	IgM к кап-сидному антигену	IgG к кап-сидному антигену	к ядерному антигену, сумма	к ранним антигенам, сумма
Не инфицирован	-	-	-	-
Острая стадия первичной инфекции	++	++++	-	++
Инфекция, перенесенная до 6 мес назад	+	+++	-	++
Инфекция, перенесенная более 1 года назад	-	+++	+	±
Хроническая инфекция, реактивация	±	++++	±	+++
Злокачественные новообразования, связанные в ЭБВ	-	++++	±	+++

Гетерогенные антитела. Используют модифицированные реакции гетероагглютинации: реакция Пауля-Буннелля (РА бараньих эритроцитов) в настоящее время в связи с низкой специфичностью не рекомендуется. Реакция Гоффа-Бауэра - агглютинация сывороткой крови больного формализированных лошадиных эритроцитов (4% взвесь), реакция на стекле, результаты учитывают через 2 мин; возможно применение для экспресс-диагностики. Титры гетерофильных антител достигают максимума на 4-5-й неделе от начала болезни, затем снижаются и могут сохраняться 6-12 мес. Однако эта реакция также может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Наиболее специфичны и чувствительны методы, основанные на определении антительных маркеров антигенов ЭБВ (РНИФ, ИФА), которые позволяют определить форму инфекции.

Антитела (IgM) к капсидному антигену при инфекционном мононуклеозе обнаруживаются с конца инкубационного периода, они определяются не более 2-3 мес. IgG к капсидному антигену появляются в остром периоде инфекции и сохраняются пожизненно. Антитела к ранним антигенам (IgM) появляются в разгаре болезни у 70-80% больных и быстро исчезают, а антитела к IgG сохраняются длительно. Повышение титра антител к ранним антигенам характерно для реактивации ЭБВ-инфекции и для опухолей, обусловленных этим вирусом. Антитела против ядерного антигена появляются через 6 мес после инфицирования и сохраняются в невысоких титрах пожизненно.

В настоящее время широко используется ПЦР для выявления в крови с первых дней болезни специфических фрагментов генома ЭБВ в крови, при поражении ЦНС - в СМЖ.

Его применение эффективно для обнаружения ЭБВ-инфекции у новорожденных, когда определение серологических маркеров малоэффективно вследствие

несформировавшейся иммунной системы, а также в сложных и сомнительных случаях при диагностике ЭБВ у взрослых.

Дифференциальная диагностика

Необходимо дифференцировать с лихорадочными заболеваниями, протекающими с ЛАП и гепатолиенальным синдромом, с синдромом острого тонзиллита и с наличием атипичных мононуклеаров в крови (табл. 21.28).

Показания к консультации других специалистов

Всех больных с диагнозом ИМ и при подозрении на него необходимо обследовать на ВИЧ-инфекцию в остром периоде болезни, через 1, 3 и 6 мес в периоде реконвалесценции.

При сохранении гематологических сдвигов показаны консультация и обследование у гематолога, при появлении болей в животе - консультация хирурга и УЗИ органов брюшной полости.

При появлении неврологической симптоматики - консультация невропатолога.

Пример формулировки диагноза

B27.0 Инфекционный мононуклеоз. Среднетяжелое течение. Осложнение: сыпь после приема ампициллина.

Показания к госпитализации

Больных госпитализируют по клиническим показаниям: длительная высокая лихорадка, желтуха, осложнения, диагностические трудности.

ЛЕЧЕНИЕ Режим. Диета

Режим полупостельный. Стол № 5. Лечение ИМ чаще всего проводят в амбулаторных условиях. Рекомендуют обильное питье, полоскание ротоглотки растворами антисептиков, НПВС, симптоматическую терапию.

Медикаментозная терапия

In vitro [ацикловир](#) и ИФН-α подавляют репликацию ЭБВ, однако их клиническая эффективность не доказана. При выраженных некротических изменениях на миндалинах назначают антибактериальные препараты (фторхинолоны, макролиды). [Ампициллин](#) противопоказан из-за возникновения у 80% больных сыпи.

Глюкокортикоиды могут существенно сократить длительность лихорадки и воспалительных изменений в ротоглотке, однако их рекомендуют назначать лишь при тяжелых формах, при обтурации дыхательных путей, при гемолитической анемии и неврологических осложнениях.

Таблица 21.28. Дифференциальная диагностика инфекционного мононуклеоза

Нозологическая форма	Сходные симптомы	Клинические различия	Картина крови	Методы специфической диагностики
Аденовирусная инфекция	Лихорадка, полиаденопатия,увеличение селезенки и печени, фарингит, тонзиллит	ЛУ увеличены умеренно, единичные, безболезненные, ринорея, продуктивный кашель, отек миндалин выражен слабо,наложения на них редки. Часто конъюнктивит, диарея	Малохарактерна. Атипичные мононуклеа-ры, редко, в одном анализе до 10%	Обнаружение вируса в мазках-отпечатках со слизистой носа методом ИФА, РИФ, РТГА, РСК в парных сыворотках
Краснуха	Полиаденопа-тия, лихорадка, сыпь, гепати-лиенальный синдром	Увеличены преимущественно затылочные ЛУ, лихорадка 3 сут, сыпь - постоянный симптом,гепатолиенальный синдром,непостоянно, энантема, катаральные явления	Лейкопения, лим-фоциоз, возможны единичные атипичные мононуклеары при однократном исследовании	Применяют только для обследования беременных

Корь	Лихорадка, полиаденопатия, одутловатость лица, сыпь	Полиаденопатия, умеренная сыпь - постоянный симптом с характерной этапностью высыпаний, группировкой элементов сыпи, выражены катаральные явления, рино-рея, склерит, энантема, пятна Филатова-Коплика	Лейкопения, лимфоцитоз, типичные мононуклеары, единичные при однократном исследовании	ИФА, РТГА, РСК
ЦМВИ (мононуклеозоподобная форма)	Лихорадка, полиаденопатия, гепатолиенальный синдром, повышение активности печеночных ферментов	Редко увеличиваются латеральные шейные ЛУ, характерны тонзиллит и фарингит	Лейкопения, лимфоцитоз, атипичные мононуклеары более 10%	Микроскопия мочи и слюны для выявления цитомегалоцитов, обнаружение IgM антител методом ИФА, ПЦР
ВИЧ (мононуклеозоподобный синдром)	Лихорадка, полиаденопатия, сыпь, гепатолиенальный синдром	Увеличиваются отдельные ЛУ разных групп, безболезненные, билатеральное поражение шейных узлов не характерно, тонзиллит не характерен, сыпь частая, не связана с приемом ампициллина, язвенные поражения слизистых рта и половых органов, проявления оппортунистических инфекций (кандидоз)	Лейкопения, лимфоцитоз, атипичные мононуклеары до 10%	ИФА, иммуноблоттинг, ПЦР
Острая ангина	Тонзиллит, наложения на миндалинах	Резко выраженная интоксикация, озноб, яркая гиперемия миндалин, как правило, наложения на миндалинах, фарингит не наблюдается, увеличение селезенки редко, увеличены и болезненны только поднижнечелюстные ЛУ	Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ, атипичные мононуклеары не наблюдаются	Высевание β-гемолитического стрептококка группы А в мазках с миндалин

Окончание табл. 21.28

Нозологическая форма	Сходные симптомы	Клинические различия	Картина крови	Методы специфической диагностики
Дифтерия ротоглотки, локализованная, токсическая	Тонзиллит с наложениями на миндалинах, лихорадка, лимфаденит, возможен отек шеи	При локализованной дифтерии налет на миндалинах плотный, белого или серого цвета, при токсической дифтерии выходит за пределы миндалин, не снимается шпательем, не растворяется и тонет в воде. Фарингита нет. Гиперемия при токсической дифтерии в зеве яркая, отек клетчатки охватывает подчелюстную область, может распространяться на шею и подключичную область и грудь. Поднижнечелюстные и передние шейные ЛУ увеличены. Контурируются нечетко из-за периаденита	Умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, атипичные мононуклеары отсутствуют	Выделение токсигенно-го штамма <i>C. diphtheriae</i> из мазков с миндалин
Доброкачественный лимфоретикулёз	Полиаденопатия, лихорадка, увеличение селезенки	Поражаются аксиллярные, локтевые, реже околушные и паховые ЛУ, поражение одностороннее. Общие симптомы наблюдаются в поздние сроки при нагноении ЛУ. Характерны следы кошачьих царапин, первичный аффект	Нехарактерная, атипичные мононуклеары отсутствуют	ПЦР, ИФА, исследование биоптата ЛУ
Лимфогранулематоз	Полиаденопатия, лихорадка, увеличение селезенки	Фарингит, тонзиллит отсутствуют. Увеличиваются преимущественно ЛУ одной группы, которые образуют плотный конгломерат, безболезненные. Лихорадка длительная, волнообразная сопровождается потливостью, потерей веса	Нейтрофилез, лимфопения, высокая СОЭ, атипичные мононуклеары отсутствуют	Гистологическое исследование биоптата ЛУ

При разрыве селезенки необходимо немедленное хирургическое вмешательство. При значительном увеличении селезенки ограничивают двигательный режим, заниматься спортом можно не ранее 6-8 мес после выписки из стационара. При выявлении гепатита - соблюдение диеты № 5 в течение 6 мес после перенесенного ЭБВ-ИМ. Ограничение физической нагрузки на 3 мес.

Прогноз

Благоприятный. Летальные исходы казуистически редки (разрыв селезенки, обструкция дыхательных путей, энцефалит).

Примерные сроки нетрудоспособности
15-30 сут.

Диспансеризация

Не регламентирована. Рекомендуют наблюдение терапевта (педиатра) при персистирующей полиаденопатии.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Соблюдение полупостельного режима в течение всего лихорадочного периода.
Ограничение физической активности. Обильное питье, диета № 5.

Своевременное применение лекарственных препаратов. Исследование периферической крови.

Диспансерное наблюдение у врача-инфекциониста, терапевта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бехало В.А., Ловенецкий А.Н. Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесви-русных заболеваний человека: Руководство для врачей. - М., 1998.
2. Гурцевич В.Э., Афанасьева Т.А. Гены латентной инфекции Эпштейна-Барр и их роль в возникновении неоплазии // ВИЧ/СПИД и родственные проблемы. - 1998. - Т. 2, № 1. - С. 68-75.
3. Данилюк Н.К. Вирус Эпштейна-Барр и серодиагностика связанных с ним заболеваний // Информационный бюллетень «Новости Вектор-Бест». - 2000. - № 4.
4. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. - 2003. - № 9. - С. 32-38.
5. Хахалин Л.Н., Соловьева Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // Клиническая фармакология и терапия. - 1998. - Т. 7.
6. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. 4 изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

21.11.5. Цитомегаловирусная инфекция

ЦМВИ - хроническая антропонозная болезнь вирусной этиологии, характеризующаяся многообразием форм патологического процесса от латентной инфекции до клинически выраженного генерализованного заболевания.

КОДЫ ПО МКБ-10

B25 (Цитомегаловирусная болезнь). B25.0+ Цитомегаловирусный пневмонит (J7.1*). B25.1+ Цитомегаловирусный гепатит (K77.0*). B25.2+ Цитомегаловирусный панкреатит (K87.1*). B25.8 Другие цитомегаловирусные болезни.

B25.9 Цитомегаловирусная болезнь неуточненная. B27.1 Цитомегаловирусный мононуклеоз.

P35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция.

B20.1 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями ЦМВ заболевания.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - цитомегаловирус вида - *Cytomegalovirus hominis* семейства *Herpesviridae* подсемейства *Betaherpesvirinae* рода *Cytomegalovirus*

. ЦМВ - крупный ДНК-содержащий вирус с невысокой цитопатогенностью в культуре клеток, медленной репликацией, низкой вирулентностью. Инактивируется при температуре 56 °С, длительно сохраняется при комнатной температуре, быстро теряет инфекционность при замораживании до -20 °С. ЦМВ обладает относительной нечувствительностью к действию ИФН, менее чувствителен по сравнению с ВПГ и вирусом *Varicella-zoster* к противогерпетическим препаратам (ацикловиру и его аналогам). В международных каталогах зарегистрировано 3 штамма ЦМВ - AD 169, Davis и Kerr. Этиологическое значение для человека имеют все 3 штамма ЦМВ. От одного человека может быть выделено несколько штаммов вируса.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Цитомегалия - широко распространенная инфекция. Серопозитивные лица среди взрослого населения нашей страны составляют 73-98%. В Москве заболеваемость ЦМВИ в 2006 г. у детей в возрасте до 14 лет составляла 3,24 на 100 тыс. населения, а среди взрослого населения - 0,24 на 100 тыс. По данным Роспотребнадзора (2011 г.), в РФ в 2010 г. по сравнению с 2009 г. заболеваемость ЦМВИ возросла на 30,5%. В документах 2014-2015 гг. сведения о заболеваемости не приведены.

Источником ЦМВИ является человек. ЦМВИ характеризуется состоянием длительного латентного носительства вируса с его периодическим выделением в окружающую среду. Возбудитель может находиться в любой биологической жидкости, а также в органах и тканях, используемых для трансплантации. Наличие в крови специфических антител в абсолютном большинстве случаев означает присутствие в организме самого вируса. У 20-30% здоровых беременных ЦМВ присутствует в слюне, 3-10% - в моче, 2-20% - в цервикальном канале или вагинальном секрете. Вирус обнаруживают в грудном молоке 20-60% серопозитивных матерей. Установлена значительная частота выявления (до 35%) и длительность присутствия (в среднем до 22 мес) ЦМВ в сперме. Кровь около 1% доноров содержит ЦМВ. Заражение вирусом возможно половым, парентеральным, вертикальным путями, а также контактно-бытовым путем, через слюну при близких контактах. ЦМВИ - классическая врожденная инфекция, частота ее составляет 0,2-2,5% среди новорожденных. В США с населением 315 млн человек ежегодно рождаются 20-40 тыс. ЦМВ-инфицированных детей. Источником внутриутробного инфицирования является мать, у которой развивается активная ЦМВИ вследствие первичного или повторного заражения вирусом, его реактивации на фоне иммунологической дисфункции, гормональных изменений. Характерен трансплацентарный гематогенный путь заражения плода.

Наибольший риск для плода представляет первичная инфекция на ранних сроках беременности. У 0,7-4% женщин во время беременности происходит первичное инфицирование, при этом в 24-75% случаев инфекция передается плоду. Риск передачи ЦМВ от матери к плоду составляет 17% в случае заражения ЦМВ от 1 до 10 нед до наступления беременности, 35% - в случае заражения от 1 до 5 нед беременности и 30%, 38% и 72% при развитии острой ЦМВИ в I, II и III триместрах беременности соответственно. При реинфекции (повторном заражении ЦМВ) или реактивации вируса частота его передачи плоду существенно меньше: от 0,2% до 20% случаев.

Наличие ЦМВ в генитальном тракте у беременных женщин - причина заражения ребенка во время родов. Частота обнаружения ЦМВ в цервикальном канале, вагинальном секрете здоровых беременных женщин составляет от 2-8% до 18-20%. С увеличением срока беременности вероятность обнаружения ЦМВ в вагинальном содержимом возрастает, у ВИЧ-инфицированных беременных ДНК ЦМВ в соскобах из цервикального канала была выявлена в 33,3% случаев. Риск интранатального

инфицирования ребенка при наличии вируса в генитальном тракте матери составляет 50-57%.

Основной путь заражения в возрасте до года - передача вируса через грудное молоко. ДНК ЦМВ обнаруживают в молоке до 60% серопозитивных матерей. ЦМВ выделяется с грудным молоком в первые 2-12 нед лактации. Дети серопозитивных матерей, находящиеся на грудном вскармливании более 1 мес, инфицируются в 40-76% случаях. Суммарно до 2-3% новорожденных заражаются ЦМВ в период внутриутробного развития, 4-5% - интранатально; к первому году жизни количество инфицированных детей составляет от 10 до 60%.

Контактно-бытовой путь передачи вируса у детей младшего возраста играет существенную роль. Инфицированность ЦМВ детей, посещающих детские дошкольные учреждения, выше (80%), чем «домашних» детей того же возраста (20%). Количество серопозитивных лиц увеличивается с возрастом. Около 40-80% подростков и 60-100% взрослого населения имеют антитела класса IgG к ЦМВ.

Заражение взрослого человека наиболее вероятно половым путем в связи с присутствием вируса в сперме, реже - в вагинальном секрете. Гемотрансфузии и парентеральные манипуляции также могут приводить к заражению ЦМВ.

Переливание цельной крови и ее компонентов, содержащих лейкоциты, ведет к передаче вируса с частотой 0,14-10 на 100 доз. Крайне опасно заражение новорожденного ЦМВ при переливании не прошедшей соответствующую обработку крови серопозитивного донора.

Клинически выраженная ЦМВИ - одно из самых значимых инфекционных осложнений при трансплантации органов. Около 75% реципиентов имеют лабораторные признаки активной ЦМВИ в первые 3 мес после трансплантации. У 5-25% больных, перенесших пересадку почек или печени, 20-50% больных после аллогенной трансплантации костного мозга, 55-75% реципиентов легких и/или сердца развивается ЦМВИ. ЦМВИ обостряет процессы, приводящие к реакции отторжения трансплантата, значительно повышая риск его гибели, а также увеличивает вероятность развития бактериальных, грибковых, вирусных осложнений у реципиентов органов.

Проблема клинически выраженной ЦМВИ актуальна и для лиц, имеющих иммуносупрессию иной природы. Описана тяжело протекающая манифестная ЦМВИ у онкогематологических больных, больных лучевой болезнью, длительно принимающих глюкокортикоиды, цитостатическую терапию, перенесших ожоговую травму. Цитомегаловирус может быть причиной посттрансфузионных гепатитов, разнообразной гинекологической патологии. Предполагается роль ЦМВ, как одного из кофакторов в развитии системных васкулитов, хронических диссеминированных заболеваний легких (в частности фиброзирующего альвеолита), криоглобулинемии, опухолевых процессов (аденокарциномы предстательной железы, аденокарциномы толстой кишки, рака шейки матки), атеросклероза, детского церебрального паралича, эпилепсии, синдрома Гийена-Барре, синдрома хронической усталости, аутизма. Возможно тяжелое течение манифестной острой ЦМВИ у беременных, взрослых лиц без выраженного иммунодефицита.

Частота вторичных иммунодефицитов существенно повысилась благодаря появлению и распространению ВИЧ-инфекции. Клинически выраженная генерализованная ЦМВИ занимает одно из первых мест в структуре оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных. Активная репликация ЦМВ у ВИЧ-инфицированных детей ассоциируется с более быстрой прогрессией ВИЧ-инфекции и более высокой вероятностью летального исхода. ЦМВИ имеется у 20-40% больных СПИДом, не получающих АРВТ, и в 3-7% случаев при ее назначении. Факторами риска для развития ЦМВИ у больных ВИЧ-инфекцией является количество CD4-лимфоцитов в крови меньше 100 кл/мкл.

Сезонность, вспышки, эпидемии для ЦМВИ не характерны.

Профилактические мероприятия в отношении ЦМВИ должны быть дифференцированы в зависимости от группы риска. Необходимы консультирование и информирование серонегативных по ЦМВ женщин, планирующих беременность или беременных, об источниках и путях инфицирования (половые контакты с серопозитивным партнером, физический контакт при ежедневном уходе за ребенком дома или профессиональный контакт с детьми младшего возраста в стационарах, домах ребенка, детских дошкольных учреждениях). Для снижения риска первичного заражения ЦМВ беременным, не имеющим специфических антител IgG, даются рекомендации по использованию барьерных контрацептивов при половых контактах, соблюдению правил личной гигиены после смены пеленок или после контакта с игрушками, испачканным слюной или мочой детей, избеганию пользования одной посудой с ребенком, поцелуев в губы детей грудного возраста, которые могут выделять вирус со слюной. Рекомендован временный перевод серонегативных беременных - сотрудников домов ребенка, детских стационарных отделений, учреждений ясельного типа - на работу, не связанную с опасностью их заражения вирусом. Подобные меры профилактики актуальны и для серопозитивных беременных для предотвращения повторного заражения ЦМВ.

В случае активной ЦМВИ у серопозитивной лактирующей женщины, несмотря на риск передачи вируса ребенку, грудное кормление не прерывают. Если ребенок недоношен, с низкой массой тела при рождении и/или имеет врожденную ЦМВИ и концентрация ДНК вируса в грудном молоке высокая, рекомендованы пастеризация или замораживание молока на 24 ч.

Важно осуществление проверки крови и ее компонентов на наличие ДНК ЦМВ при гемотрансфузии недоношенному ребенку или взрослому человеку с ослабленной иммунной системой.

Учитывая, что частота развития манифестной ЦМВИ при пересадке серонегативному реципиенту органа от серопозитивного донора составляет 50-65%, важной мерой профилактики ЦМВ-заболевания в трансплантологии является подбор серонегативного донора, если серонегативен реципиент. Значение пассивной профилактики путем введения иммуноглобулина с повышенным содержанием нейтрализующих антител серонегативным лицам (реципиентам перед трансплантацией, беременным) на сегодняшний день не оценено.

Оптимальный способ предотвращения первичной ЦМВИ - активная вакцинация лиц из групп риска. Для этого созданы или разрабатываются различные виды вакцин, но до сих пор лицензированной антицитомегаловирусной вакцины не существует.

ПАТОГЕНЕЗ

Решающим условием для развития антенатальной ЦМВИ является виремия у матери вследствие инфицирования вирусом или его реактивации. Наличие вируса в крови ведет к инфицированию плаценты, ее поражению и заражению плода с возможными последствиями в виде пороков и задержки внутриутробного развития, патологического процесса с поражением внутренних органов, в первую очередь ЦНС. При наличии вируса в канале шейки матки беременной женщины возможен восходящий (трансервикальный) путь заражения плода без выхода возбудителя в кровь. Реактивация ЦМВ в эндометрии является одним из факторов ранних абортот. При постнатальной ЦМВИ входными воротами возбудителя служат слизистые оболочки ротоглотки, дыхательной системы, пищеварительного и генитального трактов. После преодоления вирусом входных ворот и его локального размножения наступает кратковременная виремия, моноциты и лимфоциты переносят вирус в различные органы. При острой ЦМВИ вирус поражает преимущественно

эпителиальные клетки легких, печени, кишечника, почек, мочевого пузыря, молочных и слюнных желез, генитального тракта. Поражение эпителиальных клеток облегчает вирусную трансмиссию подлежащим тканям и инфицирование фибробластов. ЦМВ может инфицировать нервные клетки, клетки гладкой мускулатуры, клетки стромы костного мозга. Несмотря на иммунный ответ, ЦМВ индуцирует хроническую латентную инфекцию. Резервуаром вирусных частиц служат моноциты, лимфоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Зараженные эндотелиальные клетки крупных сосудов являются резервуарами ЦМВ и способствуют развитию виремии, передавая вирус циркулирующим моноцитам. Вирусная инфекция в микрососудах приводит к разрушению зараженных эндотелиальных клеток, их сращиванию, образованию микротромбов. ЦМВИ в микрососудах вызывает постепенное продуктивное поражение всех слоев сосудистой стенки, приводящее к склеротическим изменениям, стенозу и облитерации сосудов.

При незначительной иммуносупрессии возможны периоды локальной активизации ЦМВ с выделением вируса из носоглотки или урогенитального тракта. В случае выраженных иммунологических нарушений происходит возобновление репликации вируса, развивается виремия с клинически выраженной картиной заболевания. Активность вирусной репликации, риск манифестации ЦМВИ, тяжесть ее течения во многом определяются степенью снижения количества CD4-лимфоцитов. С ЦМВИ связан широкий спектр органных поражений: легких, пищеварительного тракта, надпочечников, почек, головного и спинного мозга, сетчатки глаза. У умерших от ЦМВИ выявляют фиброателектаз легких, иногда с кистами и инкапсулированными абсцессами; эрозивно-язвенное с выраженным фиброзом подслизистого слоя поражение пищевода, толстой кишки, реже желудка и тонкой кишки; массивный, часто двусторонний некроз надпочечников; энцефаловентрикулит, некротическое поражение спинного мозга, сетчатки глаза. Специфичность поражений подтверждает наличие крупных цитомегалоклеток, лимфогистиоцитарных инфильтратов, а также продуктивно-инфильтративных панваскулитов с цитомегалическим превращением клеток всех оболочек мелких артерий и вен с исходом в склерозирование. Подобное поражение сосудов служит основой для тромбообразования, приводит к хронической ишемии, на фоне которой развиваются деструктивные изменения, сегментарные некрозы и язвы, выраженный фиброз. Распространенный фиброз - характерная особенность ЦМВ-поражения органа. У большинства больных патологический процесс, связанный с ЦМВ, носит генерализованный характер.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Продолжительность инкубационного периода составляет 2-12 нед. Клиническая картина ЦМВИ зависит от сроков и механизмов заражения (врожденная и приобретенная инфекция, антенатальная, интранатальная и постнатальная ЦМВИ), формы инфекции (первичное заражение, реинфекция, реактивация латентного вируса), путей и механизмов заражения (аспирация слюны, гемотрансфузия, половой путь, трансплантация органа), состояния иммунной системы.

Клиническая классификация цитомегаловирусной инфекции

I. Врожденная ЦМВИ:

- а) бессимптомная форма;
- б) ЦМВ-болезнь (манифестная ЦМВИ).

II. Приобретенная ЦМВИ.

1. Острая ЦМВИ:

- а) бессимптомная форма;

- б) мононуклеозоподобный синдром;
 - в) ЦМВ-болезнь (манифестная ЦМВИ).
2. Латентная ЦМВИ.
3. Активная ЦМВИ (реинфекция или реактивация вируса):
- а) бессимптомная форма;
 - б) ЦМВ-ассоциированный синдром.
4. ЦМВ-болезнь (манифестная ЦМВИ).

Основные симптомы и динамика их развития

При врожденной ЦМВИ характер поражения плода зависит от срока заражения. Особенно опасно инфицирование ЦМВ матери в первые 20 нед беременности, которое может привести к самопроизвольному выкидышу, внутриутробной гибели плода, мертворождению, грубым врожденным порокам развития (анэнцефалия, микроцефалия, гидроцефалия, порэнцефалия, микрофтальмия, дефект строения внутренней глазной камеры, гипопластическая дисплазия тимуса, гипоплазия легких, нарушение строения бронхиального дерева и легочных сосудов, гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, атрезия пищевода, аномалии строения почек, рубцовые стенозы МВП, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, фиброэластоз миокарда, стеноз аорты). Врожденные пороки развития в большинстве случаев несовместимы с жизнью. При заражении ЦМВ в поздние сроки беременности прогноз для жизни и развития ребенка более благоприятен.

При антенатальном инфицировании возникает клинически выраженная патология в период от момента рождения до нескольких недель жизни ребенка. Манифестная форма болезни развивается у 5-30% инфицированных новорожденных. Новорожденные, инфицированные внутриутробно, часто рождаются недоношенными, с синдромом задержки роста плода (низкая и экстремально низкая масса тела), гестационным возрастом менее 32 нед, признаками внутриутробной гипоксии, низкой оценкой состояния по шкале Апгар. Характерна обильная петехиальная или более крупная геморрагическая сыпь, обусловленная выраженной тромбоцитопенией и повреждением сосудов кожи. ЦМВИ - одна из причин конъюгированной гипербилирубинемии. При лабораторных исследованиях отмечают повышение активности АЛТ (>80 ед/л), выраженную тромбоцитопению (<100 кл/мкл) (15-20% случаев) или тромбоцитоз, повышение концентрации связанного билирубина в крови ($>25,7-34,2$ мкмоль/л), повышенный гемолиз эритроцитов, возможны лейкопения, нейтропения. В 70-80% случаев врожденной ЦМВИ дети имеют более одного из трех симптомов: низкая масса тела при рождении, желтуха, тромбоцитопения. Только для антенатального инфицирования ЦМВ характерно поражение ЦНС в виде микроцефалии, реже - гидроцефалии, сонливости или мышечной гипотонии, слабого сосательного рефлекса, судорожного синдрома. Патология ЦНС у новорожденного имеется в 30% случаев при первичном заражении матери в I триместре беременности. При микроцефалии частота инвалидности составляет более 50%. Исследование СМЖ выявляет повышение содержания белка. Неблагоприятными прогностическими факторами развития ребенка являются наличие патологии по данным МРТ головного мозга плода и микроцефалия. ЦМВИ - основная причина сенсоневральной потери слуха. Нарушения слуха наблюдают у 22-70% детей с врожденной манифестной ЦМВИ и 5-23% - при бессимптомном течении антенатальной инфекции. Нарушения зрения и страбизм являются частыми клиническими проявлениями ЦМВИ. Частые нарушения зрения возникают вследствие развития хориоретинита, пигментного ретинита, рубцов сетчатки глаза, атрофии

зрительного нерва, потери центрального зрения, врожденной катаракты. Прогноз врожденной ЦМВИ с поражением ЦНС неблагоприятный.

Интерстициальную пневмонию относят к редким прогностически неблагоприятным проявлениям врожденной ЦМВИ. ЦМВ-поражение органов дыхания более вероятно у детей старше 1 мес, инфицированных ЦМВ во время родов или в раннем постнатальном периоде. У ребенка с врожденной ЦМВИ возможен некротический энтероколит, фиброз и поликистоз поджелудочной железы, очаговый интерстициальный нефрит, хронический сиалоаденит. Возможно развитие сахарного диабета, диффузного тиреотоксического зоба. Инфицирование ЦМВ в период внутриутробного развития может быть причиной гепато- и спленоmegалии, лимфопении, нейтропении, тромбоцитопении, повышения активности аминотранс-фераз, генерализованного поражения органов с развитием шока, ДВС-синдрома и смерти ребенка. Летальность при клинически выраженной врожденной ЦМВИ - около 20-30%.

У 40-90% выживших новорожденных с манифестной ЦМВИ наблюдаются задержка психомоторного развития, сенсоневральная тугоухость, нарушения восприятия речи при сохранении слуха, один или более из следующих признаков (микроцефалия, судороги, парезы/параличи, хориоретинит). В части случаев в более старшем возрасте наблюдаются: когнитивные нарушения, низкая обучаемость в школе, неспособность к чтению, гиперактивность в сочетании с невозможностью сосредоточиться, поведенческие проблемы.

Инфицирование ЦМВ плода во второй половине беременности может не приводить к клинически выраженной патологии при рождении, но быть причиной развития заболевания в первые недели и месяцы жизни ребенка. Наличие виремии в период от момента рождения до 3 мес жизни является фактором риска развития неврологической патологии (прогрессирующей тугоухости, хориоретинита, очаговых двигательных нарушений, гипотонии, судорожного синдрома).

В 5-15% случаев бессимптомная антенатальная ЦМВИ также приводит к значительному ухудшению слуха, снижению зрения, судорожному синдрому, задержке физического и умственного развития, нейросенсорным нарушениям, сложностям при обучении.

При интранатальном или раннем постнатальном инфицировании клинические признаки болезни чаще возникают через 1-3 мес после родов. Наиболее часто ЦМВИ проявляется поражением легких, протекающим благоприятно. У недоношенных ослабленных детей с низким весом при рождении, зараженных ЦМВ во время родов или в первые дни жизни путем гемотрансфузий, уже к 3-5-й неделе жизни может развиться тяжелое генерализованное заболевание, проявлениями которого служат пневмония, гепатит с затяжной желтухой и холестазом, гепато-спленоmegалия, нефропатия, поражение пищеварительного тракта, анемия, тром-боцитопения. Заболевание может носить длительный рецидивирующий характер. Максимальная летальность при ЦМВИ приходится на возраст 2-4 мес. ЦМВИ диагностируют у 10% умерших детей в возрасте до года.

Острая цитомегаловирусная инфекция. Мононуклеозоподобный синдром

Первичное инфицирование ЦМВ иммунокомпетентных лиц обычно протекает бессимптомно или с не резко выраженным мононуклеозоподобным синдромом. Лишь у 5% взрослых острая ЦМВИ проявляется яркой клинической симптоматикой. Около 15% больных с диагнозом ИМ имеют лабораторные маркеры острой ЦМВИ. Характерны высокая лихорадка неправильного типа длительностью более 2 нед, слабость, выраженная утомляемость, потеря аппетита, ЛАП. Возможны головная боль, миалгии, артралгии, гепатоспленоmegалия, характерно повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Ангину и увеличение задне-шейных и

затылочных ЛУ наблюдают редко. Описаны гепатит, холангит, эзофагит и пневмония как проявления первичного заражения вирусом. Ряд заболевших отмечают выраженную сухость во рту, нарушение выработки слюны. Выявляют лейкоцитоз, относительный лимфоцитоз, причем более 10% лимфоцитов - атипичные (с широкой базофильной цитоплазмой). Прогноз благоприятный.

Острая ЦМВИ у беременных протекает с умеренно выраженным фарингитом, субфебрилитетом, наличием слабости, артралгий или миалгий, повышением активности печеночных ферментов, лимфоцитозом. У трети пациенток инфекция протекает бессимптомно. В редких случаях острая ЦМВИ протекает с развитием интерстициальной пневмонии, неправильного типа лихорадкой, сильным сухим кашлем, астенией. Необходимо обращать внимание на любые признаки острой инфекционной патологии у беременных, при наличии которых следует провести внеплановые лабораторные исследования для исключения первичной ЦМВИ.

Заражение вирусом при гемотрансфузии или трансплантации органа серонегативному реципиенту может привести к развитию острого заболевания, возникающего через 2-8 нед после переливания инфицированной крови или через 8-12 нед после пересадки зараженного органа и характеризующегося высокой лихорадкой, выраженной астенией, болями в горле, ЛАП, миалгией и артралгией. В крови выявляют нейтропению и тромбоцитопению. Возможны пневмония, плеврит, гепатит, нефрит, миокардит, артрит. Заражение ЦМВ серонегативного реципиента органа в 70-80% случаев вызывает развитие манифестной ЦМВИ, которая при отсутствии лечения может закончиться летальным исходом.

Отсутствие иммунологических нарушений обуславливает переход острой ЦМВИ в латентную, при которой клинических проявлений инфекции не наблюдается.

Развитие иммуносупрессии ведет к возобновлению репликации ЦМВ, виру-семии и возможной манифестации заболевания. Повторное попадание вируса в организм человека на фоне иммунодефицитного состояния также может быть причиной клинически выраженной ЦМВИ. При реинфекции манифестация ЦМВИ происходит чаще и протекает более тяжело, чем при реактивации вируса.

Для ЦМВИ у иммуносупрессивных лиц характерно постепенное, в течение нескольких недель, развитие заболевания, появление симптомов-предвестников в виде быстрой утомляемости, слабости, потери аппетита, значительного снижения веса, длительной волнообразной лихорадки неправильного типа с подъемами температуры тела выше 38,5 °С, реже - потливости по ночам, артралгии, миалгии. Данный комплекс симптомов носит название «ЦМВ-ассоциированный синдром». Через 1-3 мес при сохранении выраженной иммуносупрессии развивается тяжелая органная патология с тенденцией к генерализации процесса. С ЦМВИ связан широкий спектр органных поражений. Частота поражения легких у ВИЧ-инфицированных больных ЦМВИ составляет 70%, сетчатки - 45%, надпочечников - 60%, ЖКТ - 39%, пищевода - 13%, печени - 13%, головного мозга - 16%, спинного мозга - 8%, корешков спинных нервов - 20%. Летальность стационарных больных ВИЧ-инфекцией, страдающих ЦМВИ, составляет 25-27%.

Для поражения легких характерны: постепенно усиливающийся сухой или малопродуктивный кашель, умеренная одышка, нарастание симптомов интоксикации. Рентгенологические признаки могут отсутствовать или ограничиваться незначительным усилением легочного рисунка, снижением прозрачности легочных полей, характерны выраженная сетчатость, ячеистость легочного рисунка, наличие на фоне деформированного легочного рисунка двусторонних мелкоочаговых инфильтративных теней, преимущественно в средних и нижних отделах легких. КТ у больных ЦМВ-пневмонией выявляет изменения легочной ткани по типу «матового стекла», уплотнение легочной ткани, утолщение стенок бронхиол или бронхоэктазы,

интерстициальную сетчатость без эмфиземы, наличие очаговых и мелкофокусных изменений. При несвоевременной диагностике возможно развитие ДН, РДС, наступление летального исхода. Степень поражения легких у больных ЦМВИ может варьировать от минимально выраженного интерстициального пневмонита до распространенного фиброзирующего бронхиолита и альвеолита с формированием двустороннего полисегментарного фиброза легких.

ЦМВ - основной этиологический фактор язвенных дефектов пищеварительного тракта у больных ВИЧ-инфекцией. Патологический процесс локализуется в пищеводе, толстой кишке, реже - в терминальном отделе тонкой кишки и желудке, описаны случаи поражения глотки, слизистой ротовой полости, языка. Типичными признаками ЦМВ-эзофагита служат лихорадка, затруднение при глотании, загрудинная боль при прохождении пищевого комка, отсутствие эффекта противогрибковой терапии, наличие неглубоких округлых язв и/или эрозий в дистальном отделе пищевода. Поражение желудка ЦМВ-этиологии характеризуется сочетанием симптомов интоксикации и наличием острых или подострых язв в центре полиповидных образований в различных отделах желудка. Клиническая картина ЦМВ-колита или энтероколита характеризуется значительным снижением массы тела, лихорадкой, диареей, постоянными болями в животе, болезненностью толстой кишки при пальпации. Колоноскопия выявляет эрозии и изъязвления слизистой оболочки толстой кишки.

Гепатит - одно из основных клинических проявлений ЦМВИ при трансплацентарном заражении ребенка, у реципиентов после пересадки печени, инфицированных ЦМВ во время гемотрансфузий. Клинической особенностью ЦМВ-гепатита является частое сочетание с патологией желчевыводящих путей. Холангиопатии ЦМВ-этиологии включают в себя склерозирующий холангит, папиллярный стеноз, стриктуру общего желчного потока и некалькулезный холецистит. ЦМВ-гепатит характеризуется мягким клиническим течением, но при развитии склерозирующе-го холангита наблюдаются боли в верхней части живота, тошнота, диарея, болезненность печени, повышение активности ЩФ и ГГТ. Может развиваться надпеченочная желтуха. Поражение печени носит характер гранулематозного гепатита, в редких случаях наблюдают выраженный фиброз и даже исход в цирроз печени. Патология поджелудочной железы у больных генерализованной ЦМВИ обычно протекает бессимптомно или со стертой клинической картиной и проявляется повышением активности панкреатических ферментов в крови и в моче.

Высокой чувствительностью к ЦМВ обладают клетки эпителия мелких протоков слюнных желез, преимущественно околоушных. Специфические изменения в слюнных железах при ЦМВИ у детей встречаются в подавляющем большинстве случаев. У взрослых больных ЦМВИ сиалоаденит возможен при первичном заражении.

Цитомегаловирусный интерстициальный нефрит, как правило, протекает без клинических проявлений. Отмечают микропротеинурию, микрогематурию, лей-коцитурию, редко - нефротический синдром и почечную недостаточность.

ЦМВ - одна из причин патологии надпочечников (часто у больных ВИЧ-инфекцией) с развитием надпочечниковой недостаточности, проявляющейся стойкой артериальной гипотензией, слабостью, похуданием, анорексией, нарушением работы кишечника, рядом психических отклонений, реже - гиперпигментацией кожи и слизистых.

Манифестная ЦМВИ у новорожденных, детей первых месяцев и лет жизни, ВИЧ-инфицированных лиц нередко протекает с поражением нервной системы в виде энцефаловентрикулита, миелита, полирадикулопатии, полинейропатии нижних конечностей. Для ЦМВ-энцефалита у больных ВИЧ-инфекцией характерны повышение температуры тела, скудная неврологическая симптоматика (непостоянные головные боли, головокружение, горизонтальный нистагм, у части пациентов в поздние сроки болезни - парез глазодвигательного нерва и лицевого нерва), развитие в большинстве случаев выраженных изменений психического статуса в виде личностных изменений, грубых нарушений памяти,

снижения интеллектуальной деятельности, резкого ослабления психической и двигательной активности, нарушения ориентировки в месте и времени, анозогнозии, снижения контроля за функцией тазовых органов. Цитомегаловирусное поражение головного мозга - основная причина выраженных нейрокогнитивных расстройств (синдрома «СПИД-деменции»). У детей, перенесших ЦМВ-энцефалит, также выявляется замедление психического и умственного развития. Исследования СМЖ выявляют повышенное содержание белка при отсутствии плеоцитоза или мононуклеарный плеоцитоз, нормальное содержание глюкозы. Клиническая картина полинейро-патии и полирадикулопатии характеризуется болевым синдромом в дистальных отделах нижних конечностей, реже - в поясничной области в сочетании с чувством онемения, парестезией, гиперестезией, каузалгией, гиперпатией. При поли-радикулопатии развивается вялый парез нижних конечностей, сопровождающийся снижением болевой и тактильной чувствительности в дистальных отделах ног, ослаблением тонуса мышц, мышечной гипотрофией, тазовыми расстройствами. В СМЖ больных полирадикулопатией выявляют повышение содержания белка, 2-3-значный лимфоцитарный плеоцитоз. В основе полинейропатии и полира-дикулопатии лежит демиелинизация нервных стволов, что ведет к нарушению проведения нервного импульса. ЦМВ принадлежит ведущая роль в развитии миелита у больных ВИЧ-инфекцией. Поражение спинного мозга носит диффузный характер и является поздним проявлением ЦМВИ. В дебюте заболевание имеет клиническую картину полинейропатии или полирадикулопатии, в дальнейшем, в соответствии с уровнем поражения спинного мозга, развиваются тетрапарез или нижний паразпарез, появляются пирамидные знаки, значительное снижение всех видов чувствительности. Все больные страдают грубыми расстройствами функции тазовых органов. В СМЖ умеренно повышается содержание белка, 2-3-значный лимфоцитарный плеоцитоз.

У больных ВИЧ-инфекцией самой частой причиной потери зрения является ЦМВ-ретинит, который описан также у реципиентов органов, детей с врожденной ЦМВИ, в единичных случаях - у беременных женщин. Больные предъявляют жалобы на плавающие точки, пятна, пелену перед глазами, снижение остроты зрения. При офтальмоскопии на сетчатке по периферии глазного дна выявляют очаги белого цвета с геморрагиями по ходу ретинальных сосудов. Прогрессирование процесса ведет к формированию диффузного обширного инфильтрата с зонами ретинальной атрофии и очагами кровоизлияний по поверхности поражения. Вначале процесс односторонний, через 2-4 мес поражается второй глаз и без этиотропной терапии приводит в большинстве случаев к потере зрения. У больных ВИЧ-инфекцией, перенесших ЦМВ-ретинит, через 4-12 нед от начала АРВТ при повышении количества CD4-лимфоцитов в крови $>100-150$ кл/мкл может развиваться увеит, характерный для поражения ЦМВ органов зрения у иммунокомпетентных лиц, он является опасным проявлением воспалительного синдрома восстановления иммунной системы у больных ВИЧ-инфекцией на фоне АРВТ.

Сенсоневральная глухота отмечается у 60% детей с клинически выраженной врожденной ЦМВИ. Снижение слуха возможно и у взрослых ВИЧ-инфицированных больных с манифестной ЦМВИ. В основе связанных с ЦМВ дефектов слуха лежит воспалительное и ишемическое повреждение улитки и слухового нерва.

ЦМВ может быть причиной «идиопатических» миокардитов и миоперикар-дитов у пациентов без иммуносупрессии. При иммунодефицитных состояниях у больных манифестной ЦМВИ нередко наблюдают развитие дилатационной кар-диопатии.

Возможно ЦМВ-поражение селезенки, ЛУ, костного мозга с развитием панцитопении. Частыми проявлениями ЦМВ-болезни являются тромбоцитопения со снижением способности клеток к агрегации и экзоцитозу, а также умеренные анемия, лейкопения, лимфопения и моноцитоз. Снижение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и тромбоцитов у больных ВИЧ-инфекцией коррелирует с увеличением

концентрации ДНК ЦМВ в крови. В абсолютном большинстве случаев патологический процесс, связанный с ЦМВ, носит генерализованный характер. Выделение локализованной формы ЦМВИ неоправданно.

ДИАГНОСТИКА

Клинический диагноз ЦМВ-заболевания требует обязательного лабораторного подтверждения. ЦМВ в организме человека может находиться в латентном состоянии, в стадии активной репликации без развития органических поражений и быть причиной тяжелой клинически выраженной патологии. Следовательно, цель лабораторного обследования больного при подозрении на манифестную ЦМВИ заключается не в установлении факта присутствия вируса в организме (за исключением новорожденных), а в доказательстве этиологической роли ЦМВ в имеющейся органической патологии. Используемые в настоящее время практическим здравоохранением серологические, вирусологические, молекулярные, гистологические методы выявления маркеров активной ЦМВИ имеют различную диагностическую ценность.

Определение серологических маркеров (антител класса IgM, IgA, IgG и их авидности). При первичном заражении на 5-7-й день вырабатываются анти-ЦМВ IgM, через 10-14 дней - низкоавидные анти-IgG, затем постепенно авидность антител увеличивается, они становятся высокоавидными. Анти-IgM в большинстве случаев исчезают через 1-2 мес, низкоавидные анти-IgG - через 1-3 мес, высокоавидные антитела класса IgG циркулируют в крови носителя пожизненно. При использовании различных тест-систем для выявления анти-ЦМВ IgM с целью диагностики острой ЦМВИ специфичность и чувствительность тестов методом ИФА составляют 56-75% и 30-88% соответственно, поэтому выявления в крови анти-ЦМВ IgM недостаточно для установления диагноза острой ЦМВИ, необходимо повторное исследование крови через 2 нед для установления факта появления IgG (сероконверсии) при их отсутствии ранее, а при наличии анти-ЦМВ IgG антител необходимо определение их авидности. Чувствительность и специфичность низкой авидности антител как фактора риска недавнего заражения ЦМВ высоки.

При латентной инфекции в крови присутствуют только высокоавидные IgG-антитела, у части пациентов - ДНК ЦМВ в слюне. Количественное содержание IgG не отражает степени репликативной активности вируса и не может служить основанием для постановки диагноза активной ЦМВИ.

Твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ обладает существенно более высокими чувствительностью и специфичностью, что делает его методом выбора для определения серологических маркеров. *Метод иммуноблота*, позволяющий детектировать анти-IgM и анти-IgG к отдельным структурным и неструктурным белкам ЦМВ, является золотым стандартом для выявления антител класса (аналитическая чувствительность и специфичность 100%), но данный метод высокзатратен и редко используется в практическом здравоохранении. У взрослых больных с иммуносупрессией использование серологических методов (выявление специфических антител, их авидности) для диагностики активной или манифестной ЦМВИ неэффективно.

У новорожденного ребенка IgG-антитела в крови являются в большинстве случаев материнскими и не служат доказательством заражения ЦМВ. Выявление анти-ЦМВ у детей первых недель жизни является важным критерием внутриутробного заражения вирусом, но недостатками этого метода является их отсутствие у 30% больных и нередкие ложноположительные результаты. Наличие специфических антител класса также является критерием острой ЦМВИ. Серологические маркеры антенатального заражения ребенка должны подтверждаться выявлением ДНК вируса.

Решающее значение для установления наличия активного инфекционного процесса (активной репликации вируса) и подтверждения ЦМВ-природы поражения органов принадлежит прямым методам выявления вируса, его антигенам и ДНК. Вирусологический метод, основанный на выделении ЦМВ из биологических жидкостей на культуре клеток, является специфическим, но в практическом здравоохранении не используется.

Наиболее специфичным и чувствительным методом диагностики ЦМВИ является ПЦР, которая позволяет определить наличие ДНК ЦМВ в биологических жидкостях и тканях в кратчайшие сроки. ПЦР в режиме реального времени используют для выявления и определения концентрации ДНК (вирусной нагрузки) ЦМВ в различных биологических жидкостях (кровь, СМЖ, бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ), моча, цервикальный секрет, амниотическая жидкость) и тканях (биоптаты, операционный материал, аутоптаты). Результаты количественной ПЦР предназначены для определения степени репликативной активности ЦМВ и обоснования наличия манифестной инфекции.

Клиническое и прогностическое значение определения ДНК ЦМВ в различных биологических жидкостях неоднозначно. Присутствие возбудителя в слюне и в моче является маркером инфицированности и не свидетельствует об активном инфекционном процессе. Так, прогностическая ценность обнаружения вируса в моче беременной для антенатальной ЦМВИ составляет не более 20-30%. Вероятность антенатального заражения плода возрастает при сочетании наличия ДНК ЦМВ в моче и анти-ЦМВ в крови.

Наиболее важное диагностическое значение имеет обнаружение ДНК в крови, свидетельствующее о высокоактивной репликации вируса и его роли в имеющейся патологии. *Наличие ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови беременной женщины является достоверным признаком активной репликации ЦМВ и служит важным маркером высокого риска антенатального и интранатального заражения вирусом ребенка.* Целесообразно плановое обследование беременных с высокоavidными анти-ЦМВ IgG на наличие ДНК ЦМВ в крови и моче при постановке на диспансерный учет и на сроке беременности 32-34 нед. Наличие ДНК ЦМВ в цервикальном канале у женщин при сроке беременности 32-34 нед имеет значение как фактор риска интранатального заражения ребенка и является показателем для его обследования на 4-6-й неделе жизни.

Прямым доказательством заражения плода является обнаружение ДНК ЦМВ в амниотической жидкости и пуповинной крови.

Доказательством наличия врожденной ЦМВИ является обнаружение ДНК ЦМВ в любой биологической жидкости (крови, моче, соскобе с ротовой полости) в первые 14 дней жизни ребенка. Обнаружение ДНК вируса через 4-6 нед жизни ребенка при отсутствии вируса в биологических материалах в первые 2 нед от момента родов свидетельствует об интранатальном или раннем постнатальном заражении ЦМВ. При выявлении у матери маркеров острой ЦМВИ обследование детей в первые дни и недели жизни обязательно.

У иммуносупрессивных лиц (больных ВИЧ-инфекцией, реципиентов органов) для подтверждения диагноза манифестной ЦМВИ необходимо устанавливать количество ДНК вируса в крови. Диагностическое значение имеет вирусная нагрузка 10^5 и выше в лейкоцитах и 10^4 в плазме крови. Высокая вирусная нагрузка является даже при отсутствии клинических проявлений поводом для превентивной антицитомегаловирусной терапии.

Важным подтверждением ЦМВ-природы имеющихся у больного клинических проявлений заболевания и патологических изменений в органах является

обнаружение при гистологических исследованиях биопсийных материалов цитомегалоклеток.

Стандарт лабораторного обследования при цитомегаловирусной инфекции

Обследование беременных женщин для установления наличия активной ЦМВИ и степени риска вертикальной передачи вируса плоду:

- исследование крови на наличие антител классов и IgG к ЦМВ; - повторный анализ крови на анти-ЦМВ IgG через 14 дней при их отсутствии в первом исследовании, но наличии анти-ЦМВ igM;
- определение avidности антител класса IgG к ЦМВ при их одновременном обнаружении с анти-ЦМВ в первом исследовании крови или при наличии признаков острой инфекционной патологии;
- повторное исследование крови на антитела классов и IgG к ЦМВ при их первоначальном отсутствии в каждом триместре беременности или по клиническим показаниям;
- исследование крови на наличие ДНК ЦМВ в клетках крови; - исследование мочи на наличие ДНК ЦМВ;
- исследование амниотической жидкости или пуповинной крови на наличие ДНК ЦМВ (по показаниям). Исследования крови и мочи на ДНК ЦМВ проводят планово не менее двух раз за время беременности или по клиническим показаниям.

Обследование новорожденных для подтверждения антенатального заражения ЦМВ (врожденной ЦМВИ):

- исследование мочи на наличие ДНК ЦМВ;
 - исследование соскоба со слизистой ротовой полости на наличие ДНК ЦМВ; - исследование крови на количественное определение ДНК ЦМВ в клетках крови;
 - исследование крови на количественное определение ДНК ЦМВ в плазме; - исследование крови на наличие антител классов и IgG к ЦМВ; - определение avidности анти-ЦМВ IgG. Исследования проводят в первые 14 дней жизни ребенка. Для подтверждения интранатального заражения ЦМВ ребенка (при отсутствии вируса в крови, моче или слюне, анти-ЦМВ в течение первых 14 дней жизни) перечисленные выше исследования повторяют через 4 нед его жизни.
- Обследование больных при подозрении на активную ЦМВИ и манифестную форму заболевания (ЦМВ-болезнь):
- исследование крови на количественное определение ДНК ЦМВ в клетках крови;
 - исследование крови на количественное определение ДНК ЦМВ в плазме (для новорожденных);
 - анализ ликвора, БАЛЖ, плевральной жидкости, биоптатов бронхов, биоптатов органов на ДНК ЦМВ с определением количества при наличии соответствующей органной патологии;
 - гистологическое исследование биопсийных и аутопсийных материалов на присутствие цитомегалоклеток (окраска гематоксилином и эозином).

Дифференциальная диагностика

Врожденную ЦМВИ следует дифференцировать с краснухой, токсоплазмозом, неонатальным герпесом, сифилисом, бактериальными инфекциями, гемолитической болезнью новорожденных, родовой травмой, наследственными синдромами.

Решающее значение имеет специфическая лабораторная диагностика заболевания в первые недели жизни ребенка, гистологическое исследование плаценты с привлечением молекулярных методов диагностики. При мононуклеозо-подобном заболевании исключают инфекции, вызываемые ЭБВ, герпесвирусами 6-го и 7-го типов, острую ВИЧ-инфекцию, а также стрептококковый тонзиллит и дебют острого лейкоза. В случае развития ЦМВ-заболевания органов дыхания у детей раннего возраста дифференциальную диагностику следует проводить с коклюшем, бактериальным трахеитом или трахеобронхитом, РС-вирусной инфекцией, герпетическим трахеобронхитом. У больных с иммунодефицитом ЦМВ-пневмонию следует дифференцировать с пневмоцистной пневмонией, туберкулезом, микоплазменной пневмонией, грибковым поражением легких, бактериальным сепсисом; ЦМВ-энцефаловентрикулит - с ВИЧ-энцефалитом, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией, нейросифилисом. Полинейропатия и полирадикулопатия ЦМВ-этиологии требуют дифференцировки с полирадикулопатией, вызванной герпесвирусами 2-го и 6-го типов, синдромом Гийена-Барре, токсической полинейропатией, связанной с приемом ЛС, алкоголя, психотропных препаратов.

Показания к консультации других специалистов

Показаниями к консультации специалистов служат тяжелое поражение легких (пульмонолог, фтизиатр), ЦНС (невролог, психиатр), зрения (офтальмолог), органов слуха (оториноларинголог), костного мозга (онкогематолог).

Примеры формулировки диагноза с учетом МКБ-10

Диагноз манифестной ЦМВИ формулируют следующим образом: «Острая цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирусный мононуклеоз»; «врожденная цитомегаловирусная инфекция, манифестная форма»; «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В (СПИД): манифестная цитомегаловирусная инфекция (пневмония, колит)».

Показание к госпитализации

При развитии клинически выраженной ЦМВ-болезни показана госпитализация.

ЛЕЧЕНИЕ

Режим. Диета

Особого режима и диеты не требуется. Они устанавливаются, исходя из состояния больного и локализации поражения.

Грудное вскармливание при наличии ЦМВИ у матери не противопоказано. Если ребенок недоношенный, с низкой массой тела при рождении имеет врожденную ЦМВИ, и концентрация ДНК ЦМВ в грудном молоке высокая, рекомендована пастеризация или замораживание молока на 24 ч.

Медикаментозная терапия

ЛС, эффективность которых для лечения и профилактики ЦМВ-заболевания доказана контролируемыми исследованиями, - противовирусные препараты [ганцикловир](#) (Цимевен*), [валганцикловир](#) (Вальцит*), фоскарнет натрия (фоска-вир*) и цидофовир*. Препараты интерферонового ряда и иммуномодуляторы неэффективны у больных ЦМВИ. При острой ЦМВИ или активной ЦМВИ (наличие ДНК ЦМВ в крови или наличие ДНК ЦМВ в моче в сочетании с анти-ЦМВ IgM) вследствие реинфекции или реактивации вируса у беременных препаратом выбора является Неоцитотект* - иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный для внутривенного введения. Препарат назначают с целью профилактики антенатального

и интранатального заражения ребенка, а также новорожденным и детям первых месяцев с антенатальной (врожденной) ЦМВИ с целью предупреждения манифестации заболевания или развития отдаленных последствий.

Ганцикловир и валганцикловир - препараты выбора для лечения, вторичной профилактики и предупреждения ЦМВ-болезни. Лечение манифестной ЦМВИ ганцикловиром (Цимевен*) проводится в течение 2-6 нед в зависимости от клинической формы заболевания. Валганцикловир (Вальцит*) применяется перорально (одна таблетка Вальцита* содержит 450 мг валганцикловира) для лечения ЦМВ-ретинита. Критериями эффективности терапии служат нормализация состояния пациента, отчетливая положительная динамика по результатам инструментальных исследований, исчезновение ДНК ЦМВ из крови. Положительные результаты лечения ганцикловиром наблюдают у 70-95% больных.

При сохранении иммунодефицита рецидивы ЦМВ-болезни неизбежны. Больным ВИЧ-инфекцией, прошедшим курс лечения манифестной ЦМВИ, для профилактики рецидива назначается поддерживающая терапия валганцикловиром (Вальцит*) или ганцикловиром (Цимевен*). Поддерживающее лечение у больных ВИЧ-инфекцией, перенесших ЦМВ-ретинит, проводится на фоне АРВТ до момента повышения количества CD₄-лимфоцитов более 100 кл/мкл, сохраняющегося не менее 3 мес. Длительность поддерживающего курса при других клинических формах ЦМВИ - не менее одного месяца. Главным фактором, способствующим снижению риска рецидива ЦМВИ у больных ВИЧ-инфекцией, является уменьшение иммуносупрессии вследствие АРВТ. При рецидиве заболевания назначается повторный терапевтический курс.

Нежелательные явления, связанные с терапией ганцикловиром или валганцикловиром, включают нейтропению, тромбоцитопению, анемию, повышение уровня креатинина в крови, кожную сыпь, зуд, диспепсические явления, реактивный панкреатит. Резистентность к ганцикловиру через 3 мес от начала приема препарата возникает менее чем у 10% пациентов, но через 9 мес терапии - в 25-30% случаев.

Стандарт лечения

Лечебный курс: ганцикловир 5 мг/кг в/в 2 р/сут с 12-часовым интервалом или валганцикловир 900 мг 2 р/сут (ретинит).

Длительность терапии: 21 день у больных ретинитом, 4 нед - при поражении легких или пищеварительного тракта, 6 нед и более - при патологии ЦНС.

Лечение проводят до исчезновения симптомов заболевания и ДНК ЦМВ из крови.

Поддерживающая терапия: валганцикловир 900 мг/сут. Длительность терапии: не менее одного месяца. При рецидиве заболевания - повторный лечебный курс. Превентивная терапия активной ЦМВИ у иммуносупрессивных больных: валганцикловир 900 мг/сут в течение не менее 1 мес.

Критерии прекращения терапии: отсутствие ДНК ЦМВ в крови.

Превентивная терапия при острой или активной ЦМВИ во время беременности: иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (НеоЦитотект*)

1 мл/кг в сутки в/в 3 введения с интервалом в 2 нед.

Превентивная терапия активной ЦМВИ у новорожденных, детей младшего возраста: иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (НеоЦитотект*)

2 мл/кг в сутки в/в 6 введений с интервалом 48 ч.

Лечебный курс при манифестной врожденной ЦМВИ: ганцикловир 6 мг/кг каждые 12 ч не менее 42 дней в дальнейшем с переходом на пероральную форму валганцикловира в форме суспензии в дозе 16-20 мг/кг каждые 12 ч в течение 6 мес.

Прогноз

При ранней постановке диагноза ЦМВ-пневмонии, эзофагита, колита, ретинита, полинейропатии и своевременном начале этиотропной терапии прогноз для жизни и сохранения трудоспособности благоприятный. Поздняя диагностика поражения сетчатки ведет к стойкому снижению зрения или к его полной потере. ЦМВ-поражение легких, кишечника, надпочечников, головного и спинного мозга могут стать причиной инвалидности или привести к летальному исходу.

Примерные сроки нетрудоспособности

Трудоспособность больных с ЦМВИ нарушается на срок не менее 30 дней.

Диспансеризация

Женщины во время беременности проходят лабораторное обследование для исключения активной ЦМВИ. Дети младшего возраста, инфицированные ЦМВИ антенатально, наблюдаются невропатологом, отоларингологом, окулистом. Дети, перенесшие клинически выраженную врожденную ЦМВИ, находятся на диспансерном учете у невропатолога. Больные после пересадки костного мозга, других органов в первый год после трансплантации должны не реже одного раза в месяц проходить обследование на наличие ДНК ЦМВ в крови. Больные ВИЧ-инфекцией, имеющие количество СБ4-лимфоцитов <100 кл./мкл, должны осматриваться офтальмологом и проходить обследование на количественное содержание ДНК ЦМВ в клетках крови не реже одного раза в 3 мес. Выполнение подобных рекомендаций, использование современных методов диагностики, применение эффективных терапевтических средств позволяют предотвратить развитие манифестной ЦМВИ или свести к минимуму ее последствия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дектярева А.В., Зубков В.В., Непша О.С. и др. Опыт применения ганцикловира при лечении генерализованной формы врожденной цитомегаловирусной инфекции // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 5. - С. 103-108.
2. Кистенева Л.Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии // Детские инфекции. - 2013. - № 3. - С. 44-47.
3. Мангушева Я.Р., Хаертынова И.М., Мальцева Л.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей // Практическая медицина. - 2014. - № 7, № 83. - С. 11-16.
4. Петрова Г.В., Шахгильдян В.И., Чистозвонова Е.А., Пугачева Т.А. и др. Опыт применения противовирусной терапии врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции // Детские инфекции. - 2016. - Т. 15, № 2. - С. 61-68.
5. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция. В кн. «Пневмония» / Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова, Л.С. Страчунского. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. - 444 с.
6. Шахгильдян В.И. Герпесвирусные инфекции / В.В. Покровский, ред. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - С. 202-236.
7. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция / Лекции по инфекционным болезням: в 2 т. / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 592 с.
8. Leung J., Cannon M.J., Grosse S.D., Bialek S.R. Laboratory testing and diagnostic coding for cytomegalovirus among privately insured infants in the United States: a

retrospective study using administrative claims data // BMC Pediatrics. - 2013. - Vol. 13. - 90 p.

9. Johnson J., Anderson B., Pass RF. Prevention of Maternal and Congenital Cytomegalovirus Infection // Clin Obstet Gynecol. - 2012 June. - Vol. 55, № 2. - P. 521-530.

10. Walker S.P., Palma-Dias R., Wood E., et al. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen // BMC Pregnancy and Childbirth. - 2013. - Vol. 13. - 96 p.

21.11.6. Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа

Герпесвирус 6-го типа (HHV-6) считают наиболее вероятным этиологическим агентом рассеянного склероза, лихорадки новорожденных с судорожным синдромом и ИМ, негативных по ЭБВ и ЦМВ, а также ассоциированного с HHV-6 энцефалита. HHV-6 является кофактором СПИДа, некоторых форм карцином шейки матки и назофарингеальных карцином.

ЭТИОЛОГИЯ

HHV-6 сходен с остальными герпесвирусами, но отличается от них по биологическим, иммунологическим свойствам, спектру чувствительных клеток, антигенной структуре, составу генома, количеству и молекулярной массе структурных вирусных белков.

HHV-6 относят к подсемейству *Betaherpesvirinae* роду *Roseolovirus*.

Диаметр вириона 160-200 нм, тип симметрии икосаэдрический, вирус содержит 162 капсомера, обладает суперкапсидной липидсодержащей оболочкой. Геном представлен двунитевой ДНК. Сравнение первичной структуры геномов показывает, что HHV-6 более схож с ЦМВ, чем с другими герпесвирусами.

Исследования изолятов HHV-6 от людей с различной патологией показали, что вирусы принадлежат к вариантам А или В (HHV-6А и HHV-6В), отличающимся по 9 генам. HHV-6А вызывает лимфогранулематоз, лимфоретикулез, гемоцито-бластоз, рассеянный склероз, HHV-6В - внезапную экзантему новорожденных (*Exanthema subitum*). вызывает мононуклеоз, негативный по ЭБВ и ЦМВ, с длительной ЛАП. HHV-6 индуцирует у детей лимфопролиферативное заболевание с моноклональной пролиферацией В-клеток (дети от 3 мес до 3 лет). Считается, что HHV-6 может быть индуктором фульминантного гепатита.

Вирус HHV-6 селективно тропен к CD4⁺-Т-клеткам, но также способен поражать Т-клетки с детерминантами CD3⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD8⁺. Вирус реплицируется во многих клеточных первичных и перевиваемых культурах различного происхождения: лимфоцитах Т-ряда, моноцитарно-макрофагальных, мегакариocyтах, глиальных клетках, клетках тимуса, в свежесодержимых лимфоцитах человека. Ростовый цикл вируса длится 4-5 дней.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

HHV-6, подобно другим герпесвирусам, распространен повсеместно. При рождении большинство детей серопозитивны за счет материнских антител, титр которых снижается к 5 мес. От 1 года до 7 лет наблюдается уменьшение количества серопозитивных детей, в возрастной группе от 3 до 7 лет оно составляет 55%. От 7 до 15 лет отмечается стабилизация частоты инфицированности. Начиная с 15 лет, отмечается резкое увеличение количества инфицированных HHV-6, эта тенденция сохраняется, включая лиц 60 лет и старше. Исследования в различных регионах мира свидетельствуют о широком распространении HHV-6 (85%) в человеческой популяции.

После снижения титра материнских антител заболевание может проявиться молниеносной экзантемой. Вирус находится в организме человека в слюне и носоглоточной слизи, в латентной фазе сохраняется в моноцитах/макрофагах. В

естественных условиях основной путь передачи вируса - воздушно-капельный. Возможны также половой путь передачи вируса и перинатальная инфекция. Однако в большинстве случаев инфицирование происходит постнатально, что подтверждает контактный путь передачи в раннем периоде жизни.

Возможно заражение при гемотрансфузиях, трансплантации органов, использовании медицинских инструментов, контаминированных вирусом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Спектр заболеваний, связанных с HHV-6, довольно широк (табл. 21.29). HHV-6 связывают с различными лимфопролиферативными и иммуносупрессивными заболеваниями, с внезапной экзантемой новорожденных, злокачественными новообразованиями, аутоиммунной патологией, некоторыми заболеваниями ЦНС и др.

Таблица 21.29. Заболевания, ассоциированные с активной инфекцией, вызываемой вирусом герпеса человека 6-го типа

Заболевания, ассоциированные с первичной острой HHV-6-инфекцией	Заболевания, ассоциированные с персистентной HHV-6-инфекцией
Синдром хронической усталости (миалгиче-ский энцефаломиелит). Внезапная экзантема у новорожденных и детей (<i>roseola infantum exanthema subitum</i>). ИМ у подростков и взрослых, не связанный с заражением ЭБВ. Гистиоцитарный некротический лимфаденит (<i>KiKuchis lymphadenitis</i>)	Лимфопролиферативные заболевания (иммунодефицит, ЛАП, поликлональная лимфопролиферация). Злокачественные лимфомы (неходжкинская лимфома, периферическая Т-клеточная лейкемия, В-клеточная лимфома, дерматопатическая ЛАП, лимфогранулематоз, синусоидальная В-клеточная лимфома, плеоморфная Т-клеточная лимфома)

Доказана этиологическая роль HHV-6 в развитии внезапной экзантемы (синонимы: розовая сыпь новорожденных, *exanthema subitum*, *roseola infantum*, «шестая болезнь», МКБ-10: B08.2) - широко распространенного заболевания детей в возрасте от 3 мес до 3 лет. Инкубационный период заболевания длится 5- 15 дней. *Exanthema subitum* характеризуется острым началом, высокой лихорадкой (38,5-40 °С) и умеренно выраженной интоксикацией. На 4-й день болезни температура снижается, и одновременно или через несколько часов появляется макулезная сыпь. Обычно высыпания локализуются на спине, животе, груди, разгибательных поверхностях конечностей. На лице сыпь встречается редко. Через 2-3 дня сыпь исчезает, не оставляя следов. Обычно заболевание заканчивается без осложнений, но описаны клинические случаи манифестной инфекции с различными симптомами: лихорадка выше 40 °С, острый тимпонит, респираторные и гастроинтестинальные симптомы, неврологические осложнения.

Неврологическим осложнением HHV-6, кроме фебрильных судорог, является энцефалит, который протекает более доброкачественно, чем вызванный ВПГ-1, -2 с формированием воспалительных инфильтратов в различных отделах мозга. В редких случаях возможны менингит, развитие эпилепсии, однако данная тема является до конца не изученной. Причинами фебрильных судорог может быть как прямое повреждающее действие на ЦНС, так и опосредованное за счет активации ИЛ-8 в СМЖ. В редких случаях первичная HHV-6- инфекция протекает с гепатоспленомегалией, фатальным фульминантным гепатитом.

Доказана роль HHV-6 в развитии ИМ у детей как моноинфекции и в ряде случаев в виде микст-инфекции в сочетании с вирусами ЭБВ и ЦМВ.

Критериями диагностики моноинфекции ИМ, вызванного HHV-6, являются маркеры активной репликации HHV-6 (обнаружение ДНК вируса в лейкоцитах крови, наличие специфических антител класса в сыворотке крови и/или повышение уровня антител класса IgG к HHV-6 в сыворотке крови в 2-4 раза выше диагностических значений;

отрицательная реакция на наличие гетерофильных антител); при отсутствии маркеров активной репликации ЭБВ и ЦМВ.

Клинико-лабораторными проявлениями HHV-6 мононуклеоза у детей являются: острое начало с развитием основных симптомов уже на 1-й неделе заболевания (лихорадка, ЛАП, гепатомегалия с повышением активности трансфераз, ангина, спленомегалия); в гемограмме отмечаются умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, тромбоцитоз, значительное (более 20 мм/ч) повышение СОЭ, атипичные мононуклеары (до 55%). Проба на гетерофильные антитела всегда отрицательная. При HHV-6-мононуклеозе менее выражены такие симптомы, как ангина, ЛАП (более 2 см), спленомегалия.

Первичную инфекцию среди взрослых выявляют довольно редко, она проявляется в форме длительной ЛАП, мононуклеозоподобного синдрома, гепатита и др. В крови наблюдают лейкопению, нейтропению, относительный лимфоцитоз и моноцитоз.

Роль HHV-6 как кофактора СПИДа обеспечивается его способностью инфицировать, реплицироваться и разрушать CD4+-клетки. Отмечают усиление цитопатического эффекта при двойном инфицировании по сравнению с моноинфекцией ВИЧ-1, при этом HHV-6 может как ингибировать, так и стимулировать репликацию ВИЧ-1. HHV-6 активирует онкопротеины Е6 и Е7 вируса папилломы человека при цервикальной карциноме.

ДНК HHV-6 была идентифицирована в тканях и клетках биопсийных образцов ходжкинских, смешанных В- и Т-клеточных неходжкинских лимфом, при ангиоиммунобластической ЛАП, африканской лимфоме Беркитта, Т-клеточной острой лимфобластной лейкемии и ряде других лимфопролиферативных заболеваний.

В литературе обсуждается роль HHV-6 в этиологии развития болезни Шегрена. Данные приводятся противоречивые, но было показано частое выявление маркеров активной HHV-6-инфекции.

Роль HHV-6 в развитии синдрома хронической усталости обсуждается. В связи с этим были проведены исследования, в которых обследовалась группа взрослых с различными формами депрессий и группа детей с задержкой психомоторного развития. Было отмечено, что у взрослых с депрессиями и детей с задержкой психомоторного развития активную форму HHV-6-инфекции диагностировали у 48,4% и 45,2% соответственно.

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики HHV-6-инфекции используют иммунологические методы (РНИФ, ИБ, ИФА), метод электронной микроскопии и ПЦР.

ЛЕЧЕНИЕ

Разработаны Стандарт оказания специализированной медицинской помощи детям при инфекционном мононуклеозе, в том числе неуточненном, средней и тяжелой степени тяжести (приказы Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 801н и № 802н) и Стандарт оказания специализированной медицинской помощи детям при хронических герпесвирусных инфекциях (приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 876н). Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения: нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы ([ацикловир](#), [валацикловир](#)), прочие противовирусные препараты ([инозин пранобекс](#)), иммуностимуляторы ([глюкозаминилмурамилдипептид](#)), ИФН-α, ИЛ (интерлейкин-2), другие иммуностимуляторы ([меглюмина акридонатацетат](#), [пидотимод](#), [тилорон](#)), симпатомиметики в комбинации с другими средствами, кроме глюкокортикоидов

(ацетилцистеин + туаминогептан), антисептики (лизоцим + пиридоксин, Гексализ*), муколитические препараты (амброксол), производные пиперазина (цетиризин). Средняя продолжительность 14 дней.

Сложность лечения заболеваний, вызванных HHV-6, связана с генотипическими особенностями возбудителя, а также различной чувствительностью к препаратам. Этот вирус малочувствителен к аналогам нуклеозидов. С определенным успехом в лечении были использованы ганцикловир, валганцикловир и фоскарнет. Однако эти препараты обладают выраженной токсичностью, что ограничивает их применение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белан Ю.Б., Михайлова Т.А. Значение клинических и лабораторных данных в дифференциальной диагностике инфекционного мононуклеоза // Детские инфекции. - 2008. - Т. 7, № 1. - С. 32-35.
 2. Вашура Л.В., Савенкова М.С. Герпес 6-типа (эпидемиология, диагностика, клиника) // Лечащий врач. - 2014. - № 11.
 3. Герпетические инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Методические рекомендации / Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю., Бошьян Р.Е., Кистенева Л.Б., Чешик С.Г. - М., 2007.
 4. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека / Руководство для врачей. - СПб.: ООО «СпецЛит», 2006. - С. 12-15.
 5. Львов Д.К. Руководство по медицинской вирусологии. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. - 656 с.
- 21.11.7. Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 7-го типа

ЭТИОЛОГИЯ

HHV-7 относится к роду *Roseolovirus* подсемейству *Betaherpesvirus*. При электронно-микроскопическом исследовании выявлены типичные для герпес-вирусов вирионы диаметром до 170 нм. Вирион содержит электронно-плотное цилиндрическое ядро, капсид, тегумент и внешнюю оболочку и имеет значительное морфологическое сходство с HHV-6. Гибридизационный анализ показал, что ДНК HHV-7 отличается от ДНК ВПГ, ЭБВ, вируса ветряной оспы (*Varicella-zoster virus*) и ЦМВ. Степень гомологии между ДНК HHV-7 и ДНК HHV-6 находится на уровне 57,5-58,8%, а с ДНК ЦМВ - на уровне 36%. HHV-7 является лимфо-тропным вирусом, осуществляющим репликацию в Т-лимфоцитах и моноцитах. Рецептором для попадания в клетку HHV-7 являются CD4+, но также HHV-7 способен инфицировать клетки и с другими рецепторами.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

HHV-7 широко распространен среди населения. У серопозитивных взрослых вирус можно обнаружить в периферических мононуклеарах крови, слюне. Частота выделения HHV-7 у детей в возрасте 12-23 мес - 50%, 24-35 мес - 75%, старше 36 мес - 100%. Основной путь передачи HHV-7 - через слюну. Характерна внутрисемейная передача вируса. Кроме того, вирус обнаруживается в грудном молоке, поэтому возможна его передача и при грудном вскармливании. В отличие от HHV-6, HHV-7 не вызывает внутриутробной инфекции. Инкубационный период предположительно составляет от 7 до 15 дней.

ПАТОГЕНЕЗ

Как и все герпесвирусы человека, HHV-7 персистирует в организме после перенесенной первичной инфекции в течение всей жизни, но может реактивироваться при выраженной иммуносупрессии. Такая ситуация наиболее характерна для

реципиентов после трансплантации костного мозга и органов. Реактивация HHV-7 на фоне иммунодефицита может сопровождаться лихорадкой, пневмонией, развитием энцефалита, реакцией «трансплантат против хозяина» и отторжением пересаженного органа. HHV-7 может выступать кофактором в развитии манифестной ЦМВИ у пациентов после пересадки почек.

Установлено, что рецептор HHV-7 - гликопротеин CD4+. Во время заражения HHV-7 у CD4+-Т-клеток отмечают избирательное и прогрессирующее уменьшение количества гликопротеина CD4+, что объясняет взаимную интерференцию между HHV-7 и ВИЧ-1.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основным клиническим проявлением первичной HHV-7-инфекции у детей является внезапная экзантема. Считается, что в основном это заболевание вызывается HHV-6 и только в 10% - HHV-7. Проявляется болезнь высокой лихорадкой в течение 3 дней с последующим появлением пятнисто-папулезной сыпи на голове и туловище, самостоятельно исчезающей в течение 2 дней. При осмотре выявляются также гиперемия ротоглотки и увеличение затылочных ЛУ. Частым неврологическим осложнением первичной HHV-7-инфекции являются фебрильные судороги, которые встречаются чаще, чем при HHV-6-инфекции. Среди других проявлений HHV-7-инфекции выделяют мононуклеозоподобный синдром. Описаны случаи гепатита, менингоэнцефалита.

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики HHV-7-инфекции используют иммунологические методы (РНИФ, ИФА), электронную микроскопию, ПЦР.

ЛЕЧЕНИЕ

Стандарты диагностики и лечения при данной инфекции не разработаны. Показания и схемы противовирусного лечения также не разработаны. Не существует клинических исследований, показывающих необходимость лечения HHV-7. *In vitro* репликация HHV-7 подавляется фоскарнетом, ганцикловиром, ацикловиром, циклотриадисульфонамидом^Р. Показано, что для подавления HHV-7 обычной терапевтической дозы ганцикловира недостаточно. В отечественной научной литературе имеются только единичные работы, посвященные HHV-7 и вызванным им заболеваниям, что обуславливает актуальность дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека / Руководство для врачей. - СПб.: ООО «СпецЛит», 2006. - С. 12-15.
 2. Львов Н.Д. Герпесвирусы человека - системная, интегративная, лимфопролифератив-ная иммуноонкопатология // РМЖ. - 2012. - № 22.
 3. Никольский М.А. Вирус герпеса человека 7 типа // Инфекция и иммунитет. - 2013. - Т. 3, № 1. - С. 15-20.
 4. Wolz M., Sciallis G., Pittelkow M. Human herpesviruses 6, 7, and 8 from a dermatologic perspective // Mayo Clin. Proc. - 2012. - Vol. 87, № 10. - P. 1004-1014.
- 21.11.8. Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 8-го типа

ЭТИОЛОГИЯ

HHV-8 - герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, идентифицирован молекулярным клонированием с использованием тканей саркомы Капоши. HHV-8 инфицирует в первую очередь лимфоциты, ассоциирован с клеточной трансформацией и immortalizацией. С HHV-8 связано развитие некоторых В-

клеточных лимфом, ангиоиммунобластоидной ЛАП, болезни Кастлемана, первичной выпот-ной лимфомы и ряда других лимфопролиферативных заболеваний. HHV-8 по морфологии, структуре и функциям относят к подсемейству γ -герпесвирусов рода радиовирусов. Установлено, что HHV-8 связан со всеми типами саркомы Капоши, включая эндемическую - у африканцев, классическую - у пожилых людей, эпидемическую и иммуносупрессивную. Выделяют 5 субтипов генотипа А, В, С, D, Е гена *K1*, локализованного в левом конце генома вируса, ассоциированных с географическим происхождением больных. Субтипы А и С характерны для Европы и Америки, субтип В доминирует в Африке, субтип D встречается редко, распространен среди населения островов Тихого океана. В России получены изоляты субтипов А и С.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Вирус широко распространен в популяции; более 25% взрослого населения и 90% ВИЧ-инфицированных имеют антитела к HHV-8. Выявлены высокие уровни заболеваемости классической саркомой Капоши в странах Африки, особенно Центральной; низкие - в США, Японии и в некоторых северных европейских странах, средние - в большинстве средиземноморских стран. Установлено, что за 3-10 лет развитию саркомы Капоши предшествует инфекция, вызванная HHV-8. Вирус передается половым путем. Кроме того, вирус может передаваться вертикально от матери к плоду. Чаще всего HHV-8 передается во время родов или после родов. Наибольшую концентрацию вируса отмечают в слюне.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Происхождение веретенообразных клеток - важного компонента бляшек и опухолей при саркоме Капоши подтверждено результатами ультраструктурных и иммуногистохимических исследований с маркерами CD31 и С34, в которых выяснено, что они являются трансформированными эндотелиальными клетками. Существует мнение о более вероятном происхождении саркомы Капоши из эндотелия лимфатических, а не кровеносных капилляров. При экспериментальном изучении характерного для саркомы Капоши неоангиогенеза в культуре клеток опухоли были выделены цитокины, стимулирующие рост клеточных культур данной опухоли, такие как ИЛ-6, фактор роста фибробластов (3FGF), трансформирующий фактор роста ρ (TGF ρ). Большое значение в развитии саркомы Капоши при СПИДе отводится онкостатину М - цитокину, вырабатываемому макрофагами и активированными Т-лимфоцитами. Он первично образуется в веретенообразных клетках саркомы Капоши и является аутокринным фактором роста для СПИД-ассоциированной саркомы Капоши.

Гистологическая структура опухоли характеризуется множеством хаотично расположенных тонкостенных новообразованных сосудов и пучков веретенообразных клеток. Характерна инфильтрация опухоли лимфоцитами и макрофагами. Сосудистый характер опухоли резко увеличивает риск кровотечений.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Первичная инфекция HHV-8 протекает бессимптомно. Манифестация саркомы Капоши на фоне иммуносупрессии проявляется характерными узелками багрово-синюшного, иногда бурого цвета, которые могут появиться на коже или на слизистой оболочке рта. Болезнь поражает легкие, желчевыводящую систему, другие органы. Классическая форма характеризуется появлением локализованных узлов преимущественно на коже нижних конечностей. Встречается у лиц пожилого возраста, чаще у мужчин, в Центральной Европе и странах Средиземноморья, а также и в России. Заболевание протекает медленно, внутренние органы вовлекаются в процесс редко.

Эндемическая форма распространена в Центральной Африке. Болеют преимущественно дети. В процесс вовлекаются кожа, кости, внутренние органы, ЛУ, подкожная клетчатка, часто развивается лимфедема. Прогноз неблагоприятный, летальный исход наступает через 2-3 мес.

Иммуносупрессивная саркома Капоши возникает у лиц, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, после трансплантации органов, при системных заболеваниях. Отличается более агрессивным течением. Начинается внезапно, характерно появление множественных элементов, которые быстро трансформируются в опухолевые узлы. Часто поражаются внутренние органы. Однако после прекращения иммуносупрессивной терапии саркома Капоши может спонтанно регрессировать.

Эпидемическая (СПИД-ассоциированная) саркома Капоши отличается агрессивным течением, распространением элементов сверху вниз, разнообразие морфологических элементов, с преобладанием бляшечных. Типичной локализации для данной формы саркомы Капоши нет. Элементы саркомы Капоши могут появляться на лице, часто на кончике носа, ушах, в слуховом проходе, на слизистых оболочках глаз и около глазницы, во рту, на половых органах, нижних конечностях. Часто в процесс вовлекаются внутренние органы.

Первичная лимфома серозных оболочек встречается у ВИЧ-инфицированных. Это редкий тип лимфом. Выявляется серозный экссудат, без объемных образований. В серозном экссудате обнаруживают большое количество лимфоцитов с признаками высокой степени злокачественности и герпесвирус человека 8-го типа. Не распространяется за пределы серозных полостей. Прогноз неблагоприятный. Продолжительность жизни от 2-6 мес.

Многоочаговая болезнь Кастлемана - злокачественное лимфопролиферативное заболевание у ВИЧ-инфицированных. Больных беспокоят сильная слабость и недомогание. Отмечается значительное увеличение ЛУ. Наблюдается выраженная лихорадка, ночные поты, потеря веса. Выявляется выраженная спленомегалия, часто гепатомегалия, катаральные явления, отеки с гипоальбуминемией. Прогноз неблагоприятный. Для диагностики проводят биопсию ЛУ с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. Средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет 14 мес. Отмечается частая трансформация в высокозлокачественную лимфому.

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики HHV-8 преимущественно используют серологические исследования (ИФА, иммуноблоттинг) и ПЦР.

Дифференциальная диагностика

Саркому Капоши дифференцируют в первую очередь с гетерогенной группой сосудистых пролифераций [псевдоангиосаркома Массона, псевдосаркома Капоши типа Мали (акроангиодерматит), мишенеподобная гемосидеротическая гемангиома и др.].

ЛЕЧЕНИЕ

Местная терапия: инъекции винбластина по 0,1 мл/см² в ткань опухоли с интервалом 3-4 нед. При поверхностной и бляшечной форме - облучение мягкими Ro-лучами 4-5 гр/день 3 р/нед. Лучевая терапия при обширном распространении опухоли 400 рад/нед в течение 6 нед. Хирургическое лечение с осторожностью.

Химиотерапия: проспидия хлорид (Проспидин[®]) 100 мг в/м ежедневно на курс 3-6 г; липосомальные антрациклины: доксорубицин (Келикс[®]) 20 мг/м² в/в каждые 2-3 нед, курс 6-8 введений; даунорубицин (даунокс[®]) 40 мг/м² в/в каждые 2 нед.

Интерферонотерапия: рекомбинантный ИФН-α2b 3-6 млн МЕ/м² п/к в день 3-5 р/нед.
ПЭГ-ИФН 50 мкг/нед п/к.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика саркомы Капоши заключается в активном выявлении больных и групп повышенного риска по развитию этого заболевания.

Особое внимание должно уделяться пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию. В этих группах важно обнаружение лиц, инфицированных HHV-8.

Вторичная профилактика включает диспансерное наблюдение за больными в целях предотвращения рецидива (возврата) заболевания, осложнений после лечения и реабилитации больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дерматовенерология. Клинические рекомендации. 2006-2007 / Под ред А.А. Кубанова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С. 142-153.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека / Руководство для врачей. - СПб.: СпецЛит, 2006.
3. Рассохин В.В., Крестьянинова А.Р. Саркома Капоши. Диагностика и лечение // Практическая онкология. - 2012. - Т. 13, № 2.
4. Руководство для врачей. - СПб.: ООО «СпецЛит», 2006. - С. 12-15.
5. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Российское издание 2013 / Дж. Бартлетт, Р. Редфилд, П. Фам, А.И. Мазус. - М.: ГРАНАТ, 2013.
6. Шаталова О.А. Значение морфологической картины биологических жидкостей в диагностике и оценке эффективности лечения больных идиопатическим типом саркомы Капоши // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2006.

21.12. КОРЬ

Корь - острая высококонтагиозная антропонозная вирусная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся циклическим течением, общей интоксикацией, макулопапулезной сыпью, патогномоничными высыпаниями на слизистой оболочке рта, катарально-респираторным синдромом и конъюнктивитом.

КОДЫ ПО МКБ-10

B05 Корь.

B05.0 Корь, осложненная энцефалитом.

B05.1 Корь, осложненная менингитом.

B05.2 Корь, осложненная пневмонией.

B05.3 Корь, осложненная отитом.

B05.4 Корь с кишечными осложнениями.

B05.8 Корь с другими осложнениями (кератит).

B05.9 Корь без осложнений.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель кори - РНК-содержащий вирус, семейства парамиксовирусов, рода коревых вирусов, включающего вирус кори человека, вирус кори рогатого скота, вирус чумы собак и вирус подострого склерозирующего панэнцефалита. Вирусная частица

плейоморфна, имеет округлую форму, мембранную оболочку и спиральный нуклеокапсид, образованный тремя белками вируса и РНК. Имеется липопротеидная мембрана, обеспечивающая адгезию, проникновение и размножение вируса в чувствительных клетках хозяина, и гликопротеидная мембрана, представленная гемагглютинином (белок Н) и гемолизином (F), которые индуцируют образование специфических антител - основу гуморального иммунитета. При размножении вирус кори вызывает образование многоядерных гигантских клеток-симпластов и эозинофильных включений. Многоядерные клетки образуются путем слияния мембран близлежащих клеток. Формирование дочернего вируса кори происходит путем «почкования» на поверхности зараженных клеток. Вирус кори высококонтагиозен, но неустойчив в окружающей среде, он быстро погибает под воздействием солнечного света, ультрафиолетового излучения, при высыхании. В высушенном состоянии при температуре -20 °С вирус не теряет активности в течение года. При температуре 37 °С инаktivация 50% популяции вируса наступает через 2 ч, при 56 °С вирус гибнет через 30 мин, при 60 °С - мгновенно. Он инаktivируется 0,00025% раствором формалина, чувствителен к эфиру, кислой среде (рН <4,5).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Успехи иммунизации позволили отнести корь к «уходящим» инфекциям, включенным в Национальную программу элиминации кори, цель которой - возможность ликвидации данного заболевания в нашей стране к 2010 г. Программа была рассчитана на несколько этапов: на 1-м этапе (2002-2004 гг.) планировалось достижение повсеместной стабилизации показателей заболеваемости корью на спорадическом уровне во всех регионах страны, на 2-м (2005-2007 гг.) - создание условий для предупреждения возникновения случаев кори и полного искоренения коревой инфекции в России, на 3-м (2008-2010 гг.) - сертификация свободных от кори территорий. Однако в 2011 г. ситуация резко изменилась. Заболеваемость корью в 2012 г. по сравнению с 2011 г. выросла в 3,38 раза и составила 1,49 на 100 тыс. населения против 0,44 в 2011 г., а по сравнению с 2010 г. увеличилась в 16,5 раза. Особенностью 2012 г. явилось увеличение числа внутрибольничных вспышек кори с вовлечением непривитых детей, находящихся на лечении, и медицинского персонала. В 2013 г. заболеваемость корью увеличилась на 9,4% и составила 1,63 на 100 тыс. населения. В 2014 г. продолжился эпидемический подъем кори, заболеваемость выросла в 2 раза и составила 3,23 на 100 тыс. населения. В 2015 г. отмечалось снижение заболеваемости корью в 5,7 раза, показатель составил 0,58 на 100 тыс. населения.

Источник возбудителя - больной человек. Индекс контагиозности составляет 95-96%. Больные заразны в течение 1-2 сут до появления симптомов и до конца 4-х суток с момента появления сыпи. При развитии пневмонии сроки выделения вируса увеличиваются. Путь передачи - воздушно-капельный, заражение возможно даже при кратковременном контакте. От источника вирус потоками воздуха по вентиляционным ходам может распространяться в другие помещения. Лица, не болевшие корью и не привитые против нее, остаются высоко восприимчивыми к возбудителю в течение всей жизни и могут заболеть в любом возрасте.

Корь распространена повсеместно; в естественных условиях болеют только люди, в эксперименте возможно заражение приматов. До введения вакцинации подъемы заболеваемости корью регистрировались каждые 2 года. После введения массовой вакцинации и ревакцинации периоды эпидемиологического благополучия стали более продолжительными (8-9 лет). Для кори характерна зимне-весенняя сезонность заболеваемости, меньше всего болеют корью осенью. После перенесенной естественной коревой инфекции остается стойкий иммунитет.

Повторные заболевания корью встречаются редко. Иммуитет после прививок более кратковременный.

Основной метод профилактики - специфическая профилактика противокоревой вакциной. Современные вакцины обладают профилактической эффективностью 95-98%. За период с 2000 по 2014 г. противокоревая вакцинация привела к снижению глобальной смертности от кори на 79%. По данным ВОЗ, в 2000-2014 гг. вакцинация от кори предотвратила 17,1 млн случаев смерти, сделав вакцину от кори одним из наиболее эффективных достижений общественного здравоохранения.

Современные вакцины национального календаря прививок:

- вакцина живая коревая культуральная сухая ЖКВ (Россия); - вакцина паротитно-коревая культуральная живая сухая АПКВ (Россия); - Рувакс* живая вакцина против кори (Франция);

- М-М-В-2 живая вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи (Нидерланды);

- Приорикс* живая вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи (Бельгия);

- вакцина против кори, паротита и краснухи КПК (Индия). Коревая вакцина предназначена для плановой и экстренной профилактики кори. Плановые прививки проводятся в 12 мес и 6 лет детям, не болевшим корью. Восприимчивых к кори взрослых тоже надо иммунизировать. Невосприимчивые люди - переболевшие корью, получившие 2 дозы вакцины или имеющие защитный титр противокоревых антител. Вакцинация против кори противопоказана при клеточном иммунодефиците, во время беременности и при аллергических ГНТ на яичный белок или неомицин в анамнезе.

Восприимчивым к кори детям и взрослым в случае контакта с больным при отсутствии противопоказаний проводят иммунизацию живой коревой вакциной, но не позднее 72 ч после предполагаемого контакта. Детям, не привитым против кори (не достигшим прививочного возраста или не получившим прививки в связи с медицинскими противопоказаниями или отказом от прививок) не позднее 5-го дня с момента контакта с больным вводится иммуноглобулин человека нормальный (далее - иммуноглобулин) в соответствии с инструкцией по его применению.

Метод неспецифической профилактики - ранняя изоляция больного с целью предупреждения дальнейшего распространения заболевания. Больные подлежат изоляции в течение 7 дней, при развитии осложнений - 17 дней от начала заболевания.

Детей, не привитых и не болевших, контактировавших с больными корью, не допускают в детские учреждения в течение 17 дней с момента контакта. Первые 7 дней от начала контакта дети разобщению не подлежат.

Противоэпидемические мероприятия в очаге

Если очаг инфекции зарегистрирован в детском дошкольном учреждении или школе, то на срок с момента выявления первого больного до 21 дня с момента выявления последнего больного в коллектив не принимаются дети, не болевшие корью и не привитые против нее. Больных корью госпитализируют при наличии показаний на срок до исчезновения клинических симптомов, но не менее 5 дней с момента появления сыпи с обязательным лабораторным обследованием. Реконвалесцентов можно допускать в коллектив после клинического выздоровления даже при наличии вторичных случаев инфекции в очаге. Контактные лица в очагах кори ежедневно осматриваются врачом или медсестрой. При наличии среди контактных лиц не привитых (или привитых однократно) и не болевших корью за ними устанавливается

медицинское наблюдение в течение 21 дня с момента выявления первого случая заболевания в очаге, проводится их лабораторное обследование в те же сроки, что и больным.

С целью предупреждения распространения инфекции в очагах не позднее 72 ч с момента выявления первого больного проводится вакцинация (ревакцинация) против кори следующим категориям контактных лиц в возрасте до 35 лет: не болевшим и не привитым ранее; не болевшим и привитым однократно, если с момента прививки прошло не менее 6 мес; при неизвестном инфекционном и прививочном анамнезе; серонегативным или имеющим титр антител ниже защитного уровня. При наличии противопоказаний к вакцинации, а также детям, не достигшим прививочного возраста, из числа контактных вводится иммуноглобулин человека нормальный в соответствии с инструкцией, не позднее 5-го дня с момента первого контакта с больным корью. Неиммунные дети, контактные по кори, подлежат разобщению с 9-го по 17-й день. На вакцинированных против кори детей карантин не накладывается, если контакт произошел не ранее 21 дня после иммунизации.

ПАТОГЕНЕЗ

Вирус кори обладает эпителиотропными, лимфотропными и нейротропными свойствами. Входными воротами для вируса является слизистая оболочка дыхательных путей и, возможно, конъюнктивы глаз, где осуществляется адгезия вируса и откуда он попадает в регионарные ЛУ, в которых начинается его репликация. С 3-4-го дня инкубационного периода вирус проникает в кровь (первичная вирусемия, во время которой его можно частично нейтрализовать парентеральным введением иммуноглобулина) и оседает в ЛУ, печени, селезенке. Начинается новый этап интенсивного размножения вируса в этих органах, в результате которого образуются гигантские многоядерные клетки, несущие коревой антиген. Размножившийся вирус снова проникает в кровь (вторичная вирусемия), что соответствует началу заболевания. В капиллярах слизистых оболочек и кожи происходит контакт сенсibilизированных Т-клеток и клеток, несущих коревой антиген, и реакция ГЗТ, клинически проявляющаяся характерной сыпью на коже и пятнами Филатова-Бельского-Коплика на слизистой оболочке полости рта. При электронной микроскопии материала, взятого из пятен Филатова-Бельского-Коплика и кожных высыпаний, обнаруживаются скопления вируса. С последних дней инкубации в течение 1-2 дней после появления сыпи вирус можно выделить из крови.

Эпителиотропные свойства вируса реализуются клинически воспалительной реакцией в дыхательных путях (коревой бронхит, пневмония) и пищеварительном тракте (абдоминальный синдром, диарея). Нейротропные свойства коревого вируса клинически ассоциируются с развитием инфекционного токсикоза с возможным возникновением энцефалической реакции у детей младшего возраста или коревого менингоэнцефалита у детей старшего возраста и взрослых.

Лимфотропные свойства вируса проявляются увеличением ЛУ (преимущественно шейных), печени, селезенки и особенно повреждением иммунокомпетентных клеток с развитием иммуносупрессии, предрасполагающим к возникновению бактериальных осложнений. В гиперплазированных лимфоидных тканях, в частности в ЛУ, миндалинах, селезенке, вилочковой железе, можно обнаружить гигантские ретикулоэндотелиоциты (клетки Уортина-Финкельдея). Во многих лейкоцитах выявляют разрушенные хромосомы.

С 3-го дня высыпания вирусемия резко снижается, а с 4-го дня вирус в крови обычно не обнаруживается, с этого времени в крови появляются вируснейтрализующие антитела. При кори развивается специфическая аллергическая перестройка организма, сохраняющаяся длительное время. У привитых со временем резко снижаются титры антител к вирусу кори, тогда как аллергия сохраняется

длительно, что обуславливает атипичное течение болезни спустя 5-7 лет после прививки.

Самые значительные изменения происходят в органах дыхания. С первого дня болезни наблюдается воспаление слизистой оболочки носа, гортани, трахеи, бронхов, бронхиол и альвеол. Воспалительный процесс углубляется, захватывает не только слизистую бронха, но и мышечную, перибронхиальную ткань, вызывая панбронхит. Иногда интерстициальный коревой пневмонит переходит в характерную для этой болезни гигантоклеточную пневмонию, при которой в альвеолах обнаруживают типичные для кори гигантские клетки.

Со стороны органов ЖКТ отмечается катаральный или язвенный стоматит, катаральный колит с наличием в лимфоидных фолликулах и групповых лимфатических фолликулах (пейеровых бляшках) специфических клеток (ретикулоэндоте-лиоцитов). Поздние поражения пищеварительного канала являются, как правило, следствием присоединения вторичной инфекции.

КЛАССИФИКАЦИЯ КОРИ

По тяжести: легкая, среднетяжелая, тяжелая.

По течению: типичная, атипичная, с вариантами течения: абортное, митигированное, стертое, бессимптомная инфекция.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ВОЗ предложено стандартное определение заболевшего корью: «любой человек с температурой 38 °C и выше, пятнисто-папулезной (не везикулярной) сыпью и хотя бы одним из следующих симптомов: кашель, насморк, конъюнктивит; или любой другой человек, у которого медицинские работники подозревают корь».

Периоды заболевания: инкубационный, продромальный (катаральный), период экзантемы (высыпания), период пигментации.

Инкубационный период - 9-17 дней, при введении иммуноглобулина может удлиниться до 21 дня, реже - дольше.

Клиническая картина современной кори у неиммунных лиц не изменилась. Корь сохранила характерные клинические симптомы, стадийность инфекционного процесса.

В продромальном периоде (продолжительность 2-4 сут у детей и до 5-8 сут у взрослых) характерны симптомы респираторной инфекции: кашель, насморк с обильными выделениями из носа, конъюнктивит со слезотечением, лихорадка (до 40 °C), связанная со второй волной вирусемии. Незадолго до сыпи появляются пятна Филатова-Бельского-Коплика (голубовато-белые, диаметром 1-2 мм, с ярко-красной каймой), иногда обильные, сливающиеся между собой, располагающиеся на слизистой оболочке щек напротив вторых моляров. С появлением сыпи пятна вскоре исчезают. Слизистая щек и поверхности губ отечна, гиперемирована, губы иногда краснеют. У части больных на лице, туловище и конечностях на 2-3-й день появляется продромальная мелкопятнистая зудящая сыпь.

Период высыпания характеризуется усилением интоксикации, катаральных явлений, нарастанием лихорадки, на 4-8-й день появляется сыпь на голове вдоль линии роста волос и за ушами, распространяется на лицо, туловище и конечности, в том числе на ладони и стопы, часто становясь сливной: в 1-е сутки элементы сыпи появляются на лице, шее; на 2-е сутки - на туловище, руках и бедрах; на 3-и сутки сыпь захватывает голени и стопы, а на лице начинает бледнеть. Наиболее густо элементы сыпи расположены на лице, шее и верхней части туловища. Элементами сыпи являются мелкие папулы (около 2 мм), сливающиеся между собой и окруженные неправильной

формы пятном диаметром более 10 мм. Даже при самой обильной сыпи можно обнаружить участки кожи нормальной окраски. В некоторых случаях на фоне коревой экзантемы можно заметить кровоизлияния (петехии). В период высыпания состояние больных наиболее тяжелое. На 4-е сутки сыпь начинает бледнеть в том же порядке, в каком она появилась. Пигментация сохраняется 1-2 нед, отрубевидное шелушение на лице и туловище - 5-7 дней. Температура нормализуется на 4-5-е сутки от начала высыпания. Более длительная лихорадка указывает на развитие осложнений.

Стертая форма кори характеризуется тем, что все основные симптомы заболевания выражены слабо, а иногда отсутствуют.

Митигированная корь развивается у детей после введения в инкубационном периоде иммуноглобулина или других препаратов, содержащих антитела, а также у грудных детей, не утративших полностью врожденного иммунитета. Заболевание протекает при слабо выраженных симптомах интоксикации; укорачивается и нарушается этапность высыпаний.

Корь может иметь неосложненное и осложненное течение. По срокам развития различают ранние осложнения, обусловленные вирусом кори, возникающие в остром катаральном периоде и периоде высыпаний, и поздние, вызванные вторичной инфекцией в периоды пигментации и реконвалесценции.

В настоящее время наиболее частыми осложнениями кори являются коревой круп, ларинготрахеит, отит, бронхит, пневмония, синусит, стоматит, колит и энтероколит, импетиго, фурункулез. Развитие пневмонии возможно в любом периоде болезни. По своему характеру ранние пневмонии протекают как бронхопневмонии или интерстициальные пневмонии, отличаются тяжелым течением, выраженными симптомами интоксикации, дыхательной и сердечной недостаточности. Поздние пневмонии характеризуются ухудшением состояния ребенка после 5-го дня высыпаний, повышением температуры тела, развитием ДН, появлением физикальных изменений в легких в виде мелко- и среднепузырчатых хрипов с рентгенологическими признаками очаговой пневмонии. Наиболее тяжело протекают пневмонии у детей раннего возраста.

К осложнениям со стороны ЦНС относятся серозный менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, встречающиеся с частотой 1:1000 случаев кори и отличающиеся тяжелым течением с возможным летальным исходом. При коревом энцефалите различают наиболее типичные синдромы: коматозный, судорожный, гемиплегический, акинетико-ригидный, психоорганический и др. Острый коревой энцефалит развивается чаще у детей старшего возраста и взрослых как при тяжелой, так и при легкой форме кори на 3-5-й день после появления сыпи. На фоне повышения температуры тела до высоких цифр появляются головная боль, сонливость, переходящая в некоторых случаях в сопор или кому. На фоне нарушения сознания возникают судороги генерализованные или фокальные, параличи и парезы, гемипарезы, реже монопарезы. Возможны очаговые симптомы: гиперкинезы разного характера, мозжечковая атаксия, нистагм, дизэнцефальные нарушения, парезы черепных нервов, чаще всего лицевого и зрительного, носящие обратимый характер. Поражение спинного мозга в виде миелита и полирадикулоневрита проявляется нарушением функции тазовых органов, развитием нижней параплегии, проводниковыми расстройствами чувствительности, трофическими расстройствами. Серозный менингит характеризуется появлением на фоне кори головной боли, менингеальных симптомов, рвоты, общетоксического синдрома. В СМЖ - умеренный плеоцитоз лимфоцитарного или смешанного характера, содержание белка может быть повышено.

Подострый склерозирующий панэнцефалит - медленная коревая нейроинфекция с длительным инкубационным периодом (до 8-10 лет после перенесенной кори). Заболевание развивается латентно, проявляется хроническим нейроастеническим синдромом, головной болью, вялостью, слабостью, быстрой утомляемостью. Наблюдаются изменения в психоэмоциональной сфере: нарушение памяти, реже снижение способности к обучению, расторможенность. Постепенно присоединяются пирамидные и экстрапирамидные симптомы, появляются эпилептические припадки, гиперкинезы. Характерно снижение интеллекта, панагнозия.

Особенности течения кори у детей 1-го года жизни: в периоде продромы катаральные явления слабо выражены, заболевание может начинаться с появления сыпи, сохраняются этапность высыпания и пятнисто-папулезный характер сыпи с последующей пигментацией. Симптом Филатова-Коплика может отсутствовать. Для детей раннего возраста характерно появление дисфункции кишечника (частый жидкий стул). Течение кори у детей первого года жизни более тяжелое, отличается более частым развитием ранних и поздних осложнений.

ДИАГНОСТИКА

В условиях некоторого снижения уровня заболеваемости в 2015 г. диагностика кори носит комплексный характер и предусматривает оценку эпидемической ситуации в окружении больного, клиническое наблюдение в динамике и серологическое обследование. Типичную корь с пятнами Филатова-Бельского-Коплика, кашлем, ринитом, конъюнктивитом и сыпью легко диагностировать на основе клинической картины.

Выявление в сыворотке крови больного (лиц с подозрением на заболевание) специфических антител, относящихся к IgM, методом ИФА является основанием для установления (подтверждения) диагноза. При выявлении IgM к вирусу кори у лиц с лихорадкой и пятнисто-папулезной сыпью, обследуемых в рамках активного эпидемиологического надзора за корью, дополнительно проводится одновременное исследование парных сывороток крови на IgG. Взятие крови для исследований осуществляется на 4-5-й день с момента появления сыпи (1-я сыворотка) и не ранее чем через 10-14 дней от даты взятия первой пробы (2-я сыворотка). Нарастание титра специфических IgG антител в 4 и более раз является основанием для подтверждения диагноза «корь».

ПЦР позволяет диагностировать корь в ранние сроки при наличии вирусемии вне зависимости от клинической картины. В более поздние сроки исследуют мочу, носоглоточные смывы, СМЖ.

Инструментальные методы исследования (рентгенография органов грудной клетки, МРТ головного мозга и др.) применяют при подозрении на развитие осложнений.

Дифференциальная диагностика при кори проводится с краснухой, скарлатиной, ИМ, аллергическими сыпями (табл. 21.30), энтеровирусной инфекцией, инфекционной эритемой, внезапной экзантемой.

Таблица 21.30. Дифференциальная диагностика заболеваний

Симптомы	Корь	Краснуха	Скарлатина	Аллергические реакции
Катаральный период	Продолжительностью 3-4 дня	Отсутствует или не превышает 2-3 дней	Отсутствует	Отсутствует
Выраженность катарально-респираторного синдрома	Резкая или умеренная	Слабая	Отсутствует	Слабо выражена или отсутствует
Кашель	Есть	Возможен	Нет	Возможен
Конъюнктивит	Сопровождается светобоязнью	Выражен слабо или отсутствует	Отсутствует	Возможен
Увеличение затылочных ЛУ	Возможно	Характерно, сопровождается	Отсутствует	Возможна полиаденопатия

		болезненностью		
Симптомы интоксикации	Умеренно выражены	Слабо выражены	Резко выражены	Выражены незначительно, при токсидермии - резко
Этапность высыпания	В течение 3 дней	В течение 1-2 дней или отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Характер сыпи	Яркая, пятнисто-папулезная, сливная, могут быть геморрагические элементы	Мономорф-ная, мелкая, пятнистая или пятнисто-папулезная, несливная	Ярко-розовая мелкоточечная сыпь на гипе-ремизированном фоне кожи, более насыщенная в естественных складках	Сыпь яркая, пятнисто-папулезная, эритематоз-ная, уртикарная, крупная или средняя, часто зудящая, расположена на туловище и разгиба-тельных поверхностях конечностей
Обратное развитие сыпи	С 3-4-го дня сыпь поэтапно пигментируется; отрубевид-ное шелушение	На 3-4-й день сыпь исчезает бесследно	Исчезает на 4-5-й день, после чего начинается пластинчатое шелушение	Через несколько часов или дней, иногда с пигментацией
Изменения слизистой полости рта	Энантема мягкого и твердого нёба, пятна Филатова-Бельского-Коплика, гиперемия и пестрота	Редко энантема мягкого нёба	«Пылающий зев» - яркая гиперемия миндалин, дужек, язычка с четкой границей между мягким и твердым нёбом. Набухание лимфоид-ных фолликулов мягкого нёба	Возможны признаки стоматита
Симптомы	Корь	Краснуха	Скарлатина	Аллергические реакции
Общий анализ крови	Лейкопения и лим-фоцитоз	Лейкопения, относительный лимфоцитоз, увеличение числа плазматических клеток	Лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышение СОЭ	Изменения нехарактерные, возможен умеренный лимфоцитоз, эози-нофилия
Серологические реакции	Наращение титра антител к вирусу кори в 4 раза и более	Наращение титра антител к вирусу краснухи в 4 раза и более	Наращение титра антител к О-стрептолизину, М-протеину	Не проводятся

Энтеровирусная экзантема обычно сочетается с другими проявлениями энте-ровирусной инфекции (лихорадка, миалгия, поражение ЖКТ и пр.) и напоминает таковую при кори, краснухе или скарлатине, захватывая лицо, туловище, конечности. Характерной для вируса Коксаки А (серотипы 5, 10, 16) является локализация сыпи на кистях, стопах и в полости рта в виде везикул до 3 мм в диаметре с венчиком гиперемии.

Инфекционная эритема, обусловленная парвовирусом В19, отличается появлением сыпи, преимущественно на лице, напоминающей следы от пощечин. Иногда эритема может распространяться на туловище и конечности. Кроме того, могут отмечаться поражения суставов и апластические кризы с угнетением эритроидного ростка.

Внезапная экзантема, этиологическим фактором которой является вирус герпеса 6-го типа, характеризуется высокой лихорадкой в течение 4 дней с литической нормализацией температуры тела на 5-е сутки, что сопровождается одномоментным появлением розеолезной (реже пятнисто-папулезной) сыпи на туловище и конечностях, в меньшей степени на лице. Элементы исчезают через несколько дней бесследно, без пигментации, иногда на лице возможно мелкое отрубевидное шелушение.

Показания к консультации других специалистов

При развитии отита, ларингита и ларинготрахеита показана консультация оториноларинголога с последующей коррекцией терапии, а также врача-физиотерапевта.

При длительном течении конъюнктивита, развитии кератоконъюнктивита необходима консультация офтальмолога, а при подозрении на энцефалит или менингоэнцефалит - невропатолога.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания для госпитализации

Госпитализируют детей из приютов, детских домов, общежитий, социально-неблагополучных семей, а также больных с тяжелыми и осложненными формами заболевания.

Режим. Диета

Режим постельный на все время лихорадочного периода. Кровать пациента должна находиться головным концом к окну, чтобы свет не раздражал глаза, искусственное освещение в комнате или палате должно быть приглушенным.

В рацион больного необходимо включить фруктовые соки, морсы, пища должна быть полноценной, богатой витаминами, легко усваиваться.

Медикаментозная терапия

Минздравом России разработаны стандарты специализированной медицинской помощи детям при легкой, среднетяжелой и тяжелой формах кори (приказы Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 765н, 766н, 811н).

Симптоматическая терапия включает жаропонижающие средства при лихорадке 38,5 °С и выше ([парацетамол](#)), адреномиметики ([ксилометазолин](#)), муко-литические препараты ([ацетилцистеин](#)). Обосновано применение ИФН-α в катаральном периоде и периоде высыпания. При коревом крупе показана ингаляционная терапия (глюкокортикоиды), при тяжелом крупе - при неэффективности ингаляционного введения - внутривенно или внутримышечно. Антибактериальная терапия назначается при тяжелых формах кори (независимо от возраста заболевших), при среднетяжелых формах у детей до первого года жизни и при бактериальных осложнениях. Рекомендуются защищенные пенициллины, макролиды и ЦС II-III поколения парентерально в возрастных дозах. При коревом энцефалите рекомендуются применение рекомбинантных ИФН, глюкокортикоиды, нейтропротекторов, препаратов, улучшающих микроциркуляцию и тканевый метаболизм, дегидратация петлевыми диуретиками.

Дополнительные методы лечения

Физиотерапевтические методы лечения кори - массаж органов грудной клетки и дыхательная гимнастика (назначается и контролируется врачом ЛФК). При развитии крупа, ярко выраженных симптомов ларинготрахеита проводят ингаляции с щелочными растворами, бронхолитиками, муколитиками. При сухом кашле и сухих хрипах в легких показано воздействие коротким ультрафиолетовым излучением, электрическим полем ультравысокой частоты.

Прогноз

При неосложненном течении заболевания прогноз благоприятный. При развитии пневмонии, энцефалита, неадекватном несвоевременном лечении возможен летальный исход.

Диспансеризация

Диспансерное наблюдение в неосложненных случаях не требуется. Дети, перенесшие коревой энцефалит, подлежат наблюдению неврологом, офтальмологом, инфекционистом в течение 2 лет с проведением курсов восстановительного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детские болезни + CD: учебник / Под ред. А.А. Баранова. 2-е изд., испр. и доп. 2009. -

1008 с.: ил.

2. Детские инфекции. Пути распространения, клинические проявления, меры профилактики: Электронное издание / Емельянова Г.А., Мякенькая Т.С. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

3. Инфекционные болезни: Национальное руководство / Под. ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1056 с. (Серия «Национальные руководства»).

4. Инфекционные болезни у детей: учебник / В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 800 с.: ил.

5. Мазанкова Л.Н. Корь у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. - № 3. - С. 49-55.

6. Приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 765н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при кори средней степени тяжести».

7. Приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 766н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при кори легкой степени тяжести».

8. Приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 811н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при кори тяжелой степени тяжести».

9. СП 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита».

21.13. КРАСНУХА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ

Краснуха (*Rubeola*) - острая антропонозная инфекционная болезнь, передающаяся воздушно-капельным путем, проявляющаяся умеренной интоксикацией, лихорадкой, мелкопятнистой сыпью, полиаденопатией и высоким риском поражения плода при развитии заболевания у беременных.

КОДЫ ПО МКБ-10

B06 Краснуха [немецкая корь]. B06.0 Краснуха с неврологическими осложнениями.

B06.8 Краснуха с другими осложнениями.

B06.9 Краснуха без осложнений.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель краснухи - *Rubella virus* - относится к семейству *Togaviridae*, роду *Rubivirus*. Вирион краснухи сферической формы, 40-80 нм в диаметре, состоит из наружной оболочки с характерными выступами, представленными гемагглютинином, и нуклеокапсида. Геном образован несегментированной одно-цепочечной молекулой +РНК. Вирион состоит из трех белков, два из которых являются поверхностными гликопротеинами (Е1 и Е2), а один - внутренним негликозилированным капсидным белком (С), участвующим в структурной организации РНК. Гемагглютинация и нейтрализация вируса обеспечиваются за счет поверхностного белка Е1. Генетическое разнообразие *Rubella virus* обусловлено наличием различий в структуре белка Е2. Вирус чувствителен к действию химических агентов. Инактивируется под действием эфира, хлороформа, формалина. При температуре 56 °С погибает через 30 мин, при 100 °С - через 2 мин, при воздействии ультрафиолетового облучения - через 30 с.

При наличии в среде белка устойчивость вируса повышается. Вирус хорошо сохраняет биологическую активность при низких температурах. Оптимальная для вируса pH - 6,8-8,1. Вирус может размножаться во многих видах первичных и перевиваемых культур ткани человека, обезьяны, кролика, быка, птицы. Вирионы формируются в цитоплазме чувствительной клетки. Вирус оказывает слабое цитопатогенное действие, имеет способность к длительной персистенции. Репродукция вируса краснухи в культурах тканей сопровождается образованием ИФН. В 2005 г. Российская Федерация была определена экспертами ВОЗ как единственная территория с эндемичной циркуляцией штаммов вируса краснухи генотипа 2С. Однако, начиная с 2004 г., на территории РФ отмечено появление новых геновариантов вируса краснухи, принадлежащих к 1-й генетической линии. В период 2004-2009 гг. на территориях РФ и СНГ циркулировали генотипы 1Н, 1G, 1Е, с преобладанием изолятов вируса краснухи 1Е генотипа.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В РФ выполнение Национального проекта «Здоровье» позволило существенно снизить значимость краснушной инфекции в структуре инфекций, передающихся воздушно-капельным путем (без гриппа и ОРВИ), с 40% в 2001 г. до 0,17%. В 2014г. показатель заболеваемости краснухой в РФ составил 0,04 на 100 тыс. населения. В 2014 г. зарегистрировано 54 случая заболевания краснухой, в том числе 14 случаев у детей до 17 лет и 12 случаев у детей до 14 лет (в 2013 г. 172, 21 и 13 соответственно). Случаи заболевания краснухой зарегистрированы в Астраханской, Амурской, Сахалинской, Московской, Воронежской, Ростовской областях, Москве и Санкт-Петербурге, Ставропольском, Забайкальском, Краснодарском краях, Удмуртской Республике, Республике Марий Эл, Республике Дагестан, Чеченской Республике. Массовая вакцинация детей в ходе реализации программы «Здоровье» привела к смещению заболеваемости в старшие возрастные группы. В 2010 г. 69% заболевших краснухой составили лица в возрасте 15 лет и старше. Увеличение доли взрослых в структуре заболевших создает возможность вовлечения в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста и сохраняет потенциальную опасность рождения детей с синдромом врожденной краснухи (СВК). В мире ежегодно рождаются более 100 тыс. детей с СВК. Самые высокие показатели СВК наблюдаются в Африканском регионе и в Юго-Восточной Азии, где отмечается самый низкий уровень охвата вакцинацией.

Источник возбудителя инфекции - больные, в том числе со стертым и атипичным течением болезни, лица с бессимптомной инфекцией и вирусоносители. Человек является единственным известным носителем вируса краснухи. Вирус выделяется из слизи ВДП за 1-2 нед до появления сыпи и в течение 3 нед после высыпания. У детей с врожденной краснухой возбудитель может выделяться с мочой, мокротой, калом до 2 лет после рождения. Основной путь передачи возбудителя - воздушно-капельный. Вирусемия, развивающаяся при краснухе, обуславливает внутриутробный путь передачи возбудителя от матери плоду, а также вероятность парентеральной передачи. Передача возбудителя через предметы обихода не имеет практического значения. Восприимчивость к краснухе высокая. Невосприимчивы к инфекции дети первого полугодия жизни, если у матери есть иммунитет к этой инфекции. Наиболее восприимчивы дети в возрасте от 1 до 9 лет, большинство которых не имеют противокраснушного иммунитета. Постинфекционный иммунитет в большинстве случаев пожизненный, повторные случаи заболевания крайне редки. Анализ состояния специфического иммунитета населения Российской Федерации к вирусам краснухи в 2014 г. показал отсутствие тенденции к накоплению лиц, не имеющих защитных антител. В целом по Российской Федерации доля незащищенных лиц составила 4,5%. При краснухе наблюдают разные формы эпидемического процесса. Для крупных городов характерна постоянная заболеваемость с сезонными зимне-весенними подъемами. Могут быть эпидемические вспышки, возникающие обычно с

интервалом 7 лет. Заболеваемость краснухой характеризуется выраженной очаговостью в детских коллективах. Болезнь распространяется там, где люди находятся в длительном и тесном контакте (семья, школа, детский сад, больница).

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Больных изолируют на дому в течение 5 сут с момента высыпания. Дезинфекцию и разобщение контактных детей не проводят. Основу профилактики составляет вакцинация, проводимая в России с 1997 г. Вакцинацию проводят в возрасте 12 мес и 6 лет. Однократное введение вакцины приводит к формированию иммунитета у 95% вакцинированных. Вакцинации подлежат также девочки 13 лет, не болевшие краснухой, при отсутствии данных о вакцинации. Рекомендуют вакцинировать и женщин фертильного возраста, не вакцинированных в детстве, не болевших краснухой и имеющих концентрации антител против краснухи ниже защитного уровня. Прививка противопоказана беременным, после вакцинации женщинам необходимо предохраняться от беременности в течение 3 мес. Вакцинацию проводят живыми аттенуированными моновакцинами либо, чаще всего, комбинированными вакцинами. В России сертифицированы следующие вакцины для профилактики краснухи:

- вакцина для профилактики краснухи (Рудивакс[®]) (Франция);
- вакцина для профилактики краснухи (Вакцина против краснухи живая аттенуированная^{*}) (Индия);
- вакцина для профилактики краснухи (Вакцина против краснухи живая аттенуированная^{*}) (Хорватия); - вакцина для профилактики краснухи (Вакцина против краснухи культуральная живая аттенуированная^{*}) (Россия);
- вакцина для профилактики кори, краснухи и паротита (М-М-Р II^{*}) (Нидерланды);
- вакцина для профилактики кори, краснухи и паротита (Приорикс^{*}) (Бельгия);
- вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи живая аттенуированная лиофилизированная (Индия). Побочные реакции на вакцинацию обычно бывают легкими. Они могут включать боль и покраснение в месте инъекции, незначительное повышение температуры, сыпь и мышечные боли. Для профилактики врожденной краснухи женщинам, заболевшим краснухой или имевшим контакт с больными краснухой (при отсутствии вакцинации и краснухи в анамнезе), рекомендуют прерывание беременности.

В апреле 2012 г. «Инициатива по борьбе с корью и краснухой» объявила о новом глобальном стратегическом плане борьбы с корью и краснухой, охватывающем период 2012-2020 гг. План включает новые глобальные цели на 2015 и 2020 гг.

Цели на конец 2015 г.: - снизить глобальную смертность от кори по меньшей мере на 95% по сравнению с уровнями 2000 г.;

- достигнуть региональных целей в области ликвидации кори и краснухи/ СВК.

Цели на конец 2020 г.: - завершить ликвидацию кори и краснухи по меньшей мере в 5 регионах ВОЗ.

Стратегия направлена на осуществление 5 основных компонентов: - обеспечить и поддерживать высокий уровень охвата вакцинацией 2 дозами вакцин, содержащих компоненты против кори и краснухи; - проводить мониторинг за болезнью, используя эффективный эпиднадзор, и оценивать программные усилия по обеспечению прогресса и позитивного воздействия мероприятий по вакцинации;

- обеспечить и поддерживать готовность к вспышкам болезни, быстрые ответные меры на такие вспышки и эффективное лечение пациентов; - передавать

информацию и проводить работу для формирования общественного доверия и спроса на иммунизацию; - проводить научные исследования и разработки, необходимые для поддержки эффективных по стоимости действий и для улучшения вакцинации и диагностических методик.

Преодолению негативных тенденций в развитии эпидемиологической ситуации должна способствовать реализация комплекса мероприятий в рамках программы «Профилактика кори и краснухи в период верификации их элиминации в Российской Федерации (2013-2015)», основными из которых являются повышение качества противоэпидемических мероприятий, включая иммунизацию мигрантов, цыганского населения и других групп риска.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Вирус проникает в организм через слизистые оболочки ВДП. Наиболее вероятными местами первичной репликации вируса являются носоглотка и регионарные

ЛУ. Через 5-7 дней после инфицирования развивается вирусемия, и вирус выделяется в окружающую среду с выдыхаемым воздухом, мочой и испражнениями. В дальнейшем вирус размножается в ЛУ (этот процесс сопровождается полиаденопатией), а также в эпителии кожи, приводя к появлению сыпи. Вирус проникает через ГЭБ и плаценту. В результате активации продукции ИФН, формирования клеточного и гуморального иммунитета циркуляция вируса прекращается, и наступает выздоровление. Однако у беременных и детей с врожденной краснухой вирус может персистировать в организме длительное время. При врожденной краснухе вирус попадает в плод через плаценту, инфицирует эпителий ворсинок хориона и эндотелий кровеносных сосудов плаценты, затем попадает в кровоток плода. При этом поражаются органы и ткани, находящиеся в процессе формирования, т.е. в так называемом критическом периоде внутриутробного развития (для мозга это 3-11-я неделя беременности, для глаз и сердца - 4-7-я, для органа слуха - 7-12-я). Психомоторные нарушения плода развиваются при заболевании матери краснухой на 3-4-м месяце беременности. Сформировавшийся плод относительно устойчив к действию вируса. Частота поражения плода зависит от срока беременности. Заражение краснухой на 1-4-й неделе беременности приводит к поражению плода в 60% случаев, на 9-12-й неделе - в 15% случаев, на 13-16-й неделе - в 7% случаев. Чем раньше произошло инфицирование плода, тем тяжелее и многообразнее его поражения. В основе развития пороков и аномалий плода лежит способность вируса подавлять митотическую активность клеток и, в меньшей степени, его прямое цитопатическое действие.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Общепринятой классификации краснухи нет. Принято выделять приобретенную и врожденную краснуху. Приобретенную краснуху подразделяют на типичную, атипичную (без сыпи) и субклиническую (инаппарантную). Врожденную краснуху классифицируют в зависимости от преобладающего поражения (ЦНС, сердечно-сосудистая система, орган слуха, орган зрения). Типичные формы краснухи характеризуются цикличностью течения инфекции со сменой периодов: инкубационного, продромального, высыпания (экзантема) и реконвалесценции. Инкубационный период продолжается от 10 до 25 дней, в среднем - 16-20 дней. Продромальный (или катаральный) период - 1-3 дня. Период высыпания - 2-4 дня. Период реконвалесценции протекает, как правило, гладко, без осложнений. У детей болезнь протекает в большинстве случаев легко, с симптомами, включающими сыпь, умеренную лихорадку ($<39^{\circ}\text{C}$), ЛАП, рвоту и легкий конъюнктивит. Чаще всего увеличиваются затылочные, заднешейные и заушные ЛУ. Они слегка болезненны, могут оставаться увеличенными несколько недель. Часто увеличивается селезенка. Сыпь появляется сначала на лице, затем в течение суток распространяется на шею, туловище, руки и ноги. Сыпь мелко-пятнистая, более обильная на спине,

разгибательных поверхностях конечностей. Элементы сыпи расположены на неизменной коже, иногда сопровождаются зудом, исчезают через 1-3 сут, не оставляя пигментации и шелушения. У подростков и взрослых также могут наблюдаться тонзиллит, ринит, конъюнктивит.

Осложнения наблюдают редко. Возможен доброкачественно протекающий полиартрит с поражением мелких и средних суставов, который длится до 2 нед, тромбоцитопеническая пурпура. Наиболее тяжелое осложнение - энцефалит (менингоэнцефалит, энцефаломиелит), чаще развивающийся у подростков и взрослых. Энцефалит может сочетаться с тромбоцитопенической пурпурой. Симптомы энцефалита появляются через 2-4 сут после появления сыпи. Внезапно повышается температура тела, появляются генерализованные судороги, расстройства сознания вплоть до развития комы. Возможны менингеальные симптомы, делириозный синдром, парезы черепных нервов, конечностей, гиперкинезы, мозжечковая, дизэнцефальная и бульбарная симптоматика, расстройства функций тазовых органов. В СМЖ обнаруживают повышение уровня белка и глюкозы при нормальном содержании лактата, у части больных - двузначный смешанный или лимфоцитарный плеоцитоз. Редкими осложнениями краснухи являются пневмония, первичная вирусная пневмония или вторичная бактериальная. В большинстве случаев краснуха протекает доброкачественно. Причиной летального исхода может стать энцефалит, в редких случаях при тромбоцитопенической пурпуре - кровоизлияние в мозг.

Врожденная краснуха

Наиболее часто встречающиеся аномалии плода - катаракта, пороки сердца и глухота были объединены под названием «классический СВК». В случае если инфицирование женщины вирусом краснухи происходит в начале ее беременности, вероятность того, что она передаст вирус плоду, составляет 60%. Это может приводить к выкидышу, мертворождению или тяжелым врожденным порокам развития, известным как СВК. Дети с СВК могут выделять вирус в течение года или более после рождения. Частота врожденных аномалий, связанных с заболеванием беременных женщин краснухой, варьирует от 8,1 до 38%. К СВК относят:

^ пороки сердца:

- незаращение артериального протока;
- стеноз легочного ствола;
- дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки; ^ поражения глаз:
- жемчужную ядерную катаракту;
- микрофтальмию;
- врожденную глаукому;
- ретинопатию; ^ поражения ЦНС:
- микроцефалию;
- задержку умственного развития;
- умственную отсталость;
- параплегию;
- аутизм; глухоту.

Дети часто рождаются с низкой массой тела, геморрагической синью, гепатоспленомегалией, гемолитической анемией, менингитом, поражением костей, однако все эти поражения обратимы. На втором десятилетии жизни возможно развитие медленной инфекции ЦНС - прогрессирующего краснушного панэнцефалита, проявляющегося снижением интеллекта, миоклонией, атаксией, эпилептическим синдромом и приводящего к смерти. Врожденная краснуха повышает риск развития инсулинозависимого сахарного диабета. При фетальном синдроме краснухи летальность составляет около 10%.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании клинико-эпидемиологических данных и картины крови. Для специфической диагностики используют РСК, РТГА, ИФА и РИФ в парных сыворотках. Определение специфических антител, относящихся к классу IgM, проводят не позднее 12-го дня после контакта с источником инфекции. У подавляющего большинства больных удается выявить антитела в высоких титрах после 7-10-го дня болезни. Наличие краснухи доказывает нарастание титра антител во 2-й сыворотке по сравнению с 1-й в 4 раза и более. В последние годы широко применяют метод ПЦР, особенно для диагностики врожденной краснухи.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику при подозрении на краснуху в первую очередь необходимо проводить с такими заболеваниями, как корь, псевдотуберкулез, ИМ, энтеровирусная экзантема, внезапная экзантема и токсикоаллергический дерматит (табл. 21.31).

Таблица 21.31. Дифференциальная диагностика краснухи

Нозологическая форма	Сходства	Различия
Корь	Лихорадка, сыпь, катаральные явления, полиадено-патия	Лихорадка от 3-4 до 10 сут, фебрильная, выражена интоксикация. Сыпь на 4-5-й день, характерна этапность высыпания. Элементы сыпи пятнисто-папулезные, группируются, сливаются между собой. Катаральные явления резко выражены. Грубый кашель, склерит, конъюнктивит, слезотечение. Увеличены ЛУ различных групп, однако затылочные - редко. До появления сыпи - пятна Бельского-Филатова-Коплика. Специфические антитела класса IgM
Псевдотуберкулез (генерализованная форма)	Лихорадка, сыпь, катаральные явления, артралгия, полиаденопатия	Лихорадка высокая, продолжительная, выражена интоксикация, симптомы «капюшона», «перчаток», «носов». Боли в животе, диарея, артралгия в разгаре болезни, сыпь на 2-4-й дни болезни, скарлатиноподобная или пятнисто-папулезная, преимущественно вокруг суставов, с последующим шелушением, микро-полиаденопатия без вовлечения затылочных ЛУ. Обнаружение специфических антител
ИМ	Лихорадка, полиаденопатия, сыпь, возможны атипичные мононуклеары в крови	Лихорадка от 3-4 сут до 3-4 нед, увеличены преимущественно латеральные шейные ЛУ, полиаденопатия продолжительная, до месяца и более. Сыпь, как правило (90%), появляется после приема ампициллина на 2-4-й дни болезни и позже. Характерен тонзиллит, фарингит, возможен гепатит. В крови лейкоцитоз, содержание атипичных мононуклеаров более 10% в двух и более анализах; специфические антитела IgM к капсидному антигену; положительная реакция Хоффа-Бауэра
Энтеровирусная экзантема	Лихорадка, сыпь, ЛАП, катаральные явления	Лихорадка фебрильная до 7 сут, умеренная интоксикация, гиперемия лица, сыпь на 2-3-й день лихорадки. Часто менингит, миалгия, герпангина. Увеличены преимущественно латеральные, шейные ЛУ. Специфические антитела с нарастанием титра в 4 раза в парных сыворотках, положительные результаты ПЦР
Внезапная экзантема	Лихорадка, сыпь, ЛАП	Лихорадка 3-5 сут, температура тела до 39 °С и выше. Сыпь после нормализации температуры тела, преимущественно на туловище, увеличены заушные ЛУ. Специфические антитела к HHV-4
Токсикоаллергический дерматит	Сыпь, полиаденопатия	Сыпь обильная, сливная, особенно вблизи суставов, ЛУ мелкие, поражены ЛУ различных групп, гингивит, стоматит

Показания к консультации других специалистов

При поражении ЦНС необходима консультация невролога.

Пример формулировки диагноза

V06.0 Краснуха, краснушный энцефалит, судорожный синдром.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение типичной краснухи не требует назначения ЛС. При полиартрите показаны НПВС. При энцефалите рекомендуют лечение в ОРИТ. Дексаметазон в дозе 1,0 мг/кг, противосудорожные средства [диазепам, натрия оксibuтират (Натрия оксибат*), тиопентал натрия], ноотропы, петлевые диуретики, оксигенотерапия, коррекция гомеостаза, меглюмина акридонацетат (Циклоферон*, эффективность последнего не подтверждена). В Российской Федерации действуют стандарты специализированной медицинской помощи детям при краснухе легкой, средней и тяжелой степени тяжести от 2013 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова Е.А., Опарина Л.В. Об иммунопрофилактике инфекционных болезней в рамках приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения // Инфекция и иммунитет. - 2012. - Т. 2, № 1-2. - С. 65-66.
2. Вакцинация против краснухи./ Вакцинация детей с нарушением в состоянии здоровья / Под общ. ред. М.П. Костинова. - М., 2002. - С. 96-97.
3. Кочнева Е.А. Краснуха // Инфекционные болезни. - М., 2005. - С. 122-125.
4. Краснуха: эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика в условиях sporadicческой заболеваемости: аналитический обзор. - СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2010. - 68 с.
5. Нетесов С.В., Тюнников Г.И., Петров В.С., Терновой В.А., Устинова Е.Н., Серегин С.В., Петрова И.Д., Яшина Л.Н., Дроздов И.Г., Майкова Е.М. Генотипирование вируса краснухи, циркулирующего на территории Западной Сибири России в эпидемический период 2004-2006 гг. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2007. - № 6. - С. 26-29.
6. Постовит В.А. Краснуха / Детские капельные инфекции у взрослых. - М., 1982. - С. 50-103.
7. Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита: санитарные правила. СП 3.1.2952-11. - М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. - 23 с.
8. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Краснуха / Руководство по клинической вакцинологии. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С. 185-189.
9. Lambert N., Strebel P., Orenstein W., Icenogle J., Poland G.A. Rubella // Lancet. - 2015. - № 385. - P. 2297-307.

21.14. ПАРОТИТНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Синонимы - эпидемический паротит, *parotitis epidemica*, «свинка», «заушница», «окопная» болезнь, «солдатская» болезнь - острая антропонозная воздушно-капельная инфекционная болезнь, характеризующаяся преимущественным поражением слюнных желез и других железистых органов (поджелудочной железы, половых желез и др.), а также ЦНС.

КОДЫ ПО МКБ-10

B26 Эпидемический паротит. B26.0 Паротитный орхит. B26.1 Паротитный менингит. B26.2 Паротитный энцефалит. B26.3 Паротитный панкреатит. B26.8 Эпидемический паротит с другими осложнениями. B26.9 Эпидемический паротит неосложненный.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель паротитной инфекции - вирус *Pneumophila parotiditis* семейства *Paramyxoviridae* рода *Paramyxovirus*, патогенный для человека и обезьян, антигенно близок к вирусу парагриппа. Геном представлен одноцепочечной спиралевидной РНК, окруженной нуклеокапсидом. Для вируса характерен выраженный полиморфизм: по форме он представляет округлые, сферические или неправильные элементы, а размеры могут варьировать от 100 до 600 нм. Обладает гемолитической, нейраминидазной и гемагглютинирующей активностью, связанной с гликопротеинами HN и F. Вирус культивируется на куриных эмбрионах, культуре почки морской свинки, обезьян, сирийского хомячка, а также клетках амниона человека, малоустойчив в окружающей среде, инактивируется при воздействии высокой температуры, при ультрафиолетовом облучении, высушивании, быстро разрушается в дезинфицирующих растворах [50% этанола (Этиловый спирт*), 0,1% раствора формалина и др.]. При низкой температуре (-20 °С) он может сохраняться до нескольких недель. Антигенная структура вируса стабильна. Известен только один серотип вируса, имеющий два антигена: V (вирусный) и S (растворимый). Оптимальная pH среды для вируса - 6,5-7,0. Из лабораторных животных наиболее чувствительны к вирусу эпидемического паротита обезьяны, у которых удается воспроизвести заболевание путем введения вирусосодержащего материала в проток слюнной железы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Паротитную инфекцию традиционно относят к числу детских инфекций. При этом заболевание у грудных детей и в возрасте до 2 лет встречается редко. Наиболее высока заболеваемость с 2 до 25 лет, резко снижается после 40 лет. В последние годы эпидемический паротит у взрослых встречается чаще в связи с проведением массовой вакцинации детей. У большей части вакцинированных уже через 5-7 лет концентрация защитных антител значительно снижается. Это способствует увеличению восприимчивости к заболеванию подростков и взрослых. По официальной статистике Роспотребнадзора, в 2006 г. она составила 1,62 на 100 тыс. населения (2327 случаев), в 2009 г. - 0,65 случаев на 100 тыс. населения (929 случаев), в 2011 г. - 0,32 на 100 тыс. населения, а за 6 мес 2015 г. заболеваемость снизилась на 11% по сравнению с 2014 г. В настоящее время регистрируются единичные спорадические случаи.

Источник возбудителя заболевания - больной паротитной инфекцией человек, который начинает выделять вирус за 1-2 дня до появления первых клинических симптомов и до 9-го дня болезни. При этом наиболее активное выделение вируса в окружающую среду происходит в первые 3-5 дней заболевания. Вирус выделяется со слюной и мочой. Вирус можно обнаружить в крови, грудном молоке, СМЖ и в пораженной железистой ткани. Вирус передается воздушно-капельным путем. Интенсивность выделения вируса в окружающую среду небольшая из-за отсутствия катаральных явлений. Один из факторов, ускоряющих распространение вируса эпидемического паротита, - наличие сопутствующих ОРЗ, при которых в связи с кашлем и чиханием повышается выделение возбудителя в окружающую среду. Не исключена возможность заражения через предметы обихода (игрушки, полотенца), инфицированные слюной больного. Описан вертикальный путь передачи эпидемического паротита от больной беременной плоду. После исчезновения симптомов заболевания пациент не заразен. Восприимчивость к инфекции высокая (до 100%). «Вялый» механизм передачи возбудителя, длительная инкубация, большое количество больных стертыми формами болезни, затрудняющее их выявление и изоляцию, приводит к тому, что вспышки эпидемического паротита в детских и подростковых коллективах протекают длительно, волнообразно на протяжении нескольких месяцев. Лица мужского пола болеют в 1,5 раза чаще, чем женского. Максимум заболеваемости приходится на март-апрель, минимум - на август-сентябрь. Среди взрослого населения эпидемические вспышки регистрируют

чаще в закрытых и полузакрытых коллективах - казармах, общежитиях, корабельных командах. Подъемы заболеваемости отмечают с периодичностью 7-8 лет. Паротитная инфекция относится к управляемым. После введения в практику иммунизации заболеваемость значительно снизилась, но только в 42% стран мира вакцинация против эпидемического паротита включена в национальные прививочные календари. Из-за постоянной циркуляции вируса у 80-90% людей старше 15 лет обнаруживают противопаротитные антитела. Это свидетельствует о широком распространении инфекции. По оценкам в 25% случаях паротитная инфекция протекает инapparантно. После перенесенного заболевания формируется стойкий пожизненный иммунитет, повторные заболевания встречаются крайне редко. Однако в последние годы мы наблюдаем увеличение случаев эпидемического паротита как у вакцинированных, так и после перенесенного заболевания, что может быть обусловлено снижением общего иммунитета в популяции.

ПРОФИЛАКТИКА

Больных паротитной инфекцией не допускают в детские коллективы на 9 дней. Контактные лица (дети до 10 лет, не болевшие паротитной инфекцией и невакцинированные) подлежат разобщению сроком на 21 день, а в случаях точного установления даты контакта - с 11-го по 21-й день. Проводят влажную уборку с использованием дезинфицирующих средств и проветривание помещения. За детьми, имевшими контакт с больным, на период изоляции устанавливают врачебное наблюдение. Основу профилактики составляет вакцинопрофилактика в рамках национального календаря профилактических прививок России. В 1981 г. в России начали проводить массовую, а затем плановую вакцинацию детей. К 1992 г. заболеваемость уменьшилась в 20,5 раза и составила 23,3 на 100 тыс. населения. С 1992 г. начался рост заболеваемости с пиком в 1998 г. - 98,9 случаев на 100 тыс. населения, со сдвигом среднего возраста заболевших в сторону повзросления. Иммунологи и эпидемиологи, изучив ситуацию, пришли к выводу, что для формирования полноценного иммунитета против вируса паротита недостаточно одной прививки. С 1999 г. в календарь прививок включена ревакцинация детей от эпидемического паротита в 6-7 лет, и заболеваемость начала снижаться. Вакцинацию проводят паротитной культуральной живой сухой вакциной отечественного производства с учетом противопоказаний в 12 мес и ревакцинацией в 6 лет. Вакцину вводят подкожно в объеме 0,5 мл под лопатку или в наружную поверхность плеча. После введения вакцины возможны непродолжительная лихорадка, катаральные явления на 4-12 сут, очень редко - увеличение слюнных желез и серозный менингит. Для экстренной профилактики невакцинированным и неболевшим вакцину вводят не позже 72 ч после контакта с больным. Сертифицированы также паротит-но-коревая культуральная живая сухая вакцина (Россия) и вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи живая аттенуированная лиофилизированная (Индия).

ПАТОГЕНЕЗ

Вирус эпидемического паротита попадает в организм через слизистую оболочку ВДП, рта, конъюнктиву глаз. Репликация вируса начинается в клетках эпителия респираторного тракта, затем вирус проникает в подслизистую оболочку, затем в кровь. Развивается первичная вирусемия, и вирус заносится в слюнные железы и другие железистые органы. Период первичной вирусемии соответствует концу инкубационного периода и длится до 3-5-го дня болезни. Из всех органов, пораженных вирусом, наиболее интенсивно его репликация происходит в слюнных железах, особенно околоушной, сопровождаясь ответной воспалительной реакцией и развитием более интенсивной вторичной вирусемии, во время которой вирус поражает ЦНС, а также оболочки глаза, печень, почки, сердце, мышцы, суставы, слуховой аппарат. Из железистых органов чаще всего поражаются поджелудочная, половые железы, реже - вилочковая, щитовидная и грудные железы. Поражение ЦНС

и железистых органов может наступать не только после, но и одновременно, раньше, в редких случаях без клинически выраженного поражения слюнных желез. Характер морфологических изменений в пораженных органах изучен недостаточно. Преобладает поражение соединительной ткани, а не железистых клеток. При этом для острого периода типично развитие отека и лимфоцитарной инфильтрации интерстициального пространства железистой ткани, однако вирус эпидемического паротита одновременно может поражать и саму железистую ткань. В ряде исследований показано, что при орхите, помимо отека, поражается и паренхима яичек. Это обуславливает уменьшение выработки андрогенов, нарушение сперматогенеза и вторичное бесплодие или снижение репродуктивной функции. Значительно реже наблюдается поражение яичников. Сходный характер поражения описан и для поражения поджелудочной железы, результатом чего может быть атрофия островкового аппарата с развитием сахарного диабета. После 10-15-го дня болезни органное поражение развивается редко. Со 2-й недели болезни начинается активное формирование иммунитета и освобождение организма от вируса.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Общепринятая классификация эпидемического паротита отсутствует. Это объясняют различной трактовкой специалистами проявлений болезни.

Патогенетически обоснована позиция, согласно которой поражения не только слюнных желез, но и другой локализации, вызванные вирусом эпидемического паротита, следует рассматривать именно как проявления, а не осложнения болезни. Тем более что они могут манифестировать изолированно без поражения слюнных желез. В то же время поражения различных органов как изолированные проявления паротитной инфекции наблюдают редко (атипичная форма болезни). С другой стороны, стертую форму болезни, которую диагностировали до начала плановой вакцинации практически во время каждой вспышки болезни в детском и подростковом коллективе и при плановых осмотрах, нельзя признать атипичной. Бессимптомную инфекцию не рассматривают как болезнь. В классификации следует отразить и нередкие неблагоприятные отдаленные последствия эпидемического паротита. Критерии тяжести в эту классификацию не включены, так как они совершенно различны при разных формах болезни и не имеют нозологической специфики. Осложнения редки и не имеют характерных особенностей, поэтому их в классификации не рассматривают. Клиническая классификация эпидемического паротита включает следующие клинические формы.

- Типичная.

С изолированным поражением слюнных желез:

- клинически выраженная;

- стертая. Комбинированная:

- с поражением слюнных желез и других железистых органов;

- с поражением слюнных желез и нервной системы.

- Атипичная (без поражения слюнных желез).

- С поражением железистых органов. - С поражением нервной системы. По тяжести:

- 1) легкая форма;

- 2) среднетяжелая форма;

- 3) тяжелая форма.

Критерии тяжести: выраженность лихорадки, интоксикации, выраженность органических поражений. Исходы болезни.

- Полное выздоровление.

- Выздоровление с резидуальной патологией: ^ сахарный диабет; ^ бесплодие; ^ поражение ЦНС.

Инкубационный период составляет от 11 до 23 дней (чаще 15-19).

У некоторых больных (чаще у взрослых) за 1-2 дня до развития типичной картины наблюдают продромальные явления в виде разбитости, недомогания, гиперемии ротоглотки, боли в мышцах, головной боли, нарушения сна и аппетита. Типично острое начало, озноб и повышение температуры до 39-40 °С. Один из ранних признаков заболевания - болезненность за мочкой уха (симптом Филатова). Односторонняя припухлость околоушной железы чаще появляется к концу суток или на второй день болезни, а через 1-2 дня у 80-90% больных поражается вторая железа. При этом обычно отмечают шум в ушах, боли в области уха, усиливающиеся при жевании и разговоре, возможен тризм. Увеличение околоушной железы хорошо заметно. Железа заполняет ямку между сосцевидным отростком и нижней челюстью. При значительном увеличении околоушной железы ушная раковина оттопыривается и мочка уха поднимается вверх (отсюда народное название «свинка»). Отек распространяется в трех направлениях: впереди - на щеку, вниз и назад - на шею и вверх - на область сосцевидного отростка. Отечность особенно заметна при осмотре больного со стороны затылка. Кожа над пораженной железой напряжена, обычной окраски, при пальпации железа имеет тестовую консистенцию, умеренно болезненна. Максимальной степени отечность достигает на 3-5-й день заболевания, затем постепенно уменьшается и исчезает, как правило, на 6-9-й день (у взрослых на 10-16-й день). В этот период саливация снижена, слизистая оболочка полости рта сухая, больные жалуются на жажду. Устье Стенонова протока видно на слизистой оболочке щеки в виде гиперемизированного отечного колечка (симптом Мурсу). Реже в процесс вовлекаются поднижнечелюстные слюнные железы, которые определяют в виде слабоболезненных веретенообразных припухлостей тестовой консистенции, при поражении подъязычной железы припухлость отмечают в подбородочной области и под языком. Поражение только подчелюстных (субмаксиллит) или подъязычных желез наблюдают крайне редко. Внутренние органы при изолированном паротите, как правило, не изменены. В ряде случаев у больных отмечают тахикардию, шум на верхушке и приглушение тонов сердца, гипотонию. Поражение ЦНС проявляется головной болью, бессонницей, адинамией. Общая продолжительность лихорадочного периода составляет чаще 3-4 дня, в тяжелых случаях - до 6-9 дней. Частый симптом эпидемического паротита у подростков и взрослых - поражение яичек (орхит). Частота паротитного орхита напрямую зависит от тяжести заболевания. При тяжелых и среднетяжелых формах он возникает приблизительно в 50% случаях. Возможен орхит без поражения слюнных желез. Признаки орхита отмечают на 5-8-й день болезни на фоне снижения и нормализации температуры. При этом состояние больных вновь ухудшается: температура тела повышается до 38-39 °С, появляется озноб, головная боль, возможны тошнота и рвота. Отмечают сильные боли в области мошонки и яичка, иногда иррадиирующие в нижние отделы живота. Яичко увеличивается в 2-3 раза (до размера гусиного яйца), становится болезненным и плотным, кожа мошонки гиперемизирована, часто - с синюшным оттенком. Чаще поражается одно яичко. Выраженные клинические проявления орхита сохраняются 5-7 дней. Затем боли исчезают, яичко постепенно уменьшается в размерах. В дальнейшем можно отметить признаки его атрофии. Почти у 20% больных орхит сочетается с эпидидимитом. Придаток яичка пальпируется как продолговатая болезненная припухлость. Это осложнение приводит к нарушению сперматогенеза. Получены данные о стертой форме орхита, которая

также может быть причиной мужского бесплодия. При паротитном орхите описан инфаркт легкого вследствие тромбоза вен простаты и тазовых органов. Еще более редкое осложнение паротитного орхита - приапизм. У женщин может развиваться оофорит, бартолинит, мастит. Нечасто встречается у пациентов женского пола в постпубертатный период оофорит, в редких случаях приводящий к бесплодию. Следует заметить, что мастит может развиваться и у мужчин.

Частое проявление эпидемического паротита - острый панкреатит, часто протекающий бессимптомно и диагностируемый только на основании резкого повышения активности панкреатических ферментов в крови и моче. Частота развития панкреатита варьирует в широких пределах - от 2 до 50%. Чаще он развивается у детей и подростков. Такой разброс данных связан с использованием различных критериев диагностики панкреатита. Панкреатит развивается обычно на 4-7-й день болезни. Наблюдают тошноту, многократную рвоту, диарею, боли опоясывающего характера в средней части живота. При выраженном болевом синдроме иногда отмечают напряжение мышц живота и симптомы раздражения брюшины. Повышение активности ферментов поджелудочной железы сохраняется до месяца, тогда как другие симптомы заболевания исчезают уже через 5-10 дней. Поражение поджелудочной железы может приводить к атрофии островкового аппарата и развитию диабета.

В редких случаях возможно поражение и других железистых органов, обычно в сочетании со слюнными железами. Описаны тиреоидит, паратиреоидит, дакриoadениты, тимоидит.

Поражение нервной системы - одно из частых и существенных проявлений паротитной инфекции. Чаще всего наблюдают серозный менингит. Возможны также менингоэнцефалит, невриты черепных нервов, полирадикулоневрит. Клиническая картина паротитного менингита полиморфна, поэтому критерием диагностики может быть только выявление воспалительных изменений СМЖ. Возможны случаи эпидемического паротита, протекающие с синдромом менин-гизма, при интактности СМЖ. Напротив, часто без наличия менингеальных симптомов отмечают воспалительные изменения СМЖ. Между тем своевременная диагностика и лечение менингита и других поражений ЦНС существенно влияют на отдаленные последствия болезни.

Менингит чаще наблюдают у детей в возрасте 3-10 лет. В большинстве случаев он развивается на 4-9-й день болезни, т.е. в разгаре поражения слюнных желез или на фоне стихания болезни. Однако возможно и появление симптомов менингита одновременно с поражением слюнных желез и даже раньше. Возможны случаи менингита без поражения слюнных желез, в редких случаях - в сочетании с панкреатитом. Начало менингита характеризуется быстрым повышением температуры тела до 38-39,5 °С, сопровождающимся интенсивной головной болью диффузного характера, тошнотой и частой рвотой, гиперестезией кожи. Дети становятся вялыми, адинамичными. Уже в первые сутки заболевания отмечают менингеальные симптомы, которые выражены умеренно, часто не в полном объеме, например, только симптом посадки («треножника»). У детей младшего возраста возможны судороги, потеря сознания, у старших детей - психомоторное возбуждение, бред, галлюцинации. Общемозговая симптоматика обычно регрессирует в течение 1-2 сут. Сохранение в течение более длительного времени свидетельствует о развитии энцефалита. Существенную роль в развитии менингеальной и общемозговой симптоматики играет внутричерепная гипертензия с повышением ЛД до 300-600 мм вод.ст. В то же время развитие ОНГМ с дислокацией ствола не описано. Осторожная по каплям эвакуация СМЖ во время люмбальной пункции до нормального уровня ЛД (200 мм вод.ст.) сопровождается выраженным улучшением состояния больного

(прекращение рвоты, прояснение сознания, уменьшение интенсивности головной боли).

СМЖ при паротитном менингите прозрачная или опалесцирующая, плеоцитоз составляет 200-400 в 1 мкл. Содержание белка повышено до 0,3-0,6/л, иногда до 1,0-1,5/л, редко наблюдают сниженный или нормальный уровень белка. Цитоз, как правило, лимфоцитарный (90% и выше), в 1-2-й дни болезни может быть смешанным или нейтрофильным. Концентрация глюкозы в СМЖ - в пределах нормальных значений или повышена. Санация ликвора происходит позже регресса менингеального синдрома, к 3-й нед болезни, но может затягиваться, особенно у детей старшего возраста, до 1-1,5 мес.

При менингоэнцефалите через 2-4 дня после развития картины менингита на фоне ослабления менингеальных симптомов нарастает общемозговая симптоматика, появляются очаговые симптомы: сглаженность носогубной складки, девиация языка, оживление сухожильных рефлексов, анизорефлексия, мышечный гипертонус, пирамидные знаки, симптомы орального автоматизма, клonusы стоп, атаксия, интенционный тремор, нистагм, преходящий гемипарез. У детей младшего возраста возможны мозжечковые расстройства. Паротитный менингит и менингоэнцефалит протекают доброкачественно. Как правило, наступает полное восстановление функций ЦНС, однако после менингоэнцефалита может сохраняться внутричерепная гипертензия, астенизация, снижение памяти, внимания, слуха, задержка развития.

На фоне менингита, менингоэнцефалита, иногда изолированно, возможно развитие невритов черепных нервов, чаще всего VIII пары. При этом отмечают головокружение, рвоту, усиливающиеся при перемене положения тела, нистагм. Больные стараются лежать неподвижно с закрытыми глазами. Эти симптомы связаны с поражением вестибулярного аппарата, но возможен и кохлеарный неврит, для которого характерно появление шума в ухе, снижение слуха, преимущественно в зоне высоких частот. Процесс обычно односторонний, но часто полного восстановления слуха не происходит. Следует иметь в виду, что при резко выраженном паротите кратковременное снижение слуха возможно за счет отека наружного слухового прохода.

Полирадикулоневрит развивается на фоне менингита или менингоэнцефалита, ему всегда предшествует поражение слюнных желез. При этом характерно появление корешковых болей и симметричных парезов, преимущественно дистальных отделов конечностей, процесс обычно обратим, возможно и поражение дыхательной мускулатуры.

Иногда, обычно на 10-14-й день заболевания, чаще у мужчин, развивается серозный полиартрит. В основном поражаются крупные суставы (плечевые, коленные). Процесс, как правило, обратим, заканчивается полным выздоровлением в течение 1-2 нед.

Осложнения (ангина, отит, ларингит, нефрит, миокардит) встречаются крайне редко. Изменения крови при эпидемическом паротите незначительны и характеризуются лейкопенией, относительным лимфоцитозом, моноцитозом, увеличением СОЭ, у взрослых иногда отмечают лейкоцитоз.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основана, главным образом, на характерной клинической картине и эпидемиологическом анамнезе, и в типичных случаях трудностей не вызывает (рис. 21.2). Из лабораторных методов подтверждения диагноза наиболее доказательно выделение вируса эпидемического паротита из крови, секрета околоушной железы, мочи, СМЖ и глоточных смывов, однако на практике это не используют.

В последние годы чаще стали применять серологические методы диагностики, наиболее часто используют ИФА, РСК и РТГА. Высокий титр IgM и низкий - IgG в острый период инфекции может служить признаком паротитной инфекции. Окончательно подтвердить диагноз можно через 3-4 нед при повторном исследо-

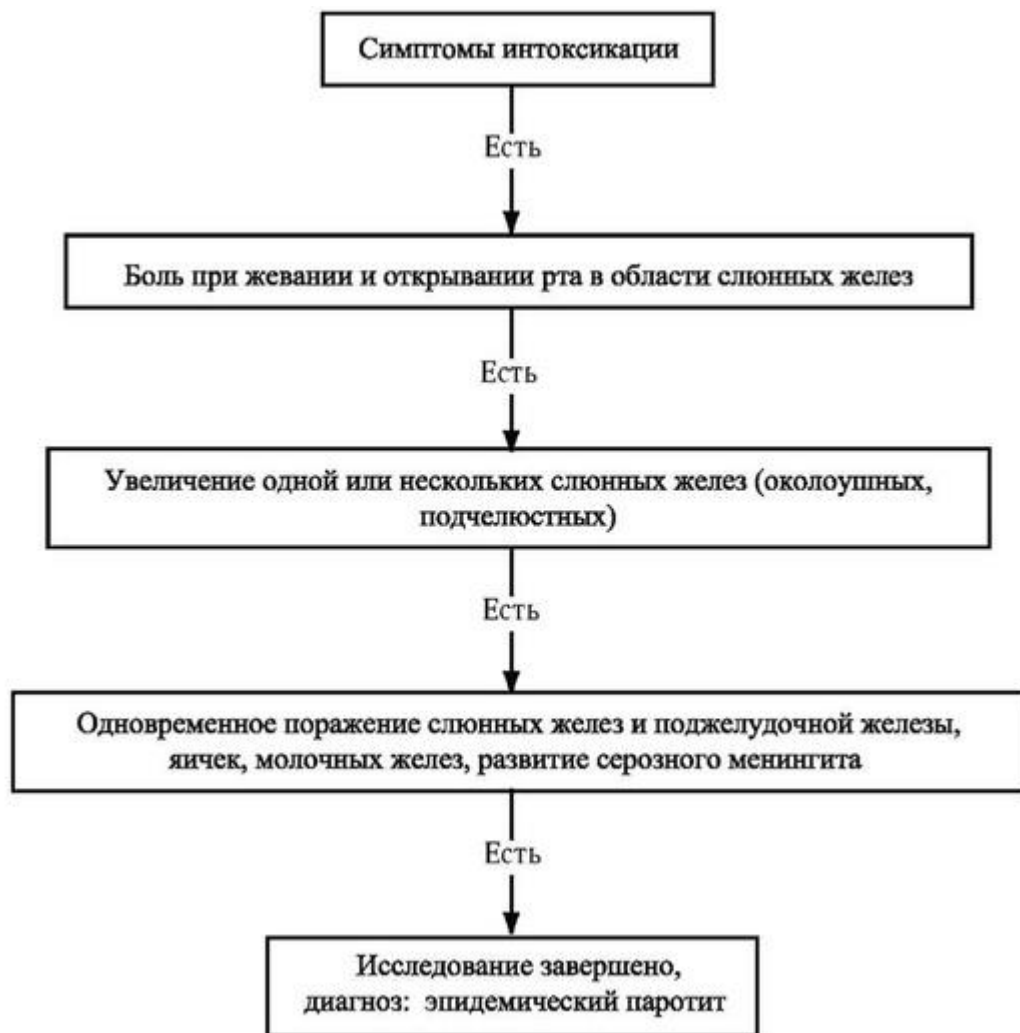


Рис. 21.2. Алгоритм диагностики паротитной инфекции у взрослых

вании титра антител, при этом увеличение титра IgG в 4 раза и более имеет диагностическое значение. При использовании РСК и РТГА возможны перекрестные реакции с вирусом парагриппа. В последние годы все чаще применяется ПЦР, эффективная при наличии вирусемии. Для диагностики часто определяют активность амилазы и липазы в крови и моче, содержание которых повышается у большинства больных. Это особенно важно не только для диагностики панкреатита, но и косвенного подтверждения паротитной этиологии серозных менингитов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику эпидемического паротита в первую очередь следует проводить с бактериальными паротитами, слюнно-каменной болезнью (табл. 21.32). Увеличение слюнных желез также отмечается при саркоидозе и новообразованиях. Паротитный менингит дифференцируют с серозными менингитами энтеровирусной этиологии, лимфоцитарным хориоменингитом, иногда туберкулезным менингитом. При этом особое значение имеет повышение активности панкреатических ферментов в крови и моче при паротитном менингите. Наибольшую опасность представляют случаи, когда отек подкожной клетчатки шеи и лимфаденит, встречающийся при токсических формах дифтерии ротоглотки (иногда при инфекционном мононуклеозе и

герпесвирусных инфекциях), врач принимает за паротит. Острый панкреатит следует дифференцировать с острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости (бактериальным панкреатитом, аппендицитом, острым холециститом).

Таблица 21.32. Дифференциальная диагностика эпидемического паротита

Признаки	Нозологическая форма		
	эпидемический паротит	бактериальный паротит	сиалолитиаз
Начало	Острое	Острое	Постепенное
Лихорадка	Предшествует местным изменениям	Появляется одновременно или позднее местных изменений	Не характерна
Односторонность поражения	Двустороннее, возможно поражение других слюнных желез	Как правило, одностороннее	Обычно одностороннее
Боли	Не характерны	Характерны	Колющие, приступообразные
Локальная болезненность	Незначительная	Выраженная	Незначительная
Кожа над железой	Обычной окраски, напряжена	Гиперемирована	Не изменена
Консистенция	Плотноватая	Плотная, в дальнейшем - флюктуация	Плотная
Стенозов проток	Симптом Мурсу	Гиперемия, гнойное отделяемое	Слизистое отделяемое
Картина крови	Лейкопения, лимфоцитоз, СОЭ - без изменений	Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ	Нет характерных изменений

Паротитный орхит дифференцируют с туберкулезным, гонорейным, травматическим и бруцеллезным орхитом.

Показания к консультации других специалистов

При наличии неврологической симптоматики - консультация невролога, при панкреатите - хирурга, при орхите - уролога.

Пример формулировки диагноза

V26, V26.3 Эпидемический паротит, панкреатит, среднетяжелое течение болезни.

ЛЕЧЕНИЕ

Госпитализируют больных по эпидемиологическим показаниям из закрытых детских коллективов (детские дома, интернаты, воинские части). Как правило, больных лечат на дому. Госпитализация показана при тяжелом течении болезни (гипертермия выше 39,5 °С, признаки поражения ЦНС, панкреатита, орхита). В целях уменьшения риска развития осложнений вне зависимости от тяжести течения заболевания весь период лихорадки пациенты должны соблюдать постельный режим. У мужчин, не соблюдавших постельный режим в первые 10 дней болезни, орхиты развивались в 3 раза чаще. В острый период заболевания (до 3-4-го дня болезни) больные должны получать только жидкую и полужидкую пищу. Учитывая нарушения саливации, большое внимание следует уделять уходу за слизистой оболочкой полости рта, а в период реконвалесценции проводить стимуляцию секреции слюны, используя, в частности, лимонный сок. Для профилактики панкреатитов целесообразна молочно-растительная диета (стол № 5). Показано обильное питье (морсы, соки, чай, минеральная вода). Целесообразно назначать десенсибилизирующие препараты. Для уменьшения местных проявлений болезни на область слюнных желез назначают светолечение (лампа-соллюкс). При орхите применяют преднизолон в течение 3-4 дней в дозе 2- 3 мг/кг/сут с последующим уменьшением дозы на 5 мг ежедневно. Обязательно ношение суспензория в течение 2-3 нед для обеспечения приподнятого положения яичек. При остром панкреатите назначают щадящую диету (в первые сутки - голодную диету). Показан холод на живот. Для уменьшения болевого синдрома вводят анальгетики, применяют апротинин. При подозрении на менингит показана люмбальная пункция, которая имеет не только диагностическое, но и лечебное значение. При этом также назначают анальгетики, дегидратационную терапию с использованием фуросемида (Лазикс*) в дозе 1 мг/кг/сут. При выраженном общемозговом синдроме назначают дексаметазон по 0,25-0,5 мг/кг/сут в течение

3- 4 дней, при менингоэнцефалите - ноотропные средства курсами по 2-3 нед. Изучалась эффективность использования иммуноглобулина человека, содержащего специфические противопаротитные антитела класса IgG. Применение этого препарата приводило к уменьшению длительности орхита и панкреатита, а раннее введение снижало риск развития паротитного менингита и орхита. Рекомендуется Виферон-3* (1 млн МЕ) ректально (в свечах) 2 р/сут, курс 7-10 дней.

Прогноз

Благоприятный, летальные исходы редки (1 на 100 тыс. заболевших эпидемическим паротитом). У некоторых больных возможно развитие эпилепсии, глухоты, сахарного диабета, снижение потенции, атрофии яичек.

Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности определяют в зависимости от клинического течения эпидемического паротита, наличия менингита и менингоэнцефалита, панкреатита, орхита и других специфических поражений.

Диспансеризация

Не регламентирована. Ее проводит врач-инфекционист в зависимости от клинической картины и наличия осложнений. При необходимости привлекают специалистов других специальностей (эндокринологов, неврологов и т.д.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционные болезни у детей: Пер с англ. / Под ред. Д. Мари. - М.: Практика, 2006.
2. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофи-лактика у детей: Учебник. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
3. Зайцева О.В., Сундуков А.В. Инфекционные болезни у детей. Учебное пособие для студентов. - М.: Медицина, 2014. - 227 с.
4. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 2016. - С. 236-240.

21.15. НАТУРАЛЬНАЯ ОСПА* 21.16. ОСПА ЖИВОТНЫХ

Оспа животных - группа острых зоонозных инфекционных болезней с преимущественно контактным механизмом передачи возбудителя, характеризующихся лихорадкой и папулезно-пустулезной сыпью. Вспышки оспы отмечают в ряде стран всех материков мира.

Возбудители оспы животных и человека - большая группа оспенных вирусов семейства *Poxviridae* (более 100 вирусов).

Человек восприимчив к вирусам: оспы обезьян, коров, вакцины и его подвиду - вирусу оспы буйволов, а также псевдокоровьей оспы (паравакцина) и оспы Таны. Возбудителя псевдокоровьей оспы относят к роду *Parapoxvirus*, оспы Таны - к роду *Yatapoxvirus*, остальных - к роду *Orthopoxvirus*.

Возбудители оспы различных видов животных морфологически сходны. Это ДНК-содержащие вирусы, характеризующиеся относительно большими размерами (170-350 нм), эпителиотропностью и способностью образовывать в клетках элементарные округлые включения (тельца Пашена, Гварниели, Боллингера), видимые в световом микроскопе при окраске по Морозову. Хотя и имеется филогенетическое родство между возбудителями оспы различных видов животных, спектр патогенности неодинаков, и иммуногенные связи сохранились не во всех случаях. Вирусы оспы

овец, коз, свиней и птиц патогенны только для соответствующего вида, и в естественных условиях каждый из них вызывает самостоятельную (оригинальную) оспу. Вирусы натуральной оспы коров и осповакцины имеют широкий спектр патогенности, включая крупный рогатый скот, буйволов, лошадей, ослов, мулов, верблюдов, кроликов, обезьян и человека. Близкие иммунологические связи сохранились только между двумя видами вирусов - осповакцины и коровьей оспы, тогда как остальные возбудители различны в антигенном и иммуногенном отношении.

Каждый вид возбудителя оспы характеризуется определенной инфекционностью в отношении культуры клеток и куриных эмбрионов. Репродукция оспенных вирусов приводит к появлению характерных патологических изменений в хориоаллантоисной оболочке эмбриона, а в культуре клеток - к выраженному цитоплазматическому действию.

Устойчивость оспенных вирусов в окружающей среде сравнительно высокая. Они могут сохранять жизнеспособность в сухих корочках оспин до 1-2 лет. Замораживание консервирует вирусы. В овчарнях вирус оспы овец сохраняется более 6 мес, на пастбищах и в шерсти переболевших животных - свыше 2 мес. Вирусы оспы быстро погибают при гниении субстрата. Они чувствительны к высокой температуре, солнечным лучам и кислотам; кипячение убивает их моментально, 70 °С - за 5 мин, кислая среда (рН 3,0-3,6) - в течение часа. Растворы серной, соляной и карболовой кислот (2-5%), формальдегида и хлорамина (1%), едкого натра (3%) инактивируют возбудителя в течение 1 ч. Биотермическое обеззараживание инфицированного помета наступает через 28 дней.

Особенность инфекционного процесса при оспе обусловливается эпителиотропностью возбудителей и их способностью вызвать на коже своеобразную оспенную экзантему. Патологический процесс состоит из ряда последовательных стадий: а) розеола - появление красных пятен в течение 1-2 дней; б) папулы - превращение пятен в узелки в течение 1-3 дней; в) везикулы - папулы в течение 5-6 дней превращаются в пузырьки, наполненные серо-желтоватой жидкостью, в этот период лихорадочные явления угасают; г) пустулы - содержимое везикул в течение трех дней мутнеет и становится гнойным; д) корусти (струпы) - на месте высохших пустул образуется бурый струп, эпителий восстанавливается, а при глубоком поражении возникает соединительнотканый рубец; струп отпадает через 5-6 дней. Аналогично патологический процесс протекает и у людей.

Оспа обезьян

Оспа обезьян (англ. monkeypox, лат. *variola vimus*) - острая зоонозная природно-очаговая вирусная инфекционная болезнь, распространенная в тропических лесах и саванне экваториальной зоны Центральной и Западной Африки и характеризующаяся интоксикацией, лихорадкой и везикулезно-пустулезной сыпью.

КОДЫ ПО МКБ-10

B04 Инфекции, вызванные вирусом обезьяньей оспы.

Вирус был впервые выявлен в Государственном институте сывороток (Копенгаген, Дания) в 1958 г. во время изучения сходной с оспой болезни среди обезьян. Ряд аналогичных вспышек имел место в течение последующих лет, но ни одна из них не была официально зарегистрирована до 1968 г. Вирус, который был выделен во время вспышек в Копенгагене и при четырех других вспышках, оказался представителем нового вида ортооспенных вирусов с соответствующими биологическими свойствами и структурой генома. Он был назван «вирусом обезьяньей оспы». В последующем отмечали вспышки в 78 лабораториях разных стран, работающих с обезьянами. В конце августа 1970 г. в Экваториальной провинции бывшей республики Заир

(Демократическая Республика Конго) был зафиксирован первый случай оспы обезьян у 9-месячного мальчика. В 1970-2003 гг. было зарегистрировано около 950 случаев оспы обезьян у людей в Демократической Республике Конго, Центрально-Африканской Республике, Габоне, Камеруне, Нигерии, Кот-Д'Ивуаре, Либерии, Сьерра-Леоне. В 2003 г. в США она была обнаружена у 37 человек. Более 95% всех случаев заболевания выявлены в Демократической Республике Конго. При этом в 73% случаев была доказана передача инфекции от человека к человеку.

В 2010 г. в отчете об исследовании группы специалистов из Университета Калифорнии в Лос-Анджелесе проанализированы данные о заболеваемости обезьяньей оспой в девяти регионах Демократической Республики Конго с 1981 по 2007 г. По результатам исследования было установлено, что заболеваемость оспой в стране в 2005-2007 гг. составила около 5,53 случая на 10 тыс. населения, тогда как с 1981 по 1986 г. - лишь 0,72 случая на 10 тыс. жителей.

При этом максимальный уровень заболеваемости в 2005-2007 гг. составил 14,42 случая на 10 тыс. жителей Демократической Республики Конго. Таким образом, с 1981 г. этот показатель увеличился в 7,7-20 раз, что связано с прекращением вакцинации против натуральной оспы в конце 1970-х гг., причем вакцинированные конголезцы заражались обезьяньей оспой в 5,2 раза реже, чем непривитые.

В 2003 г. почти 100 американцев заразились оспой обезьян от луговых собачек, приобретенных в качестве домашних животных. По мнению Э. Римойн, это свидетельствует о том, что вызывающий заболевание вирус способен образовывать природные резервуары за пределами Африки.

Оспа обезьян у человека является редким зоонозом, который стали распознавать лишь после ликвидации натуральной оспы. Можно ожидать роста заболеваемости в связи с прекращением вакцинации против оспы.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - вирус рода *Orthopoxvirus* семейства *Poxviridae*. По морфологическим и антигенным свойствам близок к вирусу натуральной оспы, но отличается от него по биологическим свойствам: на хорион-аллантаоисной оболочке куриных эмбрионов при температуре 34,5-35,0 °C вирус размножается с образованием мелких оспин с центральной геморрагией и единичных крупных белых оспин; предельная температура развития - 39,0 °C; обладает выраженной гемагглютинирующей активностью; не оказывает цитопатического действия и не вызывает феномена гемадсорбции в клетках перевиваемой линии почек эмбриона свиньи.

Устойчивость к воздействию факторов окружающей среды - такая же, как у возбудителя натуральной оспы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник и резервуар возбудителя - больные приматы 12 видов (церкопитеки, колобусы, гиббоны, гориллы, шимпанзе, орангутанги и др.), тропические белки и гамбийские крысы. Длительность периода выделения вируса неизвестна. Человек заражается от больных животных контактным (через конъюнктиву и поврежденную кожу) путем, а также в результате прямых контактов с кровью, жидкостями организма или сыпью инфицированных животных. Возможен воздушно-капельный или воздушно-пылевой путь (аэрозольный механизм заражения).

Естественная восприимчивость людей неизвестна. Вторичная передача происходит от человека человеку в результате тесного контакта с выделениями из дыхательных путей, повреждениями кожи инфицированного человека или с недавно зараженными предметами.

Возможно трансплацентарное заражение плода при заболевании беременной.

Наиболее поражаемый контингент - дети в возрасте 4-10 лет. Сезонность летняя.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ: СПЕЦИФИЧЕСКИЕ, НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ. МЕРОПРИЯТИЯ В ОЧАГЕ

1. При выявлении больных оспой обезьян или подозрительных на это заболевание проводят такие же противоэпидемические и профилактические мероприятия, как при натуральной оспе, включая вакцинацию противооспенной вакциной. В тропических районах Центральной и Западной Африки, эндемичных по оспе обезьян, рекомендована плановая вакцинация населения.
 2. Предотвращение дальнейшего распространения оспы обезьян в результате торговли животными. Ограничение или запрещение перемещения небольших африканских млекопитающих животных или обезьян может быть эффективным в замедлении распространения вируса за пределы Африки.
 3. Содержащихся в неволе животных не следует прививать против натуральной оспы. Однако инфицированных животных необходимо изолировать от других животных и немедленно помещать в карантин. Любые животные, которые могли иметь контакты с инфицированным животным, должны быть помещены в карантин и находиться под наблюдением на предмет появления симптомов оспы обезьян в течение 30 дней.
 4. Снижение риска инфекции у людей. Во время вспышек оспы обезьян тесный контакт с другими пациентами является самым значительным фактором риска инфицирования вирусом оспы обезьян. При отсутствии специального лечения и вакцины единственным способом уменьшения числа заболеваний среди людей является информация населения в отношении факторов риска и в отношении мер по ограничению возможного контакта с вирусом.
- Снижение риска передачи возбудителя от человека человеку. Необходимо избегать тесных физических контактов с людьми, инфицированными оспой обезьян. При уходе за больными необходимо надевать перчатки и использовать средства защиты. После ухода за больными или после посещений таких людей необходимо регулярно мыть руки.
 - Снижение риска передачи инфекции от животного человеку. Усилия по предотвращению передачи инфекции в эндемичных районах должны быть направлены на тщательную тепловую обработку всех употребляемых в пищу продуктов животного происхождения (таких как кровь, мясо). При обращении с больными животными или их инфицированными тканями, а также во время забоя животных необходимо надевать перчатки и другую соответствующую защитную одежду.

В медицинских учреждениях

Медицинские работники, осуществляющие уход за пациентами с предполагаемой или подтвержденной инфекцией вирусом оспы обезьян или обращающиеся с образцами, взятыми у таких пациентов, должны принимать стандартные меры предосторожности в области инфекционного контроля, им необходимо проведение иммунизации против натуральной оспы. Иммунологически компрометированным лицам с ослабленной иммунной системой вакцинация противопоказана.

Работа с образцами, взятыми у людей и животных с предполагаемой инфекцией вирусом оспы обезьян, должна осуществляться специально подготовленными сотрудниками в надлежащем образом оборудованных лабораториях.

ПАТОГЕНЕЗ

Фазы патогенеза - такие же, как при натуральной оспе, в то же время вирус имеет тропизм к ЛУ, вызывая в них выраженные воспалительные изменения.

Инкубационный период длится от 6 до 16 дней.

Основной особенностью, отличающей оспу обезьян от натуральной оспы, является развитие лимфаденита у 86% больных, одновременно с ознобом, повышением температуры до 38,0-39,5 °С и проявлениями интоксикации (головной болью, миалгией и артралгией). Лимфаденит может быть двусторонним или односторонним и, в зависимости от входных ворот инфекции, развивается в подчелюстных, шейных, подмышечных или паховых ЛУ. Ко времени появления экзантемы у 64% больных развивается генерализованная ЛАП. При аэрозольном механизме заражения больные отмечают боль в горле и кашель. Периоды высыпания, нагноения и реконвалесценции по клиническим проявлениям практически не отличаются от натуральной оспы, но протекают обычно легче и быстрее (за 2-4 нед). По классификации Рао оспа обезьян у людей проходит по дискретному варианту в 58% случаев заболевания, по полусливному и сливному - в 32% и 10% случаев соответственно. Возможно развитие оспенной пурпуры (один случай у ребенка), вариолоида, оспы без сыпи, оспы без температуры и инаппарантной инфекции. Течение болезни можно разделить на два периода:

- 1 - период инвазии (0-5 дней), для которого характерны лихорадочное состояние, сильная головная боль, ЛАП, боль в спине, миалгия и выраженная астения;
- 2 - период высыпаний, когда элементы сыпи появляются на лице (в 95% случаев), на ладонях и ступнях (75%) и на теле почти одновременно, поэтому характерен мономорфизм сыпи, т.е. все элементы находятся в одной стадии развития: розеола-папула-везикула-пустула.

Нагноение (пустулизация) сыпи сопровождается лихорадкой и развитием бактериальных осложнений: бронхопневмонии, кератитов, диареи, флегмон, абсцессов и др.

Летальность при оспе обезьян в среднем составляет 3,3-9,8% (в зависимости от возраста заболевших). Большинство случаев смерти происходит среди детей раннего возраста. Дети более чувствительны к вирусу оспы обезьян из-за прекращения регулярной вакцинации против натуральной оспы, последовавшей за всемирной ликвидацией этой болезни в 1980 г.

В возрастной группе старше 10 лет летальные исходы не зарегистрированы.

ДИАГНОСТИКА

Основные диагностические мероприятия соответствуют таковым при натуральной оспе.

Дифференциальную диагностику обычно проводят с натуральной оспой, ветряной оспой, корью, пиодермией, медикаментозной аллергией (табл. 21.36).

Таблица 21.36. Дифференциальная диагностика оспы обезьян

Признаки	Оспа обезьян	Натуральная оспа	Ветряная оспа
Лихорадка	Начальный период характеризуется резким повышением температуры, продолжается 3 дня	Начальный период характеризуется резким повышением температуры, продолжается 3 дня	Начальный период не выражен или редко превышает 1 сут
Высыпания на коже	Появляются одновременно, обильнее всего на лице и предплечьях, везикула напряжена, многокамерна и не спадается при проколе. Характерен регионарный мономорфизм	Появляются одновременно, обильнее всего на лице и предплечьях, везикула напряжена, многокамерна и не спадается при проколе. Характерен регионарный мономорфизм	Появляются разномомент-но на отдельных участках кожи, подсыпает в течение 3-5 дней. Везикула мягкая, однокамерная, спадается при проколе. Характерен полиморфизм
Лимфаденопатия	+	-	-

Окончательный диагноз устанавливается с помощью иммуносорбентного анализа с применением фиксированных ферментов (ELISA), теста на выявление антигенов, ПЦР, изоляции вируса в культурах клеток.

ЛЕЧЕНИЕ

Больные изолируются в боксы. Специфических методов лечения нет. Режим постельный (до нормализации температуры). Диета - механически и химически щадящая (стол № 4). Принципы лечения такие же, как при натуральной оспе.

Прогноз

У детей раннего возраста - серьезный. Зависит от клинической формы болезни и осложнений.

Диспансеризация

Не проводится.

Коровья оспа

Коровья оспа (Cowpox) - зоонозная инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя, протекающая в части случаев с развитием лихорадочно-интоксикационного синдрома, единичными пустулезными высыпаниями на коже.

КОДЫ ПО МКБ-10

B08.0 Другие инфекции, вызванные ортопоксвирусом. Коровья оспа. Болезнь, вызванная вирусом Орф.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - *Cowpox virus*, относится к роду *Orthopoxvirus*, семейству *Poxviridae*. Геном вируса представлен односпиральной ДНК, известны генетические варианты вируса. Вирус хорошо культивируется на хорион-аллантоисной оболочке куриных эмбрионов и ряде клеточных культур, с развитием в них цитопластического эффекта.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Коровья оспа - природно-очаговая инфекция. Основным резервуаром возбудителя являются лесные мыши и мыши-полевки, которые инфицируют домашних кошек и крупный рогатый скот, которые и служат основным источником возбудителей для человека. Человек является случайным и конечным хозяином вируса, передача возбудителя от человека не установлена.

Заражение людей от инфицированных кошек и других животных происходит контактным путем через поврежденную кожу при ручном доении коров.

Чаще болеют дети и подростки, имевшие контакт с зараженными кошками; среди взрослых - лица, ухаживающие за скотом, доярки.

Заболевание регистрируется повсеместно в Европе в виде спорадических случаев и локальных вспышек преимущественно летом и осенью (июль-октябрь).

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ: СПЕЦИФИЧЕСКИЕ, НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ.

МЕРОПРИЯТИЯ В ОЧАГЕ

Меры профилактики заключаются в строгом выполнении ветеринарно-санитарных мероприятий, тщательном соблюдении санитарных мер при уходе за больными животными, обеспечении работы предприятий в режиме закрытого типа.

ПАТОГЕНЕЗ

Механизмы развития болезни изучены недостаточно. В месте инокуляции вируса возникает очаговая воспалительная реакция с пролиферацией клеток базального слоя эпидермиса и массивной лейкоцитарной инфильтрацией, формируется крупная везикула. В пораженных клетках при световой микроскопии обнаруживаются характерные внутриклеточные включения типа А, представленные скоплениями зрелых вирионов. Патологический процесс в коже заканчивается рубцеванием. Возможно развитие транзиторной вирусемии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Продолжительность инкубационного периода не установлена.

В большинстве случаев заболевания на руках и лице пациента появляется один или несколько элементов сыпи, сходных с элементами сыпи при натуральной оспе, и проходят те же фазы развития (папула-везикула-пустула-корка). Везикулы имеют в центре пупковидное вдавление, расположены на инфильтрированном основании, многокамерные. После отпадения корки (6-12 нед) остается рубец. Возможны, в результате инокуляции, вторичные элементы на различных участках кожи. Часто лимфаденит.

У пациентов, не вакцинированных против натуральной оспы, возможна лихорадка и интоксикация, длящиеся до 5-7 дней.

ДИАГНОСТИКА

Постановка диагноза достигается путем обнаружения *Cowpox virus* при электронной микроскопии содержимого везикул, или изоляции вируса при заражении патологическим материалом хорион-аллантаической оболочки куриного эмбриона, на которой образуются геморрагические оспины, или выделения клеточной культуры, в которой возникает цитопатический эффект. Вирус может быть обнаружен в виде внутриклеточных включений типа А при гистологическом исследовании материала из очага поражения.

Дифференциальную диагностику проводят с сибирской язвой, паравакциной, герпетическими высыпаниями при простом герпесе.

ЛЕЧЕНИЕ

Противовирусная терапия не разработана. Больным проводят патогенетическое лечение, местно применяются антисептики, для профилактики вторичной инфекции назначают антибиотики. Противопоказано использование глюкокор-тикоидов.

Прогноз

Болезнь протекает доброкачественно, у иммунокомпрометированных пациентов описаны генерализованные заболевания с летальным исходом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционные болезни: Учебник для студентов медицинских вузов / Е.П. Шувалов, Е.С. Белозеров, Т.В. Беляев, Е.И. Змушков - 7-е издание, испр. и доп. - СПб.: СпецЛит, 2015. - 727 с: ил.
2. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень № 161 (февраль 2011 г).
3. Санитарные правила СП 3.1.084-96. Ветеринарные правила ВП 13.3.4.1100-96. Профилактика инфекционных болезней. Профилактика и борьба с заразными болезнями, общими для человека и животных.
4. Россельхознадзор (официальный сайт).

5. www.oie.int (Официальный сайт международного эпизоотического бюро).

6. www.epidemiolog.ru

21.17. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ

Геморрагические лихорадки (ГЛ) - полиэтиологичная группа острых вирусных зоонозных инфекций, объединенных по признаку регулярного развития геморрагического синдрома на фоне острого лихорадочного состояния и характеризующихся интоксикацией и генерализованным поражением сосудов микроциркуля-торного русла с развитием тромбогеморрагического синдрома.

ГЛ - опасные или особо опасные болезни с высокой летальностью. В эту группу входят как минимум 15 самостоятельных нозологических форм (табл. 21.37). Венесуэльская и бразильская ГЛ - варианты аргентинской ГЛ.

Таблица 21.37. Краткая характеристика вирусных геморрагических лихорадок

Нозоформа (русское название)		Международное название	Код по МКБ - 10	Токсоно-мия возбудителя	Резервуар возбудителя в природе	Переносч ик	Основные синдромы	Летально сть, %
Болезнь, вызванная вирусом Эбола		Ebola virus disease	A98. 4	Род <i>Filovirus</i> , сем. <i>Filoviridae</i>	Рукокрылые	Неизвест ен	ЛИС, геморрагичес кий, ИТШ	25-90
Лихорадка Марбург		Marburg virus disease	A98. 3	Род <i>Filovirus</i> , сем. <i>Filoviridae</i>	Обезьяны	Неизвест ен	ЛИС, диа- рейный, геморрагичес кий, ИТШ	25-50
Лихорадка Ласса		Lassa fever	A96. 2	Род <i>Arenavirus</i> , се м. <i>Arenaviridae</i>	Многососковые крысы	Отсутств ует	ЛИС, стоматит, энцефалопат ия, геморрагичес кий, ИТШ	1-20
Боливийская ГЛ		Machupo haemorrhagic fever, Bolivien haemorrhagic fever	A96. 1	Вирус <i>Machupo</i> род <i>Arenavirus</i> , се м <i>Arenavirida</i> [^]	Грызуны рода <i>Calomis</i>	Отсутств ует	ЛИС, геморрагичес кий	5-30
Аргентинская ГЛ		Junin haemorrhagic fever, Argentinain haemorrhagic fever	A96. 0	Вирус <i>Junin</i> р од <i>Arenavirus</i> , се м <i>Arenaviridae</i>	Грызуны рода <i>Calomis</i>	Отсутств ует	ЛИС, геморрагичес кий	1-15
Нозоформа (русское название)	Международ ное название	Код по МКБ- 10	Токсоно-мия возбудителя	Резервуар возбудителя в природе	Переносчик	Основные синдромы	Летально сть, %	
Желтая лихорадка	Yellow fever	A95	Род <i>Flavivirus</i> , се м. <i>Flaviviridae</i>	Обезьяны	Комары родов <i>Aedes</i> и <i>Haemo gogus</i>	ЛИС, желтуха, геморрагичес кий	5-25	
ГЛД	Dengue haemorrhagi с fever	A91	Род <i>Flavivirus</i> , се м. <i>Flaviviridae</i>	Обезьяны, лемуры, белки, летучие мыши	Комары рода <i>Aedes</i>	ЛИС, геморрагичес кий, ИТШ	10-25	
ОГЛ	OMSK	A98.1	Род	Иксодовые клещи, ондатра	Иксодовые клещи	ЛИС, геморрагичес кий,	До 1	

	haemorrhagic fever		<i>Flavivirus</i> , сем. <i>Flaviviridae</i>			поражение ЦНС, легких	
Кьясанурская лесная болезнь	Kyassanur Forest disease	A98.2	Род <i>Flavivirus</i> , сем. <i>Flaviviridae</i>	Обезьяны, клещи	Иксодовые клещи	ЛИС, геморрагический	10-15
КГЛ	Crimian Congo haemorrhagic fever	A98.0	Род <i>Nairovirus</i> , сем. <i>Bunyaviridae</i>	Млекопитающие, иксодовые клещи рода <i>Hyalomma</i>	Иксодовые клещи рода <i>Haemogogus</i>	ЛИС, почечный, геморрагический	5-50
ГЛПС	Haemorrhagic fever with renal syndrom	A98.5	Род <i>Hantavirus</i> , сем. <i>Bunyaviridae</i>	Грызуны, гаммазовые клещи	Отсутствует	ЛИС, почечный, геморрагический	0,2-15
Лихорадка Рифт Вали	Rift Vally fever	A92.4	Род <i>Phlebovirus</i> , сем. <i>Bunyaviridae</i>	Парнокопытные	Комары	ЛИС, геморрагический, желтуха	До 0,5
Лихорадка Чикунгунья	Chikungunya virus disease (haemorrhagic) fever	A92.0	Род <i>Alphavirus</i> , сем. <i>logaviridae</i>	Обезьяны, летучие мыши	Комары рода <i>Aedes</i>	ЛИС, геморрагический	До 3

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители ГЛ отнесены к четырем семействам вирусов: *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae*, *Flaviviridae*. Их геном представлен однопитевой РНК. Репликация генома этих вирусов происходит с низкой точностью, что обуславливает высокую частоту мутаций РНК и возникновение новых вариантов вируса с измененной антигенной структурой и вирулентностью.

Большинство ГЛ - природно-очаговые инфекции.

Резервуар возбудителей - различные виды животных. В некоторых случаях источником вируса становится больной человек и инфекция принимает антропо-нозный характер.

Заражение человека арбовирусными ГЛ происходит трансмиссивным путем через укусы инфицированных кровососущих членистоногих (клещи, комары).

ГЛ, вызываемые арена-, филовирусами и некоторыми буньявирусами, распространяются контактно-бытовым, аэрогенным, парентеральным путями.

Восприимчивость человека к ГЛ варьирует в широких пределах и зависит от изменчивости вируса.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Репликация вирусов - возбудителей ГЛ происходит преимущественно в клетках эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, что сопровождается расстройствами микроциркуляции и развитием геморрагического синдрома и ИТШ. Именно эти особенности позволяют рассматривать ГЛ в одной группе болезней. Клинически общность ГЛ определяется наличием лихорадочно-интоксикационного и геморрагического синдромов. Диагностику ГЛ осуществляют вирусологическими и иммунологическими методами. Основу лечения составляет патогенетическая терапия, методы специфической профилактики не разработаны. В связи с тяжестью течения, высокой летальностью, эпидемиологической неуправляемостью ГЛ относят к особо опасным и опасным инфекционным болезням.

21.17.1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ГЛПС (геморрагический нефрозонефрит, тульская лихорадка, скандинавская эпидемическая нефропатия, эпидемический нефрозонефрит, дальневосточная, корейская, маньчжурская, ярославская, уральская, закарпатская, югославская лихорадка) - острая вирусная зоонозная природно-очаговая болезнь с многообразными механизмами передачи возбудителя, характеризующаяся системным поражением мелких кровеносных сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек с развитием ОПН.

КОД ПО МКБ-10

A98.5 Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - арбовирус семейства *Bunyaviridae*, рода *Hantavirus*, включающий около 30 серотипов, 4 из которых (*Hantaan*, *Puumala*, *Seul* и *Dobrava/Belgrad*) вызывают ГЛПС. Вирус ГЛПС имеет сферическую форму диаметром 85-120 нм, содержит четыре полипептида: нуклеокапсид (N), РНК-полимеразу и гликопротеины мембраны - G1 и G2. Геном вируса включает три сегмента (L-, M-, S-) одно-цепочечной «минус»-РНК; реплицируется в цитоплазме инфицированных клеток (моноцитах, клетках легких, почек, печени, слюнных желез). Антигенные свойства обусловлены наличием антигенов нуклеокапсида и поверхностных гликопротеинов. Поверхностные гликопротеины стимулируют образование вируснейтрализующих антител, в то время как антитела к нуклеокапсидному белку не способны нейтрализовать вирус. Возбудитель ГЛПС способен размножаться в куриных эмбрионах, пассируется на лабораторных животных. Вирус чувствителен к хлороформу, ацетону, эфиру, бензолу, ультрафиолетовому облучению; инактивируется при 50 °С в течение 30 мин, кислотолабилен (полностью инактивируется при pH ниже 5,0). Относительно устойчив в окружающей среде при 4-20 °С, хорошо сохраняется при температуре ниже -20 °С. В сыворотке крови, взятой у больных, сохраняется до 4 сут при 4 °С.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной источник и резервуар возбудителя ГЛПС - мышевидные грызуны (рыжая полевка, лесная мышь, красно-серая полевка, азиатская лесная мышь, домовые мыши и крысы), которые переносят бессимптомную инфекцию и выделяют вирус с мочой и фекалиями. Заражение людей происходит преимущественно воздушно-пылевым путем (при аспирации вируса из высохших испражнений инфицированных грызунов), а также контактным (через поврежденные кожные и слизистые покровы, при соприкосновении с грызунами или инфицированными объектами окружающей среды - сено, солома, хворост), а также алиментарным (при употреблении продуктов, загрязненных выделениями инфицированных грызунов и не прошедших термическую обработку). Больной человек не заразен. Естественная восприимчивость людей высокая, болезни подвержены все возрастные группы. Чаще заболевают мужчины (70-90% больных) от 16 до 50 лет, преимущественно работники сельского хозяйства, трактористы, водители. Реже ГЛПС регистрируют у детей, женщин и лиц пожилого возраста. Перенесенная инфекция оставляет стойкий пожизненный типоспецифический иммунитет. Природные очаги ГЛПС распространены по всему миру: в скандинавских странах (Швеции, Норвегии, Финляндии), Болгарии, Чехии, Словакии, Югославии, Бельгии, Франции, Австрии, Польше, Сербии, Словении, Хорватии, Боснии, Албании, Венгрии, Германии, Греции, Дальнем Востоке (КНР, КНДР, Южная Корея). В России ГЛПС регистрируют во всех регионах. Наиболее активные очаги существуют между Волгой и Уралом (Республики Башкортостан, Татарстан, Марий Эл, Самарская и Ульяновская области) и на Дальнем Востоке. Четко выражена сезонность заболеваемости: с мая по декабрь. В последние годы наблюдается смещение сезонного пика из летне-осеннего в осенне-зимний период. Наиболее высокая заболеваемость в Республике Башкортостан. Так, с 2008 по 2014

гг. заболеваемость в РФ находилась в пределах 3,0-7,96 на 100 тыс. населения, в Республике Башкортостан - от 15,0 до 81,5 на 100 тыс. населения, т.е. в 5-10 раз выше.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическая не проводится. Корейская вакцина, изготовленная на основе штамма *Hantaan*, в России не сертифицирована.

Неспецифическая профилактика включает уничтожение грызунов в очагах, использование респираторов при работе в запыленных помещениях, хранение продуктов на складах, защищенных от грызунов.

ПАТОГЕНЕЗ

Изучен недостаточно. Патологический процесс протекает стадийно; выделяют несколько стадий.

Заражение. Вирус внедряется через слизистые дыхательных, пищеварительных путей, поврежденный кожный покров и репродуцируется в ЛУ и мононуклеарно-фагоцитарной системе.

Вирусемия и генерализация инфекции. Происходит диссеминация вируса и его инфекционно-токсическое воздействие на рецепторы сосудов и нервной системы, что клинически соответствует инкубационному периоду болезни.

Токсико-аллергические и иммунологические реакции (соответствуют лихорадочному периоду заболевания). Циркулирующий в крови вирус захватывают клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы и при нормальной иммунореактивности удаляют из организма. Однако при нарушении регуляторных механизмов комплексы антиген-антитело повреждают стенки артериол, повышая активность гиалуронидазы, калликреин-кининовой системы, в результате чего повышается проницаемость сосудов и развивается геморрагический диатез с плазмореей в ткани. Ведущее место в патогенезе также принадлежит клеточным факторам иммунитета: цитотоксическим лимфоцитам, НК-клеткам и провоспалительным цитокинам (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6), которые оказывают повреждающее действие на инфицированные вирусом клетки.

Висцеральные поражения и обменные нарушения (клинически соответствуют олигурическому периоду болезни). Результатом развившихся под действием вируса нарушений становятся геморрагические, дистрофические и некробиотические изменения в гипофизе, надпочечниках, почках и других паренхиматозных органах (манифестация ДВС-синдрома). Наибольшие изменения отмечают в почках - снижение клубочковой фильтрации и нарушение канальцевой реабсорбции, что приводит к олигурии, азотемии, протеинурии, кислотно-основному и водно-электролитному дисбалансу, в результате чего развивается ОПН.

Анатомическая репарация, формирование стойкого иммунитета, восстановление нарушенных функций почек.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период - от 4 до 49 (в среднем 14-21) дней. Для заболевания характерна четкая цикличность течения и многообразие клинических вариантов, от abortивных лихорадочных форм до тяжелых, с массивным геморрагическим синдромом и стойкой почечной недостаточностью. Выделяют следующие периоды: начальный (лихорадочный), олигурический, полиурический, реконвалесцент-ный (ранний - до 2 мес и поздний - до 2-3 лет). Продромальные явления в виде недомогания, познабливания, утомляемости, субфебрилитета, длящиеся 1-3 дня, наблюдают не более чем у 10% больных.

Начальный период (1-3-й дни болезни) длительностью от 3 до 10 сут характеризуется острым началом, повышением температуры тела до 38-40 °С и более, сильной головной болью, сухостью во рту, тошнотой, снижением аппетита, слабостью, миалгиями. Отмечают запоры, хотя возможна и диарея до 3-5 р/сут. Характерны жалобы на снижение остроты зрения («мушки» перед глазами), боли в глазных яблоках, которые исчезают в течение 1-5 дней. Отмечают гиперемия лица, шеи, верхней части груди, инъекцию склер и конъюнктивы, гиперемия зева, геморрагическую энантему на слизистой оболочке мягкого нёба, умеренную брадикардию. Возможны кровянистые выделения из носа, рвота, боли в пояснице, животе; с 3-5-го дня появляется петехиальная сыпь в области ключиц, подмышечных впадин, груди. При тяжелых формах отмечают симптомы менингизма. На 4-6-й день болезни возрастает риск развития ИТШ, особенно при нарушении лечебно-охранительного режима (физический труд, посещение бани, употребление алкоголя). **Олигурический период** (с 3-6-го по 8-14-й день болезни) - при нормализации температуры тела состояние больного не улучшается, чаще ухудшается; усугубляются симптомы интоксикации (усиливается головная боль, появляется рвота, не связанная с приемом пищи, икота, сухость во рту, анорексия), суточный диурез снижается, степень выраженности олигурии коррелирует с тяжестью заболевания. Характерна выраженная адинамия, боли в поясничной области различной интенсивности, геморрагический синдром (кровоизлияния в склеры, в местах инъекций; носовые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения). Кровоизлияния в жизненно важные органы (ЦНС, надпочечники, гипофиз) могут стать причиной летального исхода. У больных отмечают бледность лица, пастозность век, одутловатость лица; брадикардию, гипотензию, сменяемую к концу периода гипертензией; проявляются симптомы бронхита (у курильщиков). При пальпации живота определяется болезненность в проекции почек, гепатомегалия, положительный симптом поколачивания по поясничной области. При выявлении последнего симптома следует проявлять особую осторожность из-за возможности разрыва капсулы почки.

Полиурический период (с 9-13-го дня болезни) отличается развитием полиурии (до 5 л/сут и более), никтурии с гипоизостенурией, прекращением рвоты, исчезновением болей в пояснице, восстановлением сна и аппетита. В то же время сохраняются слабость, сухость во рту, усиливается жажда. Иногда в первые дни полиурии еще нарастает азотемия, возможно развитие дегидратации, гипонатриемии, гипокалиемии.

В **период реконвалесценции** восстанавливается суточный диурез, приходят к норме показатели мочевины и креатинина, улучшается общее состояние больного. Длительность выздоровления зависит от скорости восстановления почечных функций и продолжается от 3 нед до 2-3 лет. Оценка тяжести заболевания соответствует степени выраженности основных клинических синдромов, прежде всего ОПН, и развитию осложнений.

Критерии тяжести

- Легкое течение: лихорадка (до 38,0 °С), диурез (до 900 мл/сут), микропротейнурия, микрогематурия, концентрация мочевины сыворотки крови в норме, повышение уровня креатинина до 130 мкмоль/л.
- Среднетяжелое течение: лихорадка (до 39,5 °С), головная боль, частая рвота, интенсивная боль в области поясницы, боли в животе, геморрагическая сыпь, диурез (300-900 мл/сут), умеренная азотемия (мочевина в плазме крови до 18 ммоль/л, креатинин до 300 мкмоль/л).

- Тяжелое течение: осложнения в виде ИТШ и острой сосудистой недостаточности, геморрагический синдром, олигурия (менее 300 мл/сут) или анурия, уремия (концентрация мочевины выше 18,5 ммоль/л, креатинина - выше 300 мкмоль/л).
- Предвестники развития тяжелой формы (на 2-4-й день болезни): сильная боль в пояснице и животе, резкое снижение остроты зрения на фоне сильной головной боли, сухости во рту и жажды, многократная рвота, не связанная с приемом пищи, выраженный геморрагический синдром, диурез (менее 500 мл/сут), лейкоцитоз крови, массивная протеинурия (более 3,0 г/л), резкий подъем концентрации мочевины и креатинина с 3-го дня болезни.

Осложнения

Осложнения делят на специфические и неспецифические.

- Специфические: ИТШ, ДВС-синдром, азотемическая уремия, отек легких и головного мозга, кровоизлияния в гипоталамус, надпочечники, миокард, головной мозг, эклампсия, острая сердечно-сосудистая недостаточность, про-фузные кровотечения, надрыв или разрыв капсулы почки, инфекционный миокардит, геморрагический менингоэнцефалит, парез кишечника, вирусная пневмония и др.
- Неспецифические: пиелонефрит, гнойный отит, абсцессы, флегмоны, пневмонии, паротит, сепсис и др.

Летальность и причины смерти

Летальность составляет 0,7-3,5% и наступает от развития ИТШ, ОПН, кровоизлияний в жизненно важные органы, разрыва почек.

ДИАГНОСТИКА Клиническая

Характерно сочетание острого начала болезни с появлением лихорадки и симптомов интоксикации, поражения почек с развитием ОПН и геморрагическим синдромом; пребывание в эндемичном очаге, характер профессиональной деятельности; сезонность (май-декабрь). Цикличность течения с закономерной сменой инфекционно-токсических симптомов начального периода (лихорадка, головная боль, слабость, гиперемия лица, шеи, верхней трети груди, слизистых оболочек, инъекция сосудов склер), признаками нарастающей почечной недостаточности олигурического периода (боли в пояснице, животе, рвота, не связанная с приемом пищи, снижение остроты зрения на фоне сильной головной боли, сухости во рту, жажды, выраженный геморрагический синдром, снижение диуреза до менее 500 мл/сут).

Неспецифическая лабораторная диагностика

Информативность лабораторных неспецифических (общеклинических, биохимических, коагулопатических, электролитных, иммунологических) и инструментальных (ЭГДС, УЗИ, КТ, ЭКГ, рентгенографии, ОГК и др.) показателей относительно, так как они отражают выраженность неспецифических патофизиологических синдромов - ОПН, ДВС и других, их следует оценивать с учетом периода болезни. Клинический анализ крови: в начальном периоде - лейкопения, увеличение числа эритроцитов, гемоглобина, снижение СОЭ, тромбо-цитопения; в разгар болезни - лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, увеличение СОЭ до 40 мм/ч. Общий анализ мочи: протеинурия (от 0,3 до 30,0 г/л и выше), микро- и макрогематурия, цилиндрурия, клетки Дунаевского. Проба

Зимницкого: гипоизостенурия. Биохимический анализ крови: повышение концентрации мочевины, креатинина, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия.

Коагулограмма: в зависимости от периода заболевания признаки гиперкоагуляции (укорочение тромбинового времени до 10-15 с, времени свертывания крови, повышение концентрации фибриногена до 4,5-8 г/л, протромбинового индекса до 100-

120%) либо гипокоагуляции (удлинение тромбинового времени до 25-50 с, удлинение времени свертывания, снижение концентрации фибриногена до 1-2 г/л, протромбинового индекса до 30-60%).

Динамика общеклинических, биохимических, электролитных, КОС, коагулопатических, иммунологических, инструментальных показателей, отражающих степень выраженности основных патофизиологических симптомов (инфекционно-токсического, ОПН, ДВС и др.).

Инструментальные методы: УЗИ почек, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки.

Специфическая лабораторная диагностика

РНИФ: исследования проводят в парных сыворотках, взятых с интервалом 5-7 сут. Диагностически значимым считают нарастание титра антител в 4 раза и более. Метод высокоэффективен, подтверждаемость диагноза достигает 96-98%. Для повышения эффективности серодиагностики ГЛПС рекомендуют проводить забор первой сыворотки до 4-7-го дня болезни, а второй - не позже 15-го дня заболевания. Используют также твердофазный ИФА, который позволяет определить концентрацию IgM-антител. С целью ранней диагностики применяют ПЦР для обнаружения фрагментов вирусной РНК в крови.

Дифференциальная диагностика

ГЛПС следует дифференцировать с другими ГЛ, однако ареал их распространения не совпадает с ареалом распространения ГЛПС, кроме ОГЛ. В начальном периоде болезни проводят дифференциальную диагностику с гриппом, риккетсиозами, клещевым энцефалитом, в дальнейшем с болезнями, характеризующимися триадой симптомов: лихорадка, поражение почек, геморрагический синдром. Актуальна дифференциальная диагностика с острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости (табл. 21.38).

Таблица 21.38. Дифференциальная диагностика

Нозоформы	Общие симптомы	Различия
ОГЛ	Острое начало, лихорадка, геморрагический синдром	Лихорадка двухволновая, геморрагический синдром выражен слабо, протеинурия невысокая, ОПН не развивается. Боли в животе и пояснице отсутствуют или незначительные. Характерно поражение ЦНС и легких. Обнаруживают специфические антитела в РСК и РН
Риккетсиозы из группы пятнистых лихорадок	Острое начало, лихорадка, геморрагический синдром, поражение почек	Лихорадка длительная, доминирует поражение ЦНС и сердечно-сосудистой системы. Часто первичный аффект, сыпь обильная, преимущественно розеолезно-пятнисто-папулезная, со вторичными петехиями, увеличение селезенки, полиаденопатия. В тяжелых случаях - носовые кровотечения. Поражение почек ограничивается протеинурией. Обнаруживают в РИФ и РСК специфические антитела
Лептоспироз	Острое начало, лихорадка, геморрагическая сыпь, поражение почек	Начало бурное, лихорадка длительная, резко выражена миалгия, часто менингит, гепатит с желтухой, с первого дня высокий лейкоцитоз, протеинурия, умеренная или невысокая. Анемия. Обнаружение лептоспир в мазках крови, мочи, СМЖ. Реакция микронейтрализации и реакция агглютинации и лизиса - положительные
Менингококкемия	Острое начало, лихорадка, геморрагический синдром, поражение почек с развитием ОПН	В течение первых суток появляется геморрагическая сыпь, ОПН, геморрагический синдром только на фоне ИТШ, который развивается в первые сутки болезни. У большинства больных (90%) развивается гнойный менингит. С первого дня нейтрофильный лейкоцитоз. В крови и СМЖ бактериоскопически и бактериологически обнаруживают менингококк, в СМЖ положительная РЛА, ПЦР в крови и СМЖ
Острые хирургические заболевания органов брюшной полости	Боль в животе и болезненность при пальпации, симптом раздражения брюшины, лихорадка, лейкоцитоз	Болевой синдром предшествует лихорадке, другим симптомам. Боли и признаки раздражения брюшины вначале носят локализованный характер. Геморрагический синдром и поражение почек не характерны. Нейтрофильный нарастающий лейкоцитоз в крови с первых часов болезни
Острый диффузный гломерулонефрит	Лихорадка, поражение почек с олигурией, возможны ОПН, геморрагический синдром	Лихорадка, ангина, ОРЗ предшествуют поражению почек в сроки от 3 сут до 2 нед. Характерны бледность кожи, отеки, стойкое повышение АД. Геморрагический синдром слабо выражен, возможен на фоне азотемии, проявляется положительным симптомом жгута, носовыми кровотечениями

Показания к консультации других специалистов

Консультация хирурга для исключения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, при подозрении на разрыв почки. Консультация реаниматолога в случае развития ИТШ при ОПН для решения вопроса о проведении гемодиализа.

Пример формулировки диагноза

A98.5 ГЛПС, олигурический период, тяжелая форма. Осложнение: ИТШ-1 (РНИФ - положительная).

Показания к госпитализации

Больные ГЛПС подлежат обязательной ранней госпитализации в инфекционные или терапевтические стационары, независимо от тяжести и периода заболевания. Амбулаторное наблюдение и лечение больных с подозрением на ГЛПС недопустимо. Транспортировка пациента должна быть максимально щадящей, с исключением толчков и тряски.

ЛЕЧЕНИЕ

Тактика ведения больных ГЛПС

Ранняя госпитализация - до 3-4-го дня болезни. Щадящая транспортировка. Строгий постельный режим до конца периода полиурии. Учет водного баланса (в дневниках). Щадящая диета без ограничения соли. В период олигоанурии исключаются продукты, богатые белком (мясо, рыба, бобовые) и калием (овощи, фрукты). В стадии полиурии эти продукты необходимы. Контроль гемодинамики, общего анализа крови, общего анализа мочи, коагулограммы, азотистых шлаков.

I. Этиотропная (противовирусная) терапия: (обязательно назначение этих препаратов в первые 3-5 дней заболевания): иммунобиологические средства: рекомбинантный ИФН-α2а и ИФН-α2β [Реаферон-ЕС-Липинт*, Реаферон-Липинт*, Реаферон-ЕС*, интерферон альфа-2β (Реальдирон*)]; рекомбинантный ИФН-α2β в свечах [интерферон альфа-2β (Виферон*)]; человеческий лейкоцитарный интерферон в свечах. Противовирусные химиопрепараты: рибавирин (Виразол*, Рибамидил*) перорально по 200 мг 5 р/сут 5 дней; индукторы эндогенного ИФН [тилорон (Амиксин*) по 125 мг 2 р/сут, 2 дня подряд и 125 мг однократно на 3-й день внутрь; 1-фенил-2,3-диметил-4 йодпиразолон (Йодантипирин*) перорально по 200 мг (2 таблетки) 3 раза в день в первые 4 дня, затем по 100 мг 3 раза в сутки в последующие 5 дней]. При невозможности приема капсулированного рибавирина (неукротимая рвота, кома) с учетом противопоказаний рекомендуют в/в введение рибавирина с начальной нагрузочной дозой 33 мг/кг; через 6 ч - по 16 мг/кг через каждые 6 ч в течение 4 дней (всего 16 доз); через 8 ч после введения последней из этих доз - по 8 мг/кг каждые 8 ч в течение 3 дней (9 доз). Лечение рибавирином в данной дозе может быть продолжено в зависимости от состояния больного и мнения лечащего врача, но не должно превышать 7 дней. При возможности перорального приема рибавирина необходимо прекратить внутривенное введение рибавирина и перейти на капсулированные формы в соответствии со схемой лечения, приведенной выше.

II. Патогенетическая терапия. В начальном периоде

1. Дезинтоксикационная терапия: 5-10% раствор декстрозы (Глюкозы*) с аскорбиновой кислотой, кокарбоксилазой по 400-600 мл, 0,9% раствор натрия хлорида с аминофиллином (Эуфиллином*); антиоксиданты (аскорбиновая кислота, альфа-токоферола ацетат*).

2. Лечение ДВС-синдрома (фазы гиперкоагуляции). Дезагреганты: пентокси-филлин (Трентал*, Пентилин*, Агапурин*), аминофиллин (Эуфиллин*), растворы гидроксипентоксифиллина (ГЭК); антикоагулянты: гепарин натрия (Гепарин*) 5-10 тыс. ед. в сутки - кратковременно, под контролем активированного частичного тромбопластинового

времени (АЧТВ), времени свертывания крови (ВСК); ангиопротекторы: рутин^{*8}, пармидин^{*} (продектин^{*}), этамзилат (Дицинон^{*}); ингибиторы протеаз: апротинин (Контрикал^{*}, Гордокс^{*}, Трасилол 500 000^{*}); свежемороженная плазма.

3. Лечение инфекционно-токсического шока (противопоказаны симпатомиметики!): [эпинефрин (Адреналин^{*}), норэпинефрин (Норадреналин^{*}), фенилэфрин (Мезатон^{*})], за исключением допамина; не показаны спазмолитики, декстран [ср. мол. масса 50 000-70 000] (Полиглюкин^{*}); объем инфузий - до 40-50 мл/кг массы в сутки под контролем диуреза: восстановление объема циркулирующей крови (ОЦК) - кристаллоиды [полиионные солевые растворы, 10% раствор декстрозы (Глюкозы^{*}) и коллоиды [растворы ГЭК, СЗП, альбумин человека (Альбумин^{*})] в изоволемическом режиме - 3:1; оптимизация гемодинамики (глюкокортикоиды в разовой дозе от 2-3 до 6 мг/кг массы, при отсутствии эффекта или при шоке III ст. - допамин (0,5% или 4% по 5 мл); коррекция КЩС (буферные солевые растворы, 4% раствор натрия гидрокарбоната, кокарбоксилаза); купирование ДВС-синдрома; кислородотерапия, ИВЛ; мочегонные препараты - только(!) после нормализации гемодинамики, петлевые диуретики - фуросемид (Лазикс^{*}) (0,5-1 мг/кг), противопоказано введение маннитола; больным старше 50 лет необходимо назначение сердечных гликозидов (Строфантин К^{*}, Коргликон^{*} в/в). В олигоанурическом периоде

1. Коррекция уремической интоксикации (в период олигурии не вводятся коллоидные растворы декстрана [декстран [ср. мол. масса 35 000-45 000] (Реополиглюкин^{*}), декстран [ср. мол. масса 50 000-70 000] (Полиглюкин^{*}), декстран [ср. мол. масса 30 000-50 000] + маннитол + натрия хлорид (Реоглюман^{*})], с осторожностью растворы ГЭК (при выраженной тромбоцитопении), глюкокортикоиды (кроме случаев коллапса, отека мозга и легких):

- промывание желудка и кишечника 2% содовым раствором (осторожно); - внутривенные инфузии 10-20% декстрозы (Глюкозы^{*}) с инсулином, 0,9% раствора натрия хлорида с аминифиллином (Эуфиллином^{*}), аскорбиновой кислотой, кокарбоксилазой; при тяжелых формах - 10-20% раствора альбумина человека (Альбумина^{*});

- прием энтеросорбентов [энтеросорб^{*}, лигнин гидролизный (Полифепан^{*}), полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель^{*})]; - для снижения белкового катаболизма - ингибиторы протеаз, парентеральное питание [Интралипид^{*}, аминокислоты для парентерального питания (Нефрамин^{*3})].

2. Борьба с гипергидратацией, ацидозом и электролитными нарушениями. Лечение олиго- (мочи менее 900-600 мл/сут) и олигоанурии (менее 350 мл/сут) должно исходить из главного принципа: «лучше недолить, чем перелить». Для этого необходимо:

а) расчет вводимой жидкости, не превышающей 500-700 мл объема потерь (с мочой, рвотой и диареей);

б) стимуляция диуреза фуросемидом (Лазиксом^{*}) в режиме ударных доз (200-300 мг одномоментно, в вену, струйно) после ощелачивания (4% натрия гидрокарбонат 100-200 мл) и введения белковых препаратов [альбумин человека (Альбумин^{*}), СЗП]. Если при введении первой дозы получено не менее 100-200 мл мочи, через 6-12 ч возможно повторное введение фуросемида (Лазикса^{*}) в той же дозе. Общая доза препарата не должна превышать 800-1000 мг. В период анурии (мочи менее 50 мл/сут) использование фуросемида нежелательно;

в) коррекция ацидоза проводится назначением 4% натрия гидрокарбоната, объем введения (в мл) которого рассчитывается по формуле: $0,6 \times \text{масса тела больного (кг)} \times \text{ВЕ (ммоль/л)}$. При невозможности определения pH и ВЕ крови больным с

олигоанурией допускается введение до 200-300 мл 4% натрия гидрокарбоната в сутки;

г) коррекция гиперкалиемии - глюкозо-инсулиновая смесь, кальция глюконат 10% до 30-40 мл/сут, бескальевая диета; избегать введения препаратов, содержащих ионы калия и магния.

3. В этот период продолжается ДВС, преобладает фаза гипокоагуляции и, нередко, манифестируется геморрагический синдром. Поэтому начатая в лихорадочный период коррекция ДВС проводится по тем же принципам.

4. Симптоматическая терапия: анальгетики [метамизол натрия (Анальгин*, Баралгин М*), дицикловерин (Триган*), метамизол натрия + питофенон + фен-пивериния бромид (Спазмалгон*, Спазган*) и др.]; в случаях их неэффективности - трамадол, дроперидол, фентанил, тримеперидин (Промедол*); десенсибилизирующие средства [дифенгидрамин (Димедрол*), хлоропирамин (Супрастин*), прометазин (Пипольфен*) и др.]; купирование упорной рвоты, икоты - промывания желудка, прокаин (Новокаин*) (перорально), метокло-прамид (Церукал*, Реглан*³, Перинорм*), атропин; антигипертензивные - ами-нофиллин (Эуфиллин*), бендазол (Дибазол*), папаверин, антагонисты кальция [верапамил, нифедипин (Коринфар*, Кордафен*)]; противосудорожные - диазе-пам (Реланиум*, Седуксен*, Сибазон*), хлорпромазин (Аминазин*), дроперидол, натрия оксibuтират.

Антибактериальная терапия - при наличии инфекционных бактериальных осложнений (пневмония, абсцессы, сепсис и др.) проводится полусинтетическими пенициллинами и ЦС.

При анурии (менее 50 мл мочи в сутки) использование фуросемида противопоказано. При неэффективности консервативных мероприятий показано проведение экстракорпоральной детоксикации (гемодиализа), необходимость в которой может возникнуть на 8-12-й день болезни.

Показания:

клинические: анурия более 3-4 дней, начинающийся на фоне олигоанурии отек легких, токсическая энцефалопатия с явлениями начинающегося отека головного мозга и судорожным синдромом;

лабораторные: гиперкалиемия (6,0 ммоль/л и более), мочевина 26-30 ммоль/л и выше, креатинин более 700-800 мкмоль/л, pH 7,25 и ниже, BE 6 ммоль/л и выше.

Противопоказания к гемодиализу: ИТШ, массивные кровотечения, спонтанный разрыв почки, геморрагический инсульт, геморрагический инфаркт гипофиза. В полиурическом периоде

1. Лечение дегидратации, коррекция гипокалиемии, гипонатриемии, гипохло-ремии: прием внутрь минеральных вод, отваров изюма и кураги, растворов декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Регидрон*) и декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Цитраглюкосолан*³), в количестве не менее суточного диуреза; при суточном диурезе более 5% массы тела - введение солевых растворов [калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Ацесоль*), калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Хлосоль*), лактосоль, квартасоль*, калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Квинтасоль*)]; препараты калия - 4% раствор калия хлорида 20-60 мл/сут, калия и магния аспарагинат (Панангин*, Аспаркам*).

2. Коррекция реологических свойств крови: дезагреганты.

3. Для лечения воспалительных заболеваний органов мочевыводящей системы (восходящие пиелиты, пиелонефриты) назначают уросептики: производные оксихинолина - нитроксалин (5-НОК*, 5-Нитрокс*³); хинолоны - налидиксовая кислота (Невиграмон*, Неграм*³), оксолиновая кислота (Грамурин*³), пипемидовая кислота (Палин*); фторхинолоны - норфлоксацин (Нолицин*, Нормакс*), офлок-сацин (Таривид*, Заноцин*), ципрофлоксацин (Ципролет*, Цифран*, Сифлокс*³); нитрофураны - нитрофурантоин (Фурадонин*), фуразидин (Фурагин*); антибиотики - полусинтетические пенициллины, хлорамфеникол (Левомецитин*), ЦС.

4. Общеукрепляющая терапия - витамины, инозин (Рибоксин*), трифосаденин (Натрия аденозинтрифосфат*), кокарбоксилаза.

В случае развития ИТШ (чаще всего на 4-6-й день болезни) необходима интенсивная противошоковая терапия в условиях ОРИТ, которая включает введение коллоидных [декстран [ср. мол. масса 35 000-45 000] (Реополиглюкин*), альбумин человека (Альбумин*), свежезамороженная плазма] и кристаллоидных растворов [натрия ацетат + натрия хлорид (Дисоль*), калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Ацесоль*)] в соотношении 2:1, глюкокортикоиды (в расчете на преднизолон) - при ИТШ I стадии - 3-5 мг/кг/сут, II стадии - 5-10 мг/кг/сут, III стадии - 10-20 мг/кг/сут. При отсутствии вазопрессорного эффекта от глюкокортикоидов показано введение допамина.

Прогноз

Зависит от качества медицинской помощи, штамма возбудителя. Летальность от 1 до 10% и выше. Функция почек восстанавливается медленно, но ХПН не развивается.

Примерные сроки нетрудоспособности

Зависят от клинической формы и составляют от 3 нед до 2-3 мес.

Правила выписки

Больные ГЛПС выписываются при нормализации диуреза, показателей азотемии (мочевина, креатинин), гемограммы, отсутствии пиурии и микрогематурии. Изогипостенурия не является противопоказанием для выписки.

Сроки выписки реконвалесцентов ГЛПС из стационара при: легкой форме - не ранее 17-19-го дня болезни; среднетяжелой - не ранее 21-23-го дня болезни; тяжелой форме - не ранее 25-28-го дня болезни.

Срок освобождения от работы после выписки составляет при легкой форме 7-10 дней, среднетяжелой - 10-14 дней, тяжелой - 15-30 дней. Вопрос о нетрудоспособности решают индивидуально.

В период реконвалесценции пациенту рекомендуется избегать тяжелого физического труда, тряской езды, переохлаждения и перегревания, посещения бани и сауны, занятий спортом на 3-6-12 мес в зависимости от тяжести заболевания.

Диспансеризация

Диспансерному наблюдению подлежат все реконвалесценты ГЛПС. Срок наблюдения для переболевших легкой формой ГЛПС - 3 мес, среднетяжелой и тяжелой - 12 мес. Наблюдение проводит врач-инфекционист, при его отсутствии - участковый терапевт. Первое контрольное обследование осуществляют через 1 мес после выписки из стационара с исследованием мочи, уровня мочевины, креатинина, АД, далее - через 3, 6, 9, 12 мес.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Рекомендовано полноценное питание с исключением раздражающей острой пищи, спиртных напитков, обильное питье (настой шиповника, щелочные минеральные

воды, отвары трав с мочегонными свойствами), соблюдение режима физической нагрузки (противопоказана тяжелая физическая работа, переохлаждение, посещение бани, сауны, занятия спортом в течение 6-12 мес), показан прием общеукрепляющих средств, поливитаминов, ЛФК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев О.А., Суздальцев А.А., Ефратова Е.С. Иммунные механизмы в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Терапевтический архив. - 1998. - № 11. - С. 39-42.
2. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Под ред. Р.Ш. Магазова. - Уфа, 2006. - 240 с.
3. Гермаш Е.И. и др. Патогенетическая терапия больных с тяжелой формой геморрагической лихорадки и острой почечной недостаточностью // Терапевтический архив. - 1997. - № 11. - С. 26-30.
4. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1056 с.
5. Колпачихин Ф.Б. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) в Среднем Поволжье. - Казань: КИБ КФАН, 1989. - 327 с.
6. Налюфеев А.А., Ибрагимова С.Х., Молева Л.А. Специфическая лабораторная диагностика ГЛПС // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2002. - № 2. - С. 48.
7. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К. Инфекционные болезни: руководство для врачей общей практики. - СПб.: Питер, 2001. - 576 с. (Серия «Спутник врача»).
8. Рощупкин В.И., Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. - Самара, 2003. - 68 с.
9. Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. - СПб.: Фолиант, 2003. - 1036 с.
10. Сиротин Б.З., Жарский С.Л., Ткаченко Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: последствия, их диагностика и классификация, диспансеризация переболевших. - Хабаровск, 2002. - 128 с.
11. Сомов Г.П., Беседнова Н.Н. Геморрагические лихорадки. - М.: Медицина, 1981. - 200 с.
12. Ткаченко Е.А. Эпидемиологические аспекты изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России / Инфекционные болезни на рубеже XXI века. - М., 2000. - Ч. 2. - С. 58.
13. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан. - Уфа, 1995. - 245 с.
14. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 2007. - 1032 с.
15. Cossgriff T.M. Mechanisms of disease in Hantavirus infection: Pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome // Rev. Infect. Dis. - 1991. - Vol. 36, N 1. - P. 55-61.
16. Huggins J.W., Hsiang C.M., Cosgriff T.M. et al. Prospective, double-blind, concurrent, place-bo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome // J. Infect. Dis. - 1991. - Vol. 6, N 164. - P. 119-127.

17. Murphy M.E., Kariwa H., Mizutani T. et al. Characterization of in vitro and in vivo antiviral activity of lactoferrin and ribavirin upon hantavirus // J. Vet. Med. Sci. - 2001. - Vol. 6, N 63. - P. 637-645.

21.17.2. Омская геморрагическая лихорадка

ОГЛ - острая вирусная зоонозная природно-очаговая болезнь с преимущественно трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся волнообразной лихорадкой, общей интоксикацией, развитием геморрагического синдрома, поражением ЦНС, легких, почек и относительно доброкачественным течением.

КОД ПО МКБ-10

A98.1 Омская геморрагическая лихорадка. ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - арбовирус семейства *Flaviviridae* рода *Flavivirus*. Геном представлен однонитевой РНК; по антигенной структуре близок к геному вируса клещевого энцефалита. По данным электронной микроскопии, размеры вириона составляют до 40 нм; он имеет сферическую форму, кубическую симметрию; покрыт двухслойной оболочкой, содержащей липиды и белки, имеющие антигенные свойства и определяющие группо- и видоспецифические детерминанты. Размножается вирус ОГЛ в цитоплазме на мембранах комплекса Гольджи. Высокопатогенен для белых мышей, ондатр и узкочерепных полевок; вызывает паралитические явления у некоторых видов обезьян после внутримозгового инфицирования. Хорошо культивируется в клеточных культурах эмбриональной ткани мышей, кур, хомяков, обезьян и человека, но выраженный цитопатогенный эффект дает только в культурах тканей эмбриона свиньи. Вирус ОГЛ становится высоковирулентным при пассаже на белых мышках и ондатрах; представляет опасность внутрилабораторно-го заражения сотрудников, работающих с инфицированными животными. Вирус инактивируется дезинфицирующими растворами (3% раствором карболовой кислоты, 3% раствором лизола, 1% раствором хлорамина); при температуре 70-80 °С погибает через 10 мин, при кипячении - мгновенно; при 4 °С инактивируется через 29 сут; в 50% глицерине сохраняется до 7 мес; в высушенном состоянии – до 4 лет.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

После 2002 г. эпизоотическая и эпидемическая активность природных очагов ОГЛ перестала регистрироваться, однако вирус ОГЛ на эндемичных территориях периодически выявляется. В 1989-2002 гг. регулярная эпидемическая активность имела место только на территории четырех административных районов Новосибирской области. В абсолютном большинстве случаев доминировали нетрансмиссивные пути инфицирования людей, как правило, при непосредственном контакте с инфицированными ондатрами.

Основной источник и резервуар вируса - иксодовые клещи *Dermacentor pictus* и *Dermacentor marginatus* (вирус передается трансвариально и в процессе метаморфоза). Кроме того, в природных очагах обнаруживают грызунов, инфицированных вирусом ОГЛ (полевки, мыши, крысы, бурозубки, ондатры, бурундуки, водяные крысы и другие грызуны). Заражение людей происходит в основном через укус клещами, а также воздушно-пылевым путем от грызунов, контактным - при разделке туши животных и алиментарным - при употреблении сырой озерной воды. Естественная восприимчивость людей высокая; вирус поражает все возрастные группы населения, но преимущественно заболевают лица в возрасте 20-40 лет (в основном промысловые рабочие и люди, занятые на полевых работах в лесостепных районах).

Своеобразием ОГЛ является ее сравнительно ограниченный нозоареал, не вышедший за пределы лесостепи Западной Сибири, в пределах которой заболевания отмечались лишь в 9 районах Омской области, в 8 районах Новосибирской и 5 районах Тюменской и Курганской областей. Появившиеся в литературе сообщения о выявлении и эпидемическом проявлении очагов, сходных с ОГЛ, на Украине, в Смоленской, Северо-Казахстанской и Оренбургской областях носят характер предварительных сообщений, не получивших бесспорных подтверждений, и не дают оснований расширять известный ареал ОГЛ за пределы Западной Сибири.

Четко выражена сезонность заболеваемости: первый подъем наблюдают в весенне-летние месяцы (май-июнь) - период активности клещей (трансмиссивный путь передачи); второй - в осенние месяцы (сентябрь-октябрь) в период отлова ондатры (нетрансмиссивные пути передачи).

В отличие от эпидемических вспышек трансмиссивной природы нетрансмиссивным эпидемическим вспышкам ОГЛ, возникающим в результате контакта человека с зараженной ондатрой, присуща осенне-зимняя сезонность, что обусловлено их связью с эпизоотией ОГЛ в популяции ондатры и промыслом ее преимущественно в зимний период. Второй отличительной особенностью нетрансмиссивных вспышек ОГЛ является отсутствие бессимптомных форм инфекции, вероятно, вследствие повышения вирулентности возбудителя, прошедшего через организм ондатры, тогда как при трансмиссивном заражении наблюдается подавляющее преобладание бессимптомных форм инфекции, что подтверждается данными изучения иммунологической структуры населения.

Данные изучения иммунологической структуры населения позволили также предположить, что эпидемический процесс в очагах ОГЛ проявляется в настоящее время не только бессимптомными, но и клинически выраженными, преимущественно стертыми формами, и только в случае возникновения эпидемических вспышек нетрансмиссивной природы (ондатровых) наблюдаются четко очерченные клинически заболевания.

После перенесенной инфекции развивается стойкий иммунитет, при котором определяются в крови вируснейтрализующие и комплементсвязывающие антитела. Гуморальный иммунитет сохраняется многие годы, вероятно, пожизненно.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфические

В очагах используют вакцину против клещевого энцефалита (вследствие схожести антигенных характеристик возбудителей развивается стойкий иммунитет против обоих заболеваний), а также применяют убитую формолвакцину из мозга белых мышей, инфицированных вирусом ОГЛ. При аварийных случаях в лабораториях проводят пассивную иммунопрофилактику сывороткой крови реконвалес-центов (по 30-50 мл внутримышечно).

Неспецифические

Проводят уничтожение клещей в природе, борьбу с грызунами; необходимо соблюдение индивидуальных мер безопасности (использование защитной одежды, инсектицидов, при работе в запыленных помещениях - респираторов).

ПАТОГЕНЕЗ

Изучен недостаточно. Внедряясь в организм человека через поврежденную кожу, слизистые оболочки дыхательных путей и органов пищеварения, вирус с током крови распространяется по всему организму и поражает преимущественно эндотелий сосудов микроциркуляторного русла, надпочечники, вегетативную нервную систему и

селезенку. Поражение мелких кровеносных сосудов в различных органах и тканях обуславливает развитие геморрагического синдрома.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период составляет 2-10 сут (в среднем 5-7 сут).

В зависимости от наличия и выраженности основных симптомов выделяют:

- типичные формы заболевания (геморрагические);
- атипичные формы заболевания (без геморрагических проявлений). По степени тяжести заболевания выделяют:
 - легкое течение;
 - среднетяжелое течение;
 - тяжелое течение. По характеру клинических проявлений выделяют: - острое течение (без рецидива);
 - острое рецидивирующее течение (с повторной температурной волной).

Основные симптомы и динамика их развития

Начало заболевания острое, внезапное, с высокой лихорадкой, ознобом, резкой головной болью, головокружением, выраженной слабостью, мышечными болями в конечностях и спине, тошнотой и носовыми кровотечениями. Температура тела с 1-х суток заболевания достигает высоких значений (39-40 °C), держится в течение 3-4 сут, а затем на 7-15-е сутки заболевания литически снижается. Почти у 50% больных в период реконвалесценции (на 2-3-й неделе течения заболевания) выявляют повторную волну лихорадки, во время которой возобновляются симптомы интоксикации с ухудшением состояния. Вторая волна заболевания продолжается 4-14 сут, но протекает легче. На фоне лихорадки больные вялые, лежат неподвижно с откинутой назад головой, заторможены, неохотно отвечают на вопросы. Возникает одутловатость и гиперемия лица, шеи; инъекция сосудов склер и конъюнктив; яркая окраска мягкого и твердого нёба («пылающий зев»), десен с развитием на них мелких и крупных кровоизлияний. С 3-4-х суток течения заболевания развиваются геморрагические симптомы, наиболее ранний из которых - появление геморрагической сыпи на передней и боковых поверхностях груди, разгибательных поверхностях рук и ног; положительные симптомы жгута и щипка. Возможны носовые, легочные, желудочно-кишечные и маточные кровотечения, чаще необильные, но повторяющиеся на протяжении заболевания несколько раз. В период обострения иногда выявляют общемозговые и менинге-альные симптомы, преходящие очаговые симптомы. Часто выявляют поражения органов дыхания в форме бронхита и мелкоочаговой пневмонии, что представляет характерную особенность клинической картины ОГЛ (в отличие от других ГЛ). Диурез снижен, но развития почечной недостаточности не выявляют. Вовлечение органов пищеварительной системы выражается тошнотой, рвотой, горечью и сухостью во рту, гепатомегалией, болями в эпигастрии. Характерны обратимые изменения сердечно-сосудистой системы в виде брадикардии, расширения границ сердца влево, глухости сердечных тонов и артериальной гипотензии. Течение периода реконвалесценции зависит от наличия повторной лихорадочной волны и осложнений.

Осложнения

Осложнения возникают редко. К ним относят отит или паротит (нередко гнойного характера), пиелит, поздние очаговые пневмонии. У большинства больных ОГЛ заканчивается полным выздоровлением. В неосложненных случаях прогноз благоприятный.

Летальность и причины смерти

При тяжелом течении смерть может наступить в ранние сроки в результате интоксикации или кровотечения и на 30-45-е сутки течения заболевания от септических осложнений. Летальность не превышает 1%.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика

- А. Жалобы: высокая лихорадка, озноб, резкая головная боль, головокружение, выраженная слабость, мышечные боли в конечностях и спине, тошнота, носовые кровотечения.
- Б. Анамнез: повторное повышение температуры тела в период реконвалесценции.
- В. Эпидемиологический анамнез: пребывание в эндемичных для ОГЛ районах, укус клеща, особенности профессиональной деятельности, сезонность - май-июнь, сентябрь-октябрь.
- Г. Клинические признаки: острое начало с резким подъемом температуры тела, миалгией; часто возникают бронхит и пневмония; развитие геморрагического (петехиальная сыпь, кровоизлияния в склеру, кровохарканье; носовые, желудочно-кишечные, легочные и маточные кровотечения) и менингеального синдромов при отсутствии выраженных проявлений почечной недостаточности.

Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Неспецифическая лабораторная диагностика.

- Клинический анализ крови. Выявляют повышение содержания гемоглобина и числа эритроцитов, лимфопению, умеренный нейтрофилез со сдвигом влево, тромбоцитопению, уменьшение СОЭ до 3-7 мм/ч.
- Общий анализ мочи. Характерны: протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия, наличие в осадке мочи уже со 2-х суток течения заболевания зернистых клеток почечного эпителия и эпителия МВП (до 20-30 в поле зрения).

Специфическая лабораторная диагностика: метод флюоресцирующих антител (в парных сыворотках), РСК, РН, РПГА, ПЦР.

Инструментальные методы

При рентгенографии органов грудной клетки выявляют картину интерстициальной пневмонии.

На ЭКГ выявляют обратимые диффузные изменения миокарда в виде деформации и расширения комплекса QRS, а также изменения вольтажа зубцов R и T. Проводят УЗИ почек.

Дифференциальная диагностика

ОГЛ дифференцируют от других ГЛ, клещевого энцефалита, лептоспироза (табл. 21.39).

Таблица 21.39. Дифференциальная диагностика

Нозоформы	Общие симптомы	Различия
ГЛПС	Острое начало, лихорадка, геморрагический синдром	В анамнезе - выезд в эндемичные в ГЛПС районы, появление повторной рвоты, болей в пояснице, гипертензии, снижение остроты зрения, протеинурия, азотемия, олигурия, развитие ОПН, нарастание титра специфических антител в парных сыворотках в 4 и более раз РНИФ, цикличность течения
Клещевой энцефалит	Сезонность, укус клеща в анамнезе, острое начало,	При клещевом энцефалите - отсутствие геморрагического синдрома, поражение легких, протеинурия

	двухволновый характер лихорадки, поражение ЦНС	
Лептоспироз	Острое начало, лихорадка, миалгия, поражение ЦНС, протеинурия	При лептоспирозе - длительная лихорадка, желтуха, с первого дня высокий лейкоцитоз, анемия, обнаружение лептоспир в мазках крови, мочи, СМЖ

Пример формулировки диагноза

ОГЛ, период реконвалесценции, среднетяжелое течение.

Показания к госпитализации

Больные ОГЛ подлежат обязательной госпитализации в инфекционный стационар независимо от тяжести и периода заболевания. Амбулаторное наблюдение и лечение больных с подозрением на ОГЛ недопустимо. Транспортировка пациента должна быть максимально щадящей с исключением толчков и тряски.

ЛЕЧЕНИЕ

Режим. Диета

Необходимо соблюдение постельного режима.

Рекомендовано щадящее питание - дробное, в теплом виде, с переходом на общий стол (№ 15) в период реконвалесценции.

Медикаментозное лечение

Включает патогенетическое и симптоматическое лечение.

Этиотропное лечение

Не разработано.

Патогенетическое лечение

- А. Дезинтоксикационная терапия - внутривенное введение 5-10% растворов декстрозы (Глюкоза*), изотонического раствора натрия хлорида с аскорбиновой кислотой и кокарбоксилазой, энтеросорбенты ([лигнин гидролизный](#), [повидон](#)).
- Б. Профилактика ДВС-синдрома: дезагреганты - [пентоксифиллин](#), [ксантинола никотинат](#), [дипиридамол](#), ангиопротекторы - [кальция глюконат](#), [этамзилат](#), руто-зид, свежезамороженная плазма, ингибиторы протеаз - [апротинин](#); антиоксидан-ты (витамин Е, Убихинон композитум*).

При осложнениях бактериальной этиологии назначают антибиотики: пеницил-лины, ЦС, [хлорамфеникол](#), фторхинолоны.

Прогноз

В сравнении с ГЛПС и КГЛ прогноз при ОГЛ достаточно благоприятный и зависит от соблюдения принципов госпитализации, ухода за больными, проведения своевременного и комплексного медикаментозного лечения, профилактики развития осложнений.

Примерные сроки нетрудоспособности

Выписку больных проводят при удовлетворительном состоянии пациента и нормализации лабораторных показателей (клинических анализов крови и мочи). Сроки нетрудоспособности определяют индивидуально. Срок освобождения от работы после выписки составляет: при легкой форме заболевания - 7-10 сут, среднетяжелой - 10-14 сут, тяжелой - 15-30 сут.
Диспансерное наблюдение

Диспансеризации подлежат все реконвалесценты ОГЛ. Срок наблюдения для переболевших легкой формой ОГЛ - 3 мес, среднетяжелой и тяжелой - 12 мес. Наблюдение проводит инфекционист, а при его отсутствии - участковый терапевт.

Первое контрольное обследование осуществляют через 1 мес после выписки из стационара (исследуют мочу и кровь), последующие - через 3, 6, 9 и 12 мес.

Санаторно-курортное лечение

Рекомендуется полноценное питание с исключением раздражающей острой пищи, спиртных напитков; соблюдение физического режима (противопоказаны: тяжелая физическая работа, переохлаждение, посещение бани, сауны, занятия спортом в течение 6-12 мес). Назначают прием общеукрепляющих ЛС, поливитаминов. Показаны санатории для лечения пациентов общего профиля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахрем-Ахремович Р.М. Клиника, патогенез и лечение омской геморрагической лихорадки // Сборник трудов научной конференции омских вузов и научных учреждений. - Омск, 1949. - С. 201-214.
2. Бусыгин Ф.Ф. Омская геморрагическая лихорадка, современное состояние проблемы // вопросы вирусологии. - 2000. - № 3. - С. 4-9.
3. Вирусные геморрагические лихорадки, вклад комитета экспертов ВОЗ / Пер. с англ. под ред. К.Г. Королева. - М., 1986.
4. Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. - СПб.: Фолиант, 2003. - 1036 с.
5. Харитонов Н.И., Леонов Ю.А. Омская геморрагическая лихорадка. - Новосибирск, 1978.
6. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 2007. - 1032 с.
7. Ястребов В.К., Якименко В.В. История открытия вируса омской геморрагической лихорадки и современные результаты исследований по экологии и современной эпидемиологии возбудителя // Медицинская вирусология. - Том XXVII, № 1. - С. 16-24.
8. Ястребов В.К., Якименко В.В. Омская геморрагическая лихорадка: итоги исследований (1946-2013 гг.) // Вопросы вирусологии. - 2014. - Т. 59, № 6. - С. 5-11.

21.17.3. Желтая лихорадка

Желтая лихорадка (англ. Yellow fever, лат. *Febris flava*, нем. *Yelbfibera* - амариль-ная лихорадка) - острая природно-очаговая трансмиссивная вирусная инфекционная болезнь, характеризующаяся поражением сосудов, печени, почек, геморрагическим синдромом, тяжелым циклическим течением.

Желтую лихорадку относят к группе карантинных заболеваний (особо опасные инфекции), подлежащих международной регистрации.

КОДЫ ПО МКБ-10

A95 Желтая лихорадка. A95.0 Лесная желтая лихорадка. A95.1 Городская желтая лихорадка. A95.9 Желтая лихорадка неуточненная.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - РНК-содержащий вирус *Visceronhilus tropicus* рода *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*, относящийся к группе арбовирусов. Капсид имеет сферическую форму; размеры около 40 нм. В окружающей среде малоустойчив: быстро инактивируется при низких значениях pH, воздействии высокой температуры и обычных дезинфицирующих средств. Длительно сохраняется при

низких температурах (в жидком азоте до 12 лет) и при высушивании. Установлено антигенное родство с возбудителями лихорадки денге и японского энцефалита. Вирус желтой лихорадки агглютинирует эритроциты гусей, вызывает цитопатический эффект в клетках линий Hela, KB, Детройт-6. Вирус желтой лихорадки отнесен к 1-й группе патогенности (все виды работ с такими вирусами проводятся в максимально изолированных лабораториях). Вирус может быть выделен из крови больного желтой лихорадкой в течение первых трех дней болезни с использованием белых мышей и обезьян, а также из печени и селезенки в секционных (смертельных) случаях. Возможно также использование клеток некоторых членистоногих, в частности комаров *Aedes aegypti*. Показано, что при длительных пассажах в культуре клеток и куриных эмбрионах патогенность вируса для обезьян существенно снижается, что используют для приготовления вакцин.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время различают два эпидемиологических типа желтой лихорадки:

^ эндемическая желтая лихорадка (джунглевая, или зоонозная);

^ эпидемическая желтая лихорадка (городская, или антропонозная).

На американском континенте переносчиками возбудителя являются комары рода *Haemagogus* и *Aedes*, а в Африке - ряд видов рода *Aedes*, среди которых основную роль играют *A. africanus* и *A. simpsoni*. Главный источник и резервуар инфекции при джунглевой форме желтой лихорадки - дикие животные (обезьяны, опоссумы, сумчатые, грызуны и другие), а при городской форме - человек. Заразный период у животных определить невозможно, у человека же этот период начинается за 1-2 дня до появления клинических признаков заболевания, длится в течение 3-4 дней. *A. africanus* во время сухого сезона сохраняет активность в кронах деревьев и тем самым постоянно обеспечивает циркуляцию вируса. Обычно заражаются люди, по роду своей деятельности часто посещающие леса. Инфицированный человек, в свою очередь, представляет источник вируса для комара *A. aegypti*, обитающего рядом с жилищем человека. Для размножения комары используют декоративные водоемы, бочки с водой и другие временные емкости воды; часто нападают на человека. В организме комара возбудитель сохраняется в течение всей жизни насекомого, однако трансвариальной передачи возбудителя не происходит. При температуре окружающей среды 25 °C комар становится способным передать возбудителя человеку через 10-12 сут после заражения, а при 37 °C - 4 сут. В организме комара вирус сначала размножается в тканях средней кишки, затем через гемолимфу попадает практически во все органы насекомого, в том числе слюнные железы; при этом количество вируса возрастает в тысячи раз по сравнению с исходным уровнем. Патологические изменения у комаров происходят на клеточном уровне, однако не влияют на физиологические показатели и продолжительность жизни насекомого.

На развитие возбудителя в организме комара влияет объем поглощенной им крови и количество полученного при этом вируса (заражение комара происходит только при попадании в него определенного минимального количества вирионов). Если циркуляция вируса происходит по цепочке «человек-комар-человек», то желтая лихорадка становится типичным антропонозом. Вирусемия у больного развивается в конце инкубационного периода и в первые 3 сут течения заболевания. Вирус, передаваемый комарами, поражает людей любого возраста и пола. В эндемических очагах взрослые болеют реже детей.

Природные очаги желтой лихорадки располагаются в тропических зонах Южной Америки и Африки. По данным ВОЗ, эндемичными в настоящий момент являются 45 стран Африки и 13 стран Южной и Центральной Америки, в частности: Конго, Судан, Сенегал, Боливия, Перу, Бразилия, Мексика, Камерун, Нигерия, Замбия, Уганда,

Сомали. Однако вспышки этого заболевания могут возникать практически на любых территориях, где есть переносчики вируса: от 42° северной до 40° южной широты. Вирус распространяется из эндемичных очагов при помощи инфицированных людей и переносчиков. При наличии условий для распространения возбудителя (вирусоносители, большое количество переносчиков и восприимчивых людей) возможно развитие эпидемии. Больной в отсутствие переносчика эпидемиологически не опасен. Путь передачи только трансмиссивный. Комар *A. aegypti* обитает в субтропических районах России, но случаев желтой лихорадки в нашей стране выявлено не было. Врожденным иммунитетом к желтой лихорадке человек не обладает. У переболевших развивается пожизненный иммунитет. Восприимчивость людей к вирусу очень высокая, при этом в эндемичных районах часто происходит латентная иммунизация местного населения малыми дозами вируса.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ Специфические

Для профилактики желтой лихорадки большое практическое значение имеет иммунизация населения. С этой целью используют две живые вакцины: вакцина на основе штамма 17Д и, реже, вакцина на основе штамма Дакар.

Вакцина на основе штамма 17Д весьма эффективна, надежный иммунитет развивается в течение 1 нед у 95% привитых и сохраняется в течение 30-35 лет (возможно, пожизненно). Во многих странах ревакцинацию проводят каждые 10 лет.

Для предупреждения распространения желтой лихорадки по существующим Международным санитарным правилам необходимо обязательно учитывать все случаи заболевания.

Лицам, направляющимся в зону, эндемичную для данного заболевания, необходимо сделать прививку. Это обязательно и для лиц, выезжающих из такой зоны.

Вакцинация рекомендована людям, выезжающим в страны: Ангола, Аргентина, Бенин, Гвинея-Бисау, Боливия, Бразилия, Буркина-Фасо, Бурунди, Венесуэла, Габон, Гамбия, Гана, Гвинея, Гуана, Демократическая Республика Конго, Камерун, Кения, Колумбия, Конго, Кот-д'Ивуар, Либерия, Мавритания, Мали, Нигер, Нигерия, Панама, Парагвай, Перу, Руанда, Сенегал, Судан, Суринам, Сьерра-Леоне, Того, Уганда, Французская Гвиана, Центральная Африканская Республика, Чад, Эквадор, Экваториальная Гвинея, Эфиопия, Южный Судан.

Для предупреждения распространения комаров самолеты и корабли, посещающие эндемичные для желтой лихорадки местности или места распространения *A. aegypti*, подвергают обязательной дезинсекции. Большое значение имеет выявление первых случаев заболевания. По рекомендации ВОЗ его следует предполагать при выявлении случаев острой лихорадки с развитием желтухи в течение 2 нед после начала заболевания, сопровождающейся кровотечениями или смертью в течение 3 нед.

Неспецифические

Для полной ликвидации вспышек заболевания желтой лихорадкой необходима научно обоснованная и настойчивая борьба с переносчиками возбудителя - комарами. Как показал опыт практической работы в эндемичных очагах, в большинстве случаев достаточно снизить численность популяции переносчиков - ниже критической плотности, при которой цикл передачи возбудителя полностью прерывается. Полную ликвидацию переносчиков в определенных районах не проводят не только из-за экономической нецелесообразности и административных проблем, но и по причине опасности возникновения необратимых изменений биоценоза.

Тем не менее достаточно убедителен пример полной ликвидации *A. aegypti* в городских условиях ряда стран Центральной и Южной Америки и особенно в США.

Сложнее бороться с комарами в сельской местности и лесных районах, в частности вне жилища человека или в лесу.

Для достижения быстрого эффекта уничтожения взрослых особей насекомых используют химические инсектициды. Наибольшее распространение получили фосфорорганические соединения, в частности малатион и различные препараты группы пиретроидов.

В последние годы получили распространение препараты, приготовленные на основе культур *Bac. thuringiensis*, применяемые для уничтожения комаров на личиночной стадии развития.

Существуют специальные методы защиты человека от укусов комарами - сетки, закрывающие обнаженные участки тела (особенно голову и шею) или кровать. Сетки, одежду и отдельные участки тела обрабатывают репеллентами. Для предупреждения распространения возбудителя необходимо принимать меры по предотвращению контакта больного человека с переносчиками. Въезд в эндемичные по желтой лихорадке страны требует наличия международного свидетельства о вакцинации от данной инфекции.

ПАТОГЕНЕЗ

Заражение происходит при укусе инфицированным комаром. Вирус по лимфатическим сосудам проникает в регионарные ЛУ, в которых происходит его репликация во время инкубационного периода. По прошествии нескольких дней он поступает в кровь и распространяется по всему организму. Длительность вирусемии 3-6 сут. В это время вирус попадает главным образом в эндотелий сосудов, печень, почки, селезенку, костный и головной мозг. Характерен выраженный тропизм возбудителя к кровеносной системе этих органов. В результате возникает повышенная проницаемость сосудов микроциркуляторного русла. Развиваются дистрофия и некроз гепатоцитов, поражение клубочковой и канальцевой систем почек. Развитие тромбгеморрагического синдрома обусловлено как поражением сосудов и микроциркуляторными расстройствами, так и нарушением синтеза в печени плазменных факторов гемостаза.

Кожные покровы умерших обычно окрашены в желтый цвет, часто багровые из-за венозной гиперемии. Характерны дегенеративные изменения печени, почек, сердца. Печень и почки значительно увеличены, с мелкоточечными кровоизлияниями, жировой дистрофией, очагами некроза (в тяжелых случаях субтотального). В печени обнаруживают тельца Каунсильмена, в ядрах клеток печени - ацидофильные включения (тельца Торреса). Они образуются вследствие размножения вируса в клетках и изменений в их ядрах. Несмотря на существенные изменения в печени и в почках, после выздоровления наблюдают полное восстановление их функций без исхода в фиброз ткани печени и почек.

В ряде случаев причина смерти - поражение почек, характеризующееся набуханием и жировой дистрофией почечных канальцев вплоть до некроза. В канальцах скапливаются коллоидные массы, кровяные цилиндры. Изменения в клубочках почек часто незначительны. Селезенка переполнена кровью, ретикулярные клетки фолликулов гиперплазированы. Дегенеративные изменения происходят в мышце сердца; в перикарде выявляют кровоизлияния. Характерны множественные кровоизлияния в желудке, кишке, легких, плевре, а также периваскулярные инфильтраты в головном мозге.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период обычно составляет 3-6 сут (редко до 10 сут).

Классификация

По тяжести течения выделяют следующие формы заболевания: легкую, средне-тяжелую, тяжелую, молниеносную.

Основные симптомы и динамика их развития

В типичных случаях заболевание имеет двухволновое течение с тремя периодами:

начальный лихорадочный (период гиперемии);

период ремиссии со снижением температуры тела;

период венозного стаза (реактивный). Заболевание начинается, как правило, остро, без продромы. Высокая лихорадка развивается уже в течение 1-х суток. Подъем температуры сопровождается ознобом, болями в мышцах спины и конечностей и сильной головной болью. Часто тошнота, рвота.

Обычно температура тела снижается до нормальных значений к исходу 3-х суток, но при тяжелом течении лихорадка может длиться 8-10 сут. Затем температура вновь повышается, обычно не достигая первоначальных высоких значений. В начале заболевания появляются гиперемия лица, шеи и верхней части туловища, выраженная инъекция сосудов склер, отечность век, припухлость губ, одутловатость лица («амарильная маска»). Характерны светобоязнь и слезотечение. Слизистая оболочка рта и язык ярко-красного цвета. Больные страдают бессонницей. Появляются тошнота, рвота с примесью желчи. Пульс достигает 100-130 ударов в минуту, в дальнейшем развивается брадикардия. АД в норме. Увеличены печень и селезенка, возможна их болезненность при пальпации. В общем анализе крови выявляют лейкопению и лимфопению, СОЭ не увеличена. Характерна протеинурия.

С началом желтушного окрашивания склер, конъюнктив и мягкого нёба снижается АД и появляется цианоз. Состояние больных значительно ухудшается. Возможны носовые кровотечения, кровоточивость десен, в рвотных массах выявляют кровь. При более легком течении наступает стадия ремиссии, при этом температура тела снижается до нормы, общее состояние улучшается, прекращаются тошнота и рвота, лицо бледнеет, исчезает одутловатость. Однако уже через несколько часов вновь происходит резкое ухудшение состояния, температура тела быстро повышается. Эти признаки свидетельствуют о переходе заболевания в наиболее тяжелый период - венозного стаза, наблюдаемый примерно у 15% больных и характеризующийся развитием желтухи, геморрагического диатеза и ОПН. Выявляют кровоточивость десен, а также носовые, маточные и кишечные кровотечения. На фоне полиморфной сыпи на коже возникают геморрагии. Нередко появляется рвота цвета кофейной гущи. АД падает; тоны сердца приглушены; пульс слабого наполнения до 40 в минуту. Состояние больного часто отягощается поражением почек с развитием олигурии. Количество белка в моче возрастает до 10 г/л и больше, появляются зернистые и гиалиновые цилиндры. В крови нарастает уровень мочевины и креатинина. Печень увеличена, болезненная. Возрастает количество связанного и свободного билирубина, повышается активность альдо-лазы и аминотрансфераз. Лейкопения достигает $1,5-2,5 \times 10^9$ на литр. Замедляется свертывание крови, возрастает СОЭ. Указанные изменения наиболее выражены на 6-7-е сутки заболевания - критический период для больного. Летальный исход наступает в 50% случаев, чаще от ОПН с развитием уремической комы (отек головного мозга, потеря сознания) и токсического энцефалита, реже от печеночной комы или сердечно-сосудистой недостаточности (миокардита). При благоприятном течении заболевания с 8-9-х суток общее состояние больных постепенно улучшается. Происходит нормализация клинических и лабораторных показателей. Астения сохраняется в течение недели. Возможны также субклинические формы течения заболевания. Диагноз устанавливают ретроспективно с использованием серологических методов исследования.

Осложнения

Осложнениями желтой лихорадки являются: ИТШ, пневмония, абсцесс почек, энцефалит, миокардит, гангрена мягких тканей, пневмония, паротит, сепсис.

Летальность и причины смерти

Молниеносная форма приводит к смерти на 3-4-е сутки течения заболевания. При тяжелой форме летальные исходы диагностировали на 6-7-е сутки.

Смерть наступает при развитии острой почечной, печеночной и сердечно-сосудистой недостаточности. Часто выявляют симптомы токсической энцефалопатии.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика

Предварительный диагноз устанавливается на основании:

- 1) прибытия или нахождения в эндемичном регионе (страны Африки и Южной Америки);
- 2) симптомов болезни («седловидная» или «двухволновая» температурная кривая, геморрагический синдром, желтуха, поражение почек, печени и селезенки).

Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Неспецифическая

Лабораторные данные: увеличение билирубина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, лейко- и лимфопения, увеличение СОЭ, в моче - белок, цилиндры, эритроциты).

Специфическая

Окончательный диагноз подтверждается биологическим методом: внутримозговое заражение новорожденных или молодых лабораторных мышей.

1. Выделение возбудителя из крови.
2. ИФА для индикации антигена возбудителя (результат через 3 ч).
3. РН, РСК, РТГА, РНГА ставят с парными сыворотками, взятыми к концу первой недели болезни и спустя 2-3 дня. Результат считают положительным при четырехкратном повышении титра антител.
4. При летальном исходе гистологически исследуют печень, где выявляют очаги субмассивного и массивного некроза печеночных долек и ацидофильные тельца Каунсильмена.

Алгоритм постановки диагноза

Этап 1. Проводят эпидемиологический анамнез (больной пребывал в тропических зонах Южной Америки или Африки). (При положительных результатах исследование продолжают.)

Этап 2. Изучают течение заболевания. Начало острое, выражены интоксикация и высокая лихорадка. (При положительных результатах исследование продолжают.)

Этап 3. Выявляют боль в животе, рвоту, тошноту, жидкий стул, головную боль, миалгию, возбуждение. (При положительных результатах исследование продолжают.)

Этап 4. Выявляют наличие геморрагического синдрома (носовые кровотечения, кровоточивость десен, примесь крови в рвотных массах), субиктеричность или иктеричность кожи и склер. (При положительных результатах исследование продолжают.)

Этап 5. Диагностируют увеличение печени и селезенки, одутловатость лица (с багово-синеватым оттенком). Конец исследования.

Диагноз: желтая лихорадка (следует провести серологическую диагностику для исключения других ГЛ).

Дифференциальная диагностика

Желтую лихорадку дифференциально диагностируют с тропической малярией, желтушной формой лептоспироза, ВГ, менингококкемией, а также с ГЛ Ласса, Марбург и Эбола и ГЛПС (табл. 21.40).

Таблица 21.40. Дифференциальная диагностика желтой лихорадки

Заболевание	Сходства	Различия
Лептоспироз	Острое начало заболевания, высокая лихорадка, головные боли, миалгия, геморрагические проявления, олигурия, конъюнктивит, склерит, возможна желтуха	При желтой лихорадке не характерны боли в икроножных мышцах; миалгия менее выражена. В крови лейкопения. Отсутствует плеоцитоз СМЖ
Малярия	Головные боли, подъем температуры с ознобом, ломотой в теле, увеличение печени и селезенки. Желтуха, олигурия	Неправильный тип температурной кривой. Геморрагический синдром при малярии выявляют реже, и он слабее выражен
ГЛПС	Острое начало заболевания, высокая лихорадка, мышечные и головные боли, геморрагический синдром, склерит, олигурия	«Седловидная» температурная кривая, геморрагический диатез, желтуха, увеличение печени и селезенки

Показания к консультации других специалистов

В ряде случаев необходима консультация невролога, кардиолога, хирурга.

Пример формулировки диагноза

A95 Желтая лихорадка средней тяжести.

Показания к госпитализации

На территории РФ не регистрируется. Показания зависят от медицинских правил разных стран.

ЛЕЧЕНИЕ

Организационно-режимные мероприятия: госпитализация всех больных в стационар и строгий постельный режим! Диета молочно-растительная с комплексом витаминов (С, В).

Медикаментозное лечение

Этиотропного (противовирусного) лечения нет. Некоторые авторы рекомендуют назначать рибавирин в дозе 800-1200 мг и вводить сыворотку переболевших людей.

Патогенетическое и симптоматическое лечение:

- дезинтоксикация (глюкозо-солевые растворы, растворы альбумина); - профилактика и лечение геморрагического синдрома (преднизолон, аминокaproновая кислота, коллоидные растворы, по показаниям - переливание крови);
- при почечной недостаточности - стимуляция диуреза, по показаниям гемодиализ;
- при поражении печени - детоксикация организма - Гепасол-Нео*, гепа-топротекторы, декстроза (Глюкоза*) и др.; - при наложении вторичных бактериальных инфекций - антибиотики. Рекомендации по применению гепарина натрия (Гепарин*) и глюкокортикоидов основывают только на теоретических данных; контролируемых исследований не проводили.

Прогноз

Прогноз благоприятный при легкой и среднетяжелой формах заболевания. При тяжелых формах летальность достигает 25%. Даже при тяжелых формах после 12-го

дня заболевания наступает выздоровление. Пожилые люди плохо переносят заболевание. Наименьшая летальность среди детей.

Примерные сроки нетрудоспособности

Определяют на основе тяжести течения заболевания и наличия осложнений. Сроки нетрудоспособности составляют от 1 мес (при среднетяжелом течении) до 12 мес (при тяжелом течении и наличии осложнений).

Диспансеризация

Срок диспансерного наблюдения определяют, исходя из тяжести перенесенного заболевания: при легкой форме он составляет 3 мес, при среднетяжелой и тяжелой - 12 мес. Через 1 мес после выписки проводят первое обследование в стационаре или КИЗ. Лицам с выявленными нарушениями или ухудшением показана повторная госпитализация.

Памятка для пациента

После выписки из стационара больные должны соблюдать диету в течение 6 мес (такую же, как при вирусных гепатитах). Необходимо ограничить физические нагрузки на 3-6 мес. Рекомендации врач определяет индивидуально в зависимости от тяжести течения заболевания и наличия осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни. Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
2. Грабарев П.А., Лукин Е.П. Желтая лихорадка (научный обзор) // Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение. - 2015. - № 3. - С. 25-32.
3. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Под ред. Д.К. Львова. - М.: МИА, 2013. - С. 731-733.

21.17.4. Лихорадка денге

Лихорадка денге - острая зооантропонозная арбовирусная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, распространенная в странах тропического и субтропического пояса. Различают две клинические формы болезни: классическую и геморрагическую (шоковый синдром денге).

Классическая лихорадка денге (синонимы - денге, костоломная лихорадка) характеризуется двухволновой лихорадкой, артралгией, миалгией, экзантемой, полиаденитом, лейкопенией и доброкачественным течением болезни.

ГЛД (*ferbis hemorrhagica dengue*, шоковый синдром денге) характеризуется развитием тромбогеморрагического синдрома, шока и высокой летальностью.

КОДЫ ПО МКБ-10

A90 Классическая лихорадка денге. A91 Геморрагическая лихорадка денге.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель лихорадки денге относится к арбовирусам, роду *Flavivirus*, семейству *Flaviviridae*. Геном представлен однонитевой РНК. Размеры вириона 40-45 нм. Имеет дополнительную суперкапсидную оболочку, с которой связаны антигенные и гемагглютинирующие свойства. Вирус хорошо сохраняется при низких температурах (-70 °C) и в высушенном состоянии; чувствителен к формалину и эфиру, инактивируется при обработке протеолитическими ферментами и при нагревании до 60 °C. Известны четыре антигенных серотипа вируса денге: *DEN I*, *DEN II*, *DEN III*, *DEN IV*. Серотип денге-1 вызывает более высокую и продолжительную

вирусемии в крови больных, чем серотипы 2 и 3. Вирус денге передается человеку через укусы комаров и поэтому входит в экологическую группу арбовирусов. Выраженной зависимости клинической картины от серотипа вируса не установлено. Вирус обладает слабой цитопатической активностью. Его репликация происходит в цитоплазме пораженных клеток. У обезьян он вызывает бессимптомную инфекцию с формированием прочного иммунитета. Вирус патогенен для новорожденных белых мышей при заражении в мозг или внутрибрюшинно. Вирус размножается в культурах тканей почек обезьян, хомячков, яичек обезьян, а также на линиях клеток HeLa, KB и кожи человека.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник возбудителя инфекции - больной человек и обезьяны, у которых заболевание может протекать латентно.

В эндемичных регионах существуют природные очаги болезни, в которых циркуляция вируса происходит между обезьянами, лемурами, белками, летучими мышами и, возможно, другими млекопитающими. Переносчики - комары рода *Aedes* (*A. aegypti*, *A. albopictus*, *A. cutellaris*, *A. polinesiensis*), возможно, определенная роль принадлежит комарам родов *Anopheles* и *Culex*.

Комары рода *Aedes* после кровососания становятся заразными через 8-12 дней в зависимости от температурных условий. Их способность к заражению сохраняется в течение жизни, т.е. 1-3 мес, однако при температуре воздуха ниже 22 °С размножения вируса в организме комара не происходит, поэтому ареал денге меньше ареала комаров-переносчиков и ограничивается 42° северной и 40° южной долготы. В странах с умеренным и холодным климатом регистрируются завозные спорадические случаи классической лихорадки денге, очень редко - геморрагической.

Заражение человека в эндемичных регионах привело к формированию стойких антропоургических очагов инфекции, независимых от природных условий. В этих очагах источник возбудителя - больной человек, который становится заразным почти за сутки до начала болезни и остается заразным в течение первых 3-5 дней болезни.

Основной переносчик возбудителя в человеческой популяции - комар *A. aegypti*, обитающий в жилище человека. Самка комара кусает человека днем. Комар наиболее активен при температуре 25-28 °С, при этой же температуре его численность достигает максимума, а сроки заразительности после кровососания минимальны. Комар является пожизненным переносчиком вируса (от 1 до 5 мес). Человек высоковосприимчив к лихорадке денге, заражение происходит даже при однократном укусе комаром. У человека каждый из четырех типов вируса способен вызывать классическую форму лихорадки денге и ГЛД. Иммунитет после перенесенной болезни кратковременный, длится несколько лет, типоспецифический, поэтому после перенесенной болезни человек остается восприимчивым к другим серотипам вируса. Крупные эпидемии всегда связаны с заносом вируса, не свойственного данному региону, или в регионы (страны), где отсутствует эндемическая заболеваемость. Эпидемиология классической лихорадки денге и ГЛД существенно различается. Классическую денге наблюдают среди местных жителей, преимущественно детей и приезжих любого возраста, а ГЛД заболевают главным образом дети. Пики заболеваемости приходятся на две возрастные группы: дети до 1 года, имеющие пассивный иммунитет против вируса другого типа, и дети 3-летнего возраста, переболевшие классической денге. В первой группе формируется иммунный ответ по типу первичного, во второй - по типу вторичного. Тяжелая форма ГЛД - шоковый синдром денге чаще всего развивается при заражении вторым типом вируса при инфицировании детей, перенесших в прошлом денге, вызванную вирусами I, III или IV типа. Так, во время эпидемии на Кубе в 1981 г. было установлено, что у более 98% больных тяжелое течение болезни и шоковый синдром

денге были связаны с заражением вирусом II типа при наличии антител к вирусу I типа.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактические мероприятия включают уничтожение комаров и обезвреживание мест их выплода. Используют индивидуальные средства защиты от комаров, сетки на оконных и дверных проемах. В случаях экстренной профилактики применяют специфический иммуноглобулин или иммуноглобулин из плазмы доноров, проживающих в эндемичных районах. Средства профилактики, лицензированные и рекомендованные к применению в эпидемических районах, до настоящего времени не разработаны. Сложность разработки вакцины связана в первую очередь с описанным феноменом ADE, однако в настоящее время ряд препаратов для вакцинации, включая тетравалентную вакцину денге, проходят различные этапы испытаний.

ПАТОГЕНЕЗ

Заражение происходит при укусе инфицированным комаром. Первичная репликация вируса происходит в регионарных ЛУ и клетках эндотелия сосудов. В конце инкубационного периода развивается вирусемия, сопровождающаяся лихорадкой и интоксикацией. В результате вирусемии поражаются различные органы и ткани. Именно с органными поражениями связывают повторную волну лихорадки. Выздоровление связано с накоплением в крови комплементсвязывающих и вируснейтрализующих антител, которые сохраняются в течение нескольких лет. Подобная схема патогенеза характерна для классической денге, которая развивается при отсутствии предшествующего активного или пассивного иммунитета.

При ГЛД, помимо клеток эндотелия, поражаются клетки макрофагально-моноцитарной системы [моноциты, гистиоциты, звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки)]. Это связано с феноменом иммунологического усиления, сущность которого состоит в том, что у лиц, имеющих антитела против вируса денге (чаще I, III или IV типов), в результате пассивного (дети до 1 года) или активного иммунитета (инфицированные другим типом вируса, чаще II) образуются циркулирующие иммунные комплексы «антиденге иммуноглобулин-вирус денге», которые связываются с Fc-рецепторами моноцитов. Вследствие этого происходит резкая активация его репликации, уровень вирусемии, по экспериментальным данным, возрастает более чем в 50 раз. Развивается генерализованная воспалительная реакция, сопровождающаяся активацией комплемента, резким повышением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, приводящим к плазморею со снижением объема циркулирующей крови, поступлением в кровоток тканевых факторов гемостаза, активацией системы гемостаза развитием ДВС-синдрома с потреблением факторов гемостаза, приводящим к коагулопатии потребления, расстройствам микроциркуляции. Клинически эти процессы манифестируют геморрагическим синдромом и развитием шока.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инфицирование вирусом денге может быть бессимптомным, а также протекать как недифференцируемая лихорадка, лихорадка денге или ГЛД (рис. 21.12).

Инкубационный период длится от 3 до 15 дней, чаще 5-8 дней. Различают классическую, атипичную ГЛД (без шокового синдрома денге и сопровождающегося им).

Классическая лихорадка денге начинается с кратковременного продромального периода. Во время него отмечают недомогание, конъюнктивит и ринит. Однако чаще продромальный период отсутствует, и болезнь начинается с озно-

Инфекция, вызванная вирусом денге



Рис. 21.12. Клинические проявления лихорадки денге

ба, быстрого повышения температуры до 38-41 °С, сохраняющегося в течение 3-4 дней (начальный период болезни). Больные жалуются на сильную головную боль, боли в глазных яблоках, особенно при движении, мышцах, крупных суставах, позвоночнике, нижних конечностях. Это приводит к затруднению при любом движении, обездвиживает больного (название болезни происходит от английского «dandy» - медицинские носилки). При тяжелом течении болезни наряду с сильной головной болью возможны рвота, бред, потеря сознания. Нарушается сон, ухудшается аппетит, во рту появляется горечь, резко выражена слабость и общее недомогание.

Уже с первого дня болезни изменяется внешний вид больного: лицо ярко гиперемировано, выражена инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив. Часто на мягком небе появляется энантема. Язык обложен. Глаза прикрыты из-за светобоязни. Отмечается увеличение печени, периферических ЛУ. К концу 3-х суток или на 4-е сутки температура критически снижается до нормы. Период апирексии длится обычно 1-3 дня, затем температура повышается вновь до высоких цифр. У некоторых больных периода апирексии в разгар болезни не наблюдают. Характерный симптом - экзантема. Сыпь появляется обычно на 5-6-й день болезни, иногда раньше, сначала на грудной клетке, внутренней поверхности плеч, затем распространяется на туловище и конечности. Характерна пятнисто-папулезная сыпь, которая часто сопровождается зудом, оставляет после себя шелушение. Общая продолжительность лихорадки - 5-9 дней. В гемограмме в начальном периоде - умеренный лейкоцитоз и нейтрофилез без сдвига формулы влево, позже - лейкопения, лимфоцитоз. Возможна протеинурия.

При атипичной лихорадке денге наблюдают лихорадку, анорексию, головную боль, миалгию, эфемерную сыпь, полиаденопатия отсутствует. Длительность болезни не превышает 3 сут.

Клиническая картина геморрагической лихорадки денге

Типичные случаи ГЛД характеризуются четырьмя главными клиническими признаками: высокой температурой, геморрагиями, гепатомегалией и недостаточностью кровообращения.

Болезнь начинается с внезапного сильного озноба, повышения температуры тела до 39-40 °С, головной боли, кашля, явлений фарингита. В отличие от классической денге миалгию и артралгию наблюдают редко. В тяжелых случаях быстро развивается протрация. Характерна выраженная гиперемия и одутловатость лица, блеск глаз, гиперемия видимых слизистых оболочек. Нередко отмечают скарлатиноподобную сыпь, в основном на разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов.

В последующие 3-5 дней болезни появляется кореподобная пятнисто-папулезная или скарлатиноподобная сыпь на туловище, а затем - на конечностях и лице. Отмечают боли в эпигастральной области или по всему животу, сопровождающиеся многократной рвотой. Печень болезненна, увеличена.

Через 2-7 дней температура тела часто снижается до нормального или гипотермического уровня, проявления болезни могут регрессировать, наступает выздоровление. При тяжелом течении состояние пациента ухудшается. Самый частый геморрагический признак - положительный тест со жгутом. У большинства больных возникают гематомы в местах инъекций. На коже появляются петехии, подкожные кровоизлияния, возможны кровотечения. Значительно снижается количество тромбоцитов, показатель гематокрита повышается на 20% и более. Характерно развитие гиповолемического шока.

ВОЗ предлагает следующую классификацию ГЛД (табл. 21.41).

Таблица 21.41. Классификация геморрагической лихорадки денге

Степень			Клинические признаки
ГЛД		I	Лихорадка, сопровождающаяся неспецифическими симптомами. Единственное проявление геморрагии - положительный результат теста со жгутом (турникетная проба)
		II	Симптомы I степени + спонтанные кровотечения (внутрикожные, из десен, желудочно-кишечные)
	Шоковый синдром денге	III	Симптомы II степени + циркуляторная недостаточность, выраженная частым и слабым пульсом, уменьшением пульсового давления или гипо-тензией, холодной и влажной кожей и возбуждением
		IV	Симптомы III степени + глубокий шок, при котором невозможно определить АД (АД - 0)

В тяжелых случаях после нескольких дней высокой температуры состояние больного внезапно ухудшается. Во время падения температуры (между 3 и 7-м днем болезни) появляются признаки нарушения кровообращения: кожа становится холодной, покрывается цианотичными пятнами, часто встречается цианоз кожи вокруг рта и тахикардия. Больные беспокойны, жалуются на боль в животе. Некоторые больные заторможены, однако затем у них развивается возбуждение, после чего наступает декомпенсированная стадия шока. Состояние прогрессивно ухудшается. На лбу и в дистальных отделах конечностей появляется петехиальная сыпь, АД резко снижается, уменьшается его амплитуда, пульс нитевидный, усиливаются тахикардия и одышка. Кожа холодная, влажная, нарастает цианоз. На 5-6-й день возникает кровавая рвота, мелена, судороги. Продолжительность шока невелика. Больной может умереть в течение 12-24 ч или быстро выздоравливает после соответствующих противошоковых мероприятий. Выздоровление при ГЛД с шоком или без шока наступает быстро и протекает без осложнений. Благоприятный прогностический признак - восстановление аппетита.

При исследовании крови выявляют тромбоцитопению, высокий показатель гематокрита, удлинение протромбинового (у одной трети пациентов) и тромбопластинового времени (у половины больных), гипофибриногеномию, появление в крови продуктов деградации фибрина (ПДФ-2), метаболический ацидоз. Почти всегда отмечают гемоконцентрацию (свидетельствует о потере плазмы), даже у больных без шока. Число лейкоцитов варьирует от лейкопении до небольшого лейкоцитоза. Часто выявляются атипичные лимфоциты.

У некоторых больных лихорадкой денге и ГЛД наблюдают признаки поражения ЦНС, такие как судороги, гиперкинезы и длительное (более 8 ч) нарушение сознания. К числу осложнений относят шок, пневмонию, энцефалит, менингит, психоз, полиневрит.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз геморрагической формы денге по критериям ВОЗ устанавливают при наличии следующих симптомов:

^ быстрое повышение температуры до 39-40 °С, сохраняющееся в течение 2-7 дней;
появление признаков тромбогеморрагического синдрома (петехии, пурпура, кровоизлияния, кровотечения); увеличение печени;
тромбоцитопения (менее $100 \times 10^9/\text{л}$), повышение гематокрита на 20% и более;
развитие шока.

Первые два клинических критерия в сочетании с тромбоцитопенией и гемоконцентрацией или повышенным уровнем гематокрита достаточны для постановки диагноза ГЛД.

Необходимо также учитывать эпидемиологический анамнез (пребывание в эндемичной местности, укусы комарами).

Классическую форму денге диагностируют при наличии характерных симптомов: боль в суставах и мышцах, двухволновая лихорадка, сыпь, ЛАП, околоорбитальная и головная боль.

При классической лихорадке денге могут возникать слабовыраженные проявления геморрагического диатеза, не отвечающие критериям ВОЗ. В этих случаях диагностируют лихорадку денге с геморрагическим синдромом, но не ГЛД.

Лабораторная диагностика лихорадки денге может основываться на обнаружении в крови больного вируса, вирусной нуклеиновой кислоты, антигенов или антител к вирусу.

Окончательный диагноз лихорадки денге устанавливают на основании вирусологического и серологического исследований. Существуют два основных метода диагностики лихорадки денге: выделение вируса и обнаружение повышения титра антител к вирусу денге (в парных сыворотках крови в РСК, РТГА, РН-вирусов). Вирус в крови, плазме или клетках тканей может быть обнаружен в продромальный или лихорадочный период заболевания в течение первых 4-5 дней. Для выделения вирусов предпочтительно использование клеточных линий комаров - C6/36. Выделение вируса дает более точные результаты, но для подобного рода исследований требуется специально оборудованная лаборатория. В эти же сроки целесообразно использовать методы генодиагностики для выявления РНК вируса денге (ОТ-ПЦР или ПЦР в реальном времени). Серологические тесты значительно проще, и на их постановку уходит меньше времени. Однако возможны перекрестные реакции с другими фла-вивирусами. Это может быть причиной ложноположительных результатов. Диагноз лихорадки денге считается подтвержденным в случае обнаружения вируса денге в культуре, или вирусной РНК в ОТ-ПЦР, или сероконверсии IgM в парных сыворотках крови, или 4-кратного прироста титра IgG в парных сыворотках.

Дифференциальная диагностика

Классическую форму денге дифференцируют от гриппа, кори, флеботомной лихорадки.

Геморрагическую форму денге дифференцируют от менингококкемии, сепсиса, тропической малярии, лихорадки Чикунгунья и других ГЛ.

Показания к консультации других специалистов

При развитии шока - консультация реаниматолога, неврологических осложнениях (расстройства сознания, судороги) - невролога.

Пример формулировки диагноза

A91 Геморрагическая лихорадка денге II степени.

ЛЕЧЕНИЕ

Этиотропных средств лечения лихорадки денге нет. Все больные в зависимости от тяжести симптоматики делятся на 3 категории (А, В, С). В неосложненных случаях (категория А) проводится симптоматическая терапия в домашних условиях, включающая жаропонижающие препараты, борьбу с дегидратацией и наблюдение врача. В случаях появления «симптомов тревоги», болезни беременных, детей (категория В) лечение проводят в условиях стационара. Лечение тяжелых случаев лихорадки денге, связанных с развитием шока, геморрагиями и наруше-

нием функции органов (категория С), проводится в ОРИТ. Высокая температура и рвота вызывают жажду и обезвоживание организма, поэтому больные должны пить как можно больше жидкости. При ГЛД без шока проводят регидратационную терапию, преимущественно пероральную. За больными необходимо тщательно наблюдать для выявления ранних признаков шока.

Больных немедленно следует госпитализировать при наличии любого из приведенных ниже признаков и симптомов шока:

возбуждение или заторможенность;

холодные конечности и цианоз вокруг рта;

учащенный слабый пульс;

снижение пульсового давления или гипотензия;

резкое увеличение гематокрита. Повышение гематокрита, развитие ацидоза - показания к парентеральному введению щелочных и полиионных растворов. При шоке показано введение свежезамороженной плазмы или плазмозаменителей. В большинстве случаев необходимо вводить не более 20-30 мл плазмы на 1 кг массы тела. Введение жидкости следует продолжать с постоянной скоростью (10-20 мл/кг/ч) до явного улучшения дыхания, пульса и температуры. В качестве заменителя плазмы эффективен дексран (Декстран 40*). Показана оксигенотерапия. Эффективность глюкокор-тикоидов, гепарина натрия (Гепарин*) сомнительна. Заместительную терапию прекращают при снижении гематокрита до 40%. Переливание крови не показано. Антибиотики назначают в случае присоединения бактериальных осложнений. При благоприятных условиях наступает полное выздоровление.

Прогноз

При классической лихорадке денге прогноз обычно благоприятный, летальность при ГЛД - до 40%, при адекватной терапии - 5-10%. Наиболее высокая летальность у детей до 1 года.

Примерные сроки нетрудоспособности

Определяют индивидуально в зависимости от клинической картины, наличия осложнений.

Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за переболевшими не регламентировано.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни. Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
2. Грабарев П.А., Лукин Е.П. Лихорадка денге (научный обзор) // Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение. - 2015. - № 3. - С. 40-43.
3. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Под. Ред. Д.К. Львова. - М.: МИА, 2013. - С. 731-733.

21.17.5. Болезнь, вызванная вирусом Эбола

Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВВЭ, Ebola virus disease - EVD, ГЛ Эбола), - вирусная ГЛ человека и других приматов, вызванная представителями рода *ebolaviruses*, характеризующаяся высокой контагиозностью, тяжелым течением, развивающимся геморрагическим синдромом с показателями летальности, достигающими 90%.

КОД ПО МКБ-10

A98.4.

ЭТИОЛОГИЯ

Вирус Эбола принадлежит к виду *Ebolavirus* рода *Ebola* семейства *Filoviridae* отряда *Mononegavirales*. Вирионы имеют вид длинных нитей, могут завиваться. Наружный диаметр вирионов 70-100 нм, средняя длина 665 нм, в электронно-микроскопических препаратах встречаются частицы длиной до 14 000 нм. Геном вируса Эбола представлен одной молекулой одноцепочечной РНК, содержащей 7 генов, с молекулярной массой 4,0-4,2 МДа, что соответствует длине примерно в 19 200 нуклеотидов и 1,1% массы вириона. В центре вириона располагается тяж диаметром 20 нм, который составляет основу цилиндрического спирального рибонуклеопротеида диаметром 30 нм. Между рибонуклеопротеидом и оболочкой вириона располагается промежуточный слой толщиной 3,3 нм. Вирион имеет наружную липопротеиновую мембрану толщиной 20-30 нм, на поверхности которой на расстоянии 10 нм друг от друга располагаются шипы длиной 7-10 нм. Вирус Эбола содержит гликопротеин, который может оказывать прямое разрушающее действие на клетки сосудов, что является одной из причин геморрагического синдрома.

Жизненный цикл вируса Эбола начинается с прикрепления вириона к специфическим рецепторам клетки посредством структур, относящихся к С-типу лектинов или интегринов, с последующим слиянием вирусной оболочки с клеточной мембраной. Затем происходит рассечение гликопротеина вирусной оболочки и высвобождение вирусного нуклеокапсида. Далее посредством вирусной РНК-полимеразы происходит транскрипция генов в матричную РНК с последующим ресинтезом 7 структурных белков. Вновь синтезируемые структурные белки и нуклеотиды самостоятельно собираются и накапливаются вблизи клеточной мембраны. Выход вирионов из клетки происходит способом «отпочковывания». Внедрение вируса в незараженную клетку ведет к повторению цикла.

Для человека патогенны 4 из 5 известных вирусов Эбола: Бундибуджио вирус (BDBV), Судан вирус (SUDV), Тай форест вирус (TAFV), Эбола вирус (EBOV, бывший Заир Эбола). Последний (Заир) считается самым опасным по причине максимальной летальности и наиболее частой встречаемости. Пятый вирус, вирус Рестон (RESTV), не вызывает заболевания у людей, однако может вызвать заболевания других

приматов. Все пять вирусов тесно связаны с семейством *marburgviruses*, но существующие антигенные отличия между ними *обуславливают отсутствие перекрестных антигенных реакций*.

Вирус Эбола имеет среднюю степень устойчивости к повреждающим факторам окружающей среды. Вирус способен выживать на абиотических предметах в течение нескольких часов в высушенном состоянии, а в биологических жидкостях организма вне человека - в течение нескольких дней. *Ebolaviruses* гибнут при термической обработке в течение 30-60 мин при температуре 60 °С и в течение 5 мин - при кипячении. Для дезинфекции поверхностей используют жирора-створители, такие как некоторые спиртосодержащие продукты, моющие средства, гипохлорит натрия (отбеливатель) или гипохлорит кальция.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Впервые вирус Эбола был идентифицирован в экваториальной провинции Судана и прилегающих районах Заира в 1976 г. Вирус был выделен в районе реки Эбола в Заире. Это дало название вирусу. Вспышки БВВЭ происходят периодически в тропических регионах Африки к югу от Сахары. По данным ВОЗ, между 1976 и 2013 гг. наблюдалось в общей сложности 24 вспышки БВВЭ, во время которых заболели 1716 человек. В марте 2014 г. в Западной Африке началась эпидемия БВВЭ, продолжавшаяся до 1916 г., распространившаяся на Либерию, Сьерра-Леоне, Гвинею. По состоянию на конец 2015 г. зарегистрировано 28 575 случаев заболевания. Летальный исход наступил у 11 313 заболевших (летальность 39,6%).

Естественным резервуаром вируса Эбола в природе считаются некоторые виды плотоядных рукокрылых, которых часто ошибочно именуют «летучими мышами». К наиболее вероятным кандидатам в природные резервуары БВВЭ относят три вида плотоядных рукокрылых: *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* и *Myonycteris torquata*. Данные виды рукокрылых, вероятно, являются носителями вируса, не проявляя никаких клинических признаков заболевания. Из 24 растений и 19 видов позвоночных животных, экспериментально инокулированных ЕВОВ, только указанные выше рукокрылые оказались инфицированными. В 2002-2003 гг. обследование в Габоне и Республике Конго 1030 диких животных, включая 679 «летучих мышей», показало обнаружение РНК ЕВОВ только у последних.

Помимо рукокрылых, источником возбудителя инфекции могут быть другие дикие животные, инфицированные вирусом Эбола, - несколько видов обезьян (шимпанзе, гориллы, бабуины) и антилоп. Животные, в свою очередь, могут заразиться, когда едят фрукты, частично съеденные (надкусанные) рукокрылыми, переносящими вирус. Вирус Эбола передается при непосредственном контакте с биологическими жидкостями зараженного человека или животного. Передача вируса возможна также при прямом контакте с предметами, загрязненными биологическими жидкостями больных. Вирус могут содержать слюна, слезы, рвотные массы, кал, пот, слезы, грудное молоко, моча и сперма. Однако наибольшее значение в передаче вируса имеют кровь, фекалии и рвотные массы. Входными воротами для вируса являются слизистые рта, носа, глаз, открытые раны, порезы и ссадины. Способствует передаче вируса контакт с поверхностями или объектами, зараженными вирусом, особенно инъекционным медицинским инструментарием (иглами и шприцами).

После выздоровления у людей, переболевших БВВЭ, вирус может сохраняться в течение более чем 3 мес в сперме, что может привести к инфицированию половым путем. В периоде реконвалесценции отмечается также возможность присутствия вируса в грудном молоке кормящих матерей и слезной жидкости, однако продолжительность выделения вируса не установлена.

Особую опасность представляют трупы умерших от БВВЭ. Таким образом, в группе риска находятся как люди, занимающиеся традиционными ритуальными обрядами,

так и те, кто участвует в бальзамировании. 69% случаев заражения вирусом Эбола в Гвинее в 2014 г. произошло в результате контакта с инфицированными трупами во время похоронных ритуалов.

Работники здравоохранения, осуществляющие уход за больными с БВВЭ, подвергаются наибольшему риску заражения. Риск возрастает при отсутствии соответствующей защитной одежды: масок, халатов, перчаток и средств защиты глаз; при неправильной обработке загрязненной одежды. Такая ситуация часто встречается в некоторых регионах Африки со слабо развитой системой здравоохранения. Там была отмечена передача вируса при повторном использовании медицинского инъекционного инструментария.

При вспышках БВВЭ передача вируса от человека к человеку аспирационным (воздушно-капельным) путем не актуальна; воздушно-капельный путь передачи возбудителя был продемонстрирован только в лабораторных условиях. Отсутствие воздушно-капельного пути передачи среди людей связывают с низким уровнем вируса в респираторном тракте, недостаточном, чтобы привести к заражению.

Сведений о трансмиссивной передаче возбудителя при участии комаров или других насекомых не получено. Другие возможные пути передачи изучаются.

Восприимчивость людей к вирусу Эбола высокая. После выздоровления формируется стойкий иммунитет. Частота повторных случаев заболевания не превышает 5%.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Люди, осуществляющие уход за больными БВВЭ, должны носить защитную одежду, включая маски, перчатки, халаты и очки. Эти же меры безопасности распространяются на лиц, участвующих в погребальных обрядах, бальзамировании тел умерших от БВВЭ и имеющих отношение к секционному материалу. Все оборудование, медицинские отходы, выделения пациента должны быть продезинфицированы. Отказ от прямого контакта с инфицированными людьми и регулярное мытье рук с помощью мыла и воды значительно снижают риск инфицирования. Приготовление пищи из мяса диких животных должно происходить с соблюдением тех же мер безопасности, что и при работе с больными БВВЭ. Мясопродукты должны быть подвергнуты достаточной для уничтожения вируса термической обработке.

В медицинских лабораториях, где проводятся диагностические тестирования, требуется соблюдение 4-го уровня биологической безопасности. Сотрудники лаборатории должны быть обучены и носить соответствующие средства индивидуальной защиты. Эффективным методом профилактики распространения БВВЭ является принудительная изоляция - карантин. Лица, имевшие контакт с больными БВВЭ, подлежат обсервации в течение 21 дня.

Для специфической профилактики БВВЭ российскими учеными в конце 2015 г. предложена генно-инженерная гетерологичная вакцина на основе двух векторов аденовируса шимпанзе и вируса везикулярного стоматита - «Гам-Эвак Комби». Клинические испытания указанной вакцины планируются в 2016-2017 гг. на территории Республики Гвинея.

ПАТОГЕНЕЗ

Как указано выше, входными воротами для вируса Эбола являются слизистые оболочки и поврежденные участки кожи. Клетками-мишенями являются клетки эндотелия сосудов, несколько типов иммунных клеток (макрофаги, моноциты, дендритные клетки), гепатоциты. Дальнейшая репродукция вируса происходит в ЛУ. Оттуда вирус быстро проникает в кровоток, лимфатическую систему и разносится по всему организму. Подобно другим филовirusам, вирус Эбола очень эффективно

реплицируются во многих клетках: моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, гепатоцитах, фибробластах и клетках надпочечников. Вирусная репликация запускает высвобождение высокого количества провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) и приводит к развитию системной воспалительной реакции.

Макрофаги являются первыми клетками, зараженными вирусом, и это заражение приводит к их апоптозу. Лимфоциты также подвергаются запрограммированной клеточной гибели, что приводит к аномально низкой их концентрации в крови. В этой связи у больных БВВЭ наступает вторичный иммунодефицит. Уклонение вируса от иммунной защиты организма происходит путем ингибирования ранних этапов активации нейтрофилов. Это связано с синтезом вирусом малого растворимого гликопротеина, образующего димерные комплексы, нарушающие распознавание иммунокомпетентными клетками вируса Эбола.

Эндотелиальные клетки могут быть инфицированы в течение 3 дней после воздействия вируса. Повреждение клеток эндотелия возникает благодаря синтезу вирусом Эбола специфического гликопротеина. Массивные кровотечения, возникающие при тяжелом течении болезни, являются результатом коагулопатии, связанной с присоединением синдрома ДВС.

Полиорганные поражения возникают вследствие вторичного иммунодефицита, обусловленного генерализованным разрушением клеток системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) и повреждением эндотелия капилляров микроциркуляторного русла. Последнее приводит к нарушению метаболических процессов, гипоксии и ацидозу органов и тканей. Посмертно обнаруживаются некротические изменения во всех органах и тканях, особенно выраженные в ЛУ, печени, селезенке.

Выздоровление сопровождается выработкой специфических антител к возбудителю, которые циркулируют минимум 10 лет, однако выполняют ли они про-тективную роль - неизвестно.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при БВВЭ составляет от 2 до 21 дней, в среднем от 4 до 10 дней. Однако недавние расчеты на основе математической модели указывают, что в 5% случаев он может быть продолжительнее 21 дня.

Болезнь начинается остро. Появляется резкая слабость, лихорадка, снижение аппетита, миалгии, артралгии, головная боль и боль в горле. Лихорадка, как правило, выше, чем 38,3 °С, часто сопровождается рвотой, диареей и болью в животе. Характерны одышка, боль в груди, развитие энцефалопатии. На 5-7-й дни болезни у половины больных появляется макуло-папулезная сыпь. В эти же сроки возможно появление геморрагического синдрома, который характеризуется появлением подкожных геморрагий, петехий, гематом (особенно в местах инъекций), кровоизлияниями в склеры, кровохарканьем, рвотой «кофейной гущей», желудочно-кишечными кровотечениями в виде мелены (при кровоточивости слизистых проксимальных отделов ЖКТ) и/или свежей крови в стуле (при толстокишечных кровотечениях). Причиной появления геморрагического синдрома является остро развивающаяся коагулопатия. Массивные желудочно-кишечные кровотечения служат неблагоприятным прогностическим признаком. В этом случае больные в последние дни жизни часто находятся в коме.

Летальность колеблется между 25% и 90%, в среднем около 50%. Однако эти цифры никак не отражают истинного положения вещей. Известно, что летальность определяется количеством умерших от данного конкретного заболевания по отношению ко всем заболевшим, включая, естественно, не только тяжелые, но и легкие, и среднетяжелые формы. В случае с БВВЭ мы имеем некий «срез» исключительно тяжелых форм, так как в местах распространения данной болезни учет ведется только госпитализированных больных, тогда как госпитализируются

исключительно больные, находящиеся в тяжелом состоянии. Таким образом, высокий уровень госпитальной летальности обусловлен тем, что большая часть африканских больниц на территории распространения БВВЭ выполняет не столько лечебную, сколько «изолирующую», карантинную функцию ввиду острой нехватки даже элементарных медикаментов. Есть основания полагать, что адекватная патогенетическая терапия, даже при отсутствии специфических противовирусных препаратов, позволит снизить летальность до 5-10%.

Причиной летального исхода в большинстве случаев является ИТШ и/или гиповолемический дегидратационный шок, который наступает, как правило, через 6-16 дней от начала заболевания. В случаях выздоровления, которое начинается в среднем между 7-14-м днями болезни, длительно сохраняются миалгии и артралгии, слабость, гепатомегалия, снижение зрения и слуха.

ДИАГНОСТИКА

Патогномоничные симптомы при БВВЭ отсутствуют. При диагностике учитывают эпидемиологические сведения: пребывание в местностях с природными очагами БВВЭ, контакт и уход за больными БВВЭ, контакт (отлов, обработка, приготовление и употребление в пищу) животных из природных очагов. При сочетании вышеуказанных эпидемиологических данных с лихорадкой, головной болью, рвотой, слабостью, диареей, миалгиями и присоединением геморрагического синдрома, осложнений и признаков полиорганного поражения следует исключать БВВЭ.

Лабораторная диагностика

Неспецифическими лабораторными изменениями при БВВЭ являются тромбоцитопения, первоначальная лейкопения с последующим лейкоцитозом, повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), нарушений в системе гемокоагуляции, соответствующие ДВС-синдрому.

Специфическая диагностика БВВЭ заключается в изоляции вируса, обнаружении его РНК или белков или антител против вируса в крови человека. Изоляция вируса на культуре клеток, обнаружение вирусной РНК методом ПЦР и вирусных антигенов с помощью ИФА используются уже на ранних стадиях заболевания, а также для обнаружения вируса в трупном материале. Обнаружение антител против вируса является наиболее надежным в поздних стадиях заболевания и у пациентов, которые выздоравливают. Антитела класса IgM могут быть обнаружены через 2 дня после появления симптомов, а IgG-антитела могут быть обнаружены от 6 до 18 дней после появления первых симптомов. Во время вспышек заболевания выделение вируса на клеточных культурах затруднено в связи с объективными трудностями. Более доступными методами диагностики являются ПЦР и ИФА. В 2014 г. был предложен для использования экспресс-тест, который дает результат в течение 15 мин с достоверностью 92%.

Дифференциальная диагностика

Ранние симптомы БВВЭ могут быть схожи с другими заболеваниями, распространенными в Африке, в том числе с малярией и лихорадкой денге. Сходную клиническую симптоматику имеет ГЛ Марбурга. Полная дифференциальная диагностика обширна и требует учета множества других инфекционных заболеваний, таких как брюшной тиф, дизентерия, риккетсиозы, холера, сепсис, боррелиоз, лептоспироз, сыпной тиф, чума, трипаносомоз. Неинфекционные заболевания, требующие проведения дифференциальной диагностики с БВВЭ, включают острый лейкоз, гемолитико-уремический синдром, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, наследственную геморрагическую телеангиэктазию, болезнь Кавасаки.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводят в условиях инфекционного стационара и режима строгой изоляции.

Специфического этиотропного лечения БВВЭ в настоящее время не существует. Из 9 противовирусных препаратов, испытываемых в том числе в конце 2014 г. и начале 2015 г., ни один не доказал своей клинической эффективности и безопасности.

Патогенетическая терапия направлена на борьбу с интоксикацией, дегидратацией, коррекцией нарушений в свертывающей и противосвертывающей системах крови, поддержкой функций жизненно важных органов и систем. Дезинтоксикационная терапия строится по общим принципам. Наряду с гемо-дилюцией и форсированием диуреза требуется коррекция кислотно-основного состояния крови и контроль объема циркулирующей крови. Регидратационная терапия предполагает инфузионное введение полиионных растворов. В целях коррекции нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови и профилактики ДВС-синдрома используются тромбоцитарная масса, свежезамороженная плазма, дезагреганты прямого действия (низкомолекулярные препараты гепарина, варфарин). При развитии ОПН показана ультрафильтрация плазмы.

В качестве средств симптоматической терапии применяют болеутоляющие, противорвотные средства, транквилизаторы. Рекомендуются избегать применения аспирина или НПВС для снятия боли в связи с риском кровотечений, связанных с использованием этих препаратов.

Случаи выздоровления у части больных осложняются возникновением орхита, выпадением волос, шелушением кожи, снижением остроты зрения, слезотечением, фотофобией, артралгией, миалгией. В связи с этим продолжительность нетрудоспособности может достигать 3 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисевич И.В., Сыромятникова С.И. Геморрагическая лихорадка Эбола // Инфекционные болезни. - 2015. - № 1. - С. 51-58.
2. Никифоров В.В., Шахмарданов М.З. Клинико-эпидемиологическая характеристика лихорадки Эбола на современном этапе // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2016. - Т. 21, № 1. - С. 51-57.
3. Kuhn J.H., Becker S., Ebihara H., Geisbert T.W., Johnson K.M., Kawaoka Y., Lipkin W.I., Negredo A.I., Netesov S.V., Nichol S.T., Palacios G., Peters C.J., Tenorio A., Volchkov V.E., Jahrling P.B. «*Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: Classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations*» // Archives of Virology. - 2010. - Vol. 155, № 12. - P. 2083-2103.
4. Chippaux J.P. Outbreaks of Ebola virus disease in Africa: the beginnings of a tragic saga // J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis. - 2014. - Vol. 20, № 1. - P. 44.
5. Feldmann H., Geisbert T.W., Jahrling P.B., Klenk H.-D., Netesov S.V., Peters C.J., Sanchez A., Swanepoel R., Volchkov V.E. Family Filoviridae / In Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., Desselberger U., Ball L.A. Virus Taxonomy - Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, US: Elsevier/Academic Press. 2005: 645-653.
6. Drazen J.M., Kanapathipillai R., Champion E.W., Rubin E.J., Hammer S.M., Morrissey S., Baden L.R. Ebola and quarantine // N. Engl. J. Med. - 2014. - Vol. 371, № 21. - P. 2029-2030.
7. Chan M. Ebola virus disease in West Africa-no early end to the outbreak // N. Engl. J. Med. - 2014. - Vol. 371, № 13. - P. 1183-1185.

8. Goeijenbier M., van Kampen J.J., Reusken C.B., Koopmans M.P., van Gorp E.C. Ebola virus disease: a review on epidemiology, symptoms, treatment and pathogenesis // Neth. J. Med. - 2014. - Vol. 72, № 9. - P. 442-448.
9. Gatherer D. The 2014 Ebola virus disease outbreak in West Africa // J. Gen. Virol. - 2014. - Vol. 95, № 8. - P. 1619-1624.
10. Clark D.V., Jahrling P.B., Lawler J.V. Clinical management of filovirus-infected patients // Viruses. - 2012. - Vol. 4, № 9. - P. 1668-1686.

21.17.6. Геморрагическая лихорадка Ласса

ГЛ Ласса - острая зоонозная природно-очаговая вирусная инфекционная болезнь с различными механизмами передачи возбудителя, характеризующаяся развитием геморрагического синдрома, язвенно-некротического фарингита, пневмонии, миокардита, поражением почек и высоким уровнем летальности.

КОД ПО МКБ-10

A96.2 Лихорадка Ласса.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - *Lassa virus* рода *Arenavirus* семейства *Arenaviridae*; относят к комплексу аренавирусов Старого Света LChM/Lassa. Имеет антигенное родство с другими аренавирусами (возбудителями лимфоцитарного хориоменингита и ГЛ Южной Америки). Вирус имеет капсид сферической формы, с диаметром частиц 50-300 нм, покрытый липидной оболочкой, включающей гликопротеины (G1 и G2). Нуклеокапсид состоит из белка (N) и РНК, два фрагмента которой (L и S) кодируют синтез компонентов вириона в инфицированной клетке. Патогенен для некоторых видов обезьян, белых мышей, морских свинок. В культуре клеток Vero репликация вируса сопровождается цитопатическим эффектом. Вирус устойчив к воздействию факторов окружающей среды. Инфекционность вируса в сыворотке крови и слизистых секретах без специальной обработки не снижается в течение длительного времени, инактивируется жировыми растворителями (эфир, хлороформ и др.).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Лихорадка Ласса распространена в странах Западной (Сьерра-Леоне, Либерия, Гвинея, Нигерия, Сенегал, Мали) и Центральной (Центрально-Африканская Республика, Демократическая Республика Конго, Буркина-Фасо) Африки. География распространения болезни продолжает расширяться за счет вовлечения в эпидемический процесс новых территорий. В 2011 г. впервые лихорадка Ласса официально зарегистрирована в Гане, в 2014 г. - в Бенине. В странах Западной Африки, по оценочным данным ВОЗ, ежегодно отмечено от 200 тыс. до 500 тыс. случаев лихорадки Ласса, из которых около 5 тыс. заканчивается летальным исходом. Возможен завоз лихорадки Ласса в неэндемичные страны и возникновение там очага заболевания при контактной передаче возбудителя. С 1969 г. по настоящее время известно о 34 случаях заноса инфекции в страны Европы (Великобритания, Германия, Швеция, Нидерланды), Северной Америки (США, Канада), Израиль, Японию, ЮАР и Гану.

Наиболее часто лихорадка Ласса заносилась в Великобританию и США из Сьерра-Леоне и Нигерии. Заносы инфекции в 1980, 2000, 2009 гг. произошли из стран, где случаи лихорадки Ласса не регистрировались. В 2015 г. лихорадка Ласса была занесена в США из Либерии.

Источник и резервуар возбудителя - многососковая крыса (*Mastomys natalensis*), обитающая в большинстве стран Африки вблизи жилья человека. Вирус

также выделен и от других африканских грызунов (*M. erythroleucus*, *M. huberti*). Животные выделяют вирус в окружающую среду с экскретами и слюной.

Механизмы передачи возбудителя: аэрозольный, фекально-оральный. Пути передачи: воздушно-капельный, пищевой, водный, контактный. Факторы передачи: пищевые продукты, вода, а также предметы, загрязненные мочой грызунов. Заражение людей в природных очагах может происходить при вдыхании аэрозоля, содержащего экскреты грызунов; употреблении воды из инфицированных источников; недостаточно термически обработанного мяса зараженных животных.

Больной человек представляет большую опасность для окружающих. Основной фактор передачи - кровь, однако вирус содержится и в экскретах больного. Заражение при этом происходит воздушно-капельным, контактным и половым путями. Выделение вируса больными может продолжаться до месяца и более. Заражение происходит через микротравмы при попадании на кожу крови или выделений больного. Зарегистрированы случаи заболеваний медицинского персонала при использовании инструментов, контаминированных возбудителем, проведении хирургических операций и вскрытии трупов.

Передача возбудителя от человека человеку аэрогенным путем ведет к появлению вторичных внутрисемейных вспышек, а также к возникновению нозокоми-альных вспышек, сопровождающихся высокой летальностью. Восприимчивость высокая. К возбудителю чувствительны все группы населения независимо от возраста и пола. Постинфекционный иммунитет напряженный и длительный, повторные случаи заболевания не описаны. В эндемичных районах антитела выявляют у 10-15% населения, что свидетельствует о возможности бессимптомного или легкого течения заболевания.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическая профилактика не разработана.

Неспецифическая профилактика состоит в защите помещений от проникновения грызунов и дератизационных мероприятиях в природных очагах. Медицинский персонал должен быть обучен уходу за контагиозными больными и обязан работать в защитной одежде, респираторах или марлевых масках, перчатках, очках. Рекомендована строгая изоляция больных (желательно в специальные пластиковые или стеклянно-металлические кабины с автономным жизнеобеспечением) на срок не менее 30 сут от начала заболевания. Наблюдение за лицами, контактировавшими с больными, продолжают в течение 17 сут. Проводят заключительную дезинфекцию. Для экстренной профилактики лихорадки Ласса применяют риба-вирина (внутрь по 0,2 г 4 р/сут в течение 10 сут). Проводят карантинные мероприятия в отношении лихорадящих больных, прибывших из стран Центральной и Западной Африки.

ПАТОГЕНЕЗ

Входные ворота возбудителя - слизистые оболочки органов дыхания и пищеварения, поврежденная кожа. После первичной репликации вируса в лимфоидных элементах в месте внедрения, развивается вирусемия с гематогенной диссеминацией возбудителя, поражением многих органов и систем. Вирус обладает тропностью к различным органам и тканям человека и вызывает некротические изменения в клетках печени, селезенки, миокарда, почек, надпочечников, эндотелия мелких сосудов, что и определяет клинические проявления болезни. В тяжелых случаях вследствие цитопатического эффекта вируса и клеточных иммунных реакций повреждение эндотелиальных клеток в сочетании с нарушением функций тромбоцитов приводит к повышенной «ломкости» и проницаемости сосудистой стенки. Возникают глубокие расстройства гемостаза с развитием ДВС-синдрома, коагуло-патии потребления и тромбогеморрагического синдрома.

Наиболее характерным гистологическим изменением при лихорадке Ласса является мультиочаговый некроз гепатоцитов. При электронной микроскопии в печени и других органах обнаруживают вирусные частицы. В сердце находят небольшой интерстициальный отек миокарда без признаков миокардита. В легких невыраженный отек без значительных геморрагий, в некоторых случаях слабо выраженный интерстициальный пневмонит с инфильтрацией мононуклеарными клетками и мегакариоцитозами. В почках характерен тубулярный и гломерулярный некроз. Селезенка уплотнена, обнаруживают атрофию белой пульпы, инфильтрацию интимы селезеночных вен лимфоидными клетками. В ЛУ лимфоидное истощение и дегенерация, эритрофагоцитоз. В слизистой оболочке ЖКТ - признаки воспаления и петехии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится 3-21 сут, чаще 7-14 сут. Общепринятой классификации не существует. Выделяют: легкое, среднетяжелое и тяжелое течение заболевания.

Основные симптомы и динамика их развития

Начало заболевания подострое или постепенное. Появляются общее недомогание, умеренные мышечные и головные боли, невысокая лихорадка, конъюнктивит. В этом периоде у большинства больных появляется характерный язвенно-некротический фарингит, а также увеличение шейных ЛУ. К концу первой недели заболевания температура тела достигает 39-40 °С; нарастают симптомы интоксикации; присоединяются тошнота, рвота, боли в грудной клетке и животе; развивается диарея, приводящая к дегидратации. Со второй недели возможно появление пятнисто-папулезной сыпи; у большинства больных геморрагические явления (подкожные кровоизлияния, носовые, легочные, маточные и другие кровотечения). Характерны брадикардия, артериальная гипотензия;

возможно снижение слуха, появление судорог и очаговых неврологических симптомов. При неблагоприятном течении болезни выявляют отечность лица и шеи, выявляют свободную жидкость в плевральной и брюшной полостях, нарастает геморрагический синдром. В тяжелых случаях смерть наступает на 7-14-е сутки. У выживших больных через 2-4 нед температура тела литически снижается. Выздоровление медленное. В течение нескольких недель сохраняется общая слабость, в ряде случаев происходит выпадение волос и развивается глухота; возможны рецидивы заболевания.

В гемограмме отмечают лейкопению, в дальнейшем лейкоцитоз и резкое увеличение СОЭ (40-80 мм/ч). Удлиняется протромбиновое время, развивается гипокоагуляция. В тяжелых случаях - сгущение крови, декомпенсированный метаболический ацидоз, повышение уровня мочевины и креатинина. В моче - протеинурия, лейкоцитурия, гематурия, зернистые цилиндры.

Осложнения

Пневмония, миокардит, ОПН, шок, острый психоз.

Летальность и причины смерти

Летальность составляет 30-50% и выше (особенно высока у беременных в III триместре). Причины смерти: ИТШ и гиповолемический шок, ОПН, геморрагический синдром.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика лихорадки Ласса затруднена из-за отсутствия специфических симптомов заболевания. Из клинических проявлений наибольшее диагностическое значение имеют: подострое начало, сочетание лихорадки, язвенного

фарингита, гастроэнтерита, геморрагического синдрома и почечной недостаточности, отек лица и шеи (в тяжелых случаях). Большое значение имеют эпидемиологические данные (пребывание в эндемическом очаге, контакт с грызунами, лихорадящими больными). При исследовании крови выявляют лейкопению со сменой на лейкоцитоз, сдвиг нейтрофильной формулы влево, тромбоцитопению, повышенную СОЭ; гипопроотеинемию; повышение активности аминотрансфераз, азотемию, гипокоагуляцию, декомпенсированный метаболический ацидоз. При исследовании мочи выявляют протеинурию, гематурию, цилиндрурию.

Специфическая диагностика

Вирусологические и серологические исследования проводят в специальных лабораториях с IV уровнем биологической безопасности. Абсолютный диагностический признак заболевания - выделение вируса из крови, смыва с зева, слюны, мочи и экссудатов (плеврального, перикардального, перитонеального) больного; а также от умерших - из проб внутренних органов. В клинической практике используют определение фрагментов генома вируса методом ОТ-ПЦР, RT PCR. Эффективны методы диагностики путем определения антигенов вируса и антител: ИФА (ELISA) и РНИФ. Диагноз подтверждают серологически (при возрастании титров антител к вирусу Ласса в 4 раза и больше). По рекомендации ВОЗ при наличии у лихорадящих больных в эндемичных регионах антител класса IgG в титрах 1:512 и выше с одновременным выявлением антител класса IgM ставят предварительный диагноз «лихорадка Ласса». Постановка РСК имеет ретроспективное значение. Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями, протекающими с длительной лихорадкой (брюшной и сыпной тиф, сепсис, малярия), диареей (вирусные диареи), геморрагическим синдромом (другие ГЛ), лептоспирозом, герпангиной, стрептококковым фарингитом, дифтерией, пневмонией (табл. 21.42).

Таблица 21.42. Дифференциальная диагностика лихорадки Ласса

Заболевание	Сходство	Различия
Малярия	Головная боль, подъем температуры до высоких цифр, ломота в теле и мышцах. Возможны желтуха и олигурия	Для малярии не характерен язвенно-некротический стоматит, увеличение периферических ЛУ. Для малярии характерны потливость, бледность, неправильный тип лихорадки (при тропической малярии). Геморрагический синдром при малярии бывает редко и выражен в меньшей степени, чем при лихорадке Ласса
Желтая лихорадка	Лихорадка, головные боли, миалгии, инъекция сосудов склер, геморрагические проявления, увеличение печени и селезенки, желтуха, олигурия.	При желтой лихорадке начало острое, температура тела достигает 39-40 °С в течение суток, температурная кривая седловидная. Не характерны проявления язвенно-некротического фарингита
ГЛПС	Мышечные и головные боли высокая лихорадка, геморрагический синдром, склерит, конъюнктивит, олигурия	Не бывает фарингита, диареи, многократной рвоты. Олигурия развивается со 2-й недели болезни на фоне нормальной температуры. С первых дней болезни резкая слабость, сухость во рту и жажда
Лептоспироз	Высокая лихорадка, головные боли, миалгии, геморрагические проявления, олигурия, конъюнктивит, склерит. Возможна желтуха	Не характерны язвенно-некротический фарингит, боли в животе, рвота, понос, кашель, боли в грудной клетке, относительная брадикардия, лейкопения

Показания к консультации других специалистов и дополнительным методам диагностики

Проводятся по индивидуальным показаниям.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

Все больные подлежат госпитализации и строгой изоляции в инфекционных специализированных отделениях не менее чем на 30 дней от начала болезни.

Режим. Диета

Больной нуждается в строгом постельном режиме и круглосуточном медицинском наблюдении.

Предпочтительна диета из полужидкой легкоусвояемой пищи без ограничения количества белков и поваренной соли (стол № 4).

Медикаментозное лечение

Противовирусное лечение проводят внутривенным введением рибавирина в течение 10 сут (начальная доза препарата - 2 г, затем по 1 г каждые 6 ч в течение 4 сут и по 0,5 г каждые 8 ч в последующие 6 сут). В ранние сроки заболевания в ряде эндемичных регионов применяют плазму реконвалесцентов.

Патогенетическое лечение направлено на борьбу с шоком, геморрагическим синдромом, сердечной и ДН, а также на проведение дезинтоксикационных мероприятий и инфузионной регидратации солевыми растворами. Антибиотики применяют при бактериальных осложнениях.

Прогноз

Прогноз серьезный. При тяжелом течении заболевания летальность до 50% и выше. Снижается при проведении своевременного комплексного лечения. При легком и среднетяжелом течении прогноз благоприятный. Период реконвалесценции затяжной.

Примерные сроки нетрудоспособности

В случае благоприятного исхода выздоровление длительное. С учетом тяжести заболевания реконвалесцентов считают нетрудоспособными в течение 4-6 нед после выписки из стационара.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение за переболевшими не регламентировано.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение по индивидуальным показаниям (не ранее 3-6 мес после болезни).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андаев Е.И., Мельникова О.В., Титенко А.М. Санитарная охрана территории от завоза и распространения особо опасных вирусных инфекций. Сообщение 5. Лихорадка Ласса // Проблемы особо опасных инфекций. - 2008. - Вып. 1, № 95. - С. 17-22.
2. Методические указания МУ 3.4.2552-09 «Организация и проведение первичных противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 17 сентября 2009 г.).
3. Неэндемические и экзотические вирусные инфекции: этиология, диагностика, индикация и профилактика // Под ред. С.В. Борисевича, Е.Н. Храмова, А.Л. Ковтуна. - М.: Комментарий, 2014. - 235 с.
4. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни. Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с., ил.
5. Amorosa V., MacNeil A., McConnell R. et al. Imported Lassa Fever, Pennsylvania, USA, 2010 // Emerging Infectious Diseases. - 2010. - Vol. 16, № 10. - P. 1598-600.

6. Asogun D.A., Adomeh D.I., Ehimuan J. et al. Molecular diagnostics for Lassa Fever at Irrua specialist teaching hospital, Nigeria: lessons learnt from two years of laboratory operation // PLoS Neglected Tropical Diseases. - 2012. - Vol. 6, № 9. - P. 1839.
7. Fichet-Calvet E., Lecompte E., Koivogui L. et al. Fluctuation of abundance and Lassa virus prevalence in *Mastomys natalensis* in Guinea, West Africa // Vector Borne Zoonotic Dis. - 2007. - Vol. 7, № 2. - P. 119-128.
8. Fichet-Calvet E., Rogers D.J. Risk maps of Lassa Fever in West Africa // PLoS Neglected Tropical Diseases. - 2009. - Vol. 3, № 3. - P. 388.
9. Jeffs B. A clinical guide to viral haemorrhagic fevers: Ebola, Marburg and Lassa // Trop. Doct. - 2006. - Vol. 36. - P. 1-4.
10. Sogoba N., Feldmann H., Safronetz D. Lassa Fever in West Africa: Evidence for an expanded region of endemicity // Zoonoses and Public Health. - 2012. - Vol. 59, № 2. - P. 43-47.

21.17.7. Геморрагическая лихорадка Марбург

ГЛ Марбург - острая зоонозная эндемическая вирусная инфекционная болезнь, проявляющаяся интоксикацией, универсальным васкулитом, поражением ЖКТ, печени, почек. Относится к особо опасным инфекционным болезням.

КОД ПО МКБ-10

A98.3 Болезнь, вызванная вирусом Марбург.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - *Marburgvirus* рода *Marburgvirus* семейства *Filoviridae*. Вирусные частицы полиморфные (нитевидной, спиралевидной или округлой формы) длиной в среднем 790 нм и диаметром 80 нм. Содержат негативную однонитевую РНК, липопротеин. В состав вириона входит 7 белков. Белковый состав вируса Марбург близок к родственному ему филовirusу Эбола, но имеет некоторые отличия. Считают, что штаммоспецифические антигены сосредоточены в области поверхностного белка гликопротеида (GP), а группоспецифический антиген - в области белка нуклеопротеида (NP). Гемагглютининов и гемолизин не выявлено. Вирус выделяют и пассируют *in vitro* в перевиваемых культурах клеток почки зеленой мартышки (Vero) и *in vivo* на морских свинках. Репликация происходит в цитоплазме пораженных клеток. Вирус обладает средней устойчивостью к факторам внешней среды, при комнатной температуре сохраняет вирулентность длительное время. Инактивировать можно при нагревании до 60 °С в течение 30 мин и с помощью органических растворителей [этанол (Этиловый спирт*), хлороформа].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ареал распространения вируса - центральная и западная территории Экваториальной Африки, а также юг континента (Центрально-Африканская республика, Габон, Судан, Заир, Либерия, Кения, Родезия, Гвинея, Южно-Африканская Республика).

По официальным данным ВОЗ, за период с 1967 по 2014 гг. выявлено 588 случаев заболевания, из которых 478 закончились летальным исходом. В 2014 г. зарегистрирован спорадический случай заболевания со смертельным исходом у медработника в Демократической Республике Конго. За период с 2005 г. по первую половину 2015 г. отмечено два эпизода заноса болезни в США и Нидерланды туристами, посетившими пещеры в Уганде.

Резервуар вируса Марбург не установлен. Летучие мыши рода *Rousettus* (нильский крылан или египетская летучая собака) рассматриваются предположительно как

природный резервуар вируса. Источником возбудителя для человека являются обезьяны, в частности, африканские зеленые мартышки *Cercopithecus aethiops*. Механизмы передачи возбудителя: аэрозольный, артифициальный. Пути передачи: воздушно-капельный, контактный, инъекционный. Вирус содержится в крови, носоглоточной слизи, моче и сперме (до 3 мес). Заражение людей происходит при прямом контакте с кровью и органами обезьян, также через поврежденную кожу (при уколах, порезах), при попадании вируса на конъюнктивы. Больной человек контагиозен для окружающих. Описан случай передачи возбудителя половым путем.

Восприимчивость людей к вирусу Марбург высокая. Постинфекционный иммунитет длительный. Сведения о повторных заболеваниях отсутствуют. Сезонность и периодичность вспышек не выявлены.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфические

Не разработаны.

Неспецифические

Профилактика состоит в выявлении больных и изоляции их в боксах, перевозке больных в транспортных изоляторах, использовании индивидуальных средств личной защиты от заражения при работе с больными, выполнении рекомендаций ВОЗ по завозу обезьян и работе с ними. Для экстренной профилактики развития лихорадки Марбург применяют специфический иммуноглобулин.

ПАТОГЕНЕЗ

Входные ворота вируса - поврежденная кожа, слизистые оболочки ротовой полости и глаз. Первичная репликация вируса происходит в клетках моноцитарно-макрофагальной системы. Затем развивается вирусемия, сопровождаемая подавлением функций иммунной системы и генерализованными нарушениями микроциркуляции, что приводит к возникновению ДВС-синдрома и полиорганным поражениям. В головном мозге, легких, миокарде, почках, печени, селезенке, надпочечниках, половых и других органах обнаруживают очаги некрозов и кровоизлияний. Самые обширные некрозы отмечаются в печени и лимфатической системе. В печени выявлены эозинофильные цитоплазматические включения, похожие на тельца Каунсильмена при желтой лихорадке. В лимфоидной ткани обнаруживают очаги некроза. В легких наблюдают интерстициальный пневмонит, в мелких артериолах - эндартериит. Нейропатологические изменения включают множественные мелкие геморрагические инфаркты с пролиферацией нейроглии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период 3-16 сут.

Основные симптомы и динамика их развития

Начало заболевания острое. Характерны: высокая лихорадка в течение 2 нед, выраженная интоксикация, головная боль, миалгии, боли в пояснично-крестцовой области. При осмотре выявляют конъюнктивит, энантему, везикулезно-эрозивные изменения слизистой оболочки ротовой полости, брадикардию. Тонус мышц повышен, пальпация их болезненна. С 3-4-х суток течения заболевания возникают рвота и водянистая диарея, приводящие к быстрому обезвоживанию организма. На 5-6-е сутки возможно появление макуло-папулезной сыпи с последующим шелушением кожи. С 6-7-х суток выявляют геморрагические проявления в виде кожных геморрагий, носовых, желудочно-кишечных и других кровотечений, а также гепатит, миокардит, поражение почек. Для поражения ЦНС характерны адинамия, заторможенность и менингизм. В конце первой недели возможно развитие ИТШ. Ухудшение состояния

больных наступает на 8-10-е сутки и на 15-17-е сутки течения заболевания (иногда заканчивающееся летально).
В периоде реконвалесценции, продолжающемся 3-4 нед, возможна длительная диарея, выраженная астенизация, психические расстройства, выпадение волос.

При исследовании крови отмечают лейкопению с относительным нейтрофи-лезом, анемию с анизо- и пойкилоцитозом, тромбоцитопению, признаки ДВС-синдрома, гиперкреатининемию, гиперазотемию, декомпенсированный ацидоз, в моче - протеинурию.

Осложнения

Гепатит, миокардит, орхит с атрофией яичка, шок, поперечный миелит, увеит; реже - пневмония и психозы.

Летальность и причины смерти

Летальность около 25%, но может достигать 50%. Причины смерти: отек легких и мозга, гиповолемический шок, ИТШ, ОПН, ДВС-синдром.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика лихорадки Марбург затруднена из-за отсутствия патогномоничных симптомов. Диагностическое значение имеет следующее сочетание: острое начало заболевания, тяжелое течение, наличие везикулезно-эрозивных изменений слизистой оболочки полости рта, геморрагический синдром, экзантема, рвота, диарея, обезвоживание, поражение ЦНС (расстройства сознания, менингеальный синдром). Основное значение имеют эпидемиологические данные (пребывание в местностях с природными очагами лихорадки Марбург, работа с тканями африканских марышек, контакт с больными) и результаты серологических, вирусологических, электронно-микроскопических исследований.

Неспецифическая лабораторная диагностика включает общий (выявляют анемию, анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильную зернистость эритроцитов, лейкопению, сдвиг нейтрофильной формулы влево, атипичные лимфоциты, тромбоци-топению); биохимический анализ крови (гипопротеинемия, повышена активность аминотрансфераз, амилазы, азотемия), коагулограмму (выражена гипокоагуля-ция) и определение кислотно-основного состояния крови (обнаруживают деком-пенсированный метаболический ацидоз); общий анализ мочи (характерна про-теинурия).

Специфическая лабораторная диагностика

Специфическую лабораторную диагностику осуществляют с использованием тех же вирусологических и серологических методов [выделение культуры вируса, ПЦР, РНИФ, ИФА (ELISA), РН, РСК и др.], что и при лихорадке Эбола. У умерших вирус обнаруживают при электронной микроскопии или с помощью РНИФ. Все исследования проводят в лаборатории с максимальным уровнем защиты.

Дифференциальная диагностика

Лихорадку Марбург дифференцируют от тех же заболеваний, что лихорадку Эбола (других ГЛ, лептоспироза, тифо-паратифозных заболеваний, малярии, сепсиса, кори, менингококковой инфекции) (табл. 21.43).

Таблица 21.43. Дифференциальная диагностика лихорадки Марбург

Заболевание	Сходство	Различия
Желтая лихорадка	Острое начало, выраженная интоксикация, тромбогеморрагический синдром	При желтой лихорадке пребывание в эндемичной местности не больше чем за 6 сут до заболевания; двухволновая лихорадка, бессонница, отечность век, одутловатость лица («амарильная маска»); нейтро-пения, лимфопения

Лептоспироз	Высокая лихорадка, головные боли, миалгии, конъюнктивит, геморрагический синдром	Для лептоспироза не характерны везикулезно-эрозивная энантема на слизистой оболочке рта, боли в животе, рвота, диарея, кашель, боли в грудной клетке, относительная брадикардия, лейкопения
Малярия	Лихорадка, головная боль, ломота в теле и мышцах	Для малярии не характерны фарингит, конъюнктивит, поражения половых органов. Геморрагический синдром развивается реже и менее выражен

Показания к консультации других специалистов и дополнительным методам диагностики

По индивидуальным показаниям. ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

Больные с подозрением на лихорадку Марбург подлежат обязательной экстренной госпитализации и строгой изоляции.

Режим. Диета

Строгий постельный режим и круглосуточное медицинское наблюдение. Столу № 4 без ограничения количества белков и поваренной соли.

Медикаментозное лечение

Этиотропное лечение не разработано.

Патогенетическое лечение имеет основное значение. Направлено на борьбу с обезвоживанием, ИТШ, геморрагическим синдромом. Есть данные об эффективности сыворотки реконвалесцентов, плазмафереза и больших доз ИФН.

Прогноз

Летальность - 25%, смерть наступает обычно на 8-17-е сутки заболевания. Период реконвалесценции затяжной, 3-4 нед.

Примерные сроки нетрудоспособности

Несколько месяцев после выписки из стационара.

Диспансеризация

Не регламентировано.

Санаторно-курортное лечение - по индивидуальным показаниям (не ранее 3-6 мес после острого периода болезни).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания МУ 3.4.2552-09 «Организация и проведение первичных противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 17 сентября 2009 г.).
2. Неэндемические и экзотические вирусные инфекции: этиология, диагностика, индикация и профилактика // Под ред. С.В. Борисевича, Е.Н. Храмова, А.Л. Ковтуна. - М.: Комментарий, 2014. - 235 с.
3. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни. Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с., ил.
4. Титенко А.М., Андаев Е.И. Научно-методологический подход к эпидемиологическому анализу и лабораторной диагностике болезней, вызванных вирусами Марбург и Эбола // Проблемы особо опасных инфекций. - 2012. Т. 3, № 113. - С. 38-44.

5. Albarino C.G., Shoemaker T., Khristova M.L. et al. Genomic analysis of filoviruses associated with four viral hemorrhagic fever outbreaks in Uganda and the Democratic Republic of the Congo in 2012 // *Virology*. - 2013. - Vol. 442, № 2. - P. 97-100.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Imported case of Marburg hemorrhagic fever - Colorado, 2008 // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. - 2009. - Vol. 58, № 49. - P. 1377-1381.
7. Chlibek R., Smetana J., Vackova M. Ebola and Marburg fever - outbreaks of viral haemorrhagic fever // *Klin. Microbiol. Infekc. Lec.* - 2006. - Vol. 12. - P. 217-223.
8. Jeffs B. A clinical guide to viral haemorrhagic fevers: Ebola, Marburg and Lassa // *Trop. Doct.* - 2006. - Vol. 36. - P. 1-4.
9. Kuzmin I.V., Niezgoda M., Franka R. et al. Marburg virus in fruit bat, Kenya // *Emerg Infect Dis.* - 2010. - Vol. 16, № 2. - P. 352-354.
- 21.18. ЛИХОРАДКА ЗАПАДНОГО НИЛА

ЛЗН (энцефалит Западного Нила) - острая вирусная зоонозная природно-очаговая болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется острым началом, выраженным ЛИС и поражением ЦНС.

КОД ПО МКБ-10

A92.3.

ЭТИОЛОГИЯ

Вирус ЛЗН принадлежит роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae* и относится к арбовирусам. Геном представлен однонитевой РНК.

Репликация вируса происходит в цитоплазме пораженных клеток. Вирус ЛЗН обладает значительной способностью к изменчивости. Наибольшая изменчивость характерна для генов, кодирующих белки оболочки, ответственные за антигенные свойства вируса и его взаимодействие с мембранами тканевых клеток, с которыми связана вирулентность штамма. Штаммы вируса ЛЗН, выделенные в различных странах и в различные годы, имеют генетические различия и обладают различной вирулентностью. Группа «старых» штаммов ЛЗН, выделявшихся в основном до 1990 г., не связана с тяжелыми поражениями ЦНС. Группа «новых» штаммов (Израиль-1998/Нью-Йорк-1999, штаммов Сенегал-1993/Румыния-1996/Кения-1998/Волгоград-1999/Израиль-2000) связана с заболеваниями человека, протекающими с поражением ЦНС.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар вируса в природе - птицы водно-околоводного комплекса, переносчик - комары, в первую очередь орнитофильные комары рода *Culex*. Между ними происходит циркуляция вируса в природе, они определяют возможный ареал распространения ЛЗН - от экваториальной зоны до регионов с умеренным климатом. В настоящее время вирус ЛЗН выделен более чем от 40 видов комаров, входящих не только в род *Culex*, но и в роды *Aedes*, *Anopheles* и др. Значение конкретных видов комаров в эпидемическом процессе, протекающем на определенной территории, не выяснено. Работами российских ученых установлена зараженность аргасовых и иксодовых клещей в природных очагах ЛЗН.

Дополнительную роль в сохранении и распространении вируса играют синантропные птицы. Роль переносчика в этих случаях играют городские популяции комаров, размножающиеся во влажных подвальных помещениях. Вспышка ЛЗН в 1999 г. в Нью-Йорке сопровождалась массовым падежом ворон и гибелью экзотических птиц в

зоопарке; в 2000-2010 гг. эпизоотия распространилась на всю территорию США, часть Канады, Мексики, Аргентину. Эпидемии в Израиле в 2000 г. предшествовала эпизоотия в 1998-2000 гг. среди гусей на фермах. Около 40% домашних птиц в районе Бухареста осенью 1996 г. имели антитела к вирусу ЛЗН. Вместе с «городскими» орнитофильными и антропофильными комарами домашние и городские птицы могут формировать антропургический очаг ЛЗН.

Описаны заболевания млекопитающих, в частности эпизоотии лошадей (от десятков до тысяч случаев).

В связи с высоким уровнем заболеваемости ЛЗН в США в 2002-2010 гг. отмечали случаи заражения ЛЗН реципиентов крови и органов. С начала XXI в. ЛЗН стала эндемичной в 20 странах Европы с теплым и умеренным климатом, в 28 регионах РФ - от Калужской области до Алтайского края.

В странах с умеренным климатом болезнь имеет выраженную сезонность, обусловленную активностью комаров-переносчиков. В северном полушарии заболеваемость отмечается с конца июля, достигает максимума в конце августа - начале сентября и прекращается с наступлением холодов к октябрю-ноябрю.

Восприимчивость человека к ЛЗН высокая, но преобладает субклиническое течение инфекции. Перенесенная болезнь оставляет после себя выраженный иммунитет. Об этом свидетельствует тот факт, что в гиперэндемичных регионах (Египет) антитела обнаруживают более чем у 50% населения.

ПРОФИЛАКТИКА

Специфическая профилактика не разработана. Мероприятия по общей профилактике ЛЗН направлены на снижение численности комаров, что достигается проведением обработок мест выплода комаров в городской черте и на прилегающих территориях, а также на территориях вблизи загородных баз отдыха, профилакториев, детских лагерей. Подлежат дезинсекционной обработке подвалы жилых и общественных зданий в городской и сельской местности. Обработку можно проводить и вне эпидемического сезона для уничтожения комаров, зимующих в стадии имаго. Рекомендуется снижение плотности популяций синантропных птиц (вороны, галки, воробьи, голуби и др.). Мероприятия по общественной профилактике ЛЗН проводят по эпидемическим показаниям на основе регулярного эпидемиологического надзора и обследования территории.

Меры неспецифической индивидуальной профилактики сводятся к применению в эпидемический период (июнь-октябрь) репеллентов и одежды, защищающей от укусов комаров, минимизации времени, проводимого на открытом воздухе во время максимальной активности комаров (вечером и утром), установке сеток на окна, выбору для отдыха мест с наименьшей численностью комаров. В эндемичных регионах особое значение имеет санитарно-просветительская работа среди населения.

ПАТОГЕНЕЗ

Первичная репликация вируса происходит в месте укуса комаров в различных клетках, затем вирус реплицируется в ЛУ и проникает в кровь, вызывая поражение эндотелия сосудов и микроциркуляторные расстройства, в части случаев - развитие тромбогеморрагического синдрома. Установлено, что вирусемия кратко-временна и неинтенсивна. Ведущее в патогенезе болезни - поражение оболочек и вещества мозга, приводящее к развитию менингеального и общемозгового синдромов, очаговой симптоматики. Смерть наступает, как правило, на 7-28-й день болезни вследствие нарушения жизненно важных функций из-за отека и набухания вещества мозга с

дислокацией ствольных структур, некрозом нейроцитов, кровоизлияниями в ствол мозга.

На аутопсии обнаруживают отек и полнокровие оболочек мозга, мелкоочаговые периваскулярные кровоизлияния, крупные геморрагии (до 3-4 см в диаметре), расширение желудочков мозга, полнокровие сосудистого сплетения, множественные очаги размягчения в полушариях мозга, мелкоточечные кровоизлияния в дно IV желудочка, у 30% умерших - дислокацию ствола мозга. При микроскопическом исследовании определяют васкулиты и периваскулиты оболочек мозга, очаговый энцефалит с образованием моноклеарных инфильтратов. В сосудах головного мозга - картина полнокровия и стаза, фибриноидное набухание и некроз сосудистой стенки. В ганглиозных клетках - выраженные дистрофические изменения вплоть до некроза, выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек.

Существенные изменения обнаруживают со стороны сердца: дряблость мышцы, стромальный отек, дистрофия миоцитов, участки фрагментации мышечных волокон и миолиза. В почках - дистрофические изменения. У части больных определяют признаки генерализованного тромбогеморрагического синдрома.

Вирус обнаруживают методом ПЦР в СМЖ, тканях головного мозга, почках, сердце, в меньшей степени - в селезенке, ЛУ, печени.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период продолжается от 2 дней до 3 нед, чаще 3-8 дней. Болезнь начинается остро с повышения температуры тела до 38-40 °С, а иногда и выше в течение нескольких часов. Повышение температуры сопровождается выраженным ознобом, интенсивной головной болью, болью в глазных яблоках, иногда рвотой, болями в мышцах, пояснице, суставах, резкой общей слабостью. Интоксикационный синдром выражен даже в случаях, протекающих с кратковременной лихорадкой, причем после нормализации температуры длительно сохраняется астения. Наиболее характерные симптомы ЛЗН, вызванной «старыми» штаммами вируса, помимо перечисленных, - склерит, конъюнктивит, фарингит, полиаденопатия, сыпь, гепатолиенальный синдром. Нередки диспепсические расстройства (энтерит без болевого синдрома). Поражение ЦНС в виде менингита и энцефалита встречается редко. В целом течение болезни доброкачественное.

Картина болезни, вызванной «новыми» штаммами вируса, существенно отличается от вышеописанной. Ю.Я. Венгеровым и А.Е. Платоновым (2000) на основании наблюдений и серологических исследований предложена клиническая классификация ЛЗН (табл. 21.44). Субклиническую инфекцию диагностируют при скрининговых исследованиях населения по наличию антител класса IgM или нарастанию титра антител класса IgG в 4 и более раз. Гриппоподобная форма не имеет клинической специфики. Она наименее изучена, так как часто, в связи с кратковременностью расстройства здоровья, больные не обращаются к врачу или же их заболевание расценивают на уровне поликлиники как грипп,

ОРВИ.

Таблица 21.44. Клиническая классификация лихорадки Западного Нила

Форма	Степень тяжести	Диагностика	Исход
Субклиническая		Скрининг на наличие антител класса IgM или нарастание титра антител класса IgG	
Гриппоподобная	Легкая	Эпидемиологическая, серологическая	Выздоровление
Гриппоподобная с нейротоксикозом	Среднетяжелая	Эпидемиологическая, клиническая, ПЦР, серологическая	Выздоровление
Менингеальная	Среднетяжелая, тяжелая	Эпидемиологическая, клиническая, ликворологическая, ПЦР, серологическая	Выздоровление
Менингоэнцефалическая	Тяжелая, очень тяжелая	Эпидемиологическая, клиническая, ликворологическая, ПЦР, серологическая, МРТ	Летальность до 50%

При гриппоподобной форме с нейротоксикозом на 3-5-й день болезни происходит резкое ухудшение состояния, что выражается усилением головной боли, появлением тошноты, рвоты, мышечного тремора, атаксии, головокружения и других симптомов поражения ЦНС. Лихорадка в этих случаях высокая, длительностью 5-10 сут. Классическую симптоматику - склерит, конъюнктивит, диарею, сыпь - наблюдают в единичных случаях. Доминируют симптомы поражения ЦНС: интенсивная головная боль диффузного характера, тошнота, у половины больных - рвота. Частые симптомы - головокружение, адинамия, заторможенность, корешковые боли, гиперестезия кожи. Более чем у половины больных определяют менингеальный синдром, в части случаев - повышение АД. При исследовании СМЖ, помимо повышения ЛД, другой патологии нет.

У пациентов с менингеальной формой болезни менингеальные симптомы нарастают в течение 2-3 дней; наиболее резко выражена ригидность мышц затылка. По сравнению с гриппоподобной формой с нейротоксикозом также выражена общемозговая симптоматика, отмечают преходящие очаговые симптомы. Наиболее характерны: ступор, мышечный тремор, анизорефлексия, нистагм, пирамидные знаки. При проведении спинномозговой пункции прозрачная или опалесцирующая СМЖ вытекает под повышенным давлением. Цитоз варьирует в широких пределах - от 15 до 1000 клеток в 1 мкл (в большинстве случаев 200-300 клеток в 1 мкл) и носит чаще смешанный характер. При исследовании в первые 3-5 дней болезни у части больных цитоз нейтрофильный (до 90% нейтрофилов). Смешанный цитоз сохраняется нередко до 2-3 нед, что, по-видимому, связано с наличием некроза значительной части нейроцитов. Этим объясняется и более медленная санация СМЖ, нередко затягивающаяся до 3-4-й нед болезни. Количество белка в пределах 0,45-1,0 г/л, содержание глюкозы - у верхних границ нормы или повышено, осадочные пробы слабоположительные. Течение болезни доброкачественное, продолжительность лихорадки 12 сут, менингеальные симптомы регрессируют в течение 3-10 сут. После нормализации температуры сохраняются слабость, повышенная утомляемость.

Менингоэнцефалическая форма болезни протекает наиболее тяжело, летальность близка к 50%. Начало болезни бурное, гипертермия и интоксикация с первых дней болезни. Менингеальные симптомы выражены слабо или умеренно. С 3-4-го дня нарастают общемозговые симптомы: спутанность сознания, возбуждение, бред, сопор, в части случаев переходящий в кому. Часто отмечают судороги, парезы черепных нервов, нистагм, реже - парезы конечностей, в наиболее тяжелых случаях доминируют дыхательные расстройства, центральные нарушения гемодинамики. Летальность до 50%. У выздоровевших нередко сохраняются парезы, мышечный тремор, длительная астения. Плеоцитоз СМЖ от 10 до 300 клеток в 1 мкл, содержание белка достигает 0,6-2,0 г/л.

Картина крови при ЛЗН характеризуется особенностями, свойственными для тяжелых вирусных инфекций: преобладает тенденция к лейкоцитозу, нейтро-филез без сдвига влево, отмечается лимфопения, увеличение СОЭ. Несмотря на отсутствие клинической симптоматики, в моче - протеинурия, цилиндрурия, лейкоцитурия. Летальность среди госпитализированных больных составляет около 4-5%, что позволяет отнести ЛЗН к тяжелым (опасным) вирусным нейроинфекциям.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика спорадических случаев ЛЗН проблематична. В эндемичном для ЛЗН регионе с умеренным климатом всякий случай гриппоподобного заболевания или нейроинфекции в июне-октябре подозрителен на ЛЗН, но может быть диагностирован только с использованием лабораторных тестов. Во время вспышек диагноз может быть поставлен со значительной степенью достоверности на основании клинико-эпидемиологических данных: связи заболевания с укусами

комаров, выездами за город, проживанием вблизи открытых водоемов, отсутствия повторных случаев заболеваний в очаге и связи заболевания с употреблением пищевых продуктов, воды из открытых водоемов, наличия в доме проживания подвалов, населенных комарами.

Вирус ЛЗН может быть выделен из проб крови и, реже, СМЖ, взятых у больных в острый период болезни, как правило, до 5-го дня от начала заболевания. Лабораторными моделями для выделения вируса могут быть новорожденные и молодые мыши и различные виды клеточных культур.

В те же сроки возможно обнаружение РНК вируса ЛЗН с помощью ПЦР. Материал для обследования методом ПЦР (плазма и/или сыворотка крови, СМЖ) необходимо забирать с использованием одноразовых пробирок и медицинского инструментария с соблюдением правил асептики и хранить при температуре -70 °С или в жидком азоте до момента проведения исследования.

Серологическая диагностика ЛЗН возможна с использованием методов РТГА, РСК, РН. В настоящее время в практике наибольшее применение получил ИФА, позволяющий обнаружить антитела к вирусу класса IgM и IgG. Ранние антитела класса IgM определяют в первые дни болезни, и их титры достигают очень высокого

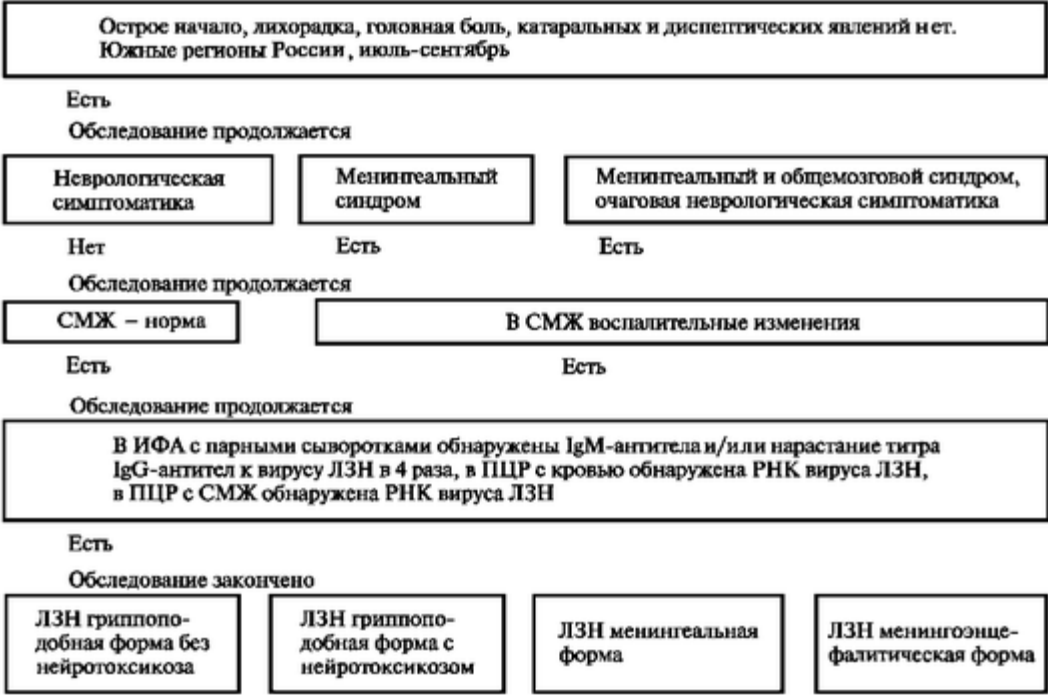


Рис. 21.13. Диагностический алгоритм при лихорадке Западного Нила

уровня через 1-2 нед от начала заболевания. Для серологической диагностики необходимо взять две пробы крови: первая проба - в острый период болезни до 7-го дня от начала заболевания; вторая проба - через 2-3 нед после взятия первой.

Диагноз ЛЗН может быть поставлен по результату обнаружения антител к вирусу класса IgM в одной пробе крови, на основании нарастания содержания IgI в парных сыворотках в 4 и более раз.

Примерная схема диагностики ЛЗН представлена на рис. 21.13.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят в зависимости от клинической формы ЛЗН. В отличие от гриппа при ЛЗН отсутствуют признаки ларинготрахеита, продолжительность лихорадки часто превышает 4-5 сут. От ОРВИ ЛЗН отличается

отсутствием катаральных явлений со стороны ВДП, высокой лихорадкой и выраженной интоксикацией.

От менингитов другой этиологии, прежде всего энтеровирусной, менингеальная форма ЛЗН отличается высокой и длительной лихорадкой, резкой интоксикацией, смешанным плеоцитозом, медленной санацией СМЖ. При энтеровирусных менингитах нейтрофильный и смешанный плеоцитоз возможен при первом исследовании СМЖ в ранние сроки, а через 1-2 сут становится лимфоцитарным (более 90%).

Наиболее сложна дифференциальная диагностика с герпетическим энцефалитом. При его наличии, чаще на фоне лихорадки, наблюдают внезапный приступ генерализованных судорог с последующей комой, однако дифференциальная диагностика возможна только на основании исследований крови и СМЖ с использованием полного комплекса иммунологических методов и ПЦР, а также КТ или МРТ головного мозга.

В отличие от бактериальных менингитов при менингеальном и менингоэнцефалическом вариантах течения ЛЗН СМЖ прозрачная или опалесцирующая, существует явное несоответствие между тяжелой картиной болезни и слабо выраженной воспалительной реакцией СМЖ, с повышенным или нормальным уровнем глюкозы в ней, уровень лактата не превышает 3-4 ммоль/л. Даже при наличии лейкоцитоза крови отсутствует нейтрофильный сдвиг влево.

От туберкулезного менингита симптомы поражения ЦНС у больных ЛЗН отличаются тем, что появляются и нарастают уже в первые 3-5 дней болезни (при туберкулезном менингите - на 2-й неделе), лихорадка и интоксикация в первые дни болезни более выражены, на 2-3-й неделе происходит улучшение состояния, уменьшается лихорадка, регистрируется неврологическая симптоматика, на фоне снижающегося цитоза СМЖ уровень глюкозы не меняется.

В отличие от риккетсиозов при ЛЗН отсутствуют первичный аффе́кт, характерная сыпь, гепатолиенальный синдром, воспалительные изменения СМЖ наблюдаются с большим постоянством, РСК и другие серологические тесты с риккетсиозными антигенами - отрицательные. Ареал распространения, сезонность ЛЗН могут совпадать с ареалом КГЛ, однако при КГЛ выявляют геморрагический синдром, воспалительные изменения СМЖ отсутствуют. При исследовании крови с 3-5-го дня болезни обнаруживают лейко- и нейтропению, тромбоцитопению.

В отличие от малярии лихорадка у больных ЛЗН ремиттирующая, нет апирексий между приступами, повторных ознобов и гипергидроза, нет желтухи, гепатолиенального синдрома, анемии.

Дифференциальная диагностика ЛЗН с наиболее актуальными нозоформами представлена в табл. 21.45 и 21.46.

Таблица 21.45. Дифференциальная диагностика лихорадки Западного Нила с другими заболеваниями без поражения центральной нервной системы

Показатель	ЛЗН	ОРВИ	Грипп	Энтеровирусная инфекция
Сезонность	Июль-сентябрь	Осенне-зимне-весенняя	Осенне-зимняя	Летне-осенняя
Лихорадка	До 5-7 сут 37,5-38,5 °С	2-3 дня 37,1-38,0 °С	До 5 сут 38,0-40,0 °С	2-3 дня до 38,5°С
Головная боль	Выражена	Слабая, умеренная	Резко выражена	Выражена
Рвота	Возможна	Не характерна	Возможна	Возможна
Озноб	Возможен	Не наблюдается	Возможен	Не характерен
Миалгии	Характерны	Не характерны	Характерны	Возможны
Кашель	Не характерен	Характерен	Характерен	Не характерен
Насморк	Не характерен	Характерен	Характерен	Не характерен
Гиперемия зева	Не характерна	Характерна	Характерна	Возможна
Гиперемия лица	Возможна	Не характерна	Характерна	Характерна
Инъекция склер и конъюнктив	Возможна	Возможна	Характерна	Характерна
Шейный лимфоаденит	Не характерен	Возможен	Не наблюдается	Возможен

Сыпь	Возможна	Не наблюдается	Не наблюдается	Возможна
Увеличение селезенки	Не наблюдается	Не характерно	Не наблюдается	Возможно
Диарея	Не характерна	Не характерна	Не наблюдается	Возможна
Число лейкоцитов в крови	Возможен лейкоцитоз	Чаще лейкопения	Чаще лейкопения	Чаще лейкоцитоз

Таблица 21.46. Дифференциальная диагностика лихорадки Западного Нила с нозологическими формами с поражением центральной нервной системы

Показатель	ЛЗН	Энтеро-вирусный менингит	Бактериальный гнойный менингит	Герпетический энцефалит	Туберкулезный менингит
Начало	Острое	Острое	Очень острое	Острое	Постепенное, подострое
Озноб	Часто	Не характерен	Часто	Возможен	Не характерен
Миалгии	Характерны	Часто	Часто	Возможны	Не характерны
Головная боль	Постоянно, интенсивная	Постоянно, интенсивная	Постоянно, интенсивная	Умеренная	С 3-4-го дня болезни,интенсивная
Рвота	Часто	Часто	Часто	Возможна	Часто с конца 1-й недели
Катаральные явления	Не характерны	Возможны	Возможны	Возможны	Не характерны
Диарея	Не характерна	Возможна	Не характерна	Не наблюдается	Не наблюдается
Сыпь	Возможна	Возможна	Часто	Не наблюдается	Не характерна
Менингеальный синдром					
Сроки появления (дни болезни)	2-4	2-7	1-2	2-5	4-7
Выраженность	Умеренная	Умеренная	Резкая	Слабая, умеренная	Резкая
Нарушение сознания					
Частота	Часто	Редко	Часто	Постоянно	Постоянно
Сроки (дни болезни)	3-5	3-5	1-4	2-5	5-8
Выраженность	Ступор-кома	Ступор-сопор	Ступор-кома	Сопор-кома	Сопор-кома
Судороги	Возможны	Редко	Возможны	Часто	Редко
Мышечный тремор	Возможен	Не характерен	Возможен	Возможен	Возможен
Атаксия, скандированная речь	Возможны	Не характерны	Возможны	Возможны	Не характерны
Парезы, параличи	Возможны	Редко	Возможны	Часто	Часто
СМЖ, цитоз в 1 мкл	20-1000	20-400	1000-10 000	20-200	50-400
Нейтрофилез, %	20-90	До 10 (в первые 2 сут до 90)	Более 70	10-70	До 1 (в первые дни до 80)
Белок, г/л	0,3-1,2	0,1-1,0	0,3-20,0	0,6-3,0	0,6-3,0
Глюкоза, ммоль/л	2,0-4,8	2,2-4,0	0,0-2,0	2,0-4,0	<2,0
Ксантохромия	Возможна	Не наблюдается	Возможна	Возможна	Возможна
Сроки санации	До 1 мес	До 2 нед	До 2 нед (при адекватном лечении)	До 1 мес и более	2-3 мес при адекватном лечении
Лейкоцитоз крови	Возможен нейтрофильный без сдвига влево	Возможен нейтрофиль-ный без сдвига влево	Нейтрофиль-ный со сдвигом влево	Возможен	Не характерен
СОЭ, мм/ч	До 30	Норма	До 40-50	До 30	До 20

Пример формулировки диагноза

A92.3 ЛЗН. Менингеальная форма. Тяжелое течение болезни (ИФА на 7-й день болезни: IgM-Ат в титре 1:320, IgG-Ат - 1:20; на 18-й день болезни IgM-Ат в титре 1:1280, IgG-Ат - 1:640).

Показания к госпитализации

Госпитализация производится по клиническим показаниям: гипертермия 40 °С и выше, наличие менингеальной, общемозговой и очаговой неврологической симптоматики.

ЛЕЧЕНИЕ

Режим. Диета

В остром периоде болезни режим постельный.

Специальной диеты не требуется. При расстройствах сознания, бульбарных нарушениях показано зондовое или зондово-парентеральное питание.

Эффективность противовирусных препаратов для лечения ЛЗН не доказана. Для борьбы с церебральной гипертензией и ОНГМ применяют фуросемид взрослым 20-60 мг в сутки, поддерживают нормальный объем циркулирующей крови. При нарастании симптомов ОНГМ назначают однократно маннитол в дозе 0,5 г/кг массы тела в 10% растворе, вводить быстро в течение 10 мин, с последующим введением 40 мг фуросемида в/в, назначают дексаметазон (Дексазон*) в дозе 0,25-0,5 мг/кг/сут в течение 2-4 сут. Дезинтоксикацию и компенсацию потерь жидкости осуществляют путем внутривенных инфузий полиионных растворов [раствор калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид (Трисоль*)], поляризующей смеси и коллоидных растворов [10% раствор альбумина человека (Альбумина*), криоплазма, декстран [ср. мол. масса 35 000-45 000] (Реополиглюкин*), декстран [ср. мол. масса 30 000-50 000] + маннитол + натрия хлорид (Реоглюман*)] в соотношении 2:1. Оптимальный суточный объем вводимой жидкости, включая пероральное и зондовое введение, - 3-4 л для взрослых и 100 мл/кг массы тела для детей.

Для борьбы с гипоксией используют ингаляции кислорода через назальные катетеры. Больных переводят на ИВЛ по следующим показаниям - чрезмерная одышка (ЧД в два раза и более выше нормы), стойкая гипоксемия (P_{aO_2} менее 70 мм рт.ст.), гипокапния (P_{aCO_2} менее 25 мм рт.ст.) или гиперкапния (P_{aCO_2} более 45 мм рт.ст.), кома, генерализованные судороги. Проводят коррекцию электролитных нарушений и осмолярности крови.

По индивидуальным показаниям назначают противосудорожные, седатив-ные препараты, антиоксиданты, средства, улучшающие мозговой кровоток (пентоксифиллин), при наличии вторичных бактериальных осложнений - антибиотики.

Больным необходимо сбалансированное энтерально-парентеральное питание, включающее комплекс витаминов и микроэлементов, полноценный уход (профилактика гипостатической пневмонии, пролежней, контроль стула и диуреза).

Выписку больных осуществляют после стойкой нормализации температуры, регресса неврологических нарушений и санации СМЖ. Минимальная продолжительность стационарного лечения для больных с нейротоксикозом - 10 сут, менингитом - 20 сут, менингоэнцефалитом - 30 сут. После выписки из стационара больные с неврологическими нарушениями нуждаются в диспансерном наблюдении неврологом до полного восстановления трудоспособности и регресса неврологической симптоматики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутенко А.М., Лещинская Е.В., Львов Д.К. Лихорадка Западного Нила / Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. - М.: Медицина, 2003. - С. 404-411.
2. Венгеров Ю.Я., Платонов А.Е. Лихорадка Западного Нила // Лечащий врач. - 2000. - № 10. - С. 56-60.
3. Малеев В.В., Венгеров Ю.Я., Платонов А.Е. и др. Система оказания медицинской помощи больным лихорадкой Западного Нила // Методические рекомендации. Минздравсоцразвития РФ. - 2005. - С. 20.
4. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни. Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
5. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 4-е изд. - Т. 2. - 592 с.

21.19. ЛИХОРАДКА ЗИКА

Лихорадка Зика - острая зооантропонозная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся лихорадкой, сыпью, способностью проникать через плацентарный барьер и вызывать у плода тяжелое поражение ЦНС. Распространена в странах тропического и субтропического пояса. КОД ПО МКБ-10

A92.8 Другая уточненная комариная вирусная лихорадка.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудителем заболевания является вирус Зика (англ. Zika virus, ZIKV), относящийся к арбовирусам семейства *Flaviviridae* рода *Flavavirus*, которые являются возбудителями: желтой лихорадки, лихорадки Денге, клещевого энцефалита, ОГЛ, энцефалита Повассан, Японского энцефалита, энцефалита Сент-Луис, энцефалита Долины Муррея и ЛЗН. Структура вируса схожа со структурой других флавивирусов, имеет нуклеокапсид сферической формы диаметром около 50 нм с мембраной, являющейся гликопротеиновой оболочкой, поверхностные белки которой располагаются в икосаэдрической симметрии. Внутри нуклеокапсида находится одноцепочечная линейная РНК, содержащая 10 794 нуклеотидов, кодирующая 3419 аминокислот, составляющих белковые структуры вируса. Прикрепление вируса к цитоплазматическим клеточным мембранам и его проникновение внутрь клетки обусловлено наличием специального мембранного белка Е.

Репликация вирусной РНК происходит на поверхности эндоплазматического ретикулума в цитоплазме клеток-мишеней. Для синтеза собственного полипротеина вирус использует белки зараженных им клеток хозяина. Далее в процессе репликации РНК в клеточную мРНК происходит синтез собственных структурных и неструктурных нуклеопротеинов, сборка вирусной клетки и выход вируса посредством лизиса клетки хозяина.

Следует также отметить высокую способность флавивирусов к мутациям, обусловленным несовершенством механизма копирования генетической информации, что может приводить к изменению антигенных свойств и вирулентности вируса.

Впервые вирус был выделен от макака-резус (лат. *Macaca mulatta*) 18 апреля 1947 г. в ходе работы по мониторингу за лесной формой желтой лихорадки в лесу Зика (Уганда). Двумя днями позже лихорадящие обезьяны были доставлены в лабораторию, где их сывороткой были заражены мыши. Через 10 дней у всех мышей были отмечены симптомы заболевания. В дальнейшем возбудитель был выделен из мозга зараженных животных. В 1948 г. вирус впервые выделен из организма самки комара рода *Aedes Aegypti*, а в 1968 - из биоматериалов представителей коренного населения Нигерии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

С 1951 по 1981 г. были зафиксированы спорадические случаи заболевания на территории Африки - в Уганде, Танзании, Египте, Центральной Африканской Республике, Сьерра-Леоне, Габоне, Сенегале, а также в некоторых странах Азии, включая Индию, Малайзию, Филиппины, Таиланд, Вьетнам и Индонезию. В апреле 2007 г. на островах Яп на территории Федеральных Штатов Микронезии впервые была зафиксирована вспышка лихорадки Зика с лабораторно подтвержденными случаями заболевания (выделена РНК вируса Зика в биоматериалах от пациентов в острой фазе болезни). В 2013 г. отмечена вспышка на территории Французской Полинезии. В 2015 г. началось активное распространение вируса на территории Центральной и Южной Америки.

По данным ВОЗ, в настоящее время вирус Зика распространен в тропических районах с большими популяциями комаров. Известно, что он циркулирует в Африке, Южной и Центральной Америке, Южной Азии и Западной части Тихого океана (рис. 21.14, см. цв. вклейку). Завозные случаи зарегистрированы на территории Австрии, Германии, Дании, Ирландии, Испании, Италии, Португалии, Финляндии, Швейцарии и РФ, а также в Израиле, Австралии и Корее. Все заболевшие вернулись из регионов, эндемичных по лихорадке Зика.

Источник возбудителя - больные люди, здоровые вирусоносители, обезьяны, зараженные вирусом. От человека к человеку и от животных вирус передается посредством укуса комарами рода *Aedes* (*A. Aegypti* и *A. albopictus*). Наибольшую эпидемическую опасность представляет комар *A. Aegypti*, который распространен в тропических и субтропических районах, но не выживает при более низких температурах. *A. albopictus* также способен переносить вирус, но может впадать в состояние спячки и выживать в регионах с более низкой температурой. Комары инфицируются вирусом от зараженных людей и животных. Не исключена возможность адаптации вируса к организму комаров других видов.

Для самок комаров *A. Aegypti* и *A. Albopictus* характерно прерывистое питание, в следствие чего они кусают нескольких человек за цикл питания. Они нападают на нескольких человек или животных. Через 3 дня после завершения цикла питания самка комара откладывает яйца, которые могут сохраняться до года при отсутствии воды. В водной среде яйца превращаются в личинки, а далее - в половозрелые особи. Для цикла развития нужно очень небольшое количество воды. Комары вышеописанных видов могут пролетать расстояние не более 400 м, но часто заносятся людьми, например в багажниках машин и другими видами транспорта, с вещами, растениями на большие расстояния. При возможности выживания и размножения в новом температурном климате комары могут приводить к распространению вируса в регионах, куда были завезены.

Основной механизм передачи возбудителя - трансмиссивный. В настоящий момент описаны случаи заражения половым путем, как при гетеро-, так и при гомосексуальных контактах, при переливании крови. По некоторым данным, вирус способен персистировать в семенной жидкости более 60 сут после начала лихорадочного заболевания, в то время как в крови вирусная нагрузка не определяется со второй недели после появления первых симптомов болезни. Данные о возможности гетеросексуальной передачи вируса отсутствуют.

Естественный резервуар вируса неизвестен.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика и контроль заболеваемости заключается в сокращении численности комаров путем преобразования и/или уничтожения мест их размножения, снижении вероятности их контакта с населением путем использования репеллентов, москитных сеток на дверях и окнах, противомоскитного полога для сна. Следует помнить, что для размножения комарам рода *Aedes* требуется очень малое количество воды, поэтому нужно опорожнять сельскохозяйственные резервуары с водой (ведра, бочки, горшки для растений и т.д.). Большую роль также играет санитарно-просветительская работа с населением. Особую осторожность следует соблюдать при поездках в эндемичные по заболеванию районы: использовать средства индивидуальной защиты (репелленты, рекомендованные местными органами здравоохранения, закрытую форму одежды), а также избегать мест распространения комаров. Пациентов, зараженных вирусом Зика, и их половых партнеров (особенно беременных) необходимо информировать о риске половой передачи вируса Зика, противозачаточных мерах и безопасном половом поведении.

Женщинам, имевшим незащищенный половой контакт и не желающим забеременеть из-за высокой вероятности заражения вирусом Зика, необходимо обеспечить незамедлительную медицинскую консультацию, доступные контрацептивные препараты и медицинские услуги.

В целях предотвращения осложнений беременности и развития патологии плода следует информировать мужчин и женщин репродуктивного возраста, проживающих в регионах с высоким риском передачи вируса Зика или возвращающихся из таких зон, о всех возможных рисках и уведомлять их о предпочтительном отсрочивании беременности (не менее полугода), а также предоставлять рекомендации по использованию контрацепции.

Половым партнерам беременных, проживающим в ареале распространения вируса Зика или возвращающимся из него, следует придерживаться безопасного полового поведения или воздерживаться от половых контактов (предпочтительно), по крайней мере на протяжении беременности.

Парам или женщинам, планирующим беременность и возвращающимся из регионов зарегистрированной местной передачи вируса Зика, настоятельно рекомендуется отложить попытку зачатия не менее чем на 8 нед, чтобы полностью исключить вероятность заражения вирусом Зика, либо не менее чем на 6 мес, если у мужчины-партнера наблюдались симптомы болезни. Мужчинам с клиническими проявлениями лихорадки Зика (сыпь, лихорадка, боль в суставах, боль в мышцах, конъюнктивит) следует придерживаться безопасного секса или воздерживаться от сексуальных контактов минимум 6 мес. Женщин следует должным образом проинформировать об этой рекомендации.

В климатических условиях Российской Федерации риска распространения лихорадки Зика нет. При планировании отдыха в странах тропического и субтропического регионов предпочтительно выбирать страны, благополучные в эпидемиологическом отношении по лихорадке Зика.

При появлении одного или нескольких симптомов заболевания (жар, сыпь, конъюнктивит, боли в мышцах и суставах, озноб, общая слабость) в течение 2-3 нед после возвращения из стран, эндемичных по вирусу Зика, необходимо незамедлительно обратиться к врачу.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез лихорадки Зика мало изучен. Установлено, что в первую очередь вирус поражает дермальные фибробласты, кератиноциты эпидермиса, незрелые дендритные клетки в месте внедрения, затем достигает ЛУ с последующим гематогенным распространением. За адгезию и проникновение вируса внутрь клеток-мишеней отвечает фосфатидилсериновый рецептор AXL, находящийся на поверхности иммунных клеток кожи. В этих клетках были обнаружены пораженные ядра в месте предполагаемого внедрения вируса. Повышение репликации вируса вызывает в клетках продукцию интерферона I типа и аутофагосом. Доказана высокая чувствительность вируса к ИФН I и II типа. На протяжении болезни отмечается стойкое повышение активности Т-клеток (в основном Th1, Th2, Th9 и Th17), выражающееся увеличением уровня соответствующих цитокинов с четким возрастанием к периоду реконвалесценции.

Манифестация заболевания, по данным ВОЗ, происходит в 1 из 5 случаев заражения, что характерно и для других флавивирусных инфекций.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период не известен. По некоторым данным он составляет от 2 до 7 дней, по другим - может длиться до 2 мес (в связи с чем в США введен запрет на донорство в течение 2 мес для всех вернувшихся из эндемичных районов). Длительность болезни составляет от 2 до 7 сут. Чаще заболевание начинается с появления лихорадки, хотя в некоторых случаях может протекать на фоне нормотермии. Характерны головная боль, боли в мышцах и суставах, конъюнктивит. Обычно на 2-3-й день болезни на коже туловища, шеи, верхних и нижних конечностей (иногда включая ладони и стопы) появляется пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь (рис. 21.15, см. цв. вклейку). Для элементов сыпи характерны нисходящая последовательность распространения, зуд. Сыпь может сохраняться от 2 до 14 дней. Часто отмечается развитие конъюнктивита. В редких случаях заболевание может сопровождаться головокружением, ретроорбитальными болями, рвотой, диареей, болями в животе, отеками (чаще у беременных). В целом заболевание протекает доброкачественно и, в отличие от лихорадки денге, развитие геморрагического синдрома не отмечается. Известны случаи проявления заболевания изолированным конъюнктивитом. Особую опасность болезнь представляет для беременных в I триместре беременности, что обусловлено проникновением вируса через гематоплацентарный барьер с последующим развитием внутриутробной инфекции, приводящей к серьезной патологии развития плода (микроцефалия). Существуют данные о связи лихорадки Зика с развитием синдрома Гийена-Барре, а также различными аутоиммунными реакциями. Кроме того, неясно, способствует ли вирусная инфекция Зика самопроизвольным абортam и мертворождению, однако РНК вируса Зика была обнаружена в эмбрионах после выкидышей, произошедших у инфицированных женщин. Быстро накапливающиеся во время настоящей вспышки фактические данные подтверждают наличие связи между вирусной инфекцией Зика и другими серьезными аномалиями головного мозга плода.

В настоящее время нет свидетельств того, что вирус Зика у переболевших женщин представляет опасность инфицирования плода при будущих беременностях. Вирус Зика обычно циркулирует в крови инфицированного человека около недели.

ЛЕЧЕНИЕ

Этиотропная терапия не разработана. Рекомендовано симптоматическое лечение, соблюдение постельного режима, применение НПВС, обильное питье. При выраженном кожном зуде рекомендуется применение системных антигистаминных препаратов, местно - водный раствор ментола, каламиновый лосьон. Особое внимание следует уделять беременным пациенткам.

ДИАГНОСТИКА

В связи с клиническим сходством с другими тропическими лихорадками клиническая диагностика малоинформативна.

Для лабораторной диагностики лихорадки Зика методом выбора является ПЦР и выделение вируса из образцов крови (до 10-го дня с начала болезни), мочи и слюны (до 29-го дня с момента заражения), а также семенной жидкости на поздних сроках (более 30 дней после заражения). Серологическая диагностика малоинформативна в силу перекрестных реакций с другими флавивирусами, такими как вирус Денге, Западного Нила и желтой лихорадки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hamel R., Dejarnac O., Wichit S. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells // J Virol. -2015 Sep. - Vol. 89, № 17. - P. 8880-96. doi: 10.1128/JVI.00354-15. Epub 2015 Jun 17.
2. Foy B.D., Kobylinski K.C. Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. // Emerg Infect Dis. - 2011 May. - Vol. 17, № 5. - P. 880-882.

3. Tappe D., Vicente Porez-Giron J., Zammarchi L., Infettive M. Cytokine kinetics of Zika virus-infected patients from acute to convalescent phase Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, University Degli Studi di Firenze // Medical Microbiology and Immunology. - 2015. - Vol. 24. - P. 1-5.4. Fonseca K., Meatherall B., Zarra D., Drebot M. First case of Zika virus infection in a returning Canadian traveler // MacDonald J Am J Trop Med Hyg. - 2014 Nov. - Vol. 91, № 5. - P. 1035-1038.
5. Gyurech D., Schilling J., Schmidt-Chanasit J., Cassinotti P., Kaeppli F., Dobec M. False positive dengue NS1 antigen test in a traveller with an acute Zika virus infection imported into Switzerland. // Swiss Med Wkly. - 2016 Feb. - Vol. 9, № 146. - P. w14296.
6. Butler D. Zika virus: Brazil's surge in small-headed babies questioned by report // Nature. - 2016 Feb 4. - Vol. 530, № 7588. - P. 13-14.
7. Anthony S. Fauci, M.D., David M. Morens, Zika Virus in the Americas - Yet Another Arbovirus Threat M.D the New England journal of medicine January 13, 2016,
8. Edward B. Zika Virus Outside Africa Hayes Emerg // Infect Dis. 2009 Sep. - Vol. 15, № 9. - P. 1347-1350.
9. Mlakar J., Korva M., Tul N., Popovic M., Poljsak-Prijatelj M. Zika Virus Associated with Microcephaly. Mraz J., Kolenc M. // N Engl J Med. - 2016 Feb 10.
10. Oster A.M., Brooks J.T., Stryker J.E., Kachur R.E. MPH2 Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, 2016; Weekly/February 12. - 2016. - Vol. 65, № 5. - P. 120-121.

21.20. БЕШЕНСТВО

Бешенство (гидрофобия Hydrophobia, Rabies, Lyssa) - вирусная зоонозная природно-очаговая и антропоургическая инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя (через слюну зараженного животного), характеризующаяся развитием энцефалита с нарушением витальных функций.

КОД ПО МКБ-10

A.82.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель бешенства - РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Rabdoviridae* рода *Lyssavirus*. Существует 7 генотипов вируса бешенства. Классические штаммы вируса бешенства (1 генотип) высокопатогенны для млекопитающих. Генотипы 2-7 включают в себя лиссаподобные штаммы, обладающие высоким уровнем гомологии аминокислотных и нуклеотидных последовательностей с вирусом бешенства. Считается, что весь спектр животных, поражаемых этими вирусами, до конца неизвестен, по-видимому, это мелкие млекопитающие и членистоногие (грызуны, насекомоядные и плотоядные летучие мыши и др.). Вирион имеет форму пули, размер - 60-80 нм в диаметре; состоит из сердцевин (РНК, связанная с белком); окружен липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами. Гликопротеин G отвечает за адсорбцию и внедрение вируса в клетку, обладает антигенным (типоспецифический антиген) и иммуногенным свойствами. Антитела к нему нейтрализуют вирус и определяются в реакции нейтрализации. Различают дикий (уличный) и фиксированный штаммы вируса бешенства. Дикая форма вируса циркулирует среди животных и патогенна для человека. Фиксированный штамм был получен Пастером путем многократного пассирования дикого вируса через мозг кроликов, в результате чего вирус приобрел новые свойства - утратил патогенность для человека, перестал выделяться со слюной, инкубационный период сократился с 15-20 дней до 7 дней и в последующем не изменялся. Полученный вирус с постоянным инкубационным периодом Пастер

назвал фиксированным и в последующем использовал его в качестве антирабической вакцины. Оба вируса идентичны по антигенам. Вирус бешенства быстро погибает под действием солнечных и ультрафиолетовых лучей, при нагревании до 60 °С. Чувствителен к дезинфицирующим веществам, жирорастворителям, щелочам и др., сохраняется при низких температурах (-20-70 °С). Вирус культивируют путем внутримозгового заражения лабораторных животных (кроликов, белых мышей, крыс, хомячков, морских свинок, овец и др.) и в культуре клеток почек хомячка, нейробластомы мыши, фибробластов человека и куриного эмбриона. Вирус патогенен для человека и практически для всех видов теплокровных животных, включая грызунов и птиц.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основным резервуаром бешенства в природе являются дикие млекопитающие, различные в разных регионах мира. Выделяют две эпидемиологические формы заболевания - городское бешенство (антропургические очаги), основным резервуар которого - домашние собаки и кошки, и лесное бешенство, резервуаром которого служат различные дикие животные. По данным ВОЗ, более чем в 99% случаев заболевания людей вирус бешенства передается домашними собаками. Программа вакцинации собак признана ВОЗ самым эффективным способом для уменьшения риска этой болезни. В некоторых странах Юго-Восточной Азии достигнут значительный прогресс в снижении смертности людей от бешенства. Так, в Шри-Ланке массовая вакцинация собак привела к снижению смертности от бешенства с более чем 350 случаев в 1973 г. до 50 в 2010 г., в Таиланде - со 170 случаев смерти в 1991 г. до 7 в 2011 г.

В России в природных очагах по-прежнему основными распространителями болезни являются лисица, енотовидная собака, волк, корсак, в тундровой зоне - песец. В связи с интенсивной циркуляцией вируса в эпизоотические очаги все чаще вовлекаются дикие животные других семейств. В последние годы зарегистрированы случаи бешенства у барсуков, хорьков, куниц, бобров, лосей, рысей, диких кошек, серых крыс, домовых мышей. Выявлены случаи заболевания белок, хомячков, ондатр, нутрий, медведей. Домашнее животное обычно заражается бешенством от диких животных. Человек может встретиться с источником инфекции как в городе, так и на природе, заражение происходит при укусе больным животным, а также при ослюнении кожи (если есть микротравмы) и слизистых. Неповрежденные слизистые проницаемы для вируса бешенства, а неповрежденная кожа - нет. Заболевание может передаваться также при укусе летучими мышами-вампирами, чаще это происходит в Мексике, Аргентине и Центральной Америке, однако в последнее время зарегистрированы случаи бешенства после укусов насекомоядных летучих мышей (США, Европа, Австралия, Африка, Индия), единичные - в России (Белгородская область), в Украине. Доказана возможность аэрогенного пути заражения этой инфекцией (заражение спелеологов, побывавших в пещерах, заселенных летучими мышами; случай лабораторного заражения в результате аварии и др.). Описаны случаи передачи бешенства от донора к реципиенту через инфицированный трансплантат роговицы. В 2004 г. впервые сообщено о возможности передачи бешенства при пересадке солидных органов: от энцефалита неизвестной этиологии умерли реципиенты почек, печени и сегмента артерии, полученных от одного и того же донора. От человека человеку бешенство не передается, однако при работе с больными людьми или животными необходимо соблюдать меры предосторожности: использовать защитную одежду (халат, шапочку, перчатки, очки и др.) и проводить дезинфекцию инструментария, оборудования, помещения и др.

Восприимчивость к бешенству не является всеобщей. Развитие бешенства у покусанного зависит от того, содержится ли во время укуса в слюне животного вирус бешенства и попал ли он в результате укуса или ослюнения к человеку. Существуют

данные, что только 12-30% людей, укушенных животными с доказанным бешенством и не привитых антирабической вакциной, заболевают бешенством. Согласно современным данным, почти 50% собак с доказанным бешенством не выделяют вирус со слюной. Несмотря на это, особая тяжесть исхода этой инфекции (100% летальность) диктует необходимость обязательного проведения всего комплекса лечебно-профилактических мероприятий (согласно действующей инструкции) в тех случаях, когда зафиксирован факт нанесения укусов или ослюнения больным животным.

Бешенство встречается более чем в 150 странах, на всех континентах, за исключением Антарктиды. Ежегодно в мире от бешенства погибают от 40 до 70 тыс. человек. Наиболее неблагополучными являются такие регионы, как Азия, Африка и Латинская Америка. По данным ВОЗ, 40% людей, подвергшихся укусам предположительно бешеных животных, - это дети в возрасте до 15 лет. Ежегодно более 15 млн людей в мире получают постэкспозиционную вакцинацию для предотвращения развития болезни; по оценкам, это позволяет ежегодно предотвращать сотни тысяч случаев смерти от бешенства. Бешенство по наносимому экономическому ущербу занимает 5-е место среди инфекционных болезней. В последние годы в мире наблюдается активизация природных очагов этой инфекции как во всем мире, так и в различных регионах Российской Федерации, что неизбежно ведет к увеличению числа заболевших людей. В России ежегодно регистрируется около 20 случаев этого заболевания, однако ухудшение эпизоотической ситуации по бешенству в стране заставляет признать повышенную угрозу заболевания бешенством для населения.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Иммунизация против бешенства - профилактическая и лечебно-профилактическая. С профилактической целью иммунизируют лиц, работа которых связана с риском заражения (ветеринары, лесники, охотники, собаководы, работники бойни, таксидермисты, сотрудники лабораторий, работающих с уличным вирусом бешенства). Первичная иммунизация включает 3 инъекции (0, 7 и 30-й дни) по 1,0 мл. Первая ревакцинация проводится через 1 год - 1 инъекция, 1,0 мл. Следующие ревакцинации - каждые 3 года, 1 инъекция, 1,0 мл. При проведении профилактической иммунизации существуют противопоказания - острые инфекционные и неинфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, системные аллергические реакции на предшествующее введение данного препарата (генерализованная сыпь, отек Квинке и др.), аллергические реакции на антибиотики группы аминогликозидов, беременность.

Лечебно-профилактическая иммунизация проводится при контакте и укусах людей бешеными, подозрительными на бешенство или неизвестными животными, противопоказаний в этом случае не существует. Беременность и грудной возраст не являются поводом для отказа от проведения лечебно-профилактической иммунизации. Вакцинированному запрещается употребление спиртных напитков в течение курса прививок и 6 мес после его окончания. Следует также избегать переутомления, переохлаждения, перегревания.

Постэкспозиционная профилактика бешенства включает обработку раны и введение антирабической вакцины в сочетании с иммуноглобулином антирабическим. Одновременно проводится профилактика столбняка в соответствии с существующими схемами.

Оказание первой помощи пострадавшим от укусов животных должно проводиться немедленно или как можно раньше после укуса. Раны, царапины, ссадины, места ослюнения обильно промываются струей воды с мылом или другим моющим

средством, края ран обрабатываются 70° спиртом или 5% йодом, накладывается стерильная повязка. Края раны в первые 3 дня не иссекают и раны не зашивают. Наложение швов показано в следующих случаях: при обширных ранах, когда следует наложить несколько наводящих кожных швов после предварительной обработки раны; для остановки наружного кровотечения (необходимо прошить кровоточащие сосуды); по косметическим показаниям (наложение кожных швов на раны лица). После местной обработки раны немедленно начинают лечебно-профилактическую иммунизацию, для чего необходимо направить пострадавшего в травматологический пункт.

В настоящее время в РФ для проведения вакцинно-сывороточной профилактики бешенства используются антирабические вакцины и иммуноглобулин антирабический. Используются культуральные вакцины. Наиболее широко используется вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая (КОКАВ). Культуральные вакцины лишь в единичных случаях вызывают реакции местного и общего характера. При тяжелых множественных укусах опасной локализации наряду с вакциной вводится иммуноглобулин антирабический - гетерологичный (лошадиный) или гомологичный (человеческий), нейтрализующий вирус бешенства. Иммуноглобулин антирабический должен вводиться как можно раньше, в первые часы после укуса (не позднее 3 сут) - с целью создания пассивного иммунитета до момента выработки активного специфического иммунологического ответа, формируемого после введения вакцины. Для приготовления обычно применяющегося в практике иммуноглобулина антирабического используют сыворотку иммунизированных животных (лошадей, мулов, овец и др.), поэтому при его введении с целью профилактики анафилактической реакции необходимо соблюдать определенные правила (введение по Безредке). Доза иммуноглобулина антирабического определяется из расчета 40 МЕ на 1 кг массы при введении гетерологичного иммуноглобулина и 20 МЕ на 1 кг массы - при введении гомологичного. Для того чтобы определить необходимую для введения дозу иммуноглобулина, необходимо вес пострадавшего умножить на 40 (20) МЕ и разделить полученное число на активность иммуноглобулина, также измеряемого в МЕ, которая указана на этикетке. Рассчитанная доза иммуноглобулина инфильтрируется вокруг ран и в глубину раны, если анатомическое расположение раны не позволяет вводить всю дозу вокруг раны, то остаток иммуноглобулина вводят внутримышечно в другие места, чем вакцина. Иммуноглобулин антирабический не применяется после введения антирабической вакцины. Применение КОКАВ позволяет значительно сократить дозы и кратность введения вакцины - вакцина вводится 6 раз в дозе 1,0 мл в дельтовидную мышцу (детям - в мышцы бедра) на 0, 3, 7, 14, 30 и 90-й дни. КОКАВ обладает более высокой степенью очистки и безвредности и более высокой иммуногенной активностью, чем культурная антирабическая вакцина (КАВ).

При осмотре пострадавшего от укуса человека в каждом случае необходимо решить вопрос о постэкспозиционной профилактике бешенства. Следует приложить все усилия для поимки животного, напавшего на человека. Умерщвлению подлежат все дикие животные, укусившие человека, а из домашних животных - больные, невакцинированные, бродячие, совершившие неспровоцированное нападение на человека, ведущие себя необычно или имеющие другие признаки бешенства. Голову животного немедленно направляют на исследование в специализированную лабораторию для иммунофлуоресцентного окрашивания головного мозга на антигены вируса бешенства. При отрицательном результате слюна животного не может содержать возбудителя и профилактика не требуется. Если человек был укушен диким животным, поймать которое не удалось, одновременно проводят активную и пассивную иммунизацию. В местности, где бешенство среди домашних животных не распространено, внешне здоровых собак и кошек изолируют и наблюдают за ними 10 сут (наблюдение ведется только за собаками и кошками). При появлении симптомов

заболевания или при изменении в поведении животное умерщвляют, а его голову направляют в специализированную лабораторию для иммунофлуоресцентного окрашивания головного мозга на антигены вируса бешенства. Если животное в течение 10 сут не заболело, в момент укуса его слюна не могла содержать вирус бешенства. В этом случае начатую иммунизацию прекращают (пациент успевает получить три инъекции вакцины - на 0, 3 и 7-й день после укуса). В местности, где бешенство распространено среди собак, оправдано немедленное исследование головного мозга животного, особенно в случаях тяжелых укусов. Схема лечебно-профилактических прививок КОКАВ и иммуноглобулина антирабического приведена в инструкции к этим препаратам. Иммуноглобулин антирабический вводится не позднее 3 сут после нанесенных повреждений и не применяется после введения антирабической вакцины. Для лиц, получивших ранее полный курс лечебно-профилактических или профилактических прививок, с окончания которого прошло не более 1 года, назначают три инъекции вакцины по 1,0 мл на 0, 3, 7-й день; если прошел 1 год и более или был проведен неполный курс иммунизации, то по 1,0 мл на 0, 3, 7, 14, 30 и 90-й день. По показаниям - комбинированное применение иммуноглобулина антирабического и вакцины (схема 1).

ПАТОГЕНЕЗ

После укуса вирус бешенства проникает в организм человека через поврежденный эпидермис или слизистые оболочки, включая неповрежденные, внедряется в поперечнополосатые мышцы; в нервную систему вирус попадает через нервно-мышечные синапсы и сухожильные рецепторы Гольджи (в этих структурах имеются уязвимые для вируса безмиелиновые нервные окончания). Далее вирус медленно, со скоростью около 3 мм/ч, продвигается по нервным волокнам в ЦНС, по-видимому, с аксоплазматическим током (ретроградный аксональный транспорт). При естественном заражении бешенством виремии нет, но в некоторых опытах на животных циркуляция вируса в крови зарегистрирована. До сих пор дискутируется вопрос о том, происходит ли репликация вируса в месте внедрения, в мышцах (до того, как он попадает в нервную систему) или же вирус вначале попадает в нейроны дорзальных ганглиев или передних рогов спинного мозга, где и реплицируется. Достигнув ЦНС, вирус инфицирует нейроны, репликация происходит почти исключительно в сером веществе. После репликации в нейронах мозга вирус распространяется в обратном направлении по вегетативным нервным волокнам - в слюнные железы (это и объясняет наличие вируса в слюне уже в конце инкубационного периода), в слезные железы, в роговицу, почки, легкие, печень, кишечник, поджелудочную железу, скелетные мышцы, кожу, сердце, сосочки языка, надпочечники и волосяные фолликулы и др. Наличие вируса в волосяных фолликулах и роговице используется для прижизненной диагностики заболевания (наличие вирусного антигена исследуется в биоптате кожи, взятом в заушной области, и в мазке-отпечатке с роговицы). Смерть наступает вследствие поражения жизненно важных центров - дыхательного и сосудодвигательного.

Патоморфологическое исследование мозга умерших выявляет умеренные воспалительные изменения с относительно негрубой деструкцией нервных клеток, сопровождающиеся отеком-набуханием вещества головного мозга. Гистологическая картина напоминает таковую при других вирусных инфекциях ЦНС: полнокровие, более или менее выраженный хроматолиз, пикноз ядер и нейронофагия, инфильтрация периваскулярных пространств лимфоцитами и плазматическими клетками, пролиферация микроглии, гидропическая дистрофия. Обращает внимание несоответствие между тяжелыми неврологическими проявлениями болезни и скудными патоморфологическими изменениями, обнаруживаемыми в тканях мозга. В клетках мозга вирус бешенства образует оксифильные цитоплазматические включения (тельца Бабеша-Негри), чаще всего

обнаруживаемые в гиппокампе, клетках Пуркинье коры мозжечка, стволе мозга, гипоталамусе и спинальных ганглиях. Включения имеют размер около 10 нм, представляют скопления вирусных частиц в цитоплазме нейроцитов. У 20% больных тельца Бабеша-Негри выявить не удастся, однако их отсутствие не исключает диагноза бешенства.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для бешенства характерна цикличность течения болезни. Различают инкубационный период, периоды предвестников (продромальный), возбуждения и параличей. Длительность инкубационного периода может быть различной - от 7 дней до года и более (что регистрируется достаточно редко), чаще - от 30 до 90 дней. Длительность инкубационного периода зависит от локализации укусов (чем больше расстояние до головного мозга, тем продолжительность его длиннее), их глубины и обширности. Наиболее короткий инкубационный период отмечается при укусах дикими плотоядными животными в область лица, головы, шеи, промежности, гениталий, наиболее длительный - при одиночных укусах в туловище и в нижние конечности. Как правило, болезнь начинается с продромального периода: появляются неприятные ощущения и боли в месте укуса, этому может предшествовать появление лихорадки. Одновременно отмечаются бессонница, подавленное настроение, раздражительность, чувство страха, тоски, повышенная чувствительность к слуховым и зрительным раздражителям, гиперестезия кожи, чувство нехватки воздуха. Чаще всего наблюдается повышенная эмоциональная лабильность с продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней. Затем выявляются симптомы острого энцефалита, первыми признаками которого служат приступы психомоторного возбуждения. Вскоре присоединяются изменение сознания, галлюцинации, агрессивность, психомоторное возбуждение, бред, мышечные спазмы, судороги. Больной пытается убежать, укусить, нападает с кулаками. Затем этот период сменяется периодом успокоения. На этом фоне возникает приступ болезни («пароксизм бешенства»), сопровождающийся судорогами мышц глотки, гортани, диафрагмы, возможно нарушение дыхания и глотания. Наблюдается психомоторное возбуждение, гиперсаливация, рвота. Приступы длятся несколько секунд или минут, в дальнейшем частота приступов нарастает, они провоцируются попыткой пить (гидрофобия), дуновением воздуха (аэрофобия), ярким светом (фотофобия) или громким звуком (акустикофобия). На высоте развития приступа возможна остановка дыхания. Между приступами сознание, как правило, проясняется. К симптомам энцефалита скоро присоединяются признаки нарушения стволовых функций. Поражение черепных нервов ведет к диплопии, парезу лицевых нервов, нарушению зрения и глотания. Слюнотечение в сочетании с дисфагией приводит к появлению пены во рту, которая характерна для больных бешенством. Следующая стадия болезни - паралитическая, когда прекращаются судороги и возбуждение, проясняется сознание. Однако на фоне мнимого улучшения состояния наступает смерть от паралича дыхательного или сосудодвигательного центров. Возможны различные варианты течения болезни - отсутствие продромального периода или развитие «тихого» бешенства, часто развивающегося после укусов летучих мышей, для которого характерно развитие восходящих параличей, напоминающих синдром Гийена-Барре. Поставить диагноз «тихого» бешенства чрезвычайно трудно, об этом свидетельствуют описанные в литературе случаи передачи вируса от человека к человеку при трансплантации роговицы от доноров, умерших, как предполагали, от синдрома Гийена-Барре. Это привело к развитию бешенства и гибели двух реципиентов, в ткани головного мозга которых были обнаружены тельца Бабеша-Негри, а из замороженного донорского материала был выделен вирус бешенства.

Исходом заболевания является смерть больного. Через 4 сут после появления первых симптомов умирает половина больных, через 20 сут - все. Если проводится

ИВЛ, возможно развитие поздних осложнений: синдром гиперсекреции антидиуретического гормона, несахарный диабет, нестабильность гемодинамики, аритмии, РДСВ, желудочно-кишечные кровотечения, тромбоцитопения и др.

В 2005 г. был описан экспериментальный курс лечения бешенства у 15-летней девочки, приведший к выздоровлению. Лечение включало в себя создание искусственной (кетаминовой) комы и применение противовирусных препаратов (рибавирина и амантадина). Пациентка была госпитализирована в госпиталь г. Милуоки (США), в связи с чем протокол лечения получил название Милуокского. Впоследствии в разных странах мира было произведено более 40 попыток спасения жизни людей, заболевших бешенством, с помощью предложенной схемы лечения. Сообщается, что положительного эффекта удалось добиться примерно в 16% случаев, при этом многие исследователи считают, что выживаемость нескольких пациентов могла быть связана не столько с использованием Милуокского протокола, сколько с особенностями иммунной системы выживших пациентов и, возможно, с низкой вирулентностью вируса. Подтверждением роли указанных факторов в выживании людей в случае инфицирования вирусом бешенства являются данные о том, что в перуанских джунглях обнаружены люди, в крови которых определялись антитела к вирусу бешенства. Это означает, что бешенство при определенных условиях (пока не вполне ясных) может быть не смертельным заболеванием.

ДИАГНОСТИКА

Прижизненный диагноз бешенства может быть подтвержден определением вирусного антигена в первые дни болезни (метод флюоресцирующих антител - МФА - в отпечатках роговицы или в биоптатах кожи затылка), а также определением нейтрализующих антител после 7-10-го дня болезни реакцией нейтрализации. У невакцинированных больных диагноз бешенства подтверждает четырехкратное нарастание титра нейтрализующих антител при исследовании парных сывороток. У вакцинированных больных при постановке диагноза опираются на абсолютный уровень нейтрализующих антител в сыворотке, а также на присутствие этих антител в СМЖ. После проведения постэкспозиционной профилактики нейтрализующие антитела в СМЖ обычно не появляются либо их титр менее 1:64, в то время как при бешенстве титр нейтрализующих антител в СМЖ колеблется от 1:200 до 1:160 000. С диагностической целью используют также метод ПЦР для обнаружения РНК вируса бешенства в биоптатах ткани мозга (при биопсии мозга).

Посмертный диагноз бешенства может быть подтвержден при помощи нескольких методов. Широко используется гистологический метод, являющийся экспресс-методом, при котором ответ может быть получен через 1-2 ч с достоверностью 85-90%; он основан на обнаружении телец Бабеша-Негри в мазках-отпечатках головного мозга. Тельца Бабеша-Негри при обработке препарата кислыми красками приобретают рубиновый цвет и обнаруживают базофильную внутреннюю структуру. Биологический метод основан на заражении исследуемым материалом лабораторных животных (сосунков белых мышей, сирийских хомячков) и в дальнейшем, после гибели животных, обнаружении телец Бабеша-Негри в мозговой ткани погибших животных; ответ может быть получен на 25-30-й день исследования. Используются также иммунологический (флюоресцирующих антител - МФА или ИФА) и вирусологические методы, основанные на выделении и идентификации вируса бешенства.

Для посмертного лабораторного исследования у человека используются кусочки мозговой ткани (2-3 г, мозжечок, аммонов рог, кора больших полушарий), слюнных желез, роговицы, которые помещают в стерильную посуду с 50% раствором глицерина на физиологическом растворе. Забор материала должен осуществляться в условиях строгого соблюдения противоэпидемического режима и мер личной профилактики, доставка в лабораторию осуществляется в герметически упакованном

виде, в сумке-холодильнике. В качестве материала для лабораторного исследования у животных чаще всего направляется голова животного, а если животное мелкое - то труп целиком. Материал помещают в полиэтиленовые пакеты, а затем в герметические контейнеры с кусочками льда.

Дифференциальная диагностика бешенства проводится с заболеваниями, сопровождающимися развитием сходной клинической симптоматики (табл. 21.47).
Таблица 21.47. Дифференциальная диагностика бешенства

Признак	Бешенство	Отравление атропином	Столбняк	Лиссофобия
Инкубационный период	От 7 дней до года и более, чаще - от 30 до 90 дней	2-4 ч	От 2-3 дней до 30 дней	Нет
Начало болезни	Постепенное	Острое	Подострое	Острое
Слабость, утомляемость	Характерна	Характерна	Характерна	Есть
Лихорадка	Характерна	Нет	Характерна	Нет
Потливость	Есть	Есть	Есть	Нет
Головная боль	Есть	Есть	Нет	Есть
Слюнотечение	Выражено. Сухость во рту в стадии параличей	Сухость во рту и глотке	Есть	Нет
Изменения психики	Постоянны	Есть	Нет	Есть
Общая возбудимость	Есть	Есть	Есть	Есть
Расстройство речи и глотания	Есть	Есть	Есть	Нет
Мидриаз	Есть	Есть	Нет	Нет
Реакция зрачков на свет	Есть	Есть	Есть	Есть
Психомоторное возбуждение	Есть	Есть	Нет	Есть
Галлюцинации	Есть	Есть	Нет	Нет
Судороги	Есть	Есть	На фоне мышечного гипертонуса	Возможны
Расслабление мышц после судорог	Есть	Есть	Нет	Есть
Судороги мышц глотки, тризм	Периодически	Нет	Постоянные	Нет
Потеря сознания	Есть	Есть	В терминальной стадии	Нет
Гидрофобия	Есть	Нет	Нет	Возможна
Параличи, парезы	Есть	Нет	Нет	Нет
Неуклонное прогрессирование болезни	Да	Нет	Возможно	Нет
Гемограмма	Лейкопения, анэозинофилия	Не изменена	Не характерна	Не изменена
СМЖ	Лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз, незначительное увеличение белка, нормальный уровень глюкозы	Не изменена	Не изменена	Не изменена

Показаниями к консультации хирурга является наличие множественных рваных и нагноившихся ран, невропатолога - клинико-лабораторные данные, свидетельствующие об энцефалите иной природы.

Пример формулировки диагноза: A82 Бешенство. Осложнение - ОНГМ.

Перечень показаний к госпитализации пострадавших с укусами, царапинами и ослюнения животными и больных гидрофобией:

- 1) хирургические - множественные рваные раны, укусы в лицо, шею, кисти и пальцы рук;
- 2) отягощенный терапевтический анамнез;
- 3) инфицированные укушенные раны (кроме кисти);
- 4) инфицированные укушенные раны кисти;
- 5) отягощенный аллергологический анамнез, лица с необычными поствакцинальными реакциями и осложнениями на антирабические препараты и повторно прививаемые;

- 6) отягощенный неврологический анамнез;
- 7) отягощенный психоневрологический анамнез;
- 8) беременные, пострадавшие от укусов животных;
- 9) новорожденные, пострадавшие от укусов животных;

10) больные гидрофобией и пострадавшие от укусов с инфекционными заболеваниями.

Режим определяется показанием к госпитализации. Больные гидрофобией госпитализируются в отделение реанимации и/или интенсивной терапии.

Диета. Развитие гидрофобии сопровождается нарушением глотания, что требует установки назогастрального зонда и проведения зондового питания.

ЛЕЧЕНИЕ

Больной госпитализируется в ОРИТ инфекционной больницы, где с соблюдением противоэпидемиологических мероприятий проводят инфузионную, противосудорожную и седативную терапию, при необходимости назначают мышечные релаксанты, ИВЛ, наркотические средства и средства для наркоза.

Прогноз неблагоприятный. Бешенство относится к абсолютно смертельным заболеваниям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Селимов М.А. Бешенство. - М.: Медицина, 1978.
2. Черкасский Б.Л. Бешенство и его профилактика. - М.: Медицина, 1985.
3. Приказ Минздрава России от 07.10.97 № 297 «О совершенствовании мероприятий по профилактике заболеваний людей бешенством».
4. Приказ Комитета здравоохранения г. Москвы, Центра Госсанэпиднадзора в г. Москве, Объединения ветеринарии г. Москвы от 11.08.98. № 459/139/235 «Об организации комплекса мероприятий по профилактике бешенства».
5. Инструкции по применению антирабических препаратов: вакцины антирабической культуральной концентрированной очищенной инактивированной сухой и антирабического иммуноглобулина Минздрава России от 12 марта 2003 г.
6. Практические рекомендации по эпиднадзору за бешенством. - М., 2001.
7. Постановление Главного санитарного врача РФ «Об активизации мероприятий, направленных на предупреждение распространения бешенства на территории Российской Федерации» от 28.11.2002 № 43.

21.21. КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Клещевой энцефалит (весенне-летний энцефалит, таежный энцефалит, русский энцефалит, дальневосточный энцефалит, клещевой энцефаломиелит) - природно-очаговая вирусная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся лихорадкой и преимущественным поражением ЦНС.

КОДЫ ПО МКБ-10

A84.0 Дальневосточный клещевой энцефалит (русский весенне-летний энцефалит).

A84.1 Центральноевропейский клещевой энцефалит.

ЭТИОЛОГИЯ

Вирус клещевого энцефалита принадлежит к семейству *Flaviviridae* роду *Flavivirus* и включает три подтипа - европейский, дальневосточный и сибирский. Вирион вируса клещевого энцефалита имеет сферическую форму, кубический тип симметрии и покрыт липопротеиновой суперкапсидной оболочкой. Размер вириона - 40-45 нм. Геном представлен линейной одноцепочечной РНК положительной полярности, размер которой составляет примерно 11 тыс. п.о. В составе генома 10 генов, три из которых кодируют структурные вирусные белки Е, М и С, входящие в состав вириона, а остальные 7 - неструктурные белки NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5, необходимые для осуществления процесса его репликации в зараженной клетке. Нуклеокапсид содержит РНК и протеин С (core). Оболочка состоит из двух гликопротеидов (мембранного М, оболочечного Е) и липидов. Вирус культивируют в куриных эмбрионах и культурах тканей различного происхождения. При длительном пассировании патогенность вируса снижается. Репликация вируса происходит в цитоплазме клетки. Геномная РНК выполняет функции матрицы для синтеза дочерних молекул РНК, а также - информационной РНК для синтеза клеточных белков. Геном вируса транслируется с образованием полипротеина, который затем с помощью клеточных протеаз расщепляется на вирусные белки. Сборка нуклеокапсидов осуществляется в цитоплазме, а окончательное формирование новых вирионов - в ходе почкования вируса через клеточные мембраны. Завершение цикла репродукции вируса, в конечном счете, приводит к гибели клетки. Генетические различия между европейским и дальневосточным вариантами вируса весьма значительны и составляют 16,8-16,9% нуклеотидных замен, а между дальневосточным и сибирским - 4,6%. Штаммы европейского подтипа вируса распространены в Европе до территории Сибири. На Дальнем Востоке преобладает дальневосточный подтип. Сибирский подтип широко циркулирует в Восточной и Западной Сибири, обладает своеобразной антигенной характеристикой, отличается от дальневосточных штаммов по уровню патогенности для лабораторных животных и обладает повышенной способностью к длительной персистенции в организме человека. С генетическим разнообразием возбудителя связаны различия в клинической картине клещевого энцефалита в Европе, Сибири и на Дальнем Востоке.

Вирус стабилен при pH 8,0, чувствителен к органическим растворителям и детергентам, инактивируется при температуре 40 °С.

Среди лабораторных животных наиболее чувствительны к заражению вирусом белые мыши, сосунки крыс, хомяки и обезьяны, среди домашних животных - овцы, козы, свиньи, лошади. Вирус при кипячении погибает в течение 2-3 мин, легко разрушается при пастеризации, обработке растворителями и дезинфектантами, но способен длительно сохранять жизнеспособность при низких температурах, в высушенном состоянии. Вирус достаточно долго сохраняется в таких продуктах питания, как молоко или масло, которые иногда могут быть источниками инфицирования, устойчив к низким концентрациям соляной кислоты, поэтому возможен пищевой путь заражения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Клещевой энцефалит - природно-очаговое заболевание. Основной резервуар и переносчик вируса в природе - иксодовые клещи *Ixodes persulcatus*, *Ixodes ricinus* с трансфазовой (личинка-нимфа-имаго) и трансовариальной передачей возбудителя. Дополнительные резервуары вируса - дикие и домашние животные, птицы. Благодаря широкому кругу хозяев происходит непрерывная циркуляция вируса в природе. Клещ заражается вирусом при питании на животных с надпороговыми уровнями вирусемии. Личиночные и нимфальные стадии клещей передают или воспринимают вирус преимущественно при питании на мелких лесных животных, прежде всего, мышевидных грызунах. Прокормителями половозрелых клещей являются в основном средние и крупные животные: зайцы, косули, олени. Птицы также могут быть

прокормителями клещей и участвуют в циркуляции вируса. В антропоургических очагах прокормителями клещей являются домашние животные, прежде всего - крупный и мелкий рогатый скот. Козы могут быть не только прокормителями клеща, но и являться источником заражения человека, так как молоко этих животных может содержать вирус в высоких дозах. Довольно эффективным является и половой путь передачи вируса клещевого энцефалита от самцов клещей к самкам во время спаривания, в результате чего может быть инфицировано до 50% самок. Вертикальная передача вируса от зараженных самок через яйца личинкам имеет место, но она менее эффективна - не более 1% потомства.

Основной путь инфицирования человека - трансмиссивная передача через присасывание клещей. Риск инфицирования людей тесно связан с активностью клещей. Клещи *I. persulcatus* обычно проявляют максимум активности с апреля по середину июля, а для клещей *I. ricinus* характерен второй небольшой пик активности в начале осени. Чаще болеют лица в возрасте 20-60 лет. В структуре заболевших в настоящее время преобладают городские жители. Возможна также передача вируса алиментарным путем (при употреблении в пищу сырого молока коз и коров), в результате раздавливания клеща при его удалении с тела человека и, наконец, аэрозольным путем при нарушении условий работы в лабораториях.

Вирус клещевого энцефалита распространен в 25 странах Европы и Азии, главным образом в умеренной климатической зоне. Ареал вируса в основном совпадает с ареалом клеща *Ixodes persulcatus* в Азии, клеща *Ixodes ricinus* - на территории Европы. На протяжении периода от начала официальной регистрации клещевого энцефалита (1944 г.) до настоящего времени в России было зарегистрировано две больших волны подъема заболеваемости (рис. 21.16). Первая волна достигла своего пика в середине 1950-х гг., когда было выявлено более 5000 случаев. Затем отмечался длительный постепенный спад заболеваемости до середины 1970-х гг.. Следующая волна достигла максимума в 1996 г. и 1999 г., при этом цифры заболеваемости достигли небывало высокого уровня (7,0 на 100 тыс. населения, или более 10 тыс. случаев в абсолютном выражении).

Восприимчивость к клещевому энцефалиту высокая, независимо от пола и возраста, особенно среди лиц, впервые посещающих природный очаг. У коренных жителей преобладают субклинические формы инфекции (один клинический случай на 60 инapparантных). Иммуитет после перенесенного клещевого энцефалита стойкий, пожизненный. В крови переболевших в течение всей жизни сохраняются вируснейтрализующие антитела.

Больной как источник инфекции для окружающих не опасен.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактические мероприятия можно разделить на две основные группы: специфические и неспецифические.

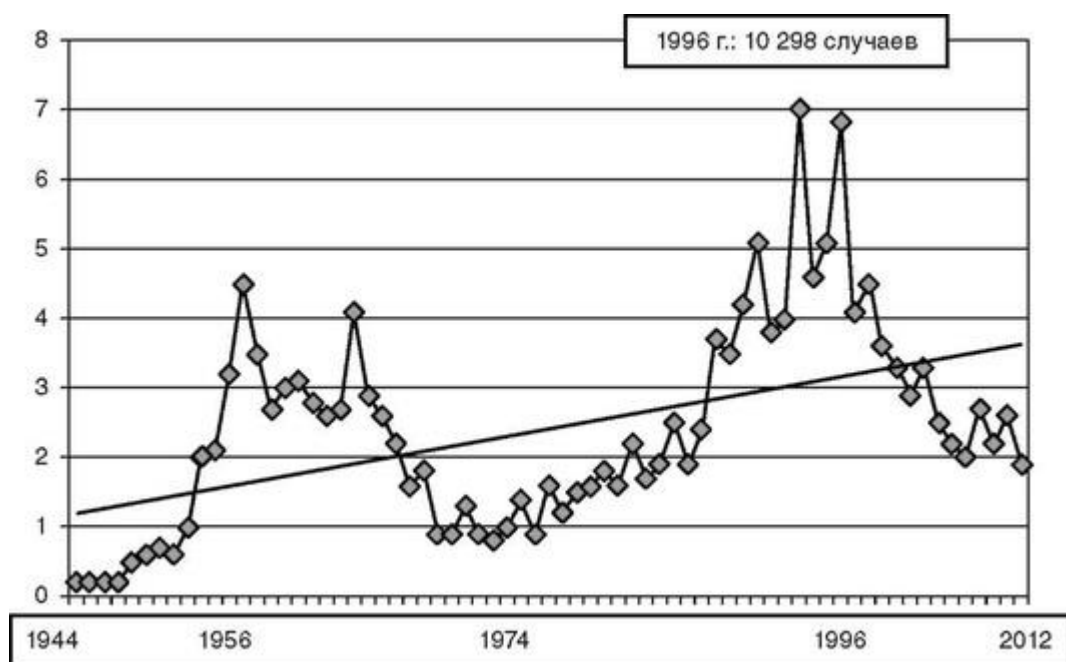


Рис. 21.16. Заболеваемость клещевым энцефалитом в РФ в 1944-2012 гг. (на 100 тыс. населения)

Специфическая профилактика

Специфическая профилактика включает активную и пассивную иммунизацию населения. Вакцинацию осуществляют тканевой культуральной вакциной (троекратные прививки) с последующей ревакцинацией через 4, 6 и 12 мес. В России используются две отечественные культуральные инактивированные высокоочищенные вакцины, приготовленные из дальневосточных штаммов вируса клещевого энцефалита Софьин (Предприятие Института полиомиелита и вирусных энцефалитов, Москва) и 205 (НПО «Микроген», филиал в г. Томске «Вирион»). Зарегистрированы и разрешены к применению также вакцины фирмы «Бакстер» (США, производство в Австрии) и «Новартис» (Германия). У непривитых больных значительно чаще встречаются паралитические формы, выше процент остаточных явлений и летальность. Тяжелые формы среди непривитых в 4 раза чаще, чем у привитых.

Специфическую пассивную профилактику проводят гомологичным донорским иммуноглобулином как предэкспозиционно (до предполагаемого присасывания клеща, при выходе в зону риска), так и постэкспозиционно (после укуса клеща). Иммуноглобулин вводят в/м из расчета 0,1 мл/кг однократно за несколько часов до выхода в лесную зону или в течение первых суток после укуса клеща. В последующие 2-3 дня эффективность постэкспозиционной иммунопрофилактики снижается. Остается актуальным поиск альтернативных препаратов для экстренной профилактики клещевого энцефалита. В литературе сообщается об обнадеживающих результатах использования некоторых препаратов ИФН и индукторов ИФН- α . Однако эффективность и безопасность этих препаратов нуждаются в подтверждении. Неспецифическая профилактика и мероприятия в очаге

Неспецифическая профилактика связана с защитой человека от нападения клещей. Общественная профилактика направлена на уничтожение или сокращение численности клещей. Методика обработок предусматривает использование акарицидных препаратов с коротким остаточным действием. Такие препараты, как «Таран 10% в.к.э.», «Байтекс 40% с.п.», «Цифокс», «Акаритокс» и другие, быстро разлагаются в окружающей среде, нанося меньший ущерб природе, чем ДДТ. Меры личной профилактики предусматривают использование при посещении леса

специально подобранной одежды, применение различных репеллентов, взаимоосмотры после посещения лесов и парков в черте города. В настоящее время разработаны эффективные противоэнцефалитные костюмы («Биостоп»), которые с помощью специальных складок на брюках и рукавах создают препятствия для передвижения клещей по одежде. Кроме того, ткань костюмов импрегнируется акарицидными препаратами, приводящими к гибели членистоногих. Разработано и доступно для населения значительное число акарицидных и акарицидно-репеллентных средств для обработки одежды в виде брусков («Претикс») или аэрозолей («Пикник Супер», «Максимум-антиклещ», «Гардекс Экстрим», «Фумитокс-антиклещ» и др.)

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

После внедрения вирус локально размножается в клетках кожи. На месте присасывания клеща в тканях развиваются дегенеративно-воспалительные изменения. При алиментарном пути заражения фиксация вируса происходит в эпителиальных клетках ЖКТ. Вирусемия при клещевом энцефалите имеет двухволновой характер. Первая волна вирусемии (транзиторная) обусловлена проникновением вируса в кровь из мест первичной локализации. В конце инкубационного периода возникает вторая волна вирусемии, совпадающая по времени с началом размножении вируса во внутренних органах. Заключительная фаза - внедрение и репликация вируса в клетках ЦНС и периферической нервной системы. «Плюс-нитевая» РНК вируса клещевого энцефалита способна непосредственно транслировать генетическую информацию на рибосомы чувствительной клетки, т.е. выполнять функции мРНК.

Патологоанатомически клещевой энцефалит характеризуется диффузным воспалительным поражением головного и спинного мозга (полиэнцефаломиелит). Поражается преимущественно серое и в меньшей степени - белое вещество. Наиболее распространенные и интенсивные изменения отмечаются в ядрах продолговатого мозга и нервных клетках аммонова рога. Во всех секционных наблюдениях на первый план выступают повреждения сосудов микроциркуляторного русла и двигательных нейронов. Наблюдаемые поражения неспецифичны и включают воспаление, гиперплазию, глиальную пролиферацию и некроз нейронов. Прогредиентные формы клещевого энцефалита связывают с длительным сохранением вируса в активной форме в клетках ЦНС. В развитии персистирующей инфекции значительную роль отводят мутантным формам вируса.

Летальность при клещевом энцефалите связывают с развитием бульбарного и судорожно-комаutoзного синдромов. Смерть чаще всего наступает в остром периоде заболевания (1-7-й день). Частота смертельных исходов зависит от генотипа циркулирующего вируса и варьирует от единичных случаев в Европе и европейской части России до 10% на Дальнем Востоке.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание, независимо от формы, в подавляющем большинстве случаев начинается остро. Редко наблюдается период продромы длительностью 1-3 дня.

Клиническая классификация клещевого энцефалита основана на определении формы, тяжести и характера течения заболевания (табл. 21.48).

Таблица 21.48. Клиническая классификация клещевого энцефалита

Клиническая форма	Тяжесть течения	Характеристика течения
Инаппарантная (субклиническая)	-	-
Лихорадочная	легкое	двухволновое
Менингеальная	средней тяжести	хроническое(прогрессиентное)
Менингоэнцефалитическая	тяжелое	

Полиомиелитическая	тяжелое	
Полирадикулоневритическая	тяжелое	

Инкубационный период при трансмиссивном пути заражении составляет 5-25 (в среднем 7-14) дней, а при пищевом - 2-3 дня.

Основные симптомы и их динамика

Лихорадочную форму клещевого энцефалита регистрируют в 40-50% случаев. У большинства больных заболевание начинается остро. Лихорадочный период длится от нескольких часов до 5-6 дней. В острый период болезни температура тела повышается до 38-40 °С и выше. Иногда наблюдают двухволновую и даже трехволновую лихорадку.

Больных беспокоят различной интенсивности головная боль, общая слабость, недомогание, озноб, чувство жара, потливость, головокружение, боль в глазных яблоках и светобоязнь, снижение аппетита, боли в мышцах, в костях, в позвоночнике, в конечностях, в пояснице, в области шеи и в суставах. Характерна тошнота, возможна повторная рвота в течение одного или нескольких дней. Отмечают инъекцию сосудов склер и конъюнктив, гиперемиию лица, шеи и верхней половины туловища, выраженную гиперемию слизистых оболочек, ротоглотки. В ряде случаев отмечают бледность кожного покрова. Возможен менингизм.

В большинстве случаев заболевание заканчивается полным клиническим выздоровлением. Однако у ряда пациентов после выписки из стационара сохраняется астеновегетативный синдром.

Менингеальная форма - наиболее распространенная форма клещевого энцефалита. В структуре заболеваемости она составляет 50-60%. Клиническая картина характеризуется выраженным общеинфекционным и менингеальным симптомами.

В большинстве случаев начало болезни острое. Температура тела повышается до 39-39,5 °С. Лихорадка сопровождается ознобом, чувством жара и потливостью. Характерна головная боль различной интенсивности и локализации. Отмечают анорексию, тошноту и частую рвоту. В некоторых случаях выражены миастения, боли в глазных яблоках, светобоязнь, шаткая походка и тремор рук. При осмотре выявляют гиперемиию лица, шеи и верхней части туловища, инъекции сосудов склер и конъюнктив.

Менингеальный синдром при поступлении обнаруживают у половины больных. У остальных он развивается на 1-5-й день пребывания в стационаре. Выявляют преходящую очаговую симптоматику, асимметрию лица, анизокорию, неведение глазных яблок кнаружи, нистагм, оживление или угнетение сухожильных рефлексов, анизорефлексию. Давление СМЖ, как правило, повышено (250-300 мм вод.ст.). Плеоцитоз СМЖ составляет от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мкл. Преобладают лимфоциты, в ранние сроки могут преобладать нейтрофилы. Содержание глюкозы в СМЖ нормальное или повышенное. Изменения в СМЖ сохраняются сравнительно долго: от 2-3 нед до нескольких месяцев. Астеновегетативный синдром сохраняется дольше, чем при лихорадочной форме. Характерны раздражительность, плаксивость. Доброкачественное течение менингеальной формы клещевого энцефалита не исключает возможности развития в дальнейшем клинической картины хронической формы заболевания.

Менингоэнцефалитическая форма отличается тяжелым течением и высокой летальностью. Частота этой формы в отдельных географических регионах составляет от 5 до 10%, на Дальнем Востоке - до 15%. Для острого периода болезни характерны высокая температура, более выраженная интоксикация, выраженные менингеальные и общемозговые симптомы, а также признаки очагового поражения головного мозга.

Характерны глубокие нарушения сознания вплоть до развития комы. У больных, поступавших в бессознательном и сопорозном состоянии, наблюдают двигательное возбуждение, судорожный синдром, мышечную дистонию, фибриллярные и фасцикулярные подергивания в отдельных мышечных группах. Часто обнаруживают нистагм. Характерно появление подкорковых гиперкинезов, геми-парезов, а также поражения черепных нервов: III, IV, V, VI пар, несколько чаще VII, IX, X, XI, XII пар. При стволовых поражениях появляются бульбарный, бульбопонтинный синдромы, реже - симптомы поражения среднего мозга. Отмечают нарушение глотания, поперхивание, гнусавый оттенок голоса или афонию, паралич мышц языка, при распространении процесса на мост - симптомы поражения ядер VII-VI черепных нервов. Нередко выявляют пирамидные знаки, повышение рефлексов, клonusy, патологические рефлексy. Поражения ствола мозга чрезвычайно опасны из-за возможного развития нарушений дыхания и сердечной деятельности. Бульбарные расстройства - одна из основных причин высокой смертности при менингоэнцефалитической форме клещевого энцефалита. При исследовании СМЖ обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз, концентрация белка повышена до 0,6-1,6 г/л.

Гемиплегия среди очаговых поражений нервной системы занимает особое место. В первые дни лихорадочного периода (чаще у лиц старшего возраста) развивается синдром гемиплегии по центральному типу, по течению и по локализации напоминающий сосудистые поражения нервной системы (инсульты). Эти нарушения часто нестойкие и уже в раннем периоде имеют тенденцию к обратному развитию. У 27-40% пациентов развивается астеновегетативный синдром. К остаточным явлениям относится парез лицевого нерва.

Полиомиелитическая форма - самая тяжелая форма инфекции. Наиболее часто встречалась в прежние годы, в настоящее время наблюдается у 1-2% больных.

Неврологический статус характеризуется значительным полиморфизмом. У больных с полиомиелитической формой заболевания возможно внезапное развитие слабости в какой-либо конечности или появление онемения в ней. В дальнейшем в этих конечностях развиваются двигательные нарушения. На фоне лихорадки и общемозговых симптомов развиваются вялые парезы шейно-плечевой мускулатуры и верхних конечностей. Нередко парезы симметричны и охватывают всю мускулатуру шеи. Поднятая рука падает пассивно, голова свисает на грудь. Сухожильные рефлексy не вызываются. В конце второй недели развиваются атрофии пораженных мышц. Парезы и параличи нижних конечностей встречаются редко.

Течение болезни всегда тяжелое. Улучшение общего состояния наступает медленно. Лишь у половины больных умеренно восстанавливаются утраченные функции. В СМЖ выявляют плеоцитоз от нескольких сотен до тысячи клеток в 1 мкл.

Остаточные явления при полиомиелитической форме характерны для всех больных. Отмечаются слабость мышц шеи и верхних конечностей, симптом «свисающей» головы, парез мышц верхних конечностей, гипотрофия мышц шеи, плечевого пояса, предплечий, межреберных мышц. При этой форме высока инва-лидизация больных. *Полирадикулоневритическую форму* диагностируют у 1-3% больных. Ведущие симптомы - мононевриты (лицевого и седалищного нервов), шейно-плечевой радикулоневрит, а также полирадикулоневрит с восходящим течением или без него. В клинической картине преобладают невралгии, корешковые симптомы, болезненность мышц и нервов, периферические параличи или парезы. У больных появляются боли по ходу нервных стволов, парестезии (чувство «ползания мурашек», покалывание).

Двухволновая лихорадка встречается при всех формах заболевания, но чаще при менингеальной форме. Этот тип лихорадки более характерен для заболеваний, вызванных центрально-европейским и восточно-сибирским генотипами вируса. Для

первой лихорадочной волны обязательно наличие выраженного инфекционно-токсического синдрома. Наблюдается острое начало, внезапное повышение температуры до 38-39 °С, сопровождающееся головной болью и общей слабостью. Спустя 5-7 дней состояние больных улучшается, температура тела нормализуется, но через несколько дней повторно повышается. Нередко на фоне второй волны у больных появляется менингеальный синдром.

Хроническое прогрессивное течение наблюдают у 1-3% больных. Хронические формы возникают спустя несколько месяцев, а иногда и лет после острого периода болезни, преимущественно при менингоэнцефалитической, реже - менингеальной формах болезни.

Основная клиническая форма хронического периода - кожевниковская эпилепсия, которая выражается в постоянных миоклонических гиперкинезах, захватывающих прежде всего мышцы лица, шеи, плечевого пояса. Периодически, особенно при эмоциональном напряжении, происходит приступообразное усиление и генерализация миоклоний или переход их в большой тонико-клонический приступ с потерей сознания. Наблюдается также синдром хронического подострого полиомиелита, обусловленного медленно прогрессирующей дегенерацией периферических мотонейронов передних рогов спинного мозга, который клинически характеризуется нарастающими атрофическими парезами конечностей, в основном верхних, с постоянным снижением мышечного тонуса и сухожильных рефлексов. Гиперкинетический синдром характеризуется появлением спонтанных ритмичных мышечных сокращений в отдельных мышечных группах паретических конечностей уже в остром периоде болезни. Нередко прогрессивные формы сопровождаются нарушениями психики вплоть до деменции. Часто клинические симптомы носят смешанный характер, когда прогрессирование гиперкинезов сочетается с нарастающей амиотрофией и, иногда, психическими нарушениями. По мере нарастания тяжести симптомов больные инвалидизируются.

В последние годы относительно редко наблюдаются тяжелые клинические формы острого периода, что не исключает развития в дальнейшем хронической прогрессивной формы болезни.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз основан на анамнестических, клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Большое значение в эндемичных регионах придается посещению леса, парка, дачи в весенне-летний период, факту присасывания клеща, а также употреблению в пищу некипяченого козьего или коровьего молока.

Клиническая диагностика

Ранние клинические диагностические признаки заболевания - повышение температуры тела до 39-40 °С, ознобы, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, общая слабость, боли в мышцах, суставах, пояснице.

При осмотре обращают внимание на наличие гиперемии лица, шеи и верхней части туловища, инъекцию сосудов склер, конъюнктивит и гиперемию ротоглотки. Больные вялые, адинамичные. Необходимо тщательно осмотреть кожные покровы, так как на месте присасывания клещей могут оставаться точки или различных размеров гиперемизированные пятна. У всех больных необходимо исследовать неврологический статус.

Лабораторная диагностика

В крови обнаруживают умеренный лимфоцитарный лейкоцитоз, иногда сдвиг влево с увеличением количества палочкоядерных лейкоцитов, повышение СОЭ. При

двухволновом течении заболевания на первой волне у большинства больных наблюдается лейкопения с относительным лимфоцитозом, во время второй волны - лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом и повышение СОЭ. При менингеальных и очаговых формах заболевания в СМЖ обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз, от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мкл.

Специфическая диагностика

При обращении за медицинской помощью лиц, пострадавших от укусов клещей, снятых с них членистоногих исследуют на вирусофорность с помощью экспресс-методов. У больных с подозрением на клещевой энцефалит проводят исследование крови с целью выявления вирусемии, а также парных проб сыворотки крови на специфические антитела. При эпидемиологическом расследовании групповых заболеваний (семейных вспышек) проверяют молоко коз, коров на зараженность вирусом.

Стандарт диагностики - ИФА, который позволяет отдельно определять общий пул антител к вирусу, IgG и IgM. Определение IgM важно для диагностики не только острых случаев заболевания, но и обострений хронического течения. IgG - следствие перенесенного заболевания или вакцинации. Альтернативным экспресс-методом для индикации и идентификации вируса является ПЦР, специфические фрагменты вирусного генома.

Для изоляции вируса из природного материала или от больных лиц используют методы заражения сосунков белых мышей, молодых мышей массой 5-6 г или клеточных культур. Идентификация вируса может осуществляться с использованием ряда серологических реакций или ПЦР.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику клещевого энцефалита проводят с тремя основными группами заболеваний:

другими трансмиссивными инфекциями, переносимыми иксодовыми клещами; инфекционными болезнями с острым началом и выраженными общеинфекционными проявлениями; другими нейроинфекциями. В регионах, эндемичных по клещевому энцефалиту, как правило, встречаются другие трансмиссивные инфекции: системный клещевой боррелиоз и клещевой риккетсиоз. Общее для этих инфекций - присасывание клеща в анамнезе, примерно одинаковые инкубационные периоды и наличие симптомов интоксикации в остром периоде. Схема дифференциальной диагностики иксодовых трансмиссивных инфекций представлена в табл. 21.49.

Таблица 21.49. Дифференциальная диагностика клещевого энцефалита и других заболеваний, переносимых иксодовыми клещами

Признаки	Клещевой энцефалит	Клещевой боррелиоз	Клещевой риккетсиоз	Микст-формы клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза
Острое начало заболевания	++	-	++	++
Интоксикация	++	+	++	++
Менингеальные симптомы	++	-	-	++
Симптомы очаговых поражений	+	-	-	+
Судорожный синдром	+	-	-	+
Мигрирующая эритема	-	++	-	+
Экзантема	-	-	++	-
Первичный аффект (региональный лимфаденит)		+	++	
Гепатолиенальный синдром	-	-	++	+
Лейкоцитоз	++	-	-	+
Лимфоцитарный плеоцитоз в СМЖ	++	-	-	+

Примечание. «-» - данный симптом не встречается; «+» - данный симптом возможен; «++» - характерный симптом.

Одновременное заражение (от 0,5 до 5-10%) возбудителями клещевого энцефалита и боррелиями клещей *I. persulcatus* определяется существованием сопряженных природных очагов этих инфекций и возможностью развития у одного больного признаков обоих заболеваний, т.е. микст-инфекции. Для постановки диагноза микст-инфекции обязательно наличие клинических признаков двух инфекций. Диагноз клещевого энцефалита основан на характерной клинической картине заболевания и обнаружении в сыворотке крови IgM или нарастания титров IgG к вирусу клещевого энцефалита. Диагноз клещевого боррелиоза основан на клинической картине (мигрирующая эритема, синдром Баннварта, неврит лицевого нерва, полирадикулонейропатия, миокардит, полиартрит) и определении в сыворотке крови диагностических титров IgM к *Borrelia burgdorferi* или нарастании титров IgG в ИФА.

При дифференциальной диагностике клещевого энцефалита с гриппом необходимо учитывать сезонность заболевания, факт посещения леса, наличие контакта с клещами или факт переохладения, а также результаты лабораторных исследований.

ГЛПС от клещевого энцефалита отличают мучительные боли в поясничной области, выраженные изменения в клиническом анализе крови (с 3-5-го дня болезни нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, появление плазмочитов, повышение СОЭ до 40-60 мм/ч) и развитие почечной недостаточности, характеризующейся олигурией, низкой относительной плотностью мочи, протеинурией.

При проведении дифференциальной диагностики менингеальных форм клещевого энцефалита с менингитами, вызванными другими вирусами (энтеровирусами, эпидемического паротита, герпесвирусами), прежде всего, необходимо обращать внимание на сезонность заболевания и указание в анамнезе на посещение леса, укусы и нападение клещей. Наряду с клинической симптоматикой заболевания, большое значение имеет ПЦР-диагностика.

Для туберкулезного менингита характерен продромальный период, постепенное развитие менингеальных симптомов с вовлечением в процесс черепных нервов. По мере нарастания менингеальных симптомов увеличивается вялость и адинамия, больные постепенно впадают в сопорозное состояние. Возбуждение встречается редко. Головная боль резко выражена. СМЖ вытекает под высоким давлением, плеоцитоз лимфоцитарный, содержание белка повышено, глюкозы - снижено. Характерно образование в СМЖ нежной пленки, иногда с наличием микобактерий туберкулеза, что окончательно уточняет диагноз. При рентгенологическом исследовании часто наблюдают различные изменения в легких туберкулезного характера. В анамнезе часто встречается туберкулез у самого больного или в его окружении.

Показания к консультациям специалистов

Все больные клещевым энцефалитом подлежат обязательной консультации врача-невролога. Больным с прогрессирующим течением клещевого энцефалита амбулаторную и стационарную помощь оказывает невролог, при необходимости для консультаций привлекают врачей-инфекционистов.

ЛЕЧЕНИЕ

Все больные с подозрением на клещевой энцефалит подлежат госпитализации в специализированное отделение инфекционной больницы с наличием ОРИТ.

Показан строгий постельный режим, независимо от общего состояния и самочувствия в течение всего лихорадочного периода и 7 дней после нормализации температуры. Специальная диета не требуется. В течение лихорадочного периода рекомендуют обильное питье: морсы, соки, гидрокарбонатные минеральные воды.

Этиотропное лечение назначают всем больным клещевым энцефалитом, независимо от ранее проведенной вакцинации или применения с профилактической целью противэнцефалитного иммуноглобулина.

В зависимости от формы заболевания иммуноглобулин против клещевого энцефалита вводят внутримышечно в следующих дозах:

больным с лихорадочной формой: ежедневно в разовой дозе 0,1 мл/кг, на протяжении 3-5 дней до регресса общеинфекционных симптомов (улучшение общего состояния, исчезновение лихорадки). Курсовая доза для взрослых составляет не менее 21 мл препарата;

больным с менингеальной формой: ежедневно в разовой дозе 0,1 мл/кг 2 р/сут с интервалом 10-12 ч не менее 5 дней до улучшения общего состояния пациента. Курсовая средняя доза - 70-130 мл;

больным с очаговыми формами: ежедневно в разовой дозе 0,1 мл/кг 2-3 р/сут с интервалами 8-12 ч не менее 5-6 дней до снижения температуры и стабилизации неврологических симптомов. Курсовая средняя доза для взрослого составляет не менее 80-150 мл иммуноглобулина; ^ при крайне тяжелом течении заболевания разовая доза препарата может быть

увеличена до 0,15 мл/кг. Для лечения клещевого энцефалита используется также рибонуклеаза (РНК-аза), которая задерживает репликацию вируса в клетках нервной системы, проникая через ГЭБ. Рибонуклеазу рекомендуют вводить в/м в изотоническом растворе натрия хлорида (препарат разводят непосредственно перед выполнением инъекции) в разовой дозе 30 мг через 4 ч. Суточная доза вводимого в организм фермента составляет 180 мг. Лечение продолжают в течение 4-5 дней, что обычно соответствует моменту нормализации температуры тела.

Эффективность использования в острый период препаратов ИФН-α2 и индукторов эндогенного ИФН изучена недостаточно. Тем не менее, некоторыми исследователями получены обнадеживающие результаты применения препаратов ИФН [реаферона, ИФН- α (Лейкинферон³) и др.] в остром периоде клещевого энцефалита. Продолжается изучение использования аналогов нуклеозидов (нуклеотидов), например рибавирина.

Неспецифические лечебные мероприятия направлены на борьбу с общей интоксикацией, отеком мозга, внутричерепной гипертензией, бульбарными расстройствами. Рекомендуют дегидратирующие средства (петлевые диуретики, манни-тол), 5% раствор декстрозы (Глюкоза*), полиионные растворы; при дыхательных нарушениях - ИВЛ, ингаляция кислорода; для снижения ацидоза - 4% раствор натрия гидрокарбоната. При менингоэнцефалитической, полиомиелитической и полирадикулоневритической формах болезни назначают глюкокортикоиды. Преднизолон применяют в таблетках из расчета 1,5-2 мг/кг в сутки равными дозами в 4-6 приемов в течение 5-6 дней, затем дозу постепенно снижают на 5 мг каждые 3 дня (курс лечения 10-14 дней). При бульбарных нарушениях и расстройствах сознания преднизолон вводят парентерально. При судорожном синдроме назначают клоназепам, фенобарбитал, примидон, бензобарбитал, вальпроевую кислоту, диазепам. При тяжелом течении для профилактики бактериальных осложнений проводят антибактериальную терапию. Применяют ингибиторы про-теаз (апротинин). Хроническая форма клещевого энцефалита с трудом поддается терапии, эффективность специфических средств значительно

ниже, чем в остром периоде. Рекомендуют общеукрепляющую терапию, глюкокортикоиды короткими курсами (до 2 нед) из расчета преднизолона по 1,5 мг/кг. Из противосудорожных препаратов при кожевниковской эпилепсии применяют бензобарбитал, фенобарбитал, примидон. Целесообразно назначение витаминов, особенно группы В, при периферических параличах - антихолинэстеразных средств (неостигмина метил-сульфата, амбенония хлорида, пиридостигмина бромиды).

В большинстве случаев клещевой энцефалит заканчивается выздоровлением. Прогноз при менингеальной и лихорадочной форме благоприятный. При менингоэнцефалитической, полиомиелитической и полирадикулоневритической - существенно хуже. В реконвалесцентном периоде в 20-50% случаях развивается астеническое состояние различной продолжительности - от нескольких недель до нескольких месяцев. Летальность при клещевом энцефалите связывают с развитием бульбарного и судорожно-коматозного синдромов. Частота смертельных исходов зависит от генотипа циркулирующего вируса и варьирует от единичных случаев в Европе и европейской части России до 10% на Дальнем Востоке. При очаговых формах больные в большинстве случаев инвалидизируются.

Примерные сроки нетрудоспособности

Больных с лихорадочными и менингеальными формами выписывают из стационара на 14-21-й день нормальной температуры при отсутствии менингеальных симптомов, больных с очаговыми формами - в более поздние сроки, после клинического выздоровления. Примерные сроки нетрудоспособности с учетом амбулаторного лечения и реабилитации составляют при лихорадочной форме 2-3 нед, менингеальной форме - 4-5 нед, менингоэнцефалитической, полирадикулоневритической - 1-2 мес, полиомиелитической - 1,5-3 мес.

Диспансерное наблюдение

Все перенесшие клещевой энцефалит, независимо от клинической формы, подлежат диспансерному наблюдению в течение 1-3 лет. Диспансеризацию больных (за исключением больных лихорадочной формой) проводят совместно с неврологом. Основание для снятия с диспансерного учета - полное восстановление работоспособности, удовлетворительное самочувствие, полная санация СМЖ, отсутствие очаговой симптоматики.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение проводят не ранее 3-6 мес после выписки из стационара в санаториях климатического и общеукрепляющего профиля. С целью реабилитации используются дозированные физические нагрузки, бальнеотерапия, ЛФК, электропроцедуры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Веригина Е.В., Симонова Е.Г., Чернявская О.П., Пакскина Н.Д. Современная эпидемиологическая ситуация и некоторые результаты мониторинга за клещевым энцефалитом в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2013. - № 4. - С. 14-20.
2. Захарычева Т.А., Мжельская Т.П., Евсеев А.Н. Ближайшие и отдаленные исходы очаговых форм клещевого энцефалита с витальными нарушениями // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2010. - № 17. - С. 200-203.
3. Инфекции, передаваемые клещами в сибирском регионе / Под ред. В.В. Власова, В.Е. Репина. - Новосибирск: Изд. СО РАН. - 2011. - С. 84-108.
4. Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. Клещевые трансмиссивные инфекции. - Новосибирск: Наука, 2016. - 246 с.

5. Погодина В.В. Актуальные проблемы клещевого энцефалита на современном этапе / В кн. «Медицинская вирусология». - М.: Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова. - 2013. - Т. XVII. - С. 11-15.
6. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Под ред. акад. РАН Д.К. Львова. - М.: МИА, 2013. - 1200 с.
7. Субботин А., Семенов В., Соколов В., Этенко Д. Основные клинические проявления смешанной клещевой энцефалит - боррелиозной инфекции у взрослых // Врач. - 2011. - № 13. - С. 62-64.
8. Bogovic P., Lotric-Furlan S., Strle F. What tick-borne encephalitis may look like: clinical signs and symptoms // Travel Med. Infect. Dis. - 2010. - Vol. 8, N 4. - P. 246-250.
9. Smith D.R. Flavivirus Encephalitis: Intech, Rijeka, Croatia, 2011. Ed. by D. Ruzek. Chapter 1. Encephalitic Flaviviruses. - P. 3-24.
10. Tick-borne diseases of humans / Ed. by J.L. Goodman, D.T. Dennis, D.E. Sonenshine Washington, D.C.: ASM Press. - 2005. - 399 p.
- 21.22. МЕДЛЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ*
- 21.22.1. Медленные инфекции, вызываемые вирусами*
- 21.22.2. Прионные болезни*

Глава 22 Протозоозы

22.1. АМЕБИАЗ

Амебиаз (англ. amebiasis) - антропонозная протозойная болезнь, вызываемая *Entamoeba histolytica*, с фекально-оральным механизмом передачи. Характеризуется язвенным поражением толстой кишки, тенденцией к хроническому рецидивирующему течению, внекишечными осложнениями в виде абсцессов печени и других органов.

КОДЫ ПО МКБ-10

A06 Амебиаз. A06.0 Острая амебная дизентерия. A06.1 Хронический кишечный амебиаз. A06.2 Амебный недизентерийный колит. A06.3 Амебома кишечника. A06.4 Амебный абсцесс печени. A06.5 Амебный абсцесс легкого (J99.8). A06.6 Амебный абсцесс головного мозга (G07). A06.7 Кожный амебиаз.

A06.8 Амебная инфекция другой локализации. A06.9 Амебиаз неуточненный.

ЭТИОЛОГИЯ

Entamoeba histolytica относится к типу *Sarcomastigophora* классу *Sarcodina* роду *Entamoeba*. Жизненный цикл *E. histolytica* включает две стадии - вегетативную (трофозоит) и стадию покоя (циста) [1, 2, 3, 6, 8]. Мелкая вегетативная форма (просветная форма, или *forma minuta*) имеет размеры от 7 до 25 мкм. Разделение цитоплазмы на экто- и эндоплазму выражено слабо. Эта непатогенная, комменсальная форма обитает в просвете толстой кишки человека, питается бактериями путем эндоцитоза, подвижна, размножается вегетативно. Тканевая форма (20-25 мкм) встречается в пораженных тканях и органах хозяина. Она имеет овальное ядро, хорошо выраженную стекловидную эктоплазму и зернистую эндоплазму, очень подвижна, образует широкие тупые псевдоподии. Крупная вегетативная форма (*forma magna*) образуется из тканевой формы. Тело серое, округлое, больших размеров (до 60 мкм и более при движении), эктоплазма светлая, эндоплазма зернистая, мутная и темная; пищеварительные вакуоли содержат фагоцитированные эритроциты. Именно из-за этого она также получила название «эритрофаг». По мере продвижения по толстой кишке амебы превращаются в предцистные стадии, а затем - в цисты. Цисты округлой или овальной формы (10-15 мкм) с гладкой двухконтурной оболочкой. Незрелые цисты содержат одно или два ядра, зрелые - четыре ядра с кариосомами.

Цисты устойчивы к воздействию факторов окружающей среды: при температуре 20 °C остаются жизнеспособными в почве несколько дней, в зимних условиях (-20 °C) - до 3 мес. Из-за устойчивости к дезинфицирующим средствам (хлор, озон) в концентрациях, применяемых на водоочистных станциях, жизнеспособные цисты могут оказаться в питьевой воде. Высокие температуры для них губительны, при высушивании и нагревании цисты быстро погибают. Вегетативные формы в окружающей среде неустойчивы и эпидемиологического значения не имеют.

При заражении человека цисты амеб с водой или с пищевыми продуктами попадают в рот, а затем в кишечник. В дистальных отделах тонкой кишки под действием кишечных ферментов оболочка цисты растворяется. Из зрелой цисты выходят четыре метацистные одноклеточные амебы, которые, в свою очередь, каждые 2 ч делятся надвое. В результате последующих делений они превращаются в вегетативные просветные стадии (см. выше). В кишечнике человека могут обитать следующие морфологически сходные виды амеб: патогенная - *E. histolytica* и непатогенные - *E. dispar* и *E. moshkovskii*, различить которые можно лишь путем анализа ДНК.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Высокая пораженность населения амебиазом имеется в Юго-Восточной Азии, Южной и Центральной Америке, Южной и Западной Африке. Болезнь встречается в ряде стран СНГ, преимущественно Закавказья и Средней Азии. Ориентировочно 500 млн человек в мире являются носителями *E. histolytica*, примерно у 50 млн из них развиваются колит и внекишечные абсцессы, более чем у 100 тыс. больных наступает летальный исход. В России спорадические случаи, в основном завозные, выявляют во всех регионах, но риск заболевания амебиазом выше в южных районах страны.

Источником возбудителя служит человек (в основном бессимптомный носитель просветных форм), выделяющий с фекалиями зрелые цисты амев. Механизм передачи - фекально-оральный. Пути передачи - водный, алиментарный, контактно-бытовой. Факторами передачи служат вода, пищевые продукты (преимущественно овощи и фрукты, не подвергавшиеся термической обработке), предметы обихода. Цисты могут распространяться механическими переносчиками: мухами и тараканами, в пищеварительной системе которых амевы сохраняют жизнеспособность в течение нескольких суток.

Восприимчивость невысокая, при заражении чаще развивается здоровое носительство. Сезонности не отмечают; некоторое увеличение заболеваемости в теплое время года связывают с обострениями кишечного амевиаза, вызванного различными причинами, прежде всего наложением шигеллеза и других ОКИ. В странах умеренного климатического пояса инфицированность *E. dispar* в 10 раз выше, чем *E. histolytica*; последняя преобладает в тропических странах. Специфические антитела при инвазии *E. histolytica* не играют существенной протективной роли. Иммуитет при амевиазе нестойкий и нестерильный, не защищает от рецидивов и реинфекции.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Основными мерами профилактики амевиаза являются: защита водоемов от фекального загрязнения и качественное водоснабжение, предотвращение загрязнения цистами амев пищевых продуктов, раннее выявление и лечение больных и бессимптомных носителей, систематическое санитарное просвещение. При плановых обследованиях работников системы водоснабжения и питания, наряду с бактериологическими исследованиями, их исследуют также на амевиаз. Кипячение воды является более эффективным методом обеззараживания от цист амев, чем применение химических средств дезинфекции.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Причина, по которой *E. histolytica* переходят от просветного состояния к тканевому паразитизму, не изучена. Полагают, что основной фактор вирулентности у *E. histolytica* - цистеинпротеиназы. В развитии инвазивных форм амевиаза имеют значение такие факторы, как интенсивность инвазии, изменение физико-химической среды кишечного содержимого, иммунодефицит, в частности при лечении глюкокортикоидами, ВИЧ-инфекции; голодание, стресс, преклонный возраст, алкоголизм и др. Отмечают относительно частое развитие инвазивных форм у женщин во время беременности и в период лактации. Вероятно, амевы переходят к тканевому паразитизму с приобретением характерных для других патогенных микроорганизмов свойств, таких как адгезивность, инвазивность, способность подавлять защитные механизмы хозяина и др. Трофозоиты прикрепляются к энтероцитам благодаря специфическому лектину - галактозо-N-ацетилгалактозамину. У *E. histolytica* обнаружены гемолизины, протеазы, у некоторых штаммов - гиалуронидаза, которые могут играть существенную роль в разрушении амевами эпителиального барьера. Трофозоиты паразита способны вызывать контактный лизис нейтрофильных лейкоцитов с выделением монооксидантов, усиливающих процесс

расплавления тканей. Амебы оказывают ингибирующее воздействие на моноциты и макрофаги, что способствует их выживанию. Они способны специфически блокировать выработку клетками кишечника ИЛ (ИЛ-1Р, ИЛ-8), расщеплять комплемент (С₃), IgA, IgG, влияя, таким образом, на процессы воспаления в месте внедрения паразита. Под воздействием цитолитических и протеолитических ферментов амеб повреждаются слизистая оболочка и прилегающие слои кишечной стенки. Первичным проявлением амёбиоза служит образование небольших участков некроза в слизистой оболочке толстой кишки, которые трансформируются в язвы. Синхронности в развитии язв не отмечают. Язвы увеличиваются не только по периферии (за счет подслизистого слоя), но и вглубь, достигая мышечной и даже серозной оболочки толстой кишки. Типичные амёбные язвы резко отграничены от окружающих тканей, имеют неровные края. На дне язвы - некротические массы, содержащие трофозоиты амеб. Воспалительная реакция слабо выражена. Некротический процесс в центре, подрытые и приподнятые края язвы, реактивная гиперемия и геморрагические изменения вокруг нее составляют наиболее типичные черты изъязвлений при кишечном амёбиозе. Язвенный процесс может осложниться перфорацией и перитонитом, возникновением спаек брюшины.

Амёбные язвы чаще локализуются в области слепой кишки. Далее в порядке убывания частоты поражения следуют: прямая и сигмовидная кишка, аппендикс и терминальный участок подвздошной кишки.

Поражение кишечника носит сегментарный характер, воспалительная реакция и интоксикационный синдром выражены слабо. Язвы заживают с образованием фиброзного рубца, поэтому могут возникнуть стриктуры и стеноз кишечника.

При хроническом амёбиозе в стенке кишки иногда формируется амёбома - опухолевидное образование, расположенное преимущественно в восходящей, слепой или прямой кишке. Амёбома состоит из фибробластов, коллагена и клеточных элементов и содержит относительно небольшое число амеб.

В результате проникновения амеб в кровеносные сосуды кишечной стенки они с током крови заносятся в другие органы, где возникают очаги поражения в виде абсцессов. Наиболее часто абсцессы формируются в печени, реже - в легких, головном мозге, почках, поджелудочной железе. Их содержимое студенистое, желтоватого цвета, в крупных абсцессах гной имеет красно-коричневую окраску. Хронический абсцесс обычно имеет толстую капсулу, содержимое желтоватого цвета с гнилостным запахом. Вследствие прорыва абсцесса печени под диафрагму после ее расплавления развивается гнойный плеврит. В легких абсцессы в большинстве случаев локализуются в нижней или средней доле правого легкого.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В странах, где широко распространена *E. histolytica*, у 90% инфицированных лиц наблюдается неинвазивный амёбиоз, и они, таким образом, являются бессимптомными «носителями» просветных форм амеб, и только у 10% инфицированных развивается инвазивный амёбиоз.

Различают две основные формы инвазивного амёбиоза - кишечную и внекишечную.

Кишечный амёбиоз

При локализации поражений в ректосигмоидальном участке толстой кишки клиническая картина может соответствовать дизентериеподобному синдрому с тенезмами и изредка с примесью слизи, крови и гноя в стуле. При локализации поражений в слепой кишке отмечают запор с болями в правой подвздошной области и симптомы, характерные для клинической картины хронического аппендицита (в ряде случаев действительно развивается аппендицит). В подвздошной кишке амёбные поражения встречаются сравнительно редко.

Острый кишечный амебиаз (острый амебный колит) нередко проявляет себя только в виде диареи. Реже отмечают синдром амебной дизентерии: острое начало, схваткообразные боли в животе, тенезмы, жидкий стул с кровью и слизью. Высокая лихорадка и другие проявления интоксикационного синдрома редки. Однако у детей младшего возраста обычно возникают лихорадка, рвота, дегидратация.

Тяжело протекающая некротизирующая форма острого кишечного амебиаза - фульминантный колит. Для этой формы характерны токсический синдром, тотальные и глубокие повреждения слизистой оболочки кишечника, кровотечения, перфорации, перитонит. Чаще его выявляют у беременных и женщин в послеродовом периоде, после назначения ГК. Летальность чрезвычайно высока. Острое течение кишечного амебиаза в эндемичных районах нередко обусловлено сочетанием с шигеллезом, малярией, брюшным тифом, которые оказывают взаи-моотягщающее влияние на течение инфекционного процесса. Например, брюшной тиф в 5-6 раз увеличивает риск развития как кишечных, так и внекишечных поражений.

Затяжной кишечный (первично-хронический) амебиаз. Характерны нарушение моторной функции кишечника, послабленный стул, запор (50% случаев) или неустойчивый стул, боли в нижней половине живота, тошнота, слабость, плохой аппетит. Со временем появляются признаки гипохромной анемии, развиваются трофические нарушения, гиповитаминоз, дисбиоз кишечника. Без противопаразитарного лечения болезнь прогрессирует, развиваются осложнения, хахексия.

Внекишечный амебиаз

Абсцесс печени. У больных с амебным абсцессом печени указания на перенесенный ранее кишечный амебиаз или эпизод диареи выявляют только в 30-40% случаев, а амёбы в фекалиях обнаруживают не более чем у 20% больных. Амебный абсцесс печени у взрослых развивается чаще, чем у детей, у лиц мужского пола чаще, чем у женского. Единичные или множественные абсцессы образуются преимущественно в правой доле печени в непосредственной близости от диафрагмы или в нижних отделах органа.

Характерна лихорадка с ознобами и обильным потоотделением в ночное время; увеличение и боль в области печени, умеренный лейкоцитоз. При крупных абсцессах возможно развитие желтухи, что считают плохим прогностическим признаком. Выявляют высокое стояние правого купола диафрагмы, ограничение ее подвижности; возможно развитие ателектазов в нижний отдел легкого. Относительно часто (10-20%) отмечают длительное скрытое или нетипичное течение абсцесса (например, только лихорадка, псевдохолецистит, желтуха) с возможным последующим прорывом его и развитием перитонита или эмпиемы плевры.

Плевроролечный амебиаз часто возникает вследствие прорыва абсцесса печени через диафрагму в легкие, реже гематогенным путем. Проявляется в виде эмпиемы плевры, абсцессов легких, печеночно-бронхиальной фистулы. Характерны боль в грудной клетке, кашель, одышка, гной и кровь в мокроте, озноб, лихорадка, ней-трофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышенная СОЭ. Вследствие прорыва абсцесса печени из левой доли через диафрагму в перикард возможно развитие амебного перикардита, что может вести к тампонаде сердца и летальному исходу.

Абсцесс мозга наблюдается редко, имеет гематогенное происхождение. Возможны единичные или множественные абсцессы. Характерны острое начало и молниеносное течение, заканчивающееся летальным исходом.

Амебное поражение кожи развивается чаще у ослабленных и истощенных больных. Язвы обычно локализуются в перианальной области, на месте прорыва абсцессов в области фистулы, у гомосексуалов их отмечают в области половых органов.

Осложнения

Основные осложнения кишечного амебиаза - перфорация кишечника (чаще в области слепой кишки, реже в ректосигмоидальном участке), амебный аппендицит, амебные стриктуры кишечника (обычно единичные, расположенные в области слепой или сигмовидной кишки), кишечное кровотечение; формирование амебомы. Наиболее серьезное осложнение при внекишечном амебиазе - прорыв абсцесса в окружающие органы.

ДИАГНОСТИКА

Опорными симптомами клинической диагностики кишечного амебиаза являются постепенное развитие заболевания со слабо выраженными признаками интоксикации или вовсе без них (за исключением случаев некротизирующей формы острого кишечного амебиаза - фульминантного колита), прогрессирующее нарастание кишечных расстройств - учащенный жидкий стул с примесью обильной слизи, равномерно окрашенной кровью, тупые боли в животе, преимущественно в правой подвздошной области, при длительном течении - гипохромная анемия. Учитываются данные эпидемиологического анамнеза: пребывание больного в эндемичной местности, употребление в пищу недостаточно обезвреженных продуктов, особенно овощей и огородной зелени, питье некипяченой воды, купание в открытых водоемах. Лабораторная диагностика

Наиболее простой и надежный метод диагностики кишечного амебиаза - микроскопическое исследование фекалий для выявления вегетативных форм (трофозоитов) и цист. Трофозоиты лучше выявлять у больных при диарее, а цисты - в оформленном стуле. При первичной микроскопии исследуют нативные препараты из свежих проб фекалий с изотоническим раствором натрия хлорида. Для идентификации тропозоитов амеб нативные препараты окрашивают раствором Люголя или метиленовым синим. Для идентификации цист нативные препараты, приготовленные из свежих или обработанных консервантом проб фекалий, окрашивают йодом. Выявление амеб более эффективно при немедленном исследовании фекалий после назначения слабительного. В практике используют также методы обогащения, в частности эфир-формалиновое осаждение. Однако методом обогащения можно выявить только цисты, так как тропозоиты деформируются. Обнаружение только цист амеб не подтверждает наличия инвазивного амебиаза. В последние годы разработан чувствительный и специфичный метод ПЦР, позволяющий относительно просто и быстро идентифицировать в фекалиях одновременно *E. histolytica* и *E. dispar*.

При клинических данных, указывающих на возможное поражение кишечника, рекомендуют проводить ректоили колоноскопию с получением биопсийного материала. Диагностику внекишечного амебиаза, в частности абсцесса печени, проводят с помощью УЗИ, КТ, МРТ.

При необходимости аспирируют содержимое абсцесса печени, однако вероятность выявления амеб в некротических массах невелика, так как они обычно расположены по периферии области поражения.

Рентгенологическое исследование позволяет выявить высокое стояние купола диафрагмы, наличие выпота в плевральную полость, абсцессы в легких. Специфические противоамебные антитела определяют с помощью ИФА, РНИФ, РП. Чувствительность иммунологических методов: кишечный амебиаз - 75%, амебный абсцесс печени - выше 95% через 14 дней после начала заболевания, амебома - до

95%. При носительстве этими методами антитела не выявляются. РНИФ - более чувствительный метод, чем РП, и он дает положительный результат на более ранних сроках заболевания и остается положительным в течение неопределенного срока после излечения. РП - более специфичный тест, и поэтому его используют в качестве подтверждающего теста; РП становится негативной через 1-12 мес после излечения. В эндемических очагах серологические методы рекомендуют применять у всех больных с подозрением на амебиаз, которым планируют назначить глюкокортикоиды.

Дифференциальную диагностику проводят с шигеллезом, бластоцистозом, балантидиазом, кампилобактериозом, неспецифическим язвенным колитом, в тропических странах - с некоторыми гельминтозами, протекающими с проявлениями гемоколита (кишечный шистосомоз, трихоцефалез и др.).

Показания к консультации других специалистов

Консультация хирурга при необходимости дифференциальной диагностики с хирургическими заболеваниями или подозрении на хирургические осложнения, при абсцессе печени, консультация пульмонолога - при абсцессе легкого.

Пример формулировки диагноза

A06.1 Хронический кишечный амебиаз, A06.3 Амебома кишечника.

Показания к госпитализации

Клинические, эпидемиологические. Режим во время обострений полупостельный, столы № 2, 4.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия

Все препараты, используемые для лечения амебиаза, можно разделить на две группы - контактные (просветные), действующие на кишечные просветные формы, и системные тканевые амебоциды.

Для лечения неинвазивного амебиаза (бессимптомные носители) используют просветные амебоциды. Их рекомендуют назначать также после завершения лечения тканевыми амебоцидами для элиминации амев, возможно, оставшихся в кишечнике. Если невозможно предотвратить повторное заражение, применение просветных амебоцидов нецелесообразно. В этих ситуациях следует назначать просветные амебоциды по эпидемиологическим показаниям, например лицам, чья профессиональная деятельность может способствовать заражению других людей, в частности сотрудникам предприятий питания и водоснабжения.

Для лечения инвазивного амебиаза применяют системные тканевые амебоциды.

Препаратами выбора считают 5-нитроимидазолы: метронидазол, тинидазол, орнидазол. Их используют для лечения как кишечного амебиаза, так и абсцессов любой локализации (табл. 22.1). Помимо препаратов из группы 5-нитроимидазолов, для лечения инвазивного амебиаза и прежде всего амевных абсцессов печени иногда используют эметин* и хлорохин. Препараты группы 5-нитроимидазолов хорошо всасываются, и, как правило, их назначают внутрь. Парентеральное (внутривенное) введение этих препаратов применяют при лечении внекишечного амебиаза, а также у тяжелых больных или при невозможности приема внутрь. Эметин* из-за возможных серьезных побочных реакций, прежде всего кардиотоксического эффекта, относят к препаратам резерва, его рекомендуют вводить внутримышечно больным с обширными абсцессами, а также больным, у которых предыдущие курсы 5-нитроимидазолов оказались неэффективными. Хлорохин назначают в сочетании с эметином* при лечении амевных абсцессов печени.

Таблица 22.1. Химиопрепараты, используемые для лечения амебиаза

	5-Нитроимидазолы	Просветные амебоциды	Эметин*	Хлорохин
Неинвазивный амебиаз (носительство)	-	+	-	-
Кишечный амебиаз	+	+	+	-
Внекишечный амебиаз	+	+	+	+

Для противопаразитарного лечения больных инвазивным кишечным амебиазом применяют следующие препараты:

- метронидазол - 30 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 8-10 дней;
- тинидазол - 30 мг/кг 1 р/сут в течение 3 дней; - орнидазол - 30 мг/кг 1 р/сут в течение 5 дней.

Для лечения больных с амебными абсцессами печени и других органов применяют те же препараты из группы 5-нитроимидазолов более длительными курсами:

- метронидазол - 30 мг/кг в день в/в или перорально в 3 приема в течение 10 дней;
- тинидазол - 30 мг/кг 1 р/сут в течение 10 дней; - орнидазол - 30 мг/кг 1 р/сут в течение 10 дней.

В качестве альтернативной схемы лечения амебного абсцесса печени могут быть использованы:

- эметин* (дегидроэметин дигидрохлорид) - 1 мг/кг в сутки однократно в/м (не более 60 мг/сут) в течение 4-6 дней;
- хлорохина основания - 600 мг в день в течение 2 дней, затем по 300 мг в течение 2-3 нед - одновременно или сразу же после завершения курса эметина*.

После завершения курса лечения системными тканевыми амебоцидными ЛС с целью элиминации оставшихся амев в кишечнике применяют следующие про-светные амебоциды:

- дилоксанида фууроат* по 500 мг 3 р/сут 10 дней (детям 20 мг/кг в сутки);
- этофамид - 20 мг/кг в день в 2 приема в течение 5-7 дней;
- паромомицин - 1000 мг в день в 2 приема в течение 5-10 дней.

Эти же препараты применяют для санации паразитоносителей.

Тяжелым больным с амебной дизентерией из-за возможной перфорации кишечника и развития перитонита рекомендуют дополнительно назначать препараты группы тетрациклина (доксциклин 0,1 г 1 р/сут).

После успешной химиотерапии абсцесса печени остаточные полости обычно исчезают в течение 2-4 мес, иногда - позднее.

Дополнительные методы лечения

Аспирацию (или чрескожное дренирование) абсцесса рекомендуют при больших размерах (более 6 см в диаметре), локализации абсцесса в левой доле или высоко в правой доле печени, сильных болях в животе и напряжении брюшной стенки, при которых вероятно угроза разрыва абсцесса, а также в случаях, когда химиотерапия неэффективна в течение 48 ч после ее начала.

Прогноз

В настоящее время амебиаз считают практически полностью излечимым заболеванием при условии ранней диагностики и адекватной терапии. Основной причиной летальных исходов служат развивающиеся осложнения кишечного амебиаза и абсцесса печени.

Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за переболевшими продолжают в течение года. В этот период каждые 3 мес, а также при появлении дисфункции кишечника проводят медицинские осмотры и лабораторные исследования. Работники объектов водоснабжения и питания к работе допускаются после полной санации и трехкратных отрицательных результатов анализов фекалий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
3. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
4. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
6. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology/5th ed. ASM Press. - Washington: D.C., 2007. - 1202 p.
7. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition, 2009 - 1830 p.
8. Markell & Voge's Medical Parasitology. Ninth Edition. - US: Saunders Elsevier, 2006. - 463 p.

22.2. ЛЯМБЛИОЗ

Лямблиоз (жиардиаз; англ. - giardiasis) - протозойная инвазия, протекающая чаще как бессимптомное носительство, иногда с функциональными расстройствами кишечника.

КОД ПО МКБ-10

A07.1 Жиардиаз (лямблиоз).

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - *Lamblia intestinalis* (*Giardia lamblia*) - относят к роду *Lamblia* подтипа *Mastigophora* подцарства *Protozoa*.

В цикле развития простейшего выделяют две стадии - вегетативной формы и цисты. Вегетативная форма - трофозоит размером 8-18х5-10 мкм, грушевидной формы. Задний конец сужен и вытянут, передний - расширен и закруглен; брюшная сторона плоская, спинная - выпуклая. Для трофозоида характерно билатерально-симметричное строение. Он имеет четыре пары жгутиков, два ядра с кариосомами и так называемый присасывательный диск - углубление, при помощи которого он прикрепляется к поверхности эпителиальной клетки кишечника хозяина. Питается лямблия осмотически всей поверхностью тела, поглощая питательные вещества и различные ферменты непосредственно из щеточной каемки. Максимальное количество паразитов находится в проксимальном отделе тонкой кишки (начальные

2,5 м), где наиболее высока интенсивность пристеночного пищеварения. Лямблии не паразитируют в желчевыводящих путях, так как концентрированная желчь оказывает губительное действие на паразитов. Размножение происходит путем продольного деления трофозои. Процесс образования цист занимает 12-14 ч. Зрелая циста овальной формы, размером 12-14х6-10 мкм, содержит четыре ядра. Цисты, выделяемые с фекалиями, устойчивы к факторам окружающей среды: в воде при температуре 4-20 °С они остаются жизнеспособными до 3 мес. Как и цисты амёб, устойчивы к хлору [1, 5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник заражения - человек, выделяющий с фекалиями зрелые цисты лямблий. Возможность заражения человека штаммами *Giardia lamblia* от животных (возбудитель обнаружен у собак, кошек, кроликов и других млекопитающих) в настоящее время не имеет достаточных доказательств. Механизм заражения фекально-оральный. Основной путь передачи водный. Степень загрязнения фекалиями окружающей среды - решающий фактор в уровне пораженности населения лямблиозом. В детских учреждениях большое значение имеет контактно-бытовой путь заражения. Групповые вспышки обычно обусловлены фекальным загрязнением воды, реке пищи. Цисты лямблий обнаружены в кишечнике некоторых насекомых (мух, тараканов, мучных хрущаков), которые могут способствовать их распространению [1, 5].

Лямблиоз встречается повсеместно, но наибольшую пораженность населения отмечают в странах с тропическим и субтропическим климатом. В этих странах лямблия - один из возможных возбудителей диареи путешественников. Заболевание регистрируют во всех возрастных группах. Предполагают, что у взрослых в эндемичных очагах развивается определенный защитный иммунитет. В РФ в 2015 г. было зарегистрировано 51 560 случаев лямблиоза; большую часть инфицированных (70%) составляют дети дошкольного и младшего школьного возраста. На территории центральной части РФ наиболее выражена весенне-летняя сезонность, наименьшее число случаев регистрируют в ноябре-декабре.

ПРОФИЛАКТИКА

Меры профилактики такие же, как при амёбиазе и других инфекциях с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, отражены в методических указаниях (МУ 3.2.1882-04 «Профилактика лямблиоза»).

ПАТОГЕНЕЗ

Развитие клинических проявлений зависит от инфицирующей дозы, функционального состояния ЖКТ и иммунного статуса организма. Увеличению количества лямблий способствуют пища, богатая углеводами, резекция желудка в анамнезе и снижение кислотности желудочного сока. Препятствует размножению лямблий белковая диета. Трофозои обитают в двенадцатиперстной кишке, прикрепляясь с помощью присасывательных дисков к эпителиальным клеткам ворсинок и крипт. Они не проникают в слизистую оболочку кишки, однако присасывательные диски образуют углубления на микроворсинчатой поверхности эпителиальных клеток. Паразиты питаются продуктами пристеночного пищеварения и могут размножаться в кишечнике в огромных количествах. В местах паразитирования лямблий усиливаются митотические процессы, и зрелые, функционально полноценные клетки замещаются молодыми, незрелыми (частая смена эпителия); в результате нарушается всасывание компонентов пищи. Эти изменения обратимы, после излечения от лямблиоза процесс всасывания нормализуется. Лямблиозу часто сопутствует дисбиоз кишечника, особенно возрастает численность аэробной микрофлоры. Морфологические изменения при лямблиозе характеризуются укорочением сосочков слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки, уменьшением глубины

крипт. Продукты метаболизма лямблий и вещества, образуемые после их гибели, всасываются и вызывают сенсibilизацию организма. Показано, что попадание антигенов лямблий в периферическую кровь увеличивается при воспалении слизистой оболочки кишечника.

Массивная инвазия лямблиями возникает при иммунодефиците, особенно у детей с первичным в-клеточным иммунодефицитом, селективным дефицитом IgA. Лямблии способны вырабатывать IgA-протеазы, разрушающие Ig этого класса. Возможно, это имеет значение в формировании упорного рецидивирующего течения лямблиоза, резистентного к противопаразитарным ЛС.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Различают лямблиоз латентный (без клинических проявлений) и манифестный. Подавляющее большинство инфицированных становятся бессимптомными носителями лямблий. Инкубационный период от 7 до 28 дней. Во время эпидемических вспышек симптомы заболевания появляются через 5-10 дней после заражения. Клинически манифестные формы развиваются сравнительно редко. Острый период длится обычно несколько дней, после чего лямблиоз чаще переходит в подострую или хроническую стадию с кратковременными обострениями в виде жидкого стула и вздутия кишечника, похудания, повышенной утомляемости.

Наиболее частые проявления первичной инфекции - тошнота, анорексия, вздутие кишечника и урчание в животе. Стул учащенный, зловонный, маслянистый, пенистый; возможны рвота, схваткообразные боли в эпигастральной области. Эта форма лямблиоза в гигиенических условиях купируется в течение нескольких дней, хорошо поддается химиотерапии, но без специфического лечения может приобретать затяжное течение. У некоторых людей есть предрасположенность к повторному инфицированию и персистирующему лямблиозу. В этих случаях болезнь протекает месяцами и годами с периодическими обострениями в форме гастродуоденита, еюнита, дискинезии желчного пузыря. Известны клинические формы с аллергическими проявлениями в виде крапивницы с кожным зудом, приступов бронхиальной астмы с умеренной эозинофилией в крови. У детей нередки невротические симптомы: слабость, быстрая утомляемость, раздражительность, плаксивость, головные боли. В тропических и субтропических странах у больных лямблиозом регистрируют синдром мальабсорбции. Лямблиоз может осложниться дисбиозом кишечника.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика лямблиоза проводится путем исследования фекалий или дуоденального содержимого. В фекалиях обычно выявляются цисты лямблий. Однако при диарее или после назначения слабительного в фекалиях можно выявить и вегетативные формы *L. intestinalis*. Для обнаружения трофозоитов исследуют дуоденальное содержимое. В диагностических целях проводят также исследование мазков-отпечатков слизистой оболочки тонкой кишки, биопсийного материала, полученного при эндоскопии. Используется метод ИФА для выявления антител к антигенам лямблий в сыворотке крови. Положительный результат свидетельствует о наличии патологического процесса в кишечнике. Применяется РНИФ, которая при мальабсорбции, обусловленной лямблиозом, положительна до 89% случаев, специфичность достигает 71%, но в случае диареи, вызванной лямблиями, результат обычно негативный. Разработаны тестовые наборы (метод иммунохроматографии) для экспресс-определения антигенов лямблий и криптоспоридий в кале человека.

Дифференциальную диагностику проводят с гельминтозами и другими диарейными инфекциями.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфическое лечение проводят при обнаружении лямблий и наличии у больного клинических проявлений. Для этих целей используют нижеперечисленные ЛС.

- Метронидазол. Внутрь взрослым назначают по 400 мг 3 р/сут 5 дней или по 250 мг 3 р/сут 7-10 дней; детям 1-3 лет - по 0,5 г/сут 3 дня, 3-7 лет - по 0,6-0,8 г/сут 3 дня, 7-10 лет - по 1-1,2 г/сут 5 дней.
- Тинидазол назначают *внутри* однократно, взрослым по 2 г (при необходимости можно повторить), детям - по 50-75 мг/кг.
- Орнидазол применяют *внутри* по 1,5 г 1 раз в день (вечером) в течение 5-10 дней; детям с массой тела до 35 кг препарат назначают по 40 мг/кг в 1 прием.
- Ниморазол назначают *внутри* по 500 мг 2 р/сут в течение 6 дней.
- Нифурател принимают *внутри*: взрослые по 400 мг 2-3 р/сут в течение 7 дней, дети - по 15 мг/кг 2 р/сут 7 дней.
- Албендазол. Внутрь взрослым по 400 мг 2 р/сут 7 дней; детям - 10 мг/кг в сутки, но не более 400 мг в течение 7 дней. Показана высокая лямблиоцид-ная эффективность албендазола, который может быть средством выбора при лечении лямблиоза в случаях сочетания инвазии с кишечными нематодами.

В практике лечения лямблиоза в последнее время стали применять Нитазоксанид^{*8} - противопаразитарный препарат широкого спектра действия (в РФ не зарегистрирован) - *внутри* взрослым по 100 мг 2 раза в день 3 дня.

После курса специфического лечения проводят контрольное исследование фекалий.

Прогноз

Прогноз благоприятный.

Диспансеризация

Диспансерное наблюдение проводят по клиническим и эпидемиологическим показаниям: при длительном упорном течении лямблиоза рекомендуется наблюдение сроком до 6 мес с двукратным или троекратным паразитологическим исследованием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
3. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
4. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
6. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology. 5th ed. ASM Press. - Washington: D.C., 2007. - 1202 p.

7. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition. 2009. - 1830 p.

8. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. - № 45.

9. Markell & Voge's Medical Parasitology. 9th Edition. - US: Saunders Elsevier, 2006. - 463 p.

22.3. МАЛЯРИЯ

Малярия (англ. malaria, франц. paludisme) - антропонозная трансмиссивная протозойная болезнь человека, характеризующаяся циклическим течением, возможностью рецидивов, проявляющаяся лихорадочными приступами, гепатоспленомегалией, анемией.

КОДЫ ПО МКБ-10

B50 Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*. B50.0 Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, с церебральными осложнениями.

B50.9 Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, неуточненная. B50.8 Другие виды тяжелой и осложненной малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*. B51 Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*. B51.0 Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, осложненная разрывом селезенки.

B51.9 Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, без осложнений.

B51.8 Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, с другими осложнениями. B52 Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*.

B52.0 Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*, с нефропатией.

B52.8 Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*, с другими осложнениями.

B52.9 Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*, без осложнений.

B53 Другие виды паразитологически подтвержденной малярии. B53.0 Малярия, вызванная *Plasmodium ovale*.

B53.1 Малярия, вызванная плазмодиями обезьян.

B53.8 Другие паразитологически подтвержденные малярии, не классифицированные в других рубриках. B54 Малярия неуточненная. P37.3 Врожденная малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*. P37.4 Другая врожденная малярия.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители малярии относятся к типу *Sporozoa* семейству *Plasmodiidae*. У человека паразитируют четыре вида возбудителя: *Plasmodium vivax* - вызывает трехдневную малярию, *P. malariae* - четырехдневную, *P. falciparum* - тропическую, *P. ovale* - трехдневную овале-малярию.

В экспериментальных и иногда в естественных условиях возможно заражение человека зоонозными видами плазмодиев обезьян (*P. knowlesi*, *P. cynomolgi* и др.) [1, 2]. Тяжелые случаи малярии у людей, вызванной *P. knowlesi*, стали регистрироваться с 2004 г. среди туристов в Юго-Восточной Азии.

Малярийные паразиты в процессе своей жизнедеятельности проходят следующие циклы развития со сменой хозяев:

бесполое развитие (шизогония) протекает в организме промежуточного хозяина - человека;

половое развитие (спорогония) проходит в организме окончательного хозяина - самки комара рода *Anopheles*.

В организм человека спорозоиты попадают при укусе зараженным малярийным комаром. После проникновения в кровь спорозоиты через 15-45 мин внедряются в гепатоциты из синусоидальных сосудов печени и начинают экзозэритроцитарный цикл (тканевая шизогония). Избирательность и быстрота инвазии обусловлены наличием на мембранах гепатоцитов специфических рецепторов.

Паразиты увеличиваются, многократно делятся и образуют множество мелких одноядерных мерозоитов. Минимальная продолжительность экзозэритроцитарного цикла составляет 5-7 сут у *P. falciparum*, 6-8 сут у *P. vivax*, 9 сут у *P. ovale* и 14-16 сут у *P. malariae*. Затем мерозоиты выходят из гепатоцитов в кровь и внедряются в эритроциты, где происходит эритроцитарная шизогония. Для трехдневной и овале-малярии характерен особый тип экзозэритроцитарного развития: все паразиты или их часть способны длительное время (7-14 мес и более) находиться в гепатоцитах в «дремлющем» состоянии (гипнозоиты), и только после окончания этого периода они начинают превращаться в мерозоиты, способные заражать эритроциты. Таким образом, это обуславливает возможность длительной инкубации и возникновение отдаленных рецидивов (до 3 лет).

Эритроцитарную шизогонию сопровождают циклическое развитие и множественное деление паразитов, при этом малярийные плазмодии проходят следующие стадии: юный трофозоит (имеет форму кольца), развивающийся трофозоит, зрелый трофозоит (имеет крупное ядро), развивающийся шизонт, зрелый шизонт. После завершения процесса шизогонии эритроцит разрушается. Свободные мерозоиты активно проникают в новые эритроциты, но большая их часть погибает от воздействия защитных иммунных механизмов хозяина. Продолжительность эритроцитарной шизогонии составляет у *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum* 48 ч, а у *P. malariae* - 72 ч. Во время эритроцитарного цикла часть мерозоитов превращается в половые формы - женские (макрогаметоциты) или мужские (микрогаметоциты). Гаметоциты попадают в организм комара-переносчика, когда он питается кровью больного малярией или паразитоносителя, содержащей зрелые гаметоциты. В желудке комара через 9-12 мин мужской гаметоцит выбрасывает восемь тонких подвижных жгутов. Свободные жгуты (микрогаметы) проникают в женскую клетку (макрогамету); после слияния ядер образуется зигота - круглая оплодотворенная клетка. Далее последовательно развиваются оокинеты, ооцисты со спорозоитами, их созревание проходит в слюнных железах комара. При оптимальной температуре воздуха окружающей среды (25 °C) спорогония продолжается 10 дней у *P. vivax*, 12 дней у *P. falciparum*, 16 дней у *P. malariae* и *P. ovale*; при температуре воздуха ниже 15 °C спорозоиты не развиваются.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Малярия остается наиболее широко распространенной в мире тропической болезнью и является серьезнейшей проблемой здравоохранения для 106 стран Азии, Африки, Южной Америки. По данным ВОЗ (2014), в настоящее время 82 страны мира являются высокоэндемичными, остальные находятся в предэлиминационном периоде или достигли элиминации малярии на своих территориях. По оценкам ВОЗ (2014), в период с 2000 по 2013 г. произошло снижение случаев заболевания малярией в год с 227 млн до 198 млн. Смертность в 2013 г. составила предположительно 584 тыс. случаев (в пределах неопределенности от 367-755 тыс.). Около 90% летальных исходов регистрируется в африканском регионе, из них 70% умерших от малярии, преимущественно от тропической, составляют дети первых 5 лет жизни. В России регистрируются только завозные случаи малярии. Источником возбудителя инфекции является только человек, переносчиком - комары рода *Anopheles*. Малярия - природно-очаговая инфекция. Ее распространение в эндемичных регионах носит зонально-очаговый характер, определяемый сочетанием природных и социально-экономических факторов. *P. vivax* - возбудитель трехдневной

малярии, широко распространен в странах Азии, Океании, Южной и Центральной Америки; на африканском континенте *P. vivax* постоянно обнаруживается в странах Восточной Африки у арабов, индийцев, эфиопов, европейцев; в странах Западной Африки, заселенной преимущественно представителями негроидной расы, *P. vivax* не встречается, что объясняется генетически обусловленной врожденной невосприимчивостью африканских негров к этому виду плазмодиев. Ареал *P. ovale* невелик и состоит из 2 частей. Основная - африканская часть, занимает тропическую Африку от Гамбии - на севере до Конго - на юге континента. Вторая часть ареала - это страны западной части Тихого океана и Юго-Восточной Азии. Географический ареал тропической малярии простирается от 40° с.ш. до 20° ю.ш. *P. falciparum* и обуславливает до 50% заболеваемости малярией в мире. Четырехдневная малярия в настоящее время встречается в Африке, некоторых районах Центральной и Южной Америки, в странах Карибского бассейна, Юго-Восточной Азии. *P. knowlesi*, резервуаром которого являются обезьяны, регистрируется в природных очагах Юго-Восточной Азии.

Возможны три пути передачи малярии: 1) через комара; 2) от матери плоду или новорожденному (вертикальная передача); 3) трансфузионно через кровь или при медицинских манипуляциях при нарушении асептики при инъекциях (шизонтная малярия). Первый путь является основным, обеспечивающим существование малярийных паразитов как биологических видов.

Источником инфекции является больной малярией человек или здоровый паразитоносите́ль, в крови которого имеются зрелые гаметоциты. Эпидемиологическая опасность источника инфекции определяется численностью гаметоцитов в крови, длительностью периода гаметоносительства и доступностью его комарам. При заражении *P. falciparum* человек становится источником инфекции спустя 10-12 дней после начала паразитемии и может оставаться им в течение 2 мес и более до того времени, когда бесполое паразиты исчезнут естественным путем или под влиянием лечения. При заражении другими видами малярии человек является источником инфекции от момента появления бесполой форм (14-21-й день болезни) до их исчезновения. Период развития гаметоцитов лишь на несколько часов превышает время развития бесполой форм. Гаметоциты погибают спустя несколько часов после созревания.

При вертикальной передаче малярии плод может заражаться через плаценту, что наблюдается редко. Чаще заражение происходит в родах, при попадании некоторого количества материнской крови в кровоток плода при отслойке плаценты. Вертикальная передача инфекции происходит у неиммунных к малярии матерей. У коренных жителей эндемичных очагов рождается иммунный ребенок, остающийся устойчивым к малярии в течение нескольких месяцев.

Восприимчивость к малярии всеобщая. Исключение составляют коренные жители Западной Африки, обладающие врожденной невосприимчивостью к *P. vivax*, обусловленной отсутствием на эритроцитах африканцев рецептора для мерозоитов этого вида - изоантигенов Даффи (Fya или Fyb). Для гиперэндемичных очагов тропической Африки, где преобладает *P. falciparum*, характерна относительно стабильная иммунологическая структура коренного населения: дети в возрасте до 6 мес не заболевают благодаря пассивному иммунитету, полученному от матери; большинство детей в возрасте 6-24 мес поражены *P. falciparum*; пассивный иммунитет угас, активный еще не развит; в этой группе наблюдают самую высокую смертность от малярии; у детей старше 2 лет *P. falciparum* обнаруживают реже, течение малярии смягчено в результате приобретенного иммунитета, с возрастом интенсивность паразитемии уменьшается; у взрослых *P. falciparum* обнаруживают редко вследствие высокой напряженности иммунитета, при инфицировании клинические проявления отсутствуют.

Легко протекает тропическая малярия также у носителей аномального гемоглобина S (серповидноклеточная анемия) и лиц с некоторыми другими генетически обусловленными аномалиями гемоглобина и ферментов эритроцитов (дефицит Г-6-ФДГ). Малярия - сезонная инфекция. Передача ее приходится на сезон активности комаров, т.е. на теплое время года. В районах с умеренным и субтропическим климатом сезон передачи ограничивается летне-осенними месяцами с устойчивой среднесуточной температурой выше 16 °С. Длительность его колеблется от 1,5 до 6-7 мес. В тропической зоне продолжительность сезона передачи инфекции является круглогодичной, а перерывы в передаче малярии связаны с режимом осадков.

Под влиянием комплекса климатогеографических и социально-экономических факторов в различных регионах сформировались очаги малярии. Очагом малярии считают населенный пункт с прилегающими к нему анофелогенными водоемами. О пораженности населения малярией судят по ряду маляриометрических индексов: паразитарный (процент лиц с паразитемией среди обследованной группы); селезеночный (процент лиц с увеличенной селезенкой в группе обследованных лиц) и другим, а также результатам серологических и эпидемиологических исследований.

По классификации ВОЗ различают 4 степени эндемии:

- 1) гипозэндемия - селезеночный индекс у детей от 2 до 9 лет в пределах 10%;
- 2) мезоэндемия - селезеночный индекс у детей 2-9 лет в пределах от 11 до 50%;
- 3) гиперэндемия - селезеночный индекс у детей 2-9 лет постоянно выше 50%;
- 4) голозэндемия - паразитарный индекс у детей в возрасте до 1 года постоянно выше 75%, селезеночный индекс у взрослых низкий (африканский тип) и лишь в отдельных районах высокий (новогвинейский тип).

Случаи малярии классифицируют как завозные, вторичные от завозного, местные, прививные.

Рецидивом называют случай малярии с повторными проявлениями болезни через несколько месяцев после первого заболевания, если лечение было неполным (например, без приема примахина при трехдневной малярии) или некачественным (несоблюдение режима приема препарата, истекший срок годности препарата и др.). Первичные проявления трехдневной малярии вне сезона передачи (например, весной следующего года) нельзя считать рецидивами, это - первичные проявления после длительной инкубации.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

ВОЗ осуществляет борьбу с малярией в мире в рамках программы «Обратить малярию вспять», принятой в 1998 г. В настоящее время для европейского региона ВОЗ поставлена новая цель: ликвидировать трехдневную малярию, вызванную *P. vivax*, и тропическую к 2015 г. В РФ основные противомалярийные мероприятия регламентируются СанПиН 3.2.3215-14. Наиболее важным звеном в комплексе мероприятий является своевременное выявление и лечение источников инфекции. В планах борьбы с переносчиками предусматриваются энтомологические наблюдения в потенциальных очагах, гидротехнические мероприятия, обработка мест выплода комаров ларвицидами, обработка помещений имагицидами. Во время пребывания в местах, где распространена малярия, следует принимать меры предосторожности по защите от укусов комаров. Необходимо проводить консультации граждан, выезжающих в эндемичные регионы, информировать их о правильном проведении индивидуальной химиопрофилактики малярии. В рекомендациях ВОЗ отмечается, что химиопрофилактику малярии следует проводить людям, выезжающим в очаги

средней и высокой эндемичности. Неиммунным беременным женщинам посещать такие районы не рекомендуется.

Индивидуальную химиопрофилактику малярии в эндемичных очагах, где распространена тропическая малярия, проводят мефлохином, который рекомендуется принимать 1 раз в неделю по 250 мг в течение всего периода пребывания в очаге, но не более 6 мес. В настоящее время часто используют маларон* - таблетки для взрослых - 250 мг атовахона* + 100 мг прогуанила гидрохлорида, 1 таблетка за день до въезда в зону риска заражения, ежедневно 1 таблетка в эндемичном очаге и 7 дней после выезда. Хлорохин применяют в очагах четырехдневной, трехдневной и овале-малярии при отсутствии тропической малярии. В соответствии с существующими правилами препараты следует начинать принимать до выезда в очаг, весь период пребывания в очаге в сезон, когда существует риск заражения, и в течение 4 нед после выезда из очага. Прибывшим из высокоэндемичного региона для профилактики поздних рецидивов трехдневной и овале-малярии дополнительно назначают примахин в дозе 0,25 мг/кг (основания) в течение 14 дней. Хотя химиопрофилактика не всегда предупреждает развитие болезни, но она может предотвратить тяжелое течение малярии и летальный исход.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Все клинические проявления малярии обусловлены эритроцитарной шизогонией. Тканевая шизогония клинически не проявляется. Для клинической картины малярийной инфекции характерна триада симптомов: приступ лихорадки, гемолитическая анемия, гепатоспленомегалия.

Малярийный приступ связан с завершением эритроцитарной шизогонии, массовым распадом эритроцитов и выходом в кровяное русло большого числа меро-зоитов, продуктов метаболизма паразитов и гемолиза, обладающих пирогенными и токсическими свойствами, что приводит к развитию лихорадочной реакции. Приступ может возникнуть лишь тогда, когда число паразитов достигает так называемого пирогенного порога. При трехдневной, овале- и четырехдневной малярии для наступления приступа должно быть около 100 паразитов в 1 мкл крови, при тропической - до 600. Однако этот пирогенный порог является условным и зависит не столько от числа паразитов в крови, сколько от реактивности организма инфицированного человека. Известно, что при рецидивах приступы наступают при значительно более высокой паразитемии, чем при первичной малярии. Ввиду цикличности эритроцитарной шизогонии лихорадочные приступы повторяются каждые 48 ч при трехдневной, овале- и тропической малярии и каждые 72 ч - при четырехдневной.

При заражении малярией в организм человека попадает гетерогенная популяция паразитов, и шизогония в начальном периоде происходит асинхронно, в связи с чем тип лихорадки может быть неправильным. По мере формирования иммунных реакций способность к паразитированию в эритроцитах получает одна ведущая генерация плазмодия, обуславливающая свойственный данному виду ритм лихорадки. Только при тропической малярии может быть несколько ведущих генераций плазмодиев, поэтому лихорадка чаще носит неправильный характер. Экзогенным пирогенам паразитарной природы отводится в основном роль активаторов воспалительной реакции. Активированные под влиянием паразитарных антигенов лимфоциты и макрофагальные клетки выделяют большое количество цитокинов, в частности ИЛ и ФНО, свободных окислительных радикалов, происходит активация системы комплемента. Это приводит к повреждению стенок кровеносных сосудов, прежде всего на уровне микроциркуляторного русла, и другим патологическим изменениям в организме. Основным механизмом развития осложнений при тропической малярии является скопление (секвестрация) инвазированных эритроцитов в сосудах внутренних органов, преимущественно головного мозга, а также почек, печени, кишечника, костного мозга, плаценты и др. Это обусловлено изменениями свойств эритроцитов, проявляющихся цито-

адгезией и розетингом. Цитоадгезия - приклеивание пораженных эритроцитов к эндотелиальным клеткам, приводит к секвестрации в капиллярах и посткапиллярных венах. Основная роль в цитоадгезии отводится специфическим белкам-лигандам, индуцируемым паразитом на поверхности эритроцитов и рецепторами, находящимися на наружной поверхности эндотелиальных клеток. В результате закупорки сосудов развивается ишемия пораженных органов. На мембранах пораженных эритроцитов появляются протуберанцы (кнобы), которые контактируют с выростами в форме псевдоподий, образующимися на эндотелиальных клетках. Некоторые штаммы *P. falciparum* имеют свойство вызывать прилипание здоровых эритроцитов к инфицированным, что приводит к образованию «розеток». Эритроциты становятся ригидными, что ухудшает реологические свойства крови и усугубляет нарушение микроциркуляции. Важным повреждающим фактором является гипоксия, вызванная недостаточной кислородно-транспортной функцией зараженных эритроцитов. Наименее устойчива к гипоксии ткань мозга, что играет важную роль в генезе церебральной малярии.

Значительные нарушения возникают в системе гемостаза: при тяжелой тропической малярии наблюдаются признаки синдрома ДВС (тромбоцитопения и гипофибриногенемия). Нарушение микроциркуляции, метаболизма, отек легких, нарушение функции почек и системы гемостаза являются ведущими патогенетическими факторами развития злокачественной малярии.

Причиной анемии является разрушение эритроцитов находящимися в них паразитами. *P. vivax* и *P. ovale* инфицируют преимущественно молодые эритроциты, *P. malariae* поражает зрелые эритроциты, *P. falciparum* инфицирует эритроциты различной степени зрелости, поэтому паразитемия наиболее быстро нарастает при тропической малярии и достигает высокого уровня с поражением 20% и более эритроцитов, что приводит к интенсивному гемолизу. Дополнительными факторами гемолиза эритроцитов могут служить аутоиммунные механизмы или фиксация циркулирующих иммунных комплексов к неинфицированным эритроцитам, что также приводит к их гемолизу. В развитии анемии важную роль играет повышенная активность элементов ретикулогистиоцитарной системы, фагоцитирующей как пораженные, так и нормальные эритроциты. Развивающаяся при малярии гиперплазия ретикулоэндотелиальных элементов селезенки угнетает гемопоэз, что дополнительно усиливает анемию и тромбоцитопению.

Малярия сопровождается увеличением печени и селезенки. Вначале это обусловлено застойными явлениями в органах, но вскоре в них возникает лимфоидная и ретикулоэндотелиальная гиперплазия. Гемолиз эритроцитов, а также поражение гепатоцитов обуславливают желтуху.

Уменьшение всасывания углеводов и торможение глюконеогенеза в печени вызывают гипогликемию. В том же направлении действует и увеличение потребления глюкозы клетками хозяина и паразита. Активация анаэробного гликолиза приводит к накоплению лактата в крови, СМЖ и развитию ацидоза, что является одной из причин летального исхода при тяжелой тропической малярии.

Патоморфологическая картина при малярии характеризуется наличием анемии и изменением со стороны органов, богатых ретикулоэндотелиальной тканью. Вследствие отложения буро-черного пигмента гемомеланина, образующегося при разрушении эритроцитов, внутренние органы приобретают аспидно-серо-дымчатую окраску. Отмечается значительное увеличение печени и селезенки. Селезенка полнокровна, микроскопически определяются гиперплазия фолликулов, пролиферация ретикулярных клеток, нередко отмечаются инфаркты и кровоизлияния под капсулу селезенки. В печени наблюдаются гиперемия, пролиферация купферовских клеток, сосудистого эндотелия. При длительном течении болезни развиваются фиброзные изменения. В костном мозге выявляется выраженная эритробластическая реакция. В сердечной мышце обнаруживают дегенеративные изменения, кровоизлияния под внутренней оболочкой сердца. В легких находят

небольшие геморрагии, сосуды легких переполнены инфицированными эритроцитами. В осложненных случаях наблюдаются пневмония, отек легких. Поражение почек при тропической малярии характеризуется увеличением и полнокровием органов, признаками интерстициального нефрита и острого тубулярного некроза. При длительном течении четырехдневной малярии развивается нефротический синдром, сопровождающийся отложением в клубочках активных иммунных комплексов (IgM-, IgG-комплемента). При злокачественном течении тропической малярии наблюдаются дегенеративно-деструктивные изменения коры надпочечников, некрозы и кровоизлияния, бедность органа липидами. При исследовании ЖКТ выявляются некротические и язвенные изменения слизистой оболочки, петехиальные кровоизлияния. Наиболее характерные изменения при тяжелой тропической малярии возникают в головном мозге, где наблюдаются отек и набухание вещества мозга, периваскулярные и периганглионарные разрастания невроглии (гранулемы Дюрка). Капилляры блокированы инвазированными эритроцитами и паразитами, имеются обширные гемостазы. Развивается периваскулярный отек с геморрагиями и очаговыми некрозами.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

С учетом видовых особенностей малярийных паразитов и соответствующих различий клинических проявлений выделяют 4 формы малярии: трехдневную малярию (*vivax* - малярия, *malaria tertiana*); трехдневную овале-малярию (*ovale-malaria*); четырехдневную малярию (*malaria quartana*); тропическую малярию (*falciparum*-малярия, *malaria tropica*). В МКБ-10 выделена отдельно - B53.1 - малярия, вызванная плазмодиями обезьян.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ различают малярию: неосложненную, тяжелую и осложненную. Тяжелые и осложненные формы малярии характерны в основном для инфекции *P. falciparum*. Болезнь, вызванная *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*, как правило, имеет доброкачественное течение.

В течении малярийной инфекции различают первичную малярию и рецидивы - ранние и поздние.

Первичная малярия охватывает начальный период заболевания, период разгара и реконвалесценции. Без лечения или неполноценной этиотропной терапии болезнь переходит в период рецидивного течения. Различают экзоэритроцитарные и эритроцитарные рецидивы, а по времени их развития, соответственно, - ранние и поздние.

Эритроцитарные рецидивы наблюдаются при заражении всеми видами плазмодиев. Ранние возникают в период до 2 мес после первичных приступов, развивающиеся в более поздние сроки относят к поздним рецидивам. При нелеченной или неадекватно леченной трехдневной и овале-малярии наступает «затишье» длительностью 6-11 мес с исчезновением паразитов из крови и клиническим «выздоровлением». Затем наступают поздние рецидивы (обусловленные активацией гип-нозоитов в печени), которые без лечения снова сменяются латентным периодом, после чего заболевание опять рецидивирует. Продолжительность существования в организме человека (без лечения) для *P. falciparum* составляет до 1,5 лет, для *P. vivax* и *P. ovale* - до 3 лет, для *P. malariae* - многие годы, иногда пожизненно.

Трехдневная малярия

Инкубационный период составляет от 10-21 дня или 6-14 мес. Продромальные явления перед первичным малярийным приступом наблюдаются редко, но часто предшествуют рецидивам. Они проявляются чувством общего недомогания, слабостью, разбитостью, болями в поясничной области, конечностях, незначительным подъемом температуры тела, снижением аппетита, головной болью. Продолжительность продромального периода в среднем составляет 1-5 дней.

Вначале температурная кривая носит неправильный характер (инициальная лихорадка), что объясняется несинхронным выходом в кровь нескольких генераций *P. vivax*. В последующем начинаются типичные малярийные пароксизмы с интермиттирующей лихорадкой. В малярийном лихорадочном приступе клинически отчетливо выражены три фазы, непосредственно следующие одна за другой: стадия озноба, жара и потливости. Приступ начинается с озноба, интенсивность которого может быть разной: от легкого познабливания до потрясающего озноба. Кожа становится сухой, на ощупь шероховатой или «гусиной», холодной, конечности и видимые слизистые - цианотичными. Отмечаются сильная головная боль, иногда рвота, боли в суставах и поясничной области. Стадия озноба продолжается от нескольких минут до 1-2 ч и сменяется стадией жара. Температура тела достигает 40-41 °С, кожный покров становится сухим и горячим, лицо краснеет. Головная боль, боли в поясничной области и суставах усиливаются. Стадия жара продолжается от одного до нескольких часов и сменяется периодом потоотделения. Температура тела критически падает, потоотделение нередко профузное. Продолжительность приступа составляет 6-10 ч. Характерным считается наступление приступов болезни в утренние и дневные часы. После приступа наступает период апиреksии, который длится около 40 ч. Интервал между приступами 48 ч. После 2-3 приступов отчетливо выявляются увеличенные в размерах печень и селезенка. Изменения в крови характеризуются гипохромной анемией, развивающейся постепенно со 2-й недели болезни. В периферической крови выявляются лейкопения, нейтропения с палочкоядерным сдвигом, относительный лимфоцитоз, анэозинофилия и повышенная СОЭ. При естественном течении болезни без противопаразитарного лечения после 12-14 приступов интенсивность лихорадки уменьшается, приступы постепенно угасают, размеры печени и селезенки сокращаются. Однако спустя 2 нед - 2 мес вновь возникают приступы лихорадки - ранние рецидивы, характеризующиеся синхронной температурной кривой, увеличением печени и селезенки, анемией. В последующем, с нарастанием иммунитета, паразиты исчезают из крови и наступает латентный период. Если в этот период не провести лечение гистошизотропными препаратами, то через 6-8 мес, а иногда спустя 1-3 года произойдет активация «дремлющих» в гепатоцитах тканевых форм паразитов и разовьются отдаленные рецидивы. Отдаленные рецидивы характеризуются острым началом, более легким течением, ранним увеличением селезенки, коротким числом приступов до 7-8, меньшей интенсивностью и длительностью паразитемии, наличием гаметоцитов в крови.

Овале-малярия

Овале-малярия по многим клинико-патогенетическим признакам сходна с трехдневной *vivax*-малярией. Инкубационный период продолжается 11-16 дней. При овале-малярии наблюдается склонность возбудителя к первичной латенции: длительность инкубационного периода может растянуться от 2 мес до 2 и более лет. В клинической картине с первых дней болезни преобладает интермиттирующая трехдневная лихорадка, реже наблюдается ежедневная. Лихорадочные приступы с большим постоянством, в отличие от других видов малярии, наблюдаются в вечерние часы. Овале-малярия характеризуется преимущественно легким течением с небольшим числом приступов, что объясняют быстрым развитием высокого уровня иммунитета. Приступы протекают без выраженных ознобов и с меньшим уровнем температуры тела. При отсутствии лечения гистошизотропными препаратами возможны от 1 до 3 рецидивов с интервалом от 17 дней до 7 мес.

Четырехдневная малярия

Инкубационный период от 3 до 6 нед. Продромальные симптомы наблюдаются редко. Начало болезни острое. С первого приступа устанавливается интермит-тирующая лихорадка с периодичностью приступов через 2 сут. Приступ обычно начинается в

полдень, средняя его продолжительность около 13 ч. Период озноба длительный и резко выражен. Период жара продолжается до 6 ч, сопровождается головной болью, миалгиями, артралгиями, иногда тошнотой, рвотой. Могут наблюдаться беспокойство больных и бред. В межприступный период состояние больных удовлетворительное. Анемия, гепатоспленомегалия развиваются медленно - не ранее чем через 2 нед от начала болезни. Проявления четырехдневной малярии купируются без лечения после 8-14 приступов, но процесс эритроцитар-ной шизогонии на низком уровне длится многие годы. Чаще всего болезнь протекает без активизации эритроцитарной шизогонии в виде паразитоносительства, что делает таких лиц потенциально опасными донорами. Заболевание протекает обычно доброкачественно, однако в эндемичных очагах четырехдневная малярия ответственна за развитие нефротического синдрома с неблагоприятным прогнозом у детей.

Тропическая малярия

Наиболее тяжелая форма малярийной инфекции. Инкубационный период составляет 8-16 дней. В конце его у части неиммунных лиц отмечаются продромальные явления продолжительностью от нескольких часов до 1-2 дней: недомогание, слабость, разбитость, ломота в теле, миалгии и артралгии, головная боль. У большинства больных болезнь начинается остро, без продромы, с подъема температуры тела до 38-39 °С. Характерно отсутствие цикличности приступов лихорадки. Приступ начинается с озноба, продолжительность которого составляет от 30 мин до 1 ч. В этот период больной бледен, кожа холодная, нередко с шероховатостью по типу «гусиной кожи». Озноб сопровождается подъемом температуры тела до 38-39 °С. С прекращением озноба наступает вторая фаза приступа - жар. У больных появляется легкое чувство тепла, иногда они испытывают чувство истинного жара. Кожа горячая, сухая, лицо - гиперемировано. Продолжительность этой фазы - около 12 ч, и она сменяется слабовыраженной потливостью. Температура тела падает до нормальных и субнормальных цифр и через 1-2 ч повышается снова. В некоторых случаях начало тропической малярии сопровождается тошнотой, рвотой, диареей. Наблюдаются: кашель, насморк, боли в горле. В более поздние сроки появляются герпетические высыпания на губах и крыльях носа. В острой стадии у больных отмечается гиперемия конъюнктив, при тяжелом течении заболевания возможны петехиальные или более крупные субконъюнктивальные кровоизлияния. В периоде разгара озноб менее выражен, чем в первые дни болезни, его продолжительность составляет всего 15-30 мин. Лихорадка продолжается сутками, периоды апиреksии регистрируются редко. При легком течении болезни высота температуры тела у больных достигает 38,5 °С, продолжительность лихорадки - 3-4 дня; при средней степени тяжести соответственно - 39-39,5 °С и 6-7 дней. Тяжелое течение болезни характеризуется повышением температуры тела до высокого уровня - 40 °С и выше, продолжительность лихорадочного периода составляет 8 и более дней. Длительность отдельных приступов (а по существу наложение нескольких) при тропической малярии достигает 30-40 ч. Преобладает неправильный тип температурной кривой, реже наблюдается ремиттирующий, изредка - интермиттирующий и постоянный типы. Увеличение печени и селезенки обычно определяется на 3-й день болезни. При УЗИ органов брюшной полости увеличение размеров печени и селезенки определяется уже на 2-3-й день от начала клинических проявлений тропической малярии. Нарушения пигментного обмена наблюдаются у больных с тяжелым и, реже, среднетяжелым течением тропической малярии. Более чем трехкратное повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови расценивают как показатель неблагоприятного прогноза. К метаболическим нарушениям относят изменения в системе гемостаза и гипогликемию. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются тахикардией, приглушенностью сердечных тонов, гипотензией. При тяжелой форме болезни появляются изменения на ЭКГ в виде деформации конечной части желудочкового комплекса - уплощения и отрицательного зубца *T*, снижения сегмента *ST*, снижения вольтажа зубца *R* в стандартных

отведениях. При тропической малярии часто наблюдаются нарушения со стороны ЦНС, связанные с высокой лихорадкой и интоксикацией: головные боли, рвота, явления менин-гизма, судороги, сонливость, иногда делириоподобные состояния, но, в отличие от церебральной формы, сознание больного сохранено. Характерными являются гемолитическая анемия и лейкопения, а в лейкоцитарной формуле - эозино- и нейтропения, относительный лимфоцитоз. При тяжелых формах болезни нередко отмечается нейтрофильный лейкоцитоз; СОЭ постоянно и значительно повышена. Тромбоцитопения - признак, типичный для всех видов малярии. Как и при других инфекционных болезнях у больных наблюдается лихорадочная протеинурия преходящего характера.

Рецидивирующее течение тропической малярии обусловлено либо неполноценным этиотропным лечением, либо наличием резистентности *P. falciparum* к используемым химиопрепаратам. Естественное течение тропической малярии с благоприятным исходом продолжается не более 2 нед. При отсутствии этиотроп-ной терапии через 7-10 дней наступают рецидивы. Беременность является общепризнанным фактором риска при тропической малярии. Это связано с более высокой заболеваемостью беременных женщин, склонностью к тяжелым клиническим формам, риском для здоровья и жизни ребенка, с ограничением терапевтического арсенала.

Малярия у детей

У детей, как и у взрослых, трехдневная и *ovale*-малярии протекают сходно. Строгая периодичность приступов, свойственная малярии взрослых, у детей бывает редко. Чаще встречаются ежедневные приступы различной продолжительности, возникающие в разное время суток. У детей старшего возраста в начале болезни нередко наблюдается лихорадка постоянного типа, сменяющаяся типичными приступами. Во время приступа появляются бледность кожных покровов, цианоз, иногда рвота, понос, общее беспокойство, судороги. В некоторых случаях отмечаются боли в животе, аппендикулярный синдром, требующий срочной консультации хирурга. Печень и селезенка увеличиваются рано и почти одновременно. При прогрессировании болезни селезенка может достигать больших размеров. Быстро развивается анемия. При трехдневной и *ovale*-малярии случаи со смертельными исходами - явление редкое, они встречаются у детей с резко выраженной анемией и дистрофией. У детей и подростков, получавших неадекватную терапию или не получавших лечение вовсе, описана злокачественная молниеносная форма трехдневной малярии. Она наблюдалась в средней полосе бывшего СССР, преимущественно в весенний период года. Поражались обычно дети в возрасте от 4 до 12 лет, болевшие ранее трехдневной малярией. Злокачественные проявления малярии возникали при рецидивах или в начале болезни, чаще во время второго приступа. Внезапно во время пароксизма лихорадки появлялись сильные головные боли, рвота, судороги, сонливость, переходящая в бессознательное состояние. Через несколько часов наступала смерть. При патологоанатомическом исследовании погибших обнаруживалось острое набухание и усиленное кровенаполнение вещества головного мозга. В отличие от малярийной комы при *falciparum*-малярии, в капиллярах мозга выявлялись лишь единичные плазмодии. Молниеносная форма трехдневной малярии рассматривалась как гиперергическая реакция детского организма. Однако при ретроспективном анализе в подобных случаях нельзя исключить смешанную патологию: трехдневную малярию и нейровирусную инфекцию. Четырехдневная малярия у детей очень напоминает трехдневную, за исключением периодичности приступов. Однако известно, что четырехдневная малярия у детей может осложняться нефротическим синдромом, в основе которого лежит отложение иммунных комплексов на базальной мембране клубочков с повреждением ее и дегенеративными изменениями в канальцах. Чаще всего нефротический синдром развивается у детей в возрасте 5-8 лет. В этом же возрасте

регистрируется и наибольшая заболеваемость четырехдневной малярией, что также подтверждает ассоциативную связь между инфекцией *P. malariae* и нефротическим синдромом.

В тропических странах с высоким уровнем эндемии (голо- и гиперэндемичные очаги) *falciparum*-малярия остается одной из главных причин заболеваемости и смертности детей; от 5 до 15% всех случаев смерти приходится на эту болезнь. Наиболее часто и тяжело болеют дети от 6 мес до 4-5 лет, поэтому тропическую малярию у них обоснованно считают потенциально смертельной болезнью. Тропическая малярия у детей старшего возраста протекает обычно так же, как и у взрослых, и особых диагностических трудностей не представляет. У детей до 3-4 лет, особенно у детей грудного возраста, *falciparum*-малярия отличается своеобразием клинической картины, в которой отсутствует самый яркий клинический симптом - малярийный приступ. В то же время наблюдаются такие симптомы, как судороги, рвота, понос, боли в животе, с быстро прогрессирующим ухудшением состояния ребенка. Отличия состоят в том, что в периоде апирексии температура не снижается до нормы, поэтому наблюдается ремиттирующая лихорадка, или в том, что с каждым разом приступы начинаются все раньше. У детей грудного возраста первые приступы тропической малярии бывают очень тяжелыми, болезнь быстро приобретает злокачественное течение и может закончиться смертью. Ребенок становится вялым, капризным, беспокойным, у него пропадает аппетит, возможна рвота съеденной пищей. Температура тела повышается до 38-40 °С, лихорадка может быть постоянной, ремиттирующей, интермиттирующей, но нередко имеет неправильный гектический характер. Озноб часто отсутствует, приступ начинается с побледнения, затем синюшности кожи, похолодания конечностей, могут появляться выраженные симптомы нейротоксикоза, судороги, рвота, менингеальный синдром. При развитии малярийной комы появляются резкое беспокойство, затем прострация, маскообразное лицо, безучастный взгляд, судороги, рвота, потеря сознания. У детей грудного возраста отмечается выраженная лабильность водно-солевого обмена, что предрасполагает к развитию отека органов и тканей, в том числе и головного мозга. Часто появляются боли в животе и жидкий стул. В испражнениях может быть примесь слизи и крови, иногда стул водянистый. Упорная диарея может вызвать тяжелую дегидратацию. Живот обычно увеличен в объеме. Отмечается болезненность в подреберьях. Селезенка увеличена, легко пальпируется, болезненна. При частых повторных заражениях селезенка может достигать больших размеров и занимать почти всю брюшную полость. Болезненность селезенки увеличивается при развитии периспленита или инфаркта. Известны случаи самопроизвольного или в результате травмы разрыва селезенки. Следует подчеркнуть, что увеличение селезенки у детей грудного возраста при малярии наблюдается непостоянно и примерно у 20% больных не выявляется вовсе. У детей старше 2 лет селезенка увеличена чаще, степень увеличения ее зависит от продолжительности болезни и сопутствующей алиментарной дистрофии. Нередко отмечают увеличение и уплотнение печени, иногда ее болезненность, но реакция печени менее выражена, чем селезенки. Чем меньше возраст ребенка, тем быстрее развивается и нарастает анемия. Уровень гемоглобина в запущенных случаях падает до 30-50 г/л, уменьшается число эритроцитов до $2 \cdot 10^{12}/л$. Характерен ретикулоцитоз. Наблюдаются лейкопения, эозинофилия, относительный лимфо- и моноцитоз, хотя во время приступов возможен нейтро-фильный лейкоцитоз, повышенная СОЭ. Паразитемия у детей младшего возраста обычно высокая: *P. falciparum* может поражать до 20% эритроцитов. Тяжелая анемия у детей сопровождается гипоксемией и гипоксией органов и тканей, поэтому кожа и видимые слизистые оболочки становятся бледными с землистым оттенком, развивается гипотрофия. Если лечение не проводилось, то состояние ребенка быстро ухудшается и наступает летальный исход. Усугубляет прогноз присоединение интеркуррентных заболеваний: пневмонии, сальмонеллеза и других кишечных инфекций.

Малярия у людей, вызванная *P. knowlesi*, регистрируемая в Юго-Восточной Азии практически только среди туристов, клиническими проявлениями и тяжестью течения во многом схожа с тропической малярией.

Осложнения

Наблюдаются преимущественно при тропической малярии и возможны на всех стадиях болезни. Прогностически неблагоприятные клинические признаки, указывающие на возможность развития злокачественной малярии, - ежедневная лихорадка, отсутствие апирекии между приступами, сильная головная боль, генерализованные судороги, повторяющиеся чаще 2 раз за 24 ч, децере-брационная ригидность, гемодинамический шок (систолическое давление ниже 70 мм рт.ст. у взрослого и менее 50 мм рт.ст. у ребенка). Об этом свидетельствуют также результаты микроскопического исследования крови: высокая паразитемия (более 100 тыс. *P. falciparum* в 1 мкл крови), обнаружение различных возрастных стадий паразита в периферической крови, наличие гаметоцитов, нарастающий лейкоцитоз (более $12 \times 10^9/\text{л}$). Показателями плохого прогноза являются также следующие лабораторные данные: снижение глюкозы крови менее 2,2 ммоль/л, декомпенсированный метаболический ацидоз, более чем трехкратное повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови, а также низкий уровень глюкозы в цереброспинальной жидкости и высокий уровень молочной кислоты (более 6 ммоль/л), выраженная гипоальбуминемия.

Церебральная (мозговая) малярия. Под этим названием объединены тяжелые поражения ЦНС при тропической малярии, основным исходом которой является развитие коматозного состояния.

Малярийная кома может являться осложнением первичной, повторной и рецидивирующей малярии, но чаще наблюдается при первичной малярии. Встречается преимущественно у детей, беременных женщин и у лиц молодого и среднего возраста. В клинической картине церебральной малярии выделяют три периода: сомноленции, сопора и истинной комы. Стадия сомноленции характеризуется психической и физической вялостью больного, быстрым истощением. Больной ориентирован во времени и пространстве, но в контакт вступает неохотно, отвечает на вопросы односложно, быстро утомляется. Сухожильные рефлексы сохранены. Следующая за ней стадия сопора проявляется глубокой прострацией больного с редкими проблесками сознания. Возможны атаксия, амнезия, судороги, иногда эпилептиформного характера. Роговичные рефлексы сохранены, зрачки нормальные. Сухожильные рефлексы повышены, появляются патологические рефлексы. При истинной коме больной на внешние раздражители не реагирует. Наблюдаются нарушение конвергенции, расходящееся косоглазие, плавающие движения глазных яблок при открытых веках (как будто больной осматривает потолок), горизонтальный и вертикальный нистагм, паралич VI пары черепно-мозговых нервов; сухожильные и брюшные рефлексы отсутствуют, резко нарушены вегетативные функции. Выражены менингеальные симптомы и патологические рефлексы Бабинского, Россолимо и др. У детей старше 4 лет и взрослых для оценки степени нарушения сознания и комы, как и при других поражениях ЦНС, используют шкалу комы Глазго (1974). При спинномозговой пункции выявляется повышение внутричерепного давления без выраженных нарушений белкового и клеточного состава ликвора. При церебральной малярии возможно развитие психозов. В остром периоде психозы протекают в виде делирия, аменции, маниакальных состояний. Возможны эпилептические приступы. Для постмалярийных психозов характерны депрессия, психическая слабость, истерия, шизофреноподобные синдромы, у детей возможна временная задержка психического развития. Иногда наблюдаются отдаленные последствия церебральной малярии:

гемиплегия, атаксия, очаговая симптоматика со стороны черепно-мозговых нервов, экстрапирамидные нарушения, моно- и полиневриты.

Гипохромная анемия относится к частым осложнениям всех форм малярийной инфекции. Тяжелая анемия диагностируется в случаях, когда гематокрит падает ниже 20%, а уровень гемоглобина - менее 50 г/л.

Серьезными проявлениями малярии являются нарушения гемостаза: кровоточивость десен, кровоизлияние в сетчатку глаз, спонтанные носовые и желудочно-кишечные кровотечения, ДВС-синдром.

ОПН диагностируется при уменьшении выделения мочи менее 400 мл/сут у взрослого и менее 12 мл/кг у детей (и нет эффекта применения фуросемида), креатинин сыворотки крови превышает 265 ммоль/л, мочевина - более 21,4 ммоль/л, возникает гиперкалиемия. Различают следующие стадии ОПН: начальную, олигоанурии, полиурии.

Гемоглобинурийная лихорадка является следствием массивного внутрисосудистого гемолиза, что может быть обусловлено интенсивной инвазией или применением некоторых противомалярийных препаратов (хинин, примахин, сульфаниламиды) у лиц с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). При тяжелой ее форме развиваются интенсивная желтуха, выраженный геморрагический синдром, анемия и анурия, сопровождающиеся ознобом, высокой лихорадкой (40 °С), болями в поясничной области, повторной рвотой желчью, миалгиями, артралгиями. Моча приобретает темно-коричневый цвет, что обусловлено наличием оксигемоглобина. Число эритроцитов в тяжелых случаях снижается до $1 \times 10^{12}/л$, а уровень гемоглобина - до 20-30 г/л. Паразитов в крови при малярийной гемоглобинурии очень мало или они вовсе не обнаруживаются. При быстрой отмене противомалярийного препарата, вызвавшего гемолиз эритроцитов, состояние больного улучшается без серьезных последствий. В тяжелых случаях из-за развития ОПН прогноз может быть неблагоприятным.

Малярийный алгид характеризуется клиническими проявлениями, свойственными ИТШ: нарушениями гемодинамики, микроциркуляции, нарушениями в системе гемостаза, полиорганной недостаточностью и гипотермией. В отличие от церебральной малярии сознание сохранено, хотя в дальнейшем возможно развитие комы. Алгид может развиваться на фоне отека легких, метаболического ацидоза и резкого обезвоживания. Обычно отмечается высокий уровень паразитемии. Прогноз во многом зависит от своевременного и адекватного лечения.

Острый отек легких у больных тропической малярией часто приводит к летальному исходу. Механизм этого тяжелейшего осложнения окончательно не изучен. Отек легких может быть спровоцирован избыточной регидратацией, гипопро-теинемией. Он может развиваться и на фоне нормального давления в малом круге кровообращения.

Разрыв селезенки является редким, но грозным осложнением при любой клинической форме малярии. Разрыв органа может быть вызван перекрутом ее ножки с острым застоем крови и развитием субкапсулярной гематомы.

Нефротический синдром является осложнением четырехдневной малярии. Отличается медленным, неуклонно прогрессирующим течением с нарастанием протеинурии, гипопро-теинемии, распространенными отеками, артериальной гипертонией и почечной недостаточностью. Отеки столь выражены, что дети не могут открыть глаза. Это весьма характерный симптом, который дает возможность поставить диагноз с «первого взгляда». Протеинурия достигает 10-20 г/сут. Моча содержит значительное количество глобулинов, в некоторых случаях экскреция глобулинов превышает экскрецию альбумина.

Поражения глаза возможны при тропической малярии: кератит, реже встречаются ирит, иридоциклит, помутнение стекловидного тела, хориоретинит и кровоизлияния в сетчатку. Иногда наблюдается неврит зрительного нерва, имеются сообщения о парезах III, IV и VI пар черепных нервов, паралич аккомодации.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика малярии основывается на анализе клинической картины болезни, эпидемиологического анамнеза с обязательным подтверждением диагноза обнаружением малярийных паразитов в периферической крови. Вероятность диагноза малярии увеличивается, если в эпидемиологическом анамнезе установлено пребывание в эндемичном регионе до начала заболевания, гемотрансфузии и иные парентеральные манипуляции в период до 3 мес до начала заболевания.

Лабораторная диагностика

Основным методом лабораторной диагностики малярии является микроскопическое исследование препаратов крови («толстой капли» и «тонкого мазка»), окрашенных по Романовскому-Гимзе (МУК 4.2.3222-14 «Лабораторная диагностика малярии и бабезиозов»). Обследованию на малярию подлежат: лихорадящие больные с неустановленным диагнозом в течение 3 дней в эпидемический сезон и 5 дней в остальное время года; больные с продолжающимися периодическими подъемами температуры тела несмотря на проводимое лечение в соответствии с установленным диагнозом; реципиенты при повышении температуры тела в последние 3 мес после переливания крови; лица, проживающие в активном очаге, при любой лихорадке. С низкой паразитемией малярия протекает у лиц, принимавших до заболевания противомаларийные препараты с профилактической целью (супрессивная терапия) или антибактериальные препараты [тетрациклин, доксциклин, ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (Бисептол*), сульфаниламиды], оказывающие подавляющее действие на плазмодии малярии.

Забор крови для исследования рекомендуется производить как во время лихорадки, так и в период апиреksии. Исследования препаратов крови проводят в течение 2-3 сут до 3-4 раз в день. Исследование «толстой капли» предназначено для обнаружения паразитов, так как объем крови в ней в 30-40 раз больше, чем в «тонком мазке». Особенности морфологии и тинкториальных свойств (окрашиваемости) разных возрастных стадий бесполой формы в эритроцитах хорошо различимы в «тонком мазке». Определение вида паразита обязательно, но особенно важно для *P. falciparum*, который имеет ряд присущих ему особенностей. При первичной инфекции другие более зрелые стадии паразита в периферической крови можно обнаружить в случаях тяжелого, злокачественного течения болезни. Гаметоциты созревают медленно, но сохраняют жизнеспособность в крови долго (до 6 нед), в то время как гаметоциты других видов погибают спустя несколько часов после своего созревания. Обнаружение гаметоцитов при тропической малярии имеет значение для суждения о периоде болезни: в раннем периоде (при неосложненном течении) обнаруживают только кольцевидные трофозоиты, в период разгара - кольца и гаметоциты (при первичном заражении и отсутствии лечения это свидетельствует о давности болезни не менее 10-12 дней); в периоде реконвалесценции находят только гаметоциты. В последние годы для быстрого получения предварительного ответа используются экспресс-тесты (иммунохроматографические методы), основанные на обнаружении специфических антигенов плазмодиев. Тест-системы для экспресс-диагностики малярии, разработанные разными производителями, предназначены для детекции *P. falciparum*, *P. falciparum* + *P. vivax* или *Plasmodium species*. Использование экспресс-тестов позволяет читать результат уже через 10 мин. Постановку реакции персонал лаборатории может освоить за 1-2 ч. Экспресс-методы позволяют производить самодиагностику людям, живущим или путешествующим в эндемичных регионах, и могут проводиться в полевой обстановке. В клинических условиях эти методы

используются для предварительного диагноза малярии с обязательным параллельным паразитологическим исследованием препаратов крови.

В настоящее время особое значение приобретает ПЦР. Применение ПЦР позволяет выявлять носительство при низкой паразитемии и смешанную инфекцию разными видами плазмодиев, а также дифференцировать рецидив лекарственно-устойчивой *falciparum*-малярии с реинфекцией *P. falciparum*.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику малярии проводят с рядом инфекционных и неинфекционных заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, анемией и гепатоспленомегалией. В зависимости от остроты течения болезни и ее длительности, малярию необходимо дифференцировать от гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций, тифо-паратифозных заболеваний, лихорадки денге, пап-патачи, геморрагических лихорадок - Ласса, Марбурга, Эбола, желтой лихорадки, висцерального лейшманиоза, вирусного гепатита, сепсиса, лептоспироза, острого бруцеллеза, спирохетозов, ПТИ, милиарного туберкулеза, холангита, амебного абсцесса печени, острого пиелонефрита, лимфогранулематоза, гемолитической анемии, бабезиоза (затруднения здесь возникают даже при лабораторной диагностике, так как бабезии в форме «кольца» в препаратах крови очень напоминают *P. falciparum* в соответствующей стадии). Малярийную кому дифференцируют от комы мозговой, уремической, печеночной, диабетической, гипогликемической.

Пример формулировки диагноза

B50.0 Малярия тропическая (*P. falciparum* 124 тыс. паразитов в 1 мкл). Осложнения: церебральная форма, кома.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

Больные малярией подлежат госпитализации; лечение больных тяжелыми и осложненными формами проводят в условиях ОРИТ.

Медикаментозная терапия

Этиотропное лечение больных малярией следует назначать немедленно после установления клинико-эпидемиологического диагноза и взятия крови для паразитологического исследования.

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы: вид возбудителя, регион, где произошло заражение (для суждения об устойчивости плазмодиев к противомаларийным препаратам), период болезни, тяжесть заболевания, наличие и характер осложнений.

В классификации противомаларийных препаратов по объекту воздействия можно выделить следующие основные группы (табл. 22.2):

гемошизонтоцидные - воздействуют на бесполое эритроцитарные стадии паразитов в крови, эффективны для лечения трехдневной и *ovale*-малярии, радикального излечения тропической и четырехдневной малярии; гистошизонтоцидные - воздействуют на презритроцитарные стадии возбудителя в печени, обеспечивают радикальную химиопрофилактику тропической, частично - трехдневной малярии;

гаметоцидные - воздействуют на половые эритроцитарные стадии *P. falciparum* в крови, позволяют обезвредить источник инфекции; <2 гипнозоитоцидные - воздействуют на гипнозоиты в печени, обеспечивают радикальное излечение

трехдневной и ovale-малярии, радикальную химио-профилактику трехдневной малярии с длительной инкубацией.

Таблица 22.2. Классификация противомалерийных лекарственных средств по механизму действия

Механизм действия	ЛС	Результаты применения
Гемошизонтоцидные	Мефлохин; Производные артемизинина*; хинин; хлорохин	Воздействуют на эритроцитарные шизонты, купируют приступы трехдневной малярии и малярии, вызванной <i>P. ovale</i> , обеспечивают радикальное излечение тропической и четырехдневной малярии
Гистошизонтоцидные	Пириметамин, примахин, прогуанил, тетрациклин	Воздействуют на мерозоиты (в печени), обеспечивают радикальную химиопрофилактику тропической, частично - трехдневной малярии
Гаметоцидные	Примахин	Воздействуют на половые эритроцитарные стадии <i>P. falciparum</i> , позволяют обезвредить источник инфекции
Гипнозоитоцидные	Примахин	Воздействуют на гипнозоиты (в печени), обеспечивают радикальное излечение трехдневной малярии и малярии, вызванной <i>P. ovale</i> , радикальную химиопрофилактику трехдневной малярии с длительным периодом инкубации

Противомалерийные препараты, применяемые в настоящее время, относят к следующим группам химических соединений (табл. 22.3): 4-аминохинолины (хлорохин), хинолинметанолы (хинин, мефлохин), фенантренметанолы (галофантрин⁸, халфан⁸), производные артемизинина⁸ (артесунат⁸, артеметер⁸, артеэ-тер⁸), антиметаболиты (прогуанил), 8-аминохинолины (примахин, тафенохин⁸). Кроме того, применяют комбинированные противомалерийные препараты: пири-метамин + сульфадоксин (Фансидар*), хлорохин + прогуанил (саварин⁸), атовахон + прогуанил (маларон⁸), артеметер + люмефантрин (коартем⁸ или риамет⁸).

Таблица 22.3. Классификация противомалерийных лекарственных средств по химическим соединениям

Лекарственная группа (код АТХ)	Противомалерийные препараты
Аминохинолины (P01BA)	Хлорохин(P01BA01) Гидроксихлорохин (P01BA02) Примахин(P01BA03)
Хинолинметанолы (P01BC)	Хинина гидрохлорид ⁸ (P01BC01) Мефлохин (P01BC02)
Производные артемизинина ⁸ (P01BE)	Артемизинин ⁸ , артесунат ⁸ , артеметер ⁸ , артеэтер ⁸
Бигуаниды (P01BB)	Прогуанил (P01BB01)
Комбинированные препараты (P01BX - другие противомалерийные ЛС)	Саварин ⁸ (хлорохин + прогуанил), Маларон ⁸ (атовахон + прогуанил), Коартем ⁸ (артеметер + люмефантрин)
Пириметамин + другие противомалерийные ЛС (P01BD)	Пириметамин + сульфадоксин (Фансидар)
Тетрациклины (J01AA)	Тетрациклин(J01AA07) Доксциклин (J01AA02)

В России противомалерийные ЛС не производят (за исключением примахи-на), а ряд эффективных препаратов, широко применяемых за рубежом, в РФ не зарегистрирован, в частности производные артемизинина⁸ и комбинированные противомалерийные препараты.

Важнейшая проблема лечения малярии - устойчивость возбудителя тропической малярии *Plasmodium falciparum* к хлорохину, которая существует почти повсеместно. В некоторых эндемичных очагах уже наблюдают полирезистентность возбудителя к противомалерийным препаратам. У возбудителей трехдневной малярии (*P. vivax*) лекарственная резистентность выражена значительно слабее и зарегистрирована только на отдельных эндемичных территориях.

При обнаружении у пациента *P. vivax*, *P. ovale* или *P. malariae* применяют препараты из группы 4-аминохинолинов, чаще всего хлорохин (Делагил*). Схема лечения: первые 2 дня препарат применяют в суточной дозе 10 мг/кг основания (4 таблетки Делагила* за 1 прием), на 3-й день - 5 мг/кг (2 таблетки Делагила*) однократно. Есть отдельные сообщения о резистентности штаммов *P. vivax* к хлорохину в Бирме,

Индонезии, Папуа - Новой Гвинее и Вануату. В таких случаях лечение следует проводить мефлохином или хинином по схеме лечения неосложненной малярии. Приступы прекращаются через 24-48 ч, а паразиты исчезают из крови через 48-72 ч после начала приема хлорохина.

Для радикального излечения (предупреждения отдаленных рецидивов) при малярии, вызванной *P. vivax* или *P. ovale*, по окончании курса хлорохина применяют тканевой шизонтоцид - примахин, который назначают в течение 14 дней в дозе 0,25 мг/кг (основания) в сутки. Штаммы *P. vivax*, резистентные к примахину (так называемые штаммы типа Чессон), встречаются на островах Тихого океана и в странах Юго-Восточной Азии. В этих случаях одной из рекомендуемых схем является прием примахина в дозе 0,25 мг/кг в сутки в течение 21 дня.

При обнаружении в крови неиммунных лиц *P. falciparum* в случаях нетяжелого и неосложненного течения, в соответствии с рекомендациями ВОЗ применяют схемы лечения артемизинин-комбинированными противомаларийными препаратами (АСТ - Artemisinin-based Combination Therapies, WHO, 2010). Используются 2 или более противомаларийных препарата с разным механизмом действия:

внутрь 3 сут: атовахон* 1000 мг + прогуанил 400 мг 1 р/сут;

внутрь 3 сут: артесунат* 4 мг/кг 1 р/сут + 1-е сутки сульфадоксин 25 мг/кг +

пириметамин 1,25 мг/кг 1 р/сут;

внутрь 7 сут: артесунат* 2 мг/кг 1 р/сут + доксциклин 3,5 мг/кг 1 р/сут; внутрь 3 сут: артесунат* 4 мг/кг 1 р/сут + 2 сут: мефлохин 1 р/сут (1-е сутки - 15 мг/кг, 2-е сутки - 10 мг/кг);

внутрь 2 сут: артемизинин* 80 мг 1 раз, затем по 80 мг через 8, 24 и 48 ч с момента первой дозы + 2 сут: люмефантрин* 480 мг, затем по 480 мг через 8, 24 и 48 ч с момента первой дозы. В приведенных схемах указаны дозы препаратов для взрослых. Подробные сведения, в том числе о комбинированных противомаларийных препаратах (коар-тем*, маларон*), см. главу 9.5 «Противопаразитарные препараты».

Для лечения детей на начальном этапе можно применять *свечи с артесуна-том**.

В странах Африки и других регионов, где не зарегистрированы полирезистентные штаммы *P. falciparum* и в случаях завоза из этих стран, эффективны следующие комбинированные препараты: атовахон + прогуанил (маларон*), артесунат + амодиахин, артесунат + пририметамин + сульфадоксин (Фансидар*). Артесунат* также может применяться в комбинации с тетрациклином (доксциклином) или клиндамицином. В странах ЮВА, где распространены полирезистентные штаммы *P. Falciparum*, применяют: артесунат + мефлохин, артемизинин + люмефантрин (коартем*). Если у больного не установлен вид возбудителя, то лечение рекомендуется проводить по схемам лечения тропической малярии. В случае появления у пациента рвоты менее чем через 30 мин после приема внутрь назначенного противомаларийного препарата следует повторно принять ту же дозу, если рвота отмечалась через 30-60 мин после приема таблеток, то дополнительно назначают половину дозы этого же препарата.

При выявлении гаметоцитоносительства *P. falciparum* назначают внутрь при-махин (основание) 0,25 мг/кг в сутки в течение 2-3 сут.

При тяжелой и осложненной тропической малярии средством выбора для лечения, по рекомендации ВОЗ (2010), является артесунат* в/в капельно 7 сут: 1-я доза - 4 мг/кг, далее 2-7-е сутки 2 мг/кг в сутки. Хинин является альтернативным ЛС для лечения тяжелой *falciparum*-малярии и применяется в случае отсутствия арте-суната*. *Хинин применяется в/в капельно [в 5% растворе декстрозы (Глюкоза*) или изотоническом*

растворе медленно]: 10 мг/кг 4 ч, далее - 20 мг/кг в сутки в 2-3 введения с интервалом 8-12 ч (суточная доза для взрослого не должна превышать 2,0 г) с последующим переводом на пероральную форму препарата. Монотерапия хинином не обеспечивает радикального излечения (так как он быстро выводится из организма, а его длительное применение часто приводит к развитию побочных реакций). Поэтому после улучшения состояния больного проводят курс лечения меффлохином, Фансидаром* или тетрациклином.

Больным с тяжелыми и осложненными формами малярии проводят интенсивную патогенетическую терапию в условиях ОРИТ. При проведении регидратации следует опасаться отека легких и мозга, однако не менее опасно и состояние гипо-волемии. При недостаточной регидратации у таких больных может развиваться шок и почечная недостаточность. Развивающаяся анемия обычно не угрожает жизни больного, но если гематокрит снижается до 15-20%, то следует переливать эри-троцитарную массу или цельную кровь. Переливание свежей цельной крови или концентратов факторов свертывания и тромбоцитов применяют при развитии ДВС. При гипогликемии следует прибегнуть к внутривенному введению 40% раствора декстрозы (Глюкозы*). Основу терапии при отеке мозга составляют дезинтоксикация, дегидратация, оксигенотерапия, борьба с гипоксией мозга и дыхательными расстройствами. По показаниям вводят противосудорожные средства. Опыт лечения церебральной малярии доказал неэффективность и даже опасность применения некоторых ЛС: осмотических диуретиков, декстранов с низким молекулярным весом, эпинефрина (Адреналина*), простагличина, пентоксифиллина (Трентала*), циклоспорина, гипериммунных сывороток. Не рекомендуется также проведение гипербарической оксигенации. В случаях развития острой почечной или печеночно-почечной недостаточности суточную дозу хинина уменьшают до 10 мг/кг из-за возможной кумуляции препарата и вводят растворы очень медленно - 20 капель в минуту. В начальный период ОПН назначают форсированный диурез, а при отсутствии эффекта и нарастании азотемии проводят гемодиализ. Однако следует иметь в виду, что гемодиализ способен корректировать гомеостаз кратковременно. В настоящее время показано, что значительно эффективнее применение для этих целей продленной вено-венозной гемодиализации. При развитии гемоглобинурийной лихорадки отменяют препарат, вызвавший гемолиз, при необходимости заменяют другим противомалярийным ЛС, одновременно назначают глюкокортикоиды (преднизолон 1-2 мг/кг), дезинтоксикационную терапию. При разрыве селезенки показано экстренное хирургическое вмешательство.

Для лечения рецидивов тропической малярии подбирают ранее не применявшийся препарат либо используют прежний, но в комбинации с другими противомалярийными ЛС. Лечение гаметоносительства проводят примахином в течение 1-3 дней в обычных терапевтических дозах.

Для лечения больных малярией, вызванной *P. knowlesi*, применяются описанные выше схемы лечения *falciparum*-малярии.

В процессе лечения проводят определение уровня паразитемии в динамике в периферической крови. Через сутки после начала этиотропного лечения уровень паразитемии должен снизиться на 25% и более, на 3-й день - не должен превышать 25% исходного. Наличие паразитов в препарате крови на 4-й день после начала лечения при соблюдении всех условий успешной терапии служит признаком резистентности возбудителя к применяемому препарату.

Прогноз

В подавляющем большинстве случаев летальность обусловлена тропической малярией, а именно ее церебральной формой, которая встречается в 10% случаев тяжелого течения *falciparum*-малярии. Летальные исходы от других видов малярии

очень редки. Но и тропическая малярия при своевременной диагностике и адекватном лечении заканчивается полным выздоровлением.

Диспансеризация

За больными, перенесшими тропическую малярию, рекомендуется установить диспансерное наблюдение в течение 1-1,5 мес и с интервалом 1-2 нед проводить паразитологическое исследование крови. Диспансеризация больных, перенесших малярию, вызванную *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, должна проводиться в течение 2 лет. Любое повышение температуры тела у этих лиц требует лабораторного исследования крови с целью обнаружения малярийных плазмодиев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания МУК 4.2.3222-14 «Лабораторная диагностика малярии и бабе-зиозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
3. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
4. Попов А.Ф., Токмалаев А.К. Малярия. - Владивосток: Медицина ДВ, 2014. - 120 с.
5. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
6. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
7. Ходжаева Н.М. Малярия у детей: клинические и иммунопатогенетические особенности, оптимизация лечения. // Дисс. докт. ... мед. наук. - М., 2009. - 280 с.
8. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology. 5th ed. ASM Press. - Washington: D.C., 2007. - 1202 p.
9. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd edition. - World Health Organization, Geneva. - 2010. - 141 p.
10. World Malaria Report: 2014. - WHO, Geneva. - 2014. - 227 p.

22.4. ТОКСОПЛАЗМОЗ

Токсоплазмоз (англ. toxoplasmosis) - протозойная болезнь, вызываемая *Toxoplasma gondii*, рода *Toxoplasma* характеризующаяся разнообразием вариантов течения и полиморфизмом клинических проявлений. В подавляющем числе случаев в результате инфицирования токсоплазмами развивается бессимптомное носительство.

КОДЫ ПО МКБ-10

B58 Токсоплазмоз.

Включено: инфекция, вызванная *Toxoplasma gondii*. Исключено: врожденный токсоплазмоз (P37.1).

B58.0 Токсоплазмозная окуллопатия.

B58.1 Токсоплазмозный гепатит (K77.0).

B58.2 Токсоплазмозный менингоэнцефалит (G05.2).

В58.3 Легочный токсоплазмоз (J17.3).

В58.8 Токсоплазмоз с поражением других органов.

В58.9 Токсоплазмоз неуточненный. Впервые токсоплазмоз человека был обнаружен в 1914 г. на территории Шри-Ланки, хотя возбудитель *Toxoplasma gondii* был описан еще в 1908-1909 гг. при обнаружении его у североафриканских грызунов.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - *Toxoplasma gondii* рода *Toxoplasma* относится к типу *Sporozoa* классу *Coccidea* подсемейству *Toxoplasmatinae*. В организме человека и животных *T. gondii* существует в следующих формах: трофозоит (тахизоит), циста (брадизоит) и ооциста. Трофозоиты размером 4-8х2-3 мкм напоминают по форме полумесяц. Цисты, покрытые плотной оболочкой, достигают размером до 100 мкм. Ооцисты - овальной формы, диаметром 9-11 и 11-14 мкм. По данным генотипирования, в настоящее время различают 3 группы штаммов токсоплазм. Первая группа имеет отношение к врожденному токсоплазмозу животных и не зарегистрирована у человека. У человека встречаются штаммы 2-й и 3-й групп токсоплазм, причем представители последней группы чаще обнаруживаются при ВИЧ-инфекции. Расшифрованы также антигены различных форм токсоплазм и установлено, что трофозоиты и цисты имеют как общие антигены, так и характерные только для каждой из них.

Человек и животные - промежуточные хозяева, могут заражаться различными формами токсоплазмы. *T. gondii* является облигатным внутриклеточным паразитом, который внедряется в эпителиальные клетки кишечника, где делится посредством эндодиогении. Затем по мере накопления трофозоиты (тахизоиты) гематогенно и лимфогенно разносятся в другие органы и ткани (ЛУ, печень, легкие и др.), где также активно проникают в клетки. В пораженных клетках появляются скопления трофозоитов одной генерации, окруженные мембраной паразито-форной вакуоли, так называемые псевдоцисты. В результате ответной иммунной реакции хозяина паразиты исчезают из крови, а в инфицированных клетках-мишенях формируются покрытые плотной оболочкой цисты. При хроническом течении болезни *T. gondii* в виде цист, расположенных внутриклеточно, уклоняясь от иммунного ответа хозяина, сохраняют жизнеспособность неопределенно долго. Цисты локализуются преимущественно в головном мозге, сердечной и скелетных мышцах, матке, глазе.

Окончательные хозяева - кошки и другие представители семейства кошачьих также могут заражаться токсоплазмами в различных стадиях развития. Основные хозяева одновременно могут быть и промежуточными, поскольку в их организме из кишечника токсоплазмы способны перемещаться в различные органы. Размножение паразита посредством мерогонии происходит в эпителиальных клетках кишечника, в результате образуются мерозоиты. Часть мерозоитов дает начало мужским и женским половым клеткам - гамонтам. После выхода из энтероцитов мужские гамонты многократно делятся - образуются микрогаметы, имеющие сходство со сперматозоидами; из женских гамонтов формируются макрогаметы, напоминающие яйцеклетки. После оплодотворения образуется незрелая ооциста, которая с фекалиями выходит в окружающую среду. При благоприятных условиях созревание ооцист - спорогония продолжается от 2 дней до 3 нед. Зрелые цисты устойчивы к действию неблагоприятных факторов внешней среды и могут сохранять жизнеспособность до 1 года и более.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Окончательными хозяевами *T. gondii* являются домашняя кошка и другие представители семейства кошачьих (рысь, пума, ягуар и др.). Промежуточными хозяевами служат сотни видов животных: различные виды грызунов, хищных

сумчатых, насекомоядных, непарно- и парнокопытных, приматов, зайцеобразных, птиц. Ведущее значение в распространении болезни имеют синантропные животные, прежде всего кошки, которые, в свою очередь, заражаются при поедании грызунов, птиц, мяса домашних животных, а также при попадании в их кишечник ооцист из окружающей среды. У животных наблюдается также трансплацентарный путь передачи инфекции. Человек заражается пероральным путем при употреблении инфицированного мяса, содержащего тканевые цисты (сырое или термически недостаточно обработанное мясо), при попадании ооцист с продуктами и водой, а также при проглатывании ооцист с объектов, загрязненных кошками. Возможно заражение через поврежденную кожу и слизистые оболочки при тесном контакте с инфицированным животным сырьем (у работников мясокомбинатов, скотобоен и т.п.). Описаны случаи инфицирования при пересадке органов. У больных людей с острым токсоплазмозом возбудителя обнаруживают в слюне, мокроте, моче, менструальной крови, фекалиях. Однако роль человека как источника *T. gondii* определяется в основном трансплацентарной передачей плоду беременной со свежим токсоплазмозом. Передача инфекции начинается с 3-го месяца беременности и достигает максимума в III триместре. У женщин, родивших однажды инфицированного ребенка, при последующих беременностях передачи токсоплазмоза плоду не происходит.

Иммунитет при токсоплазмозе нестерильный, однако напряженность его такова, что реинвазия не наблюдается. В большинстве случаев у людей без нарушений иммунной системы результатом заражения *T. gondii* является формирование здорового носительства.

Возбудитель распространен повсеместно. Уровень инфицированности населения в разных странах колеблется в широких пределах и во многом зависит от санитарно-гигиенических условий, а также особенностей питания населения. В развивающихся странах высока пораженность токсоплазмозом детского населения, в развитых странах инфицированность нарастает с возрастом.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ Специфические

Основные мероприятия по предупреждению врожденного токсоплазмоза - своевременное обследование женщин детородного возраста и беременных в женских консультациях. У ВИЧ-инфицированных проводят первичную и вторичную профилактику токсоплазмоза. Цель первичной профилактики - предупредить заражение *T. gondii* или развитие токсоплазменного энцефалита у лиц с латентно протекающей формой заболевания. У ВИЧ-инфицированных с положительной серологической реакцией на токсоплазмоз проводят химиопрофилактику этиотропными препаратами. Цель вторичной профилактики или поддерживающего лечения - предупредить рецидивы токсоплазменного энцефалита у больных

СПИДом.

Неспецифические

Профилактика токсоплазмоза состоит в тщательной термической обработке мясных продуктов и молока, соблюдении правил личной гигиены, особенно в группах риска (ветеринары, работники мясокомбинатов, охотники и др.), предотвращении загрязнения детских песочниц экскрементами кошек.

ПАТОГЕНЕЗ

Из места внедрения (чаще всего - пищеварительный тракт) токсоплазмы с током лимфы попадают в регионарные ЛУ, где размножаются и вызывают развитие лимфаденита. Затем паразиты в большом количестве поступают в кровь и разносятся по всему организму, вследствие чего возникают очаги поражения в нервной системе, печени, селезенке, ЛУ, скелетных мышцах, миокарде, глазах. Вследствие размножения трофозоитов разрушаются зараженные клетки. Вокруг очагов некроза и скопления токсоплазм формируются специфические гранулемы. При нормальном иммунном ответе организма трофозоиты

исчезают из тканей, и начинается процесс формирования цист (воспалительная реакция вокруг них слабая). Заболевание переходит из острой фазы в хроническую, а еще чаще - в хроническое носительство с сохранением цист в тканях органов. В неблагоприятных для организма условиях (острые заболевания и стрессовые ситуации, оказывающие иммуносупрессивное воздействие) оболочки цист разрушаются; высвободившиеся паразиты, размножаясь, поступают в кровоток, что клинически проявляется обострением хронического токсоплазмоза. Воспалительные инфильтраты и некрозы обнаруживают в скелетных мышцах, миокарде, легких и других органах. В головном мозге появляются воспалительные очаги с последующим некрозом, что приводит к образованию петрификатов. В сетчатке и сосудистой оболочке глаза возникает продуктивно-некротическое воспаление. Злокачественное течение токсоплазмоз приобретает на фоне развернутой картины СПИДа, при этом развивается генерализованная форма заболевания, в ряде случаев являющаяся причиной гибели больных. В ответ на воздействие антигенов токсоплазм вырабатываются специфические антитела и происходит аллергическая перестройка по типу ГЗТ.

Врожденный токсоплазмоз является следствием заражения плода от матери, первично инфицированной во время беременности. В результате паразитемии возбудитель заносится в плаценту, в которой формируется первичный очаг, а из него гематогенным путем токсоплазмы попадают в плод. Заражение плода происходит вне зависимости от наличия клинических проявлений у беременной, но исход различен при инфицировании в разные сроки беременности. Инфекция в ранние сроки эмбриогенеза заканчивается спонтанным выкидышем, мертворождением, а также приводит к тяжелым аномалиям развития (анэнцефалии, анофтальмии и др.), часто несовместимым с жизнью, или развиваются признаки генерализованного токсоплазмоза. При заражении в III триместре беременности преобладают асимптомные формы, поздние клинические признаки которых проявляются через месяцы и годы [1, 2, 3].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Приобретенный токсоплазмоз

У лиц с нормальным иммунным ответом в большинстве случаев токсоплазмоз протекает в латентной форме. Манифестный токсоплазмоз протекает в острой (до 0,01% инфицированных) и хронической (1-5%) форме, имея склонность к рецидивам и обострениям.

Острая форма. У лиц с нормальным иммунным ответом заболевание часто клинически не проявляется. О заражении свидетельствует наличие у них в крови специфических М-антител с повышением их уровня в динамике и последующей сменой на IgG. При развитии манифестной формы острого приобретенного токсоплазмоза инкубационный период длится около 2 недель. Заболевание проявляется лихорадкой, интоксикацией, ЛАП, лимфоцитозом в крови; возникают высыпания на коже, диарея. Поражение скелетных мышц проявляется миалгией, часто наблюдается артралгия. Выражены гепатолиенальный синдром и признаки поражения ЦНС. Возможны катаральные проявления, пневмония, миокардит. Хроническая форма приобретенного токсоплазмоза может развиваться первично или вследствие перенесенной острой формы заболевания. В манифестных случаях хронический токсоплазмоз характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Начало постепенное, со слабовыраженных проявлений общего характера: головной боли, общей слабости, повышенной утомляемости, снижения памяти, неврозоподобных изменений, нарушения сна, длительного субфебрилитета. У большинства больных выявляют ЛАП, миозиты, артралгии. При поражении миокарда больные предъявляют жалобы на одышку, сердцебиение, боли в области сердца. ЭКГ-данные свидетельствуют о развитии миокардита или миокардиодистрофии. Возможны интерстициальные пневмонии, хронический гастрит,

энтероколит, поражения желчевыводящих путей и женской половой системы (нарушения менструального цикла, сальпингоофорит, эндометрит, бесплодие).

Важную роль при приобретенном хроническом токсоплазмозе играет поражение нервной системы: менингоэнцефалит, энцефалит, церебральный арахноидит, дизэнцефальные и психические расстройства, судорожный синдром.

При поражении глаз возможны патологические изменения во всех оболочках, возникают поражения зрительного нерва, наружных мышц глазного яблока. В сочетании с хориоретинитом и другими изменениями иногда отмечают керато-склерит или кератouveит.

У лиц с иммунодефицитным состоянием (СПИД, злокачественные лимфомы, применение иммунодепрессантов) латентное течение токсоплазмоза или новое заражение, как и при других оппортунистических инфекциях, переходит в генерализованный процесс с поражением головного мозга, миокарда, легких и других тканей и органов. Активация латентного токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных происходит при содержании CD4+-лимфоцитов меньше $0,1 \times 10^9/\text{л}$. При этом риск развития диссеминированного процесса составляет 25-50% у больных, имеющих специфические антитела.

Клиническими особенностями церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией являются: постепенное начало заболевания с нарастанием интоксикации и неврологической симптоматики, развитие гемипареза, часто пареза лицевого нерва, дизартрии, выраженной заторможенности, сонливости, умеренных головных болей, судорожного синдрома, реже - психических нарушений. При остром развитии болезни происходит быстрое нарастание неврологической симптоматики с развитием мозговой комы. Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией нередко (до 10% случаев) приобретает генерализованный характер с поражением других органов. Наблюдаются поражения легких, сердца, глаз, печени. В клинической картине поражения ЦНС преобладают симптомы очагового энцефалита, свидетельствующие о поражении полушарий головного мозга, мозжечка или ствола мозга (гемипарез, афазия, дезориентация, гемианопсия, судорожный синдром и другие изменения). Вне мозговую локализацию токсоплазмоза при СПИДе выявляют в 1,5-2% случаев, чаще всего в виде поражения глаз (50%), проявляющегося очаговым некротизирующим хориоретинитом без воспалительной реакции, однако могут вовлекаться и другие органы (сердце, легкие, ЛУ, костный мозг, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система и др.) [4, 9].

У детей с ВИЧ-инфекцией заболевание протекает в латентной форме. Среди клинических форм чаще выявляют церебральную, глазную, легочную, миокардитическую, лимфонуодулярную, а также поражение органов пищеварения.

Врожденный токсоплазмоз

Развивается только при инфицировании женщины во время беременности. У женщин с ВИЧ-инфекцией латентная, возникшая до беременности инвазия может реактивироваться. Врожденный токсоплазмоз в 25-30% случаев протекает с клиническими проявлениями, в остальных случаях - латентно. В зависимости от сроков инфицирования матери во время беременности врожденный токсоплазмоз у ребенка может выражаться в различных формах [1, 2, 3].

Острая форма развивается при инфицировании на поздних сроках беременности. Она протекает как тяжелое генерализованное заболевание с выраженной интоксикацией, лихорадкой, высыпаниями на коже, изъязвлениями на слизистой оболочке носоглотки, желтухой, отеками, гепатоспленомегалией. Позже возникает токсоплазмозный энцефалит. Выявляют поражение глаз и других органов. Если ребенок переносит острую форму внутриутробно, он может родиться с признаками

хронического врожденного токсоплазмоза: с последствиями энцефалита в виде гидроцефалии, олигофрении, судорожного синдрома, с поражением глаз (вплоть до микро- и анофтальмии). Постепенно процесс переходит во вторично-хроническую форму с резидуальными явлениями.

При хроническом врожденном токсоплазмозе (резидуальные явления у детей и подростков) выявляют остаточные явления со стороны ЦНС и органов зрения: отставание в умственном и физическом развитии, гидроцефалию, микроцефалию, парезы и параличи, микрофтальм, микрокорнея, хориоретинит, атрофию зрительного нерва, катаракту, косоглазие, нистагм, эпилептиформные судороги.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика

Диагноз ставят, выявляя эпидемиологические факторы риска инфицирования и учитывая данные клинической картины и результатов лабораторной диагностики.

Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

Паразитологические методы (исследование биоптатов ЛУ и других органов) не находят широкого применения из-за их сложности и трудоемкости. Специфические антитела классов IgM и IgG к антигенам токсоплазм выявляют в повторных серологических исследованиях: ИФА, РНГА и РИФ (но они недостаточно информативны у больных СПИДом); при церебральном токсоплазмозе в сыворотке крови и СМЖ определяют титры IgG-антител (реже IgM), выявляют ДНК возбудителя методом ПЦР. В диагностике токсоплазмоза используют внутрикожную пробу с токсоплазмином (нативным или рекомбинантным). При анализе и интерпретации результатов серологической диагностики следует учитывать «иммунологическую» инкубацию - появление антител на антигены паразита только через определенный латентный период и оценивать результаты исследований в динамике. Кожная проба свидетельствует об инфицировании токсоплазмами, но не дает информации о характере течения заболевания.

Инструментальные методы

Беременным с положительными серологическими реакциями проводят УЗИ плода в динамике. При диагностике церебрального токсоплазмоза (особенно у больных СПИДом) проводят КТ, МРТ головного мозга.

Дифференциальная диагностика

Токсоплазмоз дифференцируют со многими заболеваниями инфекционной и неинфекционной природы: лимфогранулематозом, лимфолейкозом и другой патологией системы крови, туберкулезом, листериозом, иерсиниозом, ИМ, заболеваниями нервной системы и органов зрения. У детей, с учетом возраста, токсоплазмоз необходимо дифференцировать с ЦМВИ, герпетическими инфекциями и различными ОРВИ, краснухой, ВГ. При повторных выкидышах, рождении детей с аномалиями развития у серопозитивных женщин необходимо исключать акушерскую и гинекологическую патологию.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфическая терапия наиболее эффективна в острой фазе заболевания; больные с латентной формой хронического приобретенного токсоплазмоза в лечении не нуждаются. Эффективность этиотропных ЛС при хроническом токсоплазмозе низкая, поскольку химиопрепараты и антибиотики практически не воздействуют на эндозоиты, находящиеся в тканевых цистах. При хроническом токсоплазмозе лечение показано только при обострении процесса и при невынашивании беременности (лечение проводят вне периода беременности).

В качестве этиотропных ЛС при токсоплазмозе применяют [пириметамин](#) в сочетании с сульфаниламидами или антибиотиками. Длительность цикла лечения 7 сут. Обычно проводят 2-3 цикла с перерывами между ними в 10 сут. Суточные дозы пириметамина и сульфадиазина приведены в табл. 22.4; антибиотики назначают в обычных дозах. Возможно применение Ко-тримоксазола* по 1 таблетке 2 р/сут в течение 10 сут. Проводят два цикла с интервалом 10 сут. Одновременно назначают [кальция фолинат](#) по 2-10 мг в сутки или дрожжи пивные по 5-10 таблеток в сутки. Необходимы контроль гемограммы (возможно угнетение костномозгового кроветворения) и общий анализ мочи в динамике.

Таблица 22.4. Схема лечения приобретенного токсоплазмоза

Препараты	Суточные дозы препаратов			
	1-3-й дни курса		4-7-й дни курса	
	взрослые	дети	взрослые	дети
Пириметамин (1 раз в день)	75 мг	2 мг/кг	25 мг	1 мг/кг
Сульфадиазин(в 4 приема)	2000 мг	100 мг/кг	2000 мг	25 мг/кг
Лейковорин	-	1 мг	2-10 мг	1 мг

Показана хорошая эффективность применения противомаларийного препарата [пириметамин + сульфадоксин](#) (Фансидар*), одна таблетка которого содержит 50 мг пириметамина и 500 мг сульфадоксина.

В качестве альтернативной схемы применяют [доксциклин](#) (Юнидокс Солютаб*) - по 100 мг каждые 12 ч в сочетании с метронидазолом - по 250 мг каждые 8 ч внутрь; длительность курса - 10 дней. Эффективность такой схемы не уступает комбинации пириметамина с сульфадиазином, а переносимость - лучше. Беременных лечат спирамицином (накапливается в плаценте и не проникает в плод). Его назначают по 3 млн ЕД 3 р/сут в течение 2-3 нед.

Лечение детей с врожденным токсоплазмозом проводят теми же препаратами, что и лечение взрослых: [пириметамин](#) по 1 мг/кг в сутки в 2 приема в комбинации с сульфаниламидами короткого действия по 0,1 г/кг в сутки в 3-4 приема. Лечение проводят циклами: 5 сут принимают [пириметамин](#), а сульфаниламидный препарат на 2 сут дольше - 7 сут. Проводят 3 цикла с перерывами между ними в 7-14 сут. Дополнительно назначают [кальция фолинат](#) по 1-5 мг 1 раз в 3 сут в течение всего курса лечения для устранения побочного действия антифолатов (пириметамина, сульфаниламидов). Такой же курс лечения по показаниям (например, хроническая форма заболевания, иммунодефицитное состояние, обострение хориоретинита) повторяют через 1-2 мес.

Больным токсоплазмозом с ВИЧ-инфекцией назначают те же препараты, что и другим пациентам: [пириметамин](#) - в 1-е сутки 200 мг в комбинации с сульфа-диазином (по 1 г 4 р/сут), клиндамицином (по 0,6 г 6 р/сут) или спирамицином (по 3 млн ЕД 3 р/сут). Одновременно больные принимают [кальция фолинат](#) по 10-50 мг в сутки. Курс лечения не менее 4 нед, затем назначают вторичную профилактику для предупреждения рецидивов: [пириметамин](#) по 50 мг в сутки и суль-фадиазин по 0,5 г 4 р/сут. В связи со сложностью диагностики и тяжестью течения церебрального токсоплазмоза лечение назначают даже при подозрении на заболевание. Улучшение в течение 2-4 нед лечения указывает на высокую вероятность токсоплазмоза [4].

Прогноз

Прогноз при приобретенном токсоплазмозе благоприятный, поскольку преобладает латентная форма без клинических проявлений. Генерализованные формы, наблюдающиеся у больных СПИДом и у пациентов с иммунодефицитным состоянием другой этиологии, протекают тяжело и могут закончиться летальным исходом.

Диспансеризация

В диспансерном наблюдении нуждаются больные с острой формой приобретенного и рецидивирующим течением хронического токсоплазмоза, а также серо-позитивные к антигенам токсоплазмы ВИЧ-инфицированные пациенты. Объем и сроки диспансерного наблюдения зависят от клинической формы токсоплазмоза и характера течения заболевания. При врожденном токсоплазмозе у детей в зависимости от резидуальных явлений вопрос о диспансеризации решают совместно с невропатологами, офтальмологами и другими специалистами. Некоторые пациенты нуждаются в пожизненном диспансерном наблюдении (с поражением глаз при неэффективности этиотропного лечения, серопозитивные к антигенам токсоплазмы ВИЧ-инфицированные пациенты).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лысенко А.Я., Владимирова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология. Руководство. - Женева, ВОЗ, 2002. - 752 с.
2. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
3. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
4. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
5. Перегудова А.Б. Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией: особенности клиники и диагностики / Дисс. . канд. мед. наук, 2013. - 133 с.
6. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
7. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
8. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. - 45 p.
9. Pereira-Chioccolla V.L., Vidal J.E., Chunlei Su. Toxoplasma gondii Infection and Cerebral Toxoplasmosis // Future Microbiol. - 2009. - Vol. 4. № 10. - P. 1363-1379.

22.5. КРИПТОСПОРИДИОЗ

Криптоспоридиоз (*Cryptosporidiosis*) - зоонозная протозойная инфекция, характеризующаяся преимущественным поражением тонкого кишечника, диареей с развитием обезвоживания. Относится к СПИД-индикаторным заболеваниям.

КОД ПО МКБ-10

A07.2 Криптоспоридиоз.

ЭТИОЛОГИЯ

Криптоспоридиоз - простейшие рода *Cryptosporidium*. В пределах рода систематика криптоспоридий основана на морфологических, генетических и биологических особенностях. Различные виды отличаются по размерам и форме ооцист, которые могут быть круглыми или овальными, диаметром от 3 до 8 мкм. Криптоспоридии отличаются по своей гостальной специфичности (т.е. паразитируют у разных видов животных), органной локализации, патогенности, длительности и интенсивности выделения ооцист. За последнее время число видов криптоспоридий увеличилось и составляет от 12 до 20 видов. Некоторые виды криптоспоридий поражают только

человека, другие поражают многие виды животных, третьи проявляют патогенность только при иммуносупрессии. У человека паразитируют чаще 2 вида криптоспоридий - *C. parvum*, передающиеся к человеку от животных (молодняка жвачных, мышей, крыс, собак, кошек, волков и др.), и *C. hominis*, паразитирующие только у человека. Однако до 30% крипто-споридий, выделенных от больных ВИЧ-инфекцией, относятся к редким видам, например, *C. baileyi* и *C. muris*, которые паразитируют соответственно у птиц и грызунов, а также *C. canis*, паразитирующие у собак, и *C. meleagridis*, паразитирующие у индюков.

Криптоспоридии - облигатные паразиты, инфицирующие микроворсинки слизистых оболочек ЖКТ и дыхательных путей животных и человека.

Жизненный цикл криптоспоридий проходит в организме одного хозяина, включает стадии шизогонии, мерогонии, гаметогонии и спорогонии. Локализуются криптоспоридии в паразитоформной вакуоле, образованной микроворсинками кишечника, поэтому паразит располагается внутриклеточно, но экстраплазматически. Мерозоиты первой генерации способны пролиферировать в двух направлениях: в шизонты первой или в шизонты второй генерации, поэтому численность паразитов увеличивается. В организме хозяина образуются два типа ооцист: толстостенные - покидающие организм хозяина с фекалиями, и тонкостенные - высвобождающие спорозоиты в кишечнике, вследствие чего возможна аутоинфекция.

Ооцисты криптоспоридий, сохраняясь в окружающей среде, способны к инвазии в течение 18 мес при температуре 4 °С и 1 нед при -10 °С. При нагревании до 72 °С они погибают в течение 1 мин.

Ооцисты резистентны к действию дезинфектантов, особенно содержащих хлор. В связи с этим, а также с их малыми размерами (4-7 мкм), позволяющими проходить через многие фильтры, очистка воды от криптоспоридий с помощью современных технологий невозможна, поэтому инфекция распространяется преимущественно водным путем.

В настоящее время не существует ни одного достаточно эффективного препарата, к которому криптоспоридии были бы чувствительны.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Естественный источник инвазии для человека - различные млекопитающие, в основном домашний скот (телята, ягнята), а также животные, обитающие в местах проживания людей (грызуны и т.д.).

Криптоспоридиоз может передаваться от человека к человеку. Об этом свидетельствуют случаи заражения детей в детских учреждениях, внутрибольничные вспышки и случайные заражения лабораторного персонала. Известны случаи внутрисемейного заражения, когда взрослые заражались от детей.

Механизм передачи в основном фекально-оральный (через пищевые продукты, воду, молоко, контактно-бытовым путем); существует вероятность передачи криптоспоридий половым путем у гомосексуалов.

С эпидемиологической точки зрения важен тот факт, что ооцисты в инвазивных стадиях могут выживать в фекалиях больных на протяжении 2 нед после прекращения диареи. О значении санитарно-гигиенических условий (изменение характера питания, физико-химических свойств воды, климатических условий) свидетельствует то, что криптоспоридии - один из этиологических факторов диареи путешественников. В связи с этим вероятен второй механизм возникновения заболевания - активация инвазии у здоровых носителей.

Более чем в 80% случаев заболевание носит спорадический характер, остальные 20% включают групповые заболевания, в том числе водные вспышки. В настоящее время считают, что водный путь - основной путь передачи инфекции.

Ооцисты выделяют из водопроводной и речной воды, из сточных вод на полях орошения, из льда, полученного с поверхности открытых водоисточников. Описаны крупные водные вспышки криптоспоридиоза, охватывающие большое число заболевших на различных территориях. Например, в 1987 г. в штате

Джорджия (США), насчитывающем почти 65 тыс. жителей, в течение одного месяца водной вспышкой криптоспоридиоза оказались охваченными 13 тыс. человек. Весной 1993 г. в г. Милуоки (штат Висконсин) в масштабную водную вспышку было вовлечено 403 тыс. жителей, в том числе 82 больных ВИЧ-инфекцией, некоторые из них погибли. При ликвидации этой вспышки затраты только на медицинскую помощь составили почти 97 млн долларов.

Заражение людей может происходить при купании в реках, озерах, плавательных бассейнах (случайное заражение воды фекалиями, высокая плотность пользователей бассейна дополняют возможность риска инфицирования). В 1994 г. зарегистрирована вспышка, связанная с употреблением яблочного сока. Описаны случаи заражения при употреблении сырого молока и приготовленного из него мороженого, а также часто употребляемых сырых овощей. В то же время имеются данные о защитном действии большого количества сырых овощей и фруктов - особенно при употреблении томатов, моркови, сельдерея. В Японии описана небольшая вспышка (4 человека), связанная с употреблением сырой говядины и говяжьей печени. Некоторые виды устриц, мидий и других морепродуктов могут содержать ооцисты криптоспоридий и даже накапливать их в раковине, а щадящие способы кулинарной обработки не способны их инактивировать. Предполагают, что в результате регулярного употребления в пищу фруктов и овощей вместе с малыми дозами ооцист формируется иммунитет, и в случае последующего заражения развивается бессимптомная инфекция.

Инфицирующая доза очень мала. В эксперименте на приматах показано, что заболевание развивается при попадании в ЖКТ 10 ооцист, а методом математического моделирования установлено, что болезнь может вызывать даже одна ооциста. У здоровых добровольцев клиническая картина заболевания развилась при попадании 1000 ооцист в 100% случаев и 30 ооцист в 20%.

Естественная восприимчивость людей невысока. Заболеванию больше подвержены дети до 2 лет, а также лица с иммунодефицитными состояниями (больные, получающие химиопрепараты, пациенты с онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, реципиенты костного мозга и органов) и особенно больные ВИЧ-инфекцией в поздних стадиях болезни. К группе риска относят также ветеринаров, животноводов, работников предприятий по убою скота. Криптоспоридиоз распространен практически повсеместно, на всех континентах.

Кумулятивная заболеваемость составляет около 1-3% в индустриально развитых странах и 5-10% - в развивающихся. Результаты серологических исследований свидетельствуют о более широком распространении среди людей (диагностируют далеко не все случаи). Так, антитела к криптоспоридиям обнаружены в 25-35% лиц в популяциях индустриально развитых стран и около 65% - в развивающихся. Например, в США в штате Нью-Йорк, начиная с 1994 г., ежегодно регистрируется 400-500 случаев заболевания. Во время эпидемических вспышек диарей на долю криптоспоридиоза приходится до 63% числа заболевших. Умирают более 50% заболевших криптоспоридиозом больных ВИЧ-инфекцией в результате длительной (хронической) инвазии.

По данным некоторых авторов, для криптоспоридиоза характерна сезонность с пиком в теплое время года.

Ооцисты криптоспоридий высокорезистентны к большинству дезинфектантов, используемых в домашних условиях, лечебных учреждениях, лабораториях и системах очистки воды, поэтому сложно добиться полного выведения или уничтожения ооцист.

ПРОФИЛАКТИКА

Поскольку вполне эффективной специфической терапии криптоспоридиоза не разработано, необходимо максимально ограничивать контакты больных, страдающих иммунодефицитными состояниями, с возможными резервуарами возбудителя, т.е. избегать их контакта с крупным рогатым скотом, купания в естественных и искусственных водоемах и употребления сырой воды. Лицам с нормальной иммунной системой каких-либо специальных мер профилактики не требуется. При использовании медицинского оборудования, подвергающегося возможному заражению криптоспоридиями, рекомендуется автоклавирование. Эндоскопические инструменты следует обрабатывать 2% раствором глутарового альдегида с pH 7-8,5 в течение 30 мин.

В связи с водным путем распространения криптоспоридий во многих странах ужесточаются требования к очистке водопроводной воды, в основном за счет усовершенствования технологии фильтрации.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез изучен недостаточно. Преобладание холероподобной профузной водянистой диареи в клинической картине болезни предполагает продукцию энтеротоксина, но, несмотря на многочисленные поиски, токсин у криптоспоридий не обнаружен. Некоторые исследования показали присутствие у криптоспоридий гена, ответственного за продукцию белка с гемолитической активностью, сходного с таковым у *E. coli* - O157 H7. Наиболее типичная локализация процесса - дистальные отделы тонкой кишки. После попадания ооцист в кишечник начинается усиленное размножение паразита; образующиеся мерозоиты распространяются и поражают большое число энтероцитов, вызывая в них дегенеративные изменения (атрофию ворсинок). Это сопровождается гипертрофией крипт, моно- и поли-морфноядерной инфильтрацией базальной мембраны и приводит к появлению кратерообразных углублений на поверхности эпителия. При тяжелых формах болезни происходит тотальное поражение микроворсинок.

В результате массивного поражения микроворсинок нарушается всасывание воды и электролитов, повышается их секреция через кишечную стенку, что проявляется водянистой диареей. Нарушается ферментативная деятельность кишечника, возникают вторичные мальабсорбция и стеаторея. У больных с выраженным иммунодефицитом возможно поражение не только ЖКТ, но и гепатобилиарной системы и дыхательных путей.

Важнейший фактор, определяющий восприимчивость к инвазии и тяжесть заболевания, - состояние иммунитета. Доказана роль гуморального иммунитета, но главное значение имеет нарушение функции Т-клеток.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основа клинических проявлений при криптоспоридиозе - диарейный синдром, протекающий по типу острого энтерита или гастроэнтерита и развивающийся через 2-14 дней после заражения. На протяжении 7-10 (от 2 до 26) дней у больных без иммунодефицита отмечается обильный водянистый (холероподобный) стул с неприятным запахом до 20 р/сут. Больной теряет при этом от 1 до 15-17 л жидкости в день. Профузный понос сопровождается умеренными спастическими болями в животе, тошнотой и рвотой (50%), небольшим повышением температуры тела (не выше 38 °С у 30-60% больных во время эпидемических вспышек), отсутствием

аппетита, головной болью. Обычно наступает выздоровление, но у ослабленных детей болезнь может продолжаться более 3 нед и закончиться летальным исходом. Очень редко заболевание приобретает характер колита с появлением крови и слизи в кале.

У людей с различными нарушениями иммунитета, особенно у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, болезнь принимает хронический характер (до 6-11 мес, если больной не умирает раньше) и сопровождается резким похуданием (слим-синдром). У некоторых больных СПИДом, которые были вовлечены в вышеупомянутую водную вспышку криптоспориоза в 1993 г. в г. Милуоки в США, частота стула достигала 90 р/сут.

Для 15% больных характерны боли в животе с локализацией в правом верхнем квадранте, тошнота, рвота; возможна желтуха, что чаще соответствует холециститу. При УЗИ выявляют увеличение и растяжение желчного пузыря, утолщение его стенок, изменения в желчных протоках. У ряда больных сильная боль в правом подреберье провоцировала проведение холецистэктомии, при этом выявляли стеноз общего желчного протока, а также отечный «торчащий» фатеров сосок, растяжение общего желчного протока. При гепатите и склерозирующем холангите развиваются лихорадка, тошнота, рвота, боли в правом подреберье. Диарея при этом может отсутствовать. Повышаются уровень билирубина, активность ЩФ и трансфераз. Поджелудочная железа поражается редко.

При поражении легких, чаще всего сочетающемся с поражением кишечника, развивается картина без характерной симптоматики (кашель, затруднение дыхания, одышка, возможна охриплость голоса). При проведении биопсии легкого или аутопсии на поверхности эпителия склерозированных бронхиол обнаруживают скопления криптоспоридий.

Возможен реактивный полиартрит с поражением коленных, локтевых, лучезапястных и голеностопных суставов.

Поражение органов брюшной полости при криптоспориозе можно обнаружить при УЗИ. При исследовании желудка видны деформация стенок и утолщение складок слизистой оболочки. При поражении двенадцатиперстной и тонкой кишки видны спастические сокращения кишечной стенки, резко выраженное расширение просвета, атрофия ворсинок слизистой оболочки, гиперсекреция и утолщение складок.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Тяжелое течение болезни развивается при выраженном иммунодефиците (число СБ4-лимфоцитов ниже $0,1 \times 10^9/\text{л}$), поэтому в анализах регистрируются изменения, свойственные его проявлениям (например, лейкопения и эритроцитопения).

В настоящее время разработаны методы выявления ооцист криптоспоридий в испражнениях. Для этого применяют методы окраски по Цию-Нильсену, сафранином по Кестеру и азури-эозином по Романовскому-Гимзе, а также методы негативного окрашивания. Применяют методы флотации или седиментации (если в материале содержится небольшое количество ооцист), при использовании соответствующих консервантов ооцисты могут быть обнаружены в нативном материале, хранящемся в холодильнике в течение 1 года.

В последнее время используют моноклональные антитела с флуоресцентной меткой, что позволяет визуализировать возбудителя с высокой специфичностью и чувствительностью. Реакцию флуоресцирующих антител, ИФА и ИБ используют в эпидемиологических исследованиях. Возможно применение ПЦР.

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями, сопровождающимися диареей и обезвоживанием (табл. 22.5), в частности с холерой (особенно при вспышках болезни), амебиазом, сальмонеллезом, шигеллезом, кампилобактериозом,

а у больных ВИЧ-инфекцией - с ЦМВ-колитом (табл. 22.6), микроспоридиозом, изоспорозом, заболеваниями желчевыводящей системы.

Таблица 22.5. Дифференциальная диагностика криптоспоридиоза и холеры

Признаки	Криптоспоридиоз	Холера
Клинические признаки	Острое или подострое начало, выраженная диарея (частый водянистый стул со зловонным запахом), развитие обезвоживания в течение нескольких дней. Умеренные спастические боли в животе. Температура тела не выше 38 °С. У 50% больных тошнота и рвота. Симптомы самостоятельно купируются (в течение 3-10 дней) или быстро исчезают на фоне регидратационной терапии. У больных в поздних стадиях ВИЧ-инфекции хроническое течение, приводящее к обезвоживанию, истощению и смерти. У больных с вовлечением желчевыводящей системы - признаки холангита, холецистита	Острое начало, выраженная диарея (частый стул в виде рисового отвара), быстрое развитие симптомов обезвоживания в зависимости от степени дегидратации, вплоть до IV степени. Боли в животе не характерны. Температура тела не повышается. Рвота появляется вслед за диареей
Лабораторные показатели	Признаки обезвоживания, метаболический ацидоз; при поражении желчевыводящей системы - повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ. Ооцисты крипто-споридий обнаруживают в фекалиях. Низкие показатели иммунного статуса (число CD4-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции ниже 0,1 x10 ⁹ /л)	Выраженность метаболического ацидоза в зависимости от степени обезвоживания. Холерный вибрион обнаруживают в рвотных массах и испражнениях
Эпидемиологический анамнез	Связь с водными вспышками или профессиональный риск, ВИЧ-инфекция в поздних стадиях	Пребывание в очаге холеры

Дополнительные методы диагностики чаще требуются у больных с иммунодефицитом (например, колоноскопия, использование ПЦР при дифференциальной диагностике с другими диарейными заболеваниями).

ЛЕЧЕНИЕ

Режим. Диета

Для излечения больных с легким или среднетяжелым течением болезни при отсутствии нарушений в иммунной системе достаточно полноценной диеты (стол № 4) и приема адекватного количества жидкости (солевые растворы для оральной регидратации). При тяжелом течении целесообразно проводить внутривенную регидратацию в соответствии со степенью обезвоживания.

Медикаментозная терапия

Этиотропная терапия

Эффективных средств этиотропной терапии нет.

В связи с длительным, хроническим и тяжелым течением у больных СПИДом необходимо с первых дней болезни проводить комплексную терапию:

АРВТ (постепенно улучшает показатели иммунитета, тем самым способствует купированию диареи);

Таблица 22.6. Дифференциальная диагностика криптоспоридиоза и цитомегаловирусного колита у больных ВИЧ-инфекцией	
Криптоспоридиоз	ЦМВ-колит
Острое или подострое начало с диареей, постепенное нарастание частоты стула в течение нескольких недель-месяцев, что приводит к развитию слим-синдрома. Температура тела может повышаться до 38 °С, у многих больных температура тела нормальная. У больных с вовлечением желчевыводящей системы - признаки холангита, холецистита, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ	Постепенное начало болезни, продромальный период (нарастание частоты стула в течение нескольких недель и даже месяцев). В разгаре болезни стул жидкий с частотой 5-10 раз в сутки. Характерны выраженные боли в нижней части живота, болезненность при пальпации, иногда симптомы острого живота. Температура тела повышается до 38,5-40 °С. При колоноскопии обнаруживают эрозии и язвы (наиболее часто поражается ободочная кишка). Высокая концентрация ДНК ЦМВ в крови

^ пероральную или внутривенную регидратацию; ферментные препараты, пробиотики, содержащие *E. coli* и бифидобактерии; симптоматические средства.

Прогноз у больных ВИЧ-инфекцией в поздних стадиях неблагоприятный: болезнь развивается при очень низком иммунном статусе, эффективное этиотроп-ное лечение

отсутствует, даже при адекватной патогенетической и АРВТ число CD4-лимфоцитов не успевает повыситься до защитного уровня. У пациентов с нормальным числом CD4-лимфоцитов или незначительным иммунодефицитом прогноз благоприятный. Все больные ВИЧ-инфекцией подлежат диспансерному наблюдению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / Под ред. акад. РАМН В.В. Покровского. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - С. 368-378.
2. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - 488 с.
3. Bartlett J.G. The Johns Hopkins Hospital 2006 Guide to Medical Care of Patients with HIV Infection. - Philadelphia, 2006. - 275 p.

22.6. ПНЕВМОЦИСТОЗ

Пневмоцистоз (*pneumocystosis*, пневмоцистная пневмония) - оппортунистическая инфекционная болезнь, вызываемая *Pneumocystis jiroveci* (старое название - *Pneumocystis carinii*), характеризующаяся развитием интерстициальной пневмонии с выраженной ДН, возможным поражением других органов.

Среди оппортунистических инфекций при СПИДе это одно из самых распространенных заболеваний.

КОДЫ ПО МКБ-10

B59 Пневмоцистоз (Y17.3).

B20.6 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*.

ЭТИОЛОГИЯ

Пневмоцисты - одноклеточные эукариоты, имеющие ядерную оболочку и внутриклеточные органеллы. Они проходят стадии развития, свойственные простейшим. Первая фаза: трофозоиты - овальная или амебовидная клетка размером 1-5 мкм, от ее поверхности отходят выросты, с помощью которых трофозоиты плотно прилегают к эпителию легкого, поэтому в мокроте их обнаружить трудно; вторая фаза: прециста - овальная клетка размером 2-5 мкм, не имеющая выростов. Стенка прецисты состоит из трех слоев, в цитоплазме имеется несколько глыбок (делящиеся ядра); третья фаза: циста - клетка размером 3,5-6 мкм, стенки ее также состоят из трех слоев. В цитоплазме обнаруживается до 8 внутрицист-ных телец диаметром 1-2 мкм, имеющих двухслойную оболочку. Внутрицистные тельца выходят при разрушении цист и становятся внеклеточными трофозоитами, начиная новый жизненный цикл возбудителя.

В настоящее время установлено, что есть много разновидностей пневмоцист, обладающих тропностью к своему хозяину. Возбудитель, изначально названный как *P. carinii*, обнаруживается исключительно у крыс, а возбудителя заболевания у человека, по предложению J.K. Frenkel, переименовали в честь чешского паразитолога Отто Ировеца (Otto Jirovec) в *P. jiroveci*. Существует около 50 разновидностей *P. jiroveci* и от одного больного можно выделить одновременно несколько разных штаммов возбудителя.

Таксономическая принадлежность пневмоцист долгое время была предметом споров. Имеется много свидетельств, в том числе секвенирование ферментов, генов рибосомальной РНК, открытие в 1992 г. гена фактора элонгации 3 (который свойственен исключительно грибам), что пневмоцисты филогенетически ближе к царству грибов. Однако они имеют и нетипичные для грибов свойства: морфология,

невозможность культивирования на средах для грибов, устойчивость к противогрибковым средствам (из-за отсутствия эргостерина, характерного для строения клеточной стенки грибов) и, наоборот, чувствительность к противопротозойным препаратам, а также наличие небольшого числа копий генов рибосомальной РНК, в то время как у грибов имеются сотни их копий. До сих пор в некоторых источниках встречается указание, что это - простейшее. Тем не менее, пневмоциста в настоящее время классифицирована как грибок, но благодаря морфологическим и биологическим свойствам она остается включенной в атлас медицинской паразитологии.

Данные о продукции токсинов пневмоцистами отсутствуют. Пневмоцисты не культивируются на питательных средах.

Продолжительность сохранения пневмоцист на объектах окружающей среды не изучена, однако в воздухе помещений, где находятся больные, присутствует ДНК возбудителя. Пневмоцисты чувствительны к сульфаниламидам (сульфаметокса-зол) в сочетании с пиримидинами (триметоприм), сульфонам (дапсон), некоторым противопротозойным средствам (пентамидин, метронидазол), нитрофуранам (фуразолидон).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар пневмоцист в природе неизвестен. Пневмоцисты широко распространены во всех регионах мира и обнаруживаются практически у всех животных: диких, синантропных и сельскохозяйственных. Многочисленные исследования, которые особенно интенсивно проводились в 1970-1980-е гг. в бывшем СССР, показали и широкое носительство пневмоцист (33% у детей и 23% у взрослых). В конце 80-х - начале 90-х гг. был выявлен еще более высокий уровень носительства у отдельных категорий детей (до 78%), а уровень инфицированности взрослых в Москве составлял 75%. Самый высокий уровень инфицированности среди взрослых и детей был зарегистрирован в эти годы в Гомеле (до 89%), что было связано с влиянием радиации как последствием событий в Чернобыле.

Заражение происходит аэрогенным путем от человека (больного или носителя). При изучении внутрибольничных вспышек пневмоцистоза доказана доминирующая роль медицинского персонала в качестве источника инфекции. В отделении для больных ВИЧ-инфекцией выявлено широкое носительство пневмоцист среди больных (92,9%) и персонала (80%).

Большинство исследователей считают, что механизм клинически выраженного заболевания в основном связан с активацией латентной инфекции. Люди заражаются в раннем детстве - еще до 7-месячного возраста, а в 2-4 года заражены уже 60-70% детей. С другой стороны, хорошо известны случаи групповых заболеваний пневмоцистозом и вспышки внутрибольничной инфекции не только у детей, но и у взрослых (в отделениях для недоношенных, детей раннего возраста с патологией ЦНС, в отделениях для больных гемобластозами, в туберкулезном стационаре). Описаны случаи семейного инфицирования (источниками инфекции были родители, а заболевали их ослабленные дети). Развитие рецидивов пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией, скорее всего, связано не с активацией латентной инфекции, а с новым заражением.

Нарушение клеточного и гуморального иммунитета предрасполагает к развитию заболевания, но основное значение имеет Т-клеточный иммунодефицит:

уменьшение количества CD4+-клеток и увеличение содержания цитотоксических клеток приводит к манифестации болезни.

Группы риска для развития клинически выраженной болезни - больные ВИЧ-инфекцией, недоношенные, ослабленные новорожденные и дети раннего возраста с

агаммаглобулинемией или гипогаммаглобулинемией, рахитом, гипотрофией; больные лейкозом, другими онкологическими заболеваниями, реципиенты органов, получающие иммунодепрессанты, пожилые люди из домов престарелых, больные туберкулезом.

Пневмоцистоз диагностируется на протяжении всего года, но наибольшее число заболеваний приходится на зимне-весенний период с максимумом в феврале-апреле.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ Неспецифические

Согласно современным рекомендациям по профилактике пневмоцистоза, необходимо проводить периодические проверки медицинского персонала, работающего в центрах трансплантации органов, онкологических и гематологических отделениях, реабилитационных отделениях больниц, детских закрытых учреждениях, на наличие маркеров пневмоцистоза, чтобы ограничить внутрибольничное заражение. Кроме того, необходимо максимально разобщить больных, госпитализировать заболевших пневмоцистной пневмонией в бокс или отдельную палату, усилить санитарно-гигиенический режим, проводить текущую и заключительную дезинфекцию в отделениях (влажная уборка, обработка предметов 0,5% раствором хлорамина, проветривание, ультрафиолетовое облучение); медперсонал должен правильно использовать маски.

Специфические

Химиопрофилактику пневмоцистной пневмонии проводят у больных ВИЧ-инфекцией с количеством CD4+-лимфоцитов ниже $0,2 \times 10^9/\text{л}$ или менее 14% (превентивная терапия) и у больных, перенесших пневмоцистную пневмонию (профилактика рецидивов).

Предпочтительные схемы: ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) в дозе 160/800 мг 1 р/сут или 80/400 мг 1 р/сут ежедневно или 160/800 мг 1 р/сут 3 раза в неделю.

Альтернативная схема: дапсон 100 мг 1 р/сут внутрь ежедневно.

Превентивную терапию пневмоцистной пневмонии прекращают при повышении количества CD4+-лимфоцитов на фоне АРТ >200 кл./мкл в течение 3 мес или при количестве CD4+-лимфоцитов 100-200 кл./мкл и неопределяемом уровне РНК ВИЧ в течение 3 мес.

При появлении признаков активации болезни переходят на прием препарата по схеме лечения.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Патогенез пневмоцистной пневмонии связан с механическим повреждением стенок интерстиция легких. *P. jiroveci* имеет преимущественный тропизм к легочной ткани и поражает пневмоциты 1-го и 2-го порядка. Весь жизненный цикл пневмоциста проходит в альвеоле, к стенке которой они очень плотно прикрепляются. Для развития пневмоцистам необходимо большое количество кислорода. Постепенно размножаясь, они заполняют все альвеолярное пространство, захватывая все большие участки легочной ткани. При тесном контакте трофозоитов со стенками альвеол происходит повреждение легочной ткани, постепенно снижается растяжимость легких, в 5-20 раз увеличивается толщина межальвеолярных перегородок. Вследствие этого развивается альвеолярно-капиллярный блок, что приводит к тяжелой гипоксии. Образование участков ателектаза усугубляет нарушение вентиляции и газообмена. Показано, что пневмоцисты на своей поверхности имеют гликопротеид с антигенными свойствами легочной ткани, что делает их неуязвимыми для иммунной системы. У больных с иммунодефицитными состояниями выражено уменьшение числа CD4+-

лимфоцитов (менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$) является критическим для развития манифестации болезни.

При пневмоцистной пневмонии выделяют три стадии патологического процесса в легких: отечную (длится 7-10 дней), ателектатическую (1-4 нед), эмфизематозную (продолжительность различна). На аутопсии легкие увеличены, плотные, тяжелые, бледно-фиолетового цвета; ткань легких легко разрывается, на разрезе имеет мраморный вид с серовато-синюшным оттенком, отделяемое вязкое.

При гистологическом исследовании в отечной стадии в просвете альвеол и бронхиол обнаруживают пенисто-ячеистые массы, содержащие скопления пневмоцист, вокруг которых скапливаются нейтрофилы, макрофаги и плазматические клетки. Такой пенистый альвеолярный экссудат не встречается при других заболеваниях - это патогномоничный признак пневмоцистоза. В ателектатической стадии обнаруживают полнокровие, клеточную инфильтрацию межальвеолярных перегородок с последующей их деструкцией, которая наиболее выражена при рецидивирующем течении болезни при ВИЧ-инфекции. Если выздоровление наступает в последней стадии, происходит постепенное обратное развитие процесса. При рецидивах у больных СПИДом могут возникать фиброзно-кистозные изменения в легких.

При СПИДе диссеминация пневмоцист встречается в 1-5% случаев; может поражаться практически любой орган. При этом возможно развитие изолированного очага внелегочного пневмоцистоза или сочетание легочных и внелегочных поражений.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при экзогенном заражении составляет от 7 до 30 дней, но может превышать 6 нед. Наиболее частая его продолжительность у детей - 2-5 нед.

У детей раннего возраста болезнь протекает как классическая интерстициальная пневмония с четким соответствием стадиям патологического процесса. Заболевание начинается постепенно: у ребенка ухудшается аппетит, прекращается нарастание массы тела, появляются бледность и цианоз носогубного треугольника (особенно при еде и крике), легкое покашливание. Температура тела субфебрильная, в дальнейшем она достигает высоких цифр. Вначале при перкуссии над легкими определяется тимпанический звук, особенно в межлопаточном пространстве. Появляется одышка при физической нагрузке. Во II стадии заболевания (ателектатическая стадия патологического процесса) постепенно нарастают одышка (в покое частота дыхания достигает 50-80 в минуту), цианоз и навязчивый коклюшеподобный кашель, нередко с пенистой мокротой. В легких выслушивают жесткое, местами ослабленное дыхание, непостоянные мелко- и среднепузырчатые хрипы; наблюдают расширение грудной клетки, увеличение межреберных промежутков. В передневерхних отделах нарастает тимпанит, а в межлопаточном пространстве выявляют участки укороченного звука. Прогрессирует респираторный ацидоз, который при тяжелом поражении сменяется алкалозом. Развивается легочно-сердечная недостаточность. В этой фазе может возникнуть серповидный пневмоторакс из-за разрыва легочной ткани. При сочетании пневмоторакса с пневмомедиастинитом, а также при отеке легких возможна гибель больного. В III стадии (эмфизематозная стадия) состояние улучшается, уменьшаются одышка и вздутие грудной клетки, но длительно сохраняется коробочный оттенок при перкуссии.

Пневмоцистоз у детей может протекать также под маской острого ларингита, обструктивного бронхита или бронхиолита.

Поскольку основную роль в развитии манифестации болезни у взрослых играют иммуносупрессивные состояния, клинически они могут выражаться следующими продромальными симптомами: слабостью, повышенной утомляемостью, похуданием,

ухудшением аппетита, потливостью, субфебрилитетом. Особенно часто это наблюдается в поздних стадиях ВИЧ-инфекции (СПИД). Больные обращаются за медицинской помощью обычно не в самом начале болезни именно потому, что явные характерные признаки заболевания развиваются постепенно, а в ряде случаев пневмоцистоз у них может протекать без явных симптомов поражения легких. В этих случаях болезнь обнаруживают при рентгенологическом обследовании или уже на вскрытии.

Наиболее характерные симптомы пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом - одышка, лихорадка, кашель. Они развиваются практически у всех заболевших. Одышка - самый ранний симптом. Вначале она появляется при умеренной физической нагрузке. Этот период может достигать нескольких недель и даже месяцев. Постепенно одышка нарастает и беспокоит больных уже в покое.

У больных СПИДом при пневмоцистной пневмонии температура повышается постепенно, достигая максимальных цифр (38-40 °C) в разгаре болезни. Повышение температуры тела иногда сопровождается ознобом, повышенной потливостью. Температурная кривая отличается постепенным нарастанием, постоянным, ремиттирующим или неправильным характером. Если этиотропная терапия эффективна, температура держится у не инфицированных ВИЧ больных 3-7 дней, а у ВИЧ-инфицированных - 7-15 дней.

Кашель, как правило, непродуктивный. Появление мокроты возможно у больных с сопутствующим бронхитом или у курильщиков. Для начала болезни характерно навязчивое покашливание из-за постоянного ощущения раздражения за грудиной или в гортани. В дальнейшем кашель почти постоянный, коклюше-подобный. Боли в грудной клетке наблюдаются редко. Они могут быть признаком остро развивающегося пневмоторакса или пневмомедиастинума. Колющая боль обычно локализуется в передней части грудной клетки и усиливается при дыхании.

В ранней стадии болезни больной бледен, отмечают цианоз губ и носогубного треугольника, одышка при физической нагрузке. Частота дыхания 20-24 в минуту. При прогрессировании болезни цианоз нарастает, кожа приобретает серовато-цианотичный оттенок, дыхание становится поверхностным и учащенным (40-60 в минуту). Больной жалуется на нехватку воздуха. Одышка носит экспираторный характер. Отмечают тахикардию и лабильность пульса.

При осмотре в легких часто не удается выявить характерных изменений. Возможно укорочение перкуторного звука, аускультативно - жесткое дыхание, усиленное в передневерхних отделах, иногда рассеянные сухие хрипы. В начале болезни нередко выявляют двустороннюю крепитацию, преимущественно в базальных отделах, уменьшение экскурсии диафрагмы. Обычно увеличиваются размеры печени, реже - селезенки. При глубоком иммунодефиците возможно развитие внелегочного пневмоцистоза с поражением ЛУ, селезенки, печени, костного мозга, слизистой оболочки ЖКТ, брюшины, глаз, щитовидной железы, сердца, головного и спинного мозга, тимуса и т.д.

При исследовании периферической крови обычно регистрируют неспецифические изменения, характерные для поздних стадий ВИЧ-инфекции: анемию, лейкопению, тромбоцитопению. СОЭ всегда повышена до 40-60 мм/ч. Самым характерным биохимическим неспецифическим показателем является повышение суммарной активности ЛДГ как отражение ДН. Общее содержание белка в сыворотке крови уменьшено, особенно уровень альбуминов, содержание Ig повышено.

При рентгенографии и КТ легких уже в ранних стадиях в прикорневых отделах определяют облаковидное понижение прозрачности, усиление интерстициального рисунка, затем - мелкоочаговые тени, располагающиеся в обоих легочных полях

симметрично в виде крыльев бабочки. Такие изменения получили название «облаковидных», «пушистых» инфильтратов, «хлопьев снега», создающих вид «завуалированного» или «ватного» легкого. Такая же картина интерстициальной пневмонии может наблюдаться при цитомегаловирусной пневмонии, атипичных микобактериозах, лимфоидной интерстициальной пневмонии. У 20-30% больных рентгенологические изменения могут вообще отсутствовать, а в ряде случаев встречаются атипичные признаки (асимметричные лобарные или сегментарные инфильтраты, поражение верхних отделов легких, как при туберкулезе, единичные инфильтраты в виде узлов; у 7% больных встречаются тонкостенные кистоподобные полости, не заполненные фибрином или жидкостью).

При исследовании функции внешнего дыхания выявляют уменьшение жизненной емкости, общего объема и диффузной способности легких. Гипоксемия соответствует тяжести заболевания, pO_2 составляет 40-70 мм рт.ст., альвеолярно-артериальная разница по кислороду - 40 мм рт.ст.

У взрослых, как правило, болезнь носит более тяжелый характер, имеет затяжное, рецидивирующее течение с высокой летальностью. Неблагоприятные прогностические признаки - высокая активность ЛДГ более 500 МЕ/л, продолжительное течение болезни, наличие рецидивов, выраженная ДН и/или сопутствующая цитомегаловирусная пневмония, а также низкое содержание в крови гемоглобина (менее 100 г/л), альбумина и γ -глобулинов. У больных ВИЧ-инфекцией болезнь без адекватного лечения заканчивается летальным исходом чаще на фоне прогрессирующей дыхательной и сердечно-легочной недостаточности или в результате развития тяжелых осложнений.

Осложнения

Среди осложнений нередко отмечается пневмоторакс, который может развиваться даже при небольшой физической нагрузке или проведении диагностических (чрескожная или чрезбронхиальная пункция легких) или лечебных (пункция подключичных вен) процедур. Возможно развитие серповидного пневмоторакса (часто двустороннего) в результате разрывов ткани легкого в передневерхних отделах. У детей возможно его сочетание с пневмомедиастинумом.

Иногда (особенно при длительном, рецидивирующем течении) легочные инфильтраты некротизируются, стенки между альвеолами лопаются, и при рентгенографическом исследовании становятся видны полости, напоминающие кисты и каверны, как при туберкулезе или раке легкого. У детей возможно развитие «шокового» легкого с исходом в необратимую ДН и легочно-сердечную недостаточность.

Одним из первых описанных внелегочных поражений при пневмоцистозе у больного СПИДом был пневмоцистный ретинит (в виде «ватных пятен»). При пневмоцистном тиреоидите, в отличие от воспалительного процесса щитовидной железы другой этиологии, не бывает симптомов интоксикации, преобладают опухолевидное образование на шее, дисфагия, иногда похудание. Известно о тяжелом поражении пневмоцистами всех органов (табл. 22.7).

Таблица 22.7. Наиболее важные признаки внелегочного пневмоцистоза

Место поражения	Признак
Печень	Гепатомегалия, повышение активности печеночных ферментов в сыворотке, гипоальбуминемия, коагулопатия
Селезенка	Боль, спленомегалия
ЛУ	ЛАП
Глаза	Снижение остроты зрения, «ватные» пятна на сетчатке или желтоватые пятна на радужке
ЖКТ	Тошнота, рвота, боль в животе, симптомы острого живота, диарея

Уши	Боль, ухудшение слуха, средний отит, мастоидит
Щитовидная железа	«Зоб», гипотиреозидизм, дисфагия
Костный мозг	Панцитопения
Кожа	Участки изъязвления

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании комплекса клинических и лабораторных данных.

Клиническая диагностика

Среди клинических признаков наиболее существенное значение имеет длительно нарастающая выраженная одышка при минимальных физикальных изменениях. Часто доказательством правильного диагноза пневмоцистной пневмонии является эффективность терапии, назначаемой *exjuvantibus*.

Специфическая и неспецифическая лабораторная диагностика

При анализе лабораторных показателей следует опираться на повышение активности ЛДГ и снижение pO_2 крови, что свидетельствует о ДН. Кроме этого, при пневмоцистозе всегда значительно повышается СОЭ. Эти признаки хотя и неспецифичны, но характерны для пневмоцистной пневмонии.

Основной материал для исследования с целью обнаружения возбудителя - мокрота, бронхиальный секрет, промывные воды бронхов или бронхоальвеолярный лаваж, а также кусочки легочной ткани, взятые при трансбронхиальной, чрескожной или открытой биопсии. Чаще всего в связи с тяжелым состоянием больного эти манипуляции не проводятся во избежание осложнений. Исследование мокроты является наиболее доступным методом диагностики. Для получения достаточного количества мокроты, а также слизистого секрета трахеи и бронхов, где скопление пневмоцист более вероятно, назначают ингаляции растворов, стимулирующих секрецию и/или кашлевые толчки. При использовании солевой ингаляции пневмоцисты можно обнаружить в 40-50% проб мокроты. Отрицательный результат исследования мокроты не позволяет исключить пневмоцистоз. При положительном результате нельзя исключить носительство пневмоцист или болезнь вызвана другим возбудителем.

У больных ВИЧ-инфекцией диагностика на основе выявления антигенов и антител неэффективна. Трудности в трактовке результатов серологических исследований связаны с высоким уровнем носительства среди больных, взаимодействием различной флоры дыхательных путей и факторов тканевой резистентности, потерей иммунитета в стадии СПИДа. В последние годы для более точной диагностики разработаны иммунофлуоресцентные методы с моно- и поликлональными антителами, определение антигена в мокроте или промывных водах бронхоальвеолярного лаважа с помощью РНИФ. Нельзя полагаться на результаты ПЦР диагностики, так как обнаружение ДНК возбудителя может быть и свидетельством носительства.

Инструментальные методы

Рентгенологическое исследование не является ценным диагностическим методом, поскольку при некоторых других оппортунистических инфекциях бывают сходные изменения, а у многих пациентов картина на рентгенограмме может быть нормальной.

В разгаре болезни на высоте ДН проводить инструментальные методы диагностики (бронхоскопия, биопсия ткани легкого) не рекомендуется во избежание развития пневмоторакса.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика особенно трудна у больных СПИДом при развитии других вторичных поражений, протекающих со сходной легочной симптоматикой - клинической и рентгенологической (туберкулез, ЦМВИ, токсоплазмоз), тем более что они часто могут протекать в виде микст-инфекции с пневмоцистной пневмонией. Нужно учитывать наиболее важные клинические и лабораторные признаки (постепенно нарастающая ДН, скудность физикальных данных, высокая активность ЛДГ и СОЭ), а также эффект от терапии, часто назначаемой *exjuvantibus*.

Показания к консультации других специалистов

Развитие тяжелых, угрожающих жизни осложнений (пневмоторакс, выраженная легочно-сердечная недостаточность, шоковое легкое) требует консультации реаниматолога с последующим проведением интенсивной терапии.

Пример формулировки диагноза

В20.06 ВИЧ-инфекция, стадия вторичных проявлений 4В (СПИД): пневмо-цистная пневмония, тяжелое течение.

Показания к госпитализации

Госпитализация больных обязательна в связи с угрозой осложнений. Режим в период разгара болезни постельный.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия

Этиотропная терапия

Для лечения детей без иммунодефицитных состояний используют преимущественно триметоприм/сульфаметоксазол (по 120 мг 4 р/сут), чаще в сочетании с фуразолидоном (по 1 таблетке 4 раза в день) или трихополом (по 4 таблетки в день) в течение 1-2 нед.

Лечение больных ВИЧ-инфекцией обязательно должно сочетаться с патогенетическим и симптоматическим лечением, а также с АРВТ, которую назначают в периоде реконвалесценции после пневмоцистной пневмонии.

Основная схема

Триметоприм/сульфаметоксазол назначают из расчета по триметоприму (по 15-20 мг/кг в сутки) внутрь или внутривенно капельно в течение 21 дня. Суточную дозу распределяют на 4 приема. Таким образом, пациент весом 60 кг должен получить в сутки от 12 до 15 таблеток триметоприм/сульфаметоксазола в дозе 80/400 мг.

Альтернативные схемы: 1) дапсон 100 мг 1 р/сут внутрь + триметоприм 5 мг/кг 3 р/сут перорально в течение 21 дня; 2) клиндамицин 600-900 мг каждые 6-8 ч в/в капельно или 300-450 мг каждые 6 ч внутрь + примахин 15-30 мг 1 р/сут внутрь в течение 21 дня.

Патогенетическая терапия направлена в основном на улучшение дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, она должна быть интенсивной при развитии ДН, отека легких, острой легочно-сердечной недостаточности. При наличии у больного ДН ($pO_2 < 70$ мм рт.ст.) показано назначение глюкокортикоидов: преднизолон по 80 мг в сутки (по 40 мг 2 р/сут) в течение 5 дней, затем по 40 мг 1 р/сут в течение 5 дней, затем по 20 мг в сутки до конца курса лечения.

Прогноз

В среднем количество выживших больных после перенесенной пневмоцистной пневмонии составляет 75-90%. При рецидивах выживают около 60% больных. Однако с введением в широкую клиническую практику АРВТ эти показатели снижаются.

Диспансеризация

Диспансерному наблюдению подлежат все больные с ВИЧ-инфекцией. Перенесшим пневмоцистную пневмонию проводят профилактику рецидивов и АРВТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство / Под ред. В.В. Покровского. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 608 с.
2. Избранные лекции по ВИЧ-инфекции / Под ред. В.В. Покровского. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 512 с.
3. Bartlett J.G. The Johns Hopkins Hospital 2006 Guide to Medical Care of Patients with HIV Infection // Philadelphia, 2006. - 275 p.

ГЛАВА23 Гельминтозы

23.1. ТРЕМАТОДОЗЫ 23.1.1. Описторхоз

Описторхоз (лат. *opisthorchosis*, англ. *opisthorchiasis*, франц. *opisthorchiase*) - природно-очаговый биогельминтоз с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся длительным течением и преимущественным поражением гепатоби-лиарной системы и поджелудочной железы.

КОД ПО МКБ-10

B66.0 Описторхоз.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - *Opisthorchis felineus* (кошачья двуустка) принадлежит к типу плоских червей (трематоды), классу сосальщиков. Имеет плоское удлинненное тело длиной 8-14 мм и диаметром 1-3,5 мм; снабжен двумя присосками - ротовой и брюшной (рис. 23.1). Описторхи - гермафродиты. Яйца бледно-желтые, почти бесцветные, с гладкой двухконтурной оболочкой, имеющей крышечку на слегка суженном полюсе и небольшое утолщение на противоположном конце. Размеры яиц - 23-24x11-19 мкм.

Возбудитель обладает сложным циклом развития (рис. 23.2). Помимо окончательных, он имеет двух промежуточных и дополнительного хозяев. У дефинитивных (основных) хозяев гельминт паразитирует в половозрелой стадии своего развития. Из желчных ходов, желчного пузыря и протоков поджелудочной железы человека и плотоядных млекопитающих (кошки, собаки, лисица, песец, соболь, россомаха, свинья домашняя и др.) яйца паразитов вместе с желчью проникают в кишечник и затем попадают в окружающую среду. Дальнейшее развитие проходит в водоемах, где описторхи сохраняют жизнеспособность до 6 мес и заглатываются первым промежуточным хозяином - пресноводным моллюском рода *Codiella*, в теле которого происходит ряд превращений: из яйца выходит мирацидий, образующий спороцисту, в которой формируются редии, рождающие большое количество личинок следующей стадии (церкариев). Последние выходят из моллюска и проникают в мышцы второго промежуточного хозяина - рыб семейства карповых (язь, сибирский елец, линь, европейская плотва, чебак, красноперка, сазан, карп, усач, лещ, густера, подуст, жерех, укляя), где церкарии превращаются в метацеркариев, которые через 6 нед становятся инвазионными. Рыба, пораженная мета-церкариями описторхов, - источник заражения человека и многих плотоядных животных.

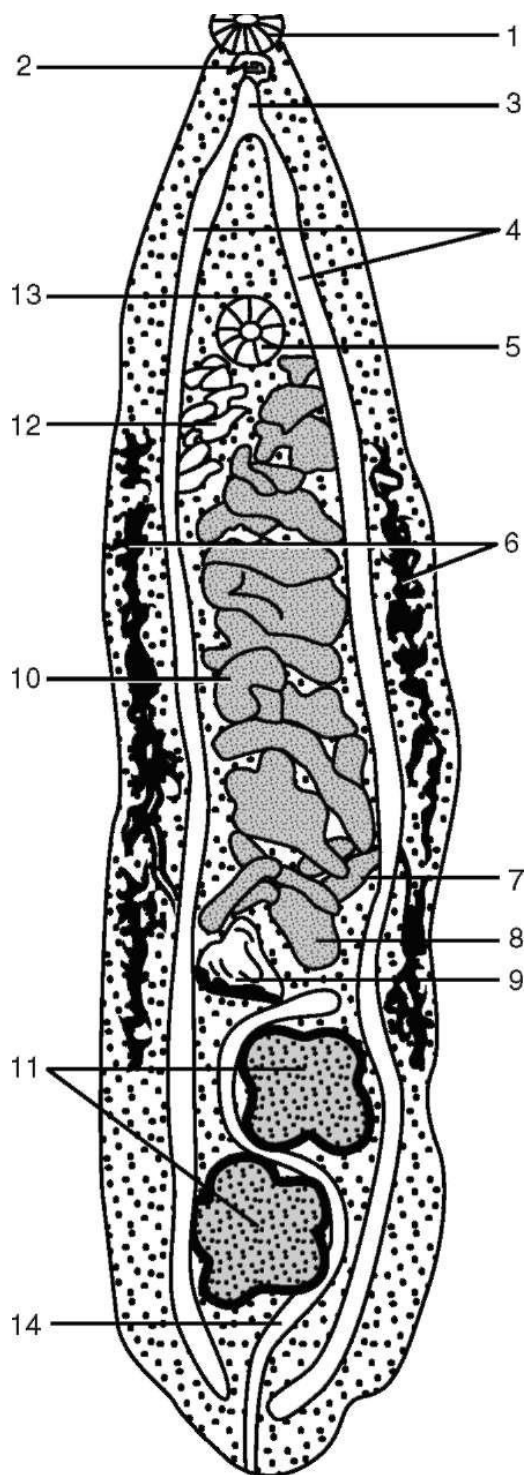


Рис. 23.1. Возбудитель - *Opisthorchis felinus*

(кошачья двуустка) принадлежит к типу плоских червей (трематоды), классу сосальщиков. Имеет плоское удлинённое тело длиной 8-14 мм и диаметром 1-3,5 мм; снабжен двумя присосками. 1 - ротовая присоска; 2 - глотка; 3 - пищевод; 4 - кишечник; 5 - брюшная присоска; 6 - жел-точники; 7 - желточные протоки; 8 - яичник; 9 - семяприемник; 10 - матка; 11 - семенники; 12 - семявыносящий проток; 13 - половые отверстия; 14 - экскреторный канал

В желудке и двенадцатиперстной кишке окончательного хозяина происходит эксцистирование метацеркариев. Под действием желудочного сока переваривается соединительнотканная капсула, а под действием дуоденального сока метацеркарий освобождается от внутренней оболочки. Обладая положительным хемотаксисом к

желчи, паразиты отыскивают отверстия желчного протока и через общий желчный проток проникают в желчные ходы и желчный пузырь, а иногда и в поджелудочную железу. Спустя 3-4 нед после заражения гельминты достигают половозрелого состояния и после оплодотворения начинают выделять яйца. Продолжительность жизни описторхов достигает 15-25 лет.

Яйца *O. felineus* устойчивы в окружающей среде: в пресной воде сохраняют жизнеспособность около года. Личинки описторха погибают при варке рыбы цельным куском через 20 мин, в рыбном фарше - через 10 мин после начала кипячения. При засолке рыбы личинки погибают через 4-7 сут. Горячее копчение губительно для возбудителя, а холодное не повреждает его.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Описторхоз широко распространен на Евразийском континенте. В России и странах СНГ наиболее обширные очаги инфекции обнаруживают на территории Западной Сибири, Северного Казахстана (бассейн Оби и Иртыша), Пермской и Кировской областей и бассейнов рек Камы, Вятки, Днепра, Десны, Сейма, Северного Донца, Южного Буга. Самую напряженную ситуацию отмечают в Западной Сибири, где расположен крупнейший Обьско-Иртышский очаг инвазии.

Восприимчивость населения к инвазии высокая. Пораженность описторхозом коренного населения севера РФ достигает 80-100% и связана с особенностями питания: употреблением термически не обработанной рыбы и высокой степенью инвазированности последней.

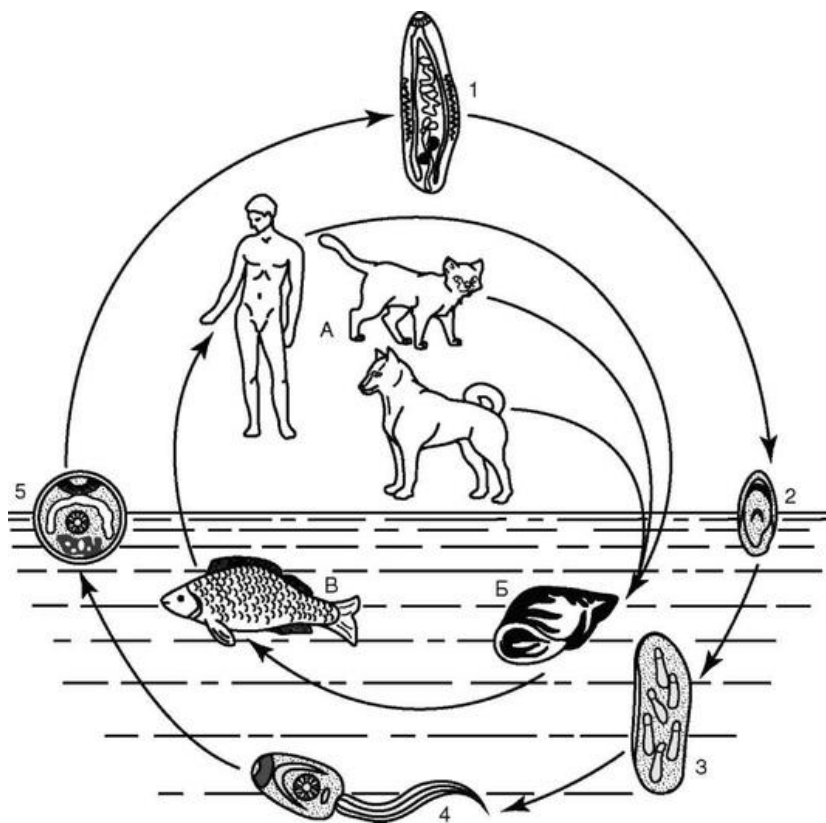


Рис. 23.2. Жизненный цикл возбудителя описторхоза *Opisthorchis felinus*: А - окончательные хозяева (млекопитающие); Б - моллюск (первый промежуточный хозяин); В - рыба семейства карповых (второй промежуточный хозяин); 1 - взрослый гельминт; 2 - яйцо; 3 - мирацидий; 4 - церкарий; 5 - метацеркарий

Пораженность местного русского населения несколько ниже. Основным источником описторхоза в населенных пунктах - человек, домашние животные (кошки, свиньи) или синантропные грызуны. Механизм передачи - фекально-оральный, путь передачи

- пищевой. Через 3-4 нед после заражения в течение многих лет (до 10-20) источник инвазии выделяет с фекалиями в окружающую среду яйца описторхов. Источник заражения для человека - рыбы семейства карповых, инвазированные метацеркариями и употребляемые в пищу в сыром или полусыром виде. Более других заражены язь, елец, плотва. Метацеркарии устойчивы к низким температурам (в замороженной рыбе они могут сохранять жизнеспособность при -40°C до 7 ч, при -35°C - до 14 ч, при -28°C - 32 ч), но чувствительны к высоким: после выделения из рыбы они погибают при 55°C в течение 5 мин.

Описторхозу свойственна летне-осенняя сезонность. Несколько чаще болеют мужчины. Ежегодно на долю описторхоза приходится около 60% всех зарегистрированных биогельминтозов. После излечения стойкий иммунитет не вырабатывается; часто наблюдают реинфекцию.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Комплекс мер борьбы с описторхозом включает следующие направления: обнаружение очагов и лечение больных описторхозом; проведение широкой санитарно-просветительной работы среди населения в очагах; дегельминтизация домашних плотоядных животных; охрана окружающей среды от фекального загрязнения; качественная термическая обработка рыбы карповых пород перед употреблением ее в пищу; борьба с промежуточными хозяевами описторхов и свободноплавающими стадиями паразита.

В домашних условиях обеззараживать рыбу рекомендуют следующими способами: прожаривать небольшие куски не менее 20 мин; варить 20 мин с момента закипания; выпекать рыбные пироги 40-60 мин; применять крепкий посол (20% соли к массе рыбы) с 10-дневной выдержкой; вялить мелкие карповые породы (плотва, елец) в течение 3 нед с 2-3-дневным предварительным посолом; холодное копчение рыбы проводить после крепкого посола или промораживания в течение 3-4 нед.

ПАТОГЕНЕЗ

После употребления в пищу инвазированной рыбы метацеркарии попадают в желудок и двенадцатиперстную кишку, а через 3-5 ч достигают внутрипеченочных желчных ходов - места своего основного обитания в организме окончательного хозяина. У 20-40% зараженных лиц описторхов обнаруживают в протоках поджелудочной железы и желчном пузыре. В процессе миграции и при дальнейшем развитии они выделяют ферменты и продукты метаболизма, оказывающие сенсibiliзирующее и прямое токсическое действие на организм. В динамике инвазионного процесса при описторхозе выделяют две фазы - раннюю (острую) и позднюю (хроническую).

- В основе патогенеза ранней стадии лежат токсико-аллергические реакции организма на метаболиты, выделяемые личинками в процессе их миграции и созревания, а также на антигены последних. В этой стадии наблюдают повышенную проницаемость сосудов печени и поджелудочной железы, продуктивный васкулит, эозинофильную инфильтрацию стромы органов, их отечность, пролиферацию и десквамацию эпителия желчных ходов. В ЖКТ (в двенадцатиперстной кишке), печени, легких и других органах формируются эозинофильные инфильтраты.

- В хронической стадии токсико-аллергические реакции сохраняются, но основные патологические изменения обусловлены жизнедеятельностью описторхов, которые своими присосками и шипиками оказывают раздражающее и повреждающее действие на стенку желчных и панкреатических протоков, желчного пузыря, вызывая воспалительную и регенеративно-гиперпластическую реакцию с развитием холангита и перихолангита, приводящую к фиброзу органов. Скопления паразитов и их яиц замедляют ток желчи и секрета поджелудочной железы. Гиперпластические и воспалительные процессы приводят к развитию стриктур в терминальной части

общего желчного и пузырного протока, способствуют присоединению бактериальной инфекции и образованию конкрементов в желчевыводящих протоках и протоке поджелудочной железы. Часто ее сопровождает гастродуоденит (вплоть до эрозивно-язвенного).

Пролиферативные процессы при описторхозе расцениваются как предраковое состояние, в сочетании с действием экзогенных канцерогенов могут приводить к развитию холангиокарциномы. В Западной Сибири, где высок уровень пораженности населения описторхозом, заболеваемость холангиокарциномой в 10-15 раз выше, чем в других регионах.

Ранний иммунный ответ при описторхозе сопровождается увеличением уровня общих в 10-12 раз с максимумом на 2-3-й неделе и снижением их концентрации через 6-8 нед, когда отмечают увеличение содержания IgG. В дальнейшем концентрация антител падает ниже пороговых значений, что создает условия для реинвазии и длительного паразитирования описторхов в организме. Иммуносупрессия, сопровождающая инвазию, снижает резистентность к другим инфекциям, способствует тяжелому течению шигеллеза и других кишечных инфекций, часто провоцирует хроническое бактерионосительство у переболевших брюшным тифом, отягощает течение ВГ выраженным холестазом, частыми обострениями и рецидивами.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период составляет 2-6 нед после употребления в пищу пораженной рыбы. Заболевание характеризуется полиморфизмом клинической картины.

Единой классификации описторхоза не существует. Выделяют острую фазу инвазии, которая может протекать бессимптомно или стерто у коренных жителей эндемичных регионов при реинвазии или суперинфекции. Клинически выраженную форму острой фазы наблюдают у лиц, прибывших в эндемичный регион. Хроническую фазу болезни при отсутствии симптомов острой фазы расценивают как первично-хроническую; если же ей предшествует острая фаза - как вторично-хроническую. Органные поражения (желчевыводящих путей, поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки) могут сохраняться и после освобождения организма от описторхов, поэтому некоторые авторы выделяют резиду-альную фазу болезни.

Острую фазу при бессимптомной инвазии диагностируют по обнаружению яиц паразита в дуоденальном содержимом и фекалиях, по незначительной эозинофилии и повышенному содержанию специфических IgM. Стертую форму, помимо этих критериев, характеризует кратковременный субфебрилитет.

Клинически выраженная форма манифестирует внезапно возникшей лихорадкой, болями в правом подреберье, миалгией, артралгией, высыпаниями на коже, увеличением селезенки и печени, лейкоцитозом и гиперэозинофилией крови. При легкой форме лихорадка (около 38 °C) продолжается до 2 нед, возможны боли в животе неопределенной локализации, диарея, умеренный лейкоцитоз и эозинофилия. Среднетяжелая форма характеризуется лихорадкой (38-39,5 °C) ремиттирующего, постоянного или неправильного типа длительностью до 3 нед, уртикарными высыпаниями на коже, миалгией и артралгией, болями в правом подреберье, в части случаев - умеренной диареей и рвотой. Печень и селезенка увеличены; возможен астматический бронхит.

Тяжелому течению болезни свойственны высокая лихорадка, выраженная интоксикация (головная боль, бессонница, заторможенность или возбуждение, тахикардия), полиморфные кожные высыпания. Выражена картина гепатита: боли в правом подреберье, увеличение печени, желтуха, повышение уровня билирубина, увеличение активности аминотрансфераз и ЩФ. У части больных развивается эрозивно-язвенный гастродуоденит с сильными болями в эпигастральной области,

тошнотой, рвотой, метеоризмом, диареей. Возможны боли в грудной клетке, одышка, кашель, летучие инфильтраты в легких. Известны случаи миокардита. Характерен гиперлейкоцитоз ($20-60 \times 10^9/\text{л}$), эозинофилия в пределах от 10 до 80-90%, увеличение СОЭ.

Острая фаза болезни длится от 2-3 нед до 2 мес, после чего клинические симптомы стихают и болезнь переходит в хроническую фазу, признаки которой проявляются через несколько месяцев и даже лет и характеризуются значительным полиморфизмом. Чаще всего наблюдают поражение гепатобилиарной системы. Больные отмечают тяжесть в правом подреберье и эпигастриальной области, ухудшение аппетита, тошноту, рвоту, диарею. Печень немного увеличена, чувствительна, плотноватая при пальпации. Функциональные показатели обычно не изменены. Желчный пузырь увеличен, точка желчного пузыря болезненна; возможны приступы коликообразных болей. При дуоденальном зондировании количество желчи увеличено, содержание лейкоцитов в ней повышено. При поражении поджелудочной железы отмечают боли опоясывающего характера. Возможны развитие хронического гастрита, гастродуоденита, язвенное поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Больные часто страдают головной болью, головокружением, бессонницей; возможна депрессия. Течение инвазии длительное (до 20 лет и более), но доброкачественное. Летальные исходы редки и связаны с осложнениями.

Осложнения

В хронической фазе болезни часто развивается гнойный холангит и холецистит, острый и хронический панкреатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, перитонит, холангиокарцинома.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных: употребление термически не обработанной, слабосоленой рыбы в эндемичных регионах; лихорадка, токсико-аллергический синдром; лейкоцитоз и эозинофилия в крови; в хронической фазе - симптомы холецистопанкреатита, гастродуоденита.

Для клинической диагностики применяют ЭГДС, холецистографию, дуоденальное зондирование, УЗИ органов брюшной полости, определяют кислотность желудочного сока.

Специфическая лабораторная диагностика

Паразитологическая диагностика острого описторхоза невозможна, так как гельминты начинают выделять яйца только через 6 нед после начала инвазии. Для определения специфических антител используют ИФА. Применяют следующие тест-системы: для определения IgM - «Описторхис-IgM-стрип»; для определения IgG - «Тиатоп-стрип»; для определения специфических ЦИК - «Описторх-ЦИК-стрип».

Паразитологическое исследование желчи - наиболее достоверный метод диагностики описторхоза. Проводят микроскопическое исследование осадка трех порций желчи.

Дуоденальное зондирование - сложная и не всегда приемлемая процедура, малопригодная для массовых обследований, поэтому наиболее распространена копроовоскопия, основанная на изучении морфологических особенностей яиц описторхов. При исследовании кала используют различные методы: качественный формалин-эфирный, химико-седиментационный Березанцева, количественный Столла и полуколичественный Като. Применяют также флотационные методы Фюллеборна и Горячева. При незначительной инвазии яйца описторхов обнаруживают непостоянно, поэтому необходимо неоднократное парази-

тологическое обследование больных после процедур, стимулирующих желчеотток (тюбаж по Демьяновичу, прием холекинетиков).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика описторхоза сложна, что связано с полиморфизмом и неспецифичностью клинических симптомов.

Острую фазу описторхоза необходимо дифференцировать с брюшным тифом, гриппом, воспалительными заболеваниями органов брюшной полости (холецистит, холангит, панкреатит), глистными инвазиями (трихинеллез, фасциолез, парагонимоз), пневмонией, ОКИ, ВГ.

Острый описторхоз с признаками гепатита отличается от ВГ лихорадкой на фоне желтухи, более выраженным болевым синдромом, высокой эозинофилией, увеличением активности ЩФ в сочетании с умеренно выраженными признаками цитолитического синдрома. В отличие от гриппа острому описторхозу свойственны увеличение и болезненность печени, эозинофилия.

Хроническую фазу описторхоза дифференцируют с фасциолезом, хроническим холециститом, панкреатитом, гастродуоденитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническим гепатитом другой этиологии.

Показания к консультации других специалистов

При возникновении симптомов острого холецистита, панкреатита - консультация хирурга, при стойкой желтухе - гепатолога, онколога, хирурга, при выраженных изменениях со стороны ЦНС - консультация невролога, при аллергических проявлениях - аллерголога.

Пример формулировки диагноза

В66.0 Хронический описторхоз. Хронический холецистопанкреатит (яйца *Opisthorhis felineus* в дуоденальном содержимом).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных описторхозом должно быть комплексным, индивидуальным и учитывать сопутствующие заболевания. Госпитализацию больных осуществляют по клиническим показаниям. Назначают щадящий режим, диету № 5 в течение 6 мес.

Препарат выбора - празиквантел или его отечественный аналог Азинокс^{*3}. Лечение, как правило, амбулаторное (кроме больных с выраженными симптомами острой фазы, тяжелыми органными поражениями, токсико-аллергическими проявлениями). В острой фазе терапию начинают после купирования лихорадки, устранения интоксикации и аллергических симптомов. Препарат назначают в суточной дозе 75 мг/кг массы тела после еды в 3 приема с интервалом 4-6 ч. Максимальная разовая доза - 2 г, суточная - 6 г. Препарат не рекомендуют детям до 2 лет и беременным в I триместре. Кормящие женщины в день приема и на следующий день не должны кормить ребенка грудным молоком. Противопоказано употребление алкоголя. Возможны кратковременные побочные эффекты: головная боль, головокружение, чувство опьянения, диспепсические расстройства. Эффективность одного курса лечения составляет 90-94%.

В острой фазе проводят дезинтоксикационную и десенсибилизирующую терапию с использованием антигистаминных препаратов. В тяжелых случаях назначают преднизолон по 40-60 мг в сутки в течение 5-7 дней, в хронической стадии - желчегонные препараты, спазмолитики, ферментные препараты, тюбаж с сернокислой магнезией, боржоми. При присоединении бактериальных осложнений применяют противомикробные препараты.

Прогноз

При отсутствии бактериальных осложнений прогноз обычно благоприятный; серьезный - при развитии гнойных процессов в желчевыводящих путях, при желчном перитоните и остром панкреатите; неблагоприятный при развитии холангиокарциномы или рака печени.

Диспансеризация

Врачебную экспертизу осуществляют при тяжелом и осложненном течении инвазии.

Диспансеризацию проводят в течение 1-2 лет. Кратность осмотров гастроэнтеролога и объем реабилитационных мероприятий определяют индивидуально.

При аллергических проявлениях контрольное обследование на яйцевыделение осуществляют через 3, 6, 12 мес после окончания антигельминтной химиотерапии. Проводят троекратное исследование фекалий и дуоденальное зондирование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бронштейн А.М., Токмалаев А.К. Паразитарные болезни человека: протозоозы и гельминтозы. - М.: РУДН, 2002. - 207 с.
2. Лекции по инфекционным болезням / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
3. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под общ. ред. В.П. Сергиева. - СПб.: Фолиант, 2006. - 592 с.
4. Поляков В.Е., Лысенко А.Я. Гельминтозы у детей и подростков. - М.: Медицина, 2003. - 256 с.

23.1.2. Фасциолез

Фасциолез (лат. *fasciolosis*, англ. *fascioliasis*) - хронический зоонозный биогельминтоз, вызываемый паразитированием трематод семейства *Fasciolidae*; характеризуется преимущественным поражением желчевыведительной системы.

КОД ПО МКБ-10

B66.3 Фасциолез.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители фасциолеза - два вида трематод. *Fasciola hepatica* (двуустка печеночная) имеет плоское листовидное тело длиной 20-30 мм, диаметром 8-12 мм от коричневого до серого цвета с зеленоватым оттенком, на кутикуле имеются мелкие шипики. Ротовая и брюшная присоски развиты слабо, они сближены между собой и расположены в передней части тела. *Fasciola gigantica* (двуустка гигантская), длиной 33-76 мм, диаметром 5-12 мм. *Fasciola hepatica* и *Fasciola gigantica* относятся к типу *Plathelminthes* классу *Trematoda* семейству *Fasciolidae*.

Они имеют крупные овальные яйца размером 0,125-0,150х0,062-0,081 мм, хорошо выраженную оболочку и крышечку. Цвет яиц желтовато-бурый, во внешнюю среду они выделяются незрелыми. Окончательные хозяева - жвачные животные (мелкий и крупный рогатый скот, свиньи, лошади и др.), иногда крысы, а также человек. Гельминты паразитируют в желчевыводящей системе в течение 3-5 лет и более. В окружающую среду яйца выделяются с фекалиями, дальнейшее их развитие возможно только в пресной воде. Выделившиеся из яиц личинки (мирацидии) проникают в тело промежуточного хозяина - брюхоногих моллюсков *Lymnaea truncatula* и других видов *Lymnaea*, из которых спустя 30-70 дней после длительных и сложных преобразований выходят хвостатые церкарии. Они сбрасывают хвост,

инцистируются и превращаются в шаровидной формы адолескарии, которые прикрепляются к стеблям подводных растений или к поверхностной пленке воды. В организм окончательного хозяина личинки попадают с водой или растениями.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной источник заражения окружающей среды - овцы и крупный рогатый скот. Человек заражается при употреблении в пищу зараженных адолескариями дикорастущих растений (щавель, дикий лук, кресс-салат, огородная зелень), а также сырой воды из непроточных водоемов. Заражение возможно также при мытье салатных трав прудовыми водами. При употреблении фасциолезной печени животных в кишечник попадают яйца, которые не могут вызвать заболевание, однако могут обнаружиться при исследовании кала. Фасциолез, вызванный *Fasciola hepatica*, распространен практически во всех регионах мира, но более широко в странах Азии, Африки и Южной Америки. В Европе наибольшее число случаев фасциолеза зарегистрировано в Португалии и Франции. В некоторых регионах России и в странах СНГ регистрируют спорадические случаи, отдельные вспышки иногда возникают в Центральной Азии, Закавказье. Очаги фасциолеза, вызванного *Fasciola gigantica*, встречаются во Вьетнаме, на Гавайских островах и в некоторых странах Африки.

Яйца фасциол в водоемах и на пастбищах сохраняются жизнеспособными до 2 лет. Личинки в теле моллюска могут перезимовывать и весной завершать свое развитие.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика фасциолеза предусматривает проведение мероприятий, снижающих пораженность гельминтозом сельскохозяйственных животных: профилактическая дегельминтизация скота, смена пастбищ и др. Борьбу с моллюсками - промежуточными хозяевами фасциол проводят путем мелиорации заболоченных пастбищ. Вода из стоячих и медленно текущих водных источников при использовании для питья и хозяйственных нужд подлежит кипячению. Особое значение придается санитарно-просветительной работе среди населения, проживающего в эндемичной по фасциолезу местности.

ПАТОГЕНЕЗ

Миграция личинок фасциол из кишечника в печень происходит двумя путями - гематогенным и посредством их активного внедрения через перитонеальную полость, фиброзную оболочку (глиссонову капсулу) печени. Основные патологические изменения возникают во время миграции личинок через паренхиму печени, длящейся 4-6 нед и более. От момента попадания адолескариев в организм дефинитивного хозяина до развития половозрелых особей паразита проходит 3-4 мес. Обычно взрослые фасциолы локализуются в желчных протоках. Иногда личинки могут мигрировать и созревать в местах, для них не свойственных: в поджелудочной железе, подкожной ткани, головном мозге. В миграционной фазе выражены токсико-аллергические реакции вследствие сенсибилизации организма антигенами личинок, а также повреждения тканей по ходу их продвижения. Гельминты вызывают деструктивные изменения в печени, микроабсцессы, в последующем - фиброзные изменения. Взрослые особи, обитающие в желчевыводящих протоках и желчном пузыре, вызывают пролиферативный холангит с аденоматозными изменениями эпителия, перидуктальным фиброзом и фиброзом стенки желчного пузыря. Возможна обструкция желчных протоков, что создает условия для присоединения вторичной инфекции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится 1-8 нед. Выделяют острую и хроническую стадии фасциолеза. У многих лиц, подвергшихся заражению *Fasciola hepatica*, клинические

проявления острой стадии отсутствуют, у некоторых больных в течение многих месяцев инвазия протекает бессимптомно. При клинически манифестных формах начало болезни острое: с повышением температуры тела до 38-39 °С, недомоганием, общей слабостью, потливостью, головной болью, потерей аппетита. Лихорадка может быть ремиттирующей, гектической, волнообразной. Наблюдают кашель, приступы бронхоспазма, боли в эпигастриальной области, правом подреберье, тошноту, рвоту. Печень увеличена (часто более выражено увеличение левой доли), плотновата, болезненна. В некоторых случаях наблюдают желтуху, сплено-мегалию, асцит. На коже возможны высыпания уртикарного или полиморфного характера. В периферической крови лейкоцитоз, гиперэозинофилия (до 80%), иногда признаки анемии. С переходом болезни в хроническую стадию аллергический симптомокомплекс стихает, но субфебрилитет продолжается иногда до нескольких месяцев.

Хронический неосложненный фасциолез протекает с болями в правом подреберье, подложечной области, диспепсическими явлениями. Для фасциолеза, осложненного бактериальной инфекцией желчевыводящих путей, характерны приступообразные боли, сопровождающиеся лихорадкой, лейкоцитозом. При длительном течении гельминтоза развиваются нарушения функции печени, анемия.

Осложнения - гнойный и склерозирующий холангит, гепатит, абсцесс и цирроз печени.

В результате локализации гельминта в головном мозге возникают сильная головная боль, эпилептиформные приступы, при попадании в легкие - кашель, кровохаркание.

ДИАГНОСТИКА

В острой стадии болезни диагноз основан на анамнестических, эпидемиологических данных, клинических проявлениях, а также на результатах серологических исследований (РНГА, РИФ, ИФА). Через 3-4 мес после заражения с началом откладывания яиц взрослыми гельминтами диагноз можно подтвердить овоскопическими исследованиями фекалий и дуоденального содержимого. Следует учитывать, что при инвазии *Fasciola hepatica* выделяется сравнительно мало яиц гельминта, поэтому следует использовать методы обогащения (эфир-формалиновый или эфир-уксусный методы). Яйца фасциол могут быть обнаружены после употребления печени крупного скота, пораженной гельминтами (транзитные яйца). В таких случаях рекомендуется провести повторное исследование через 3-5 дней после исключения из питания продуктов из печени.

Для суждения о характере и степени изменений в печени и желчевыводящих путях проводят инструментальные исследования - УЗИ, КТ, МРТ печени, холецистохолангиографию.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику в острой стадии проводят с трихинеллезом, описторхозом, клонорхозом, ВГ, эозинофильным лейкозом; в хронической - с холециститом, холангитом, панкреатитом.

Показания к консультации хирурга - подозрение на развитие бактериальных осложнений со стороны гепатобилиарной системы.

Пример формулировки диагноза

В66.3 Фасциолез, хроническая стадия. Осложнение: хронический некалькулезный холецистит.

ЛЕЧЕНИЕ

В острой стадии назначают диету (стол № 5), антигистаминные средства. После стихания симптомов - антигельминтную терапию. Средство выбора - триклабендазол*⁸ (в РФ не зарегистрирован), который применяют в суточной дозе 10 мг/кг в 1 прием, в тяжелых случаях препарат применяют в дозе 20 мг/кг в сутки, в 2 приема с интервалом в 12 ч [5]. Можно использовать празиквантел в дозах, применяемых при описторхозе, однако при инвазии *Fasciola hepatica* его эффективность не превышает 40%, но значительно выше в отношении *Fasciola gigantica*. Для освобождения желчных протоков от погибших паразитов используют ЛС, обеспечивающие полноценный отток из желчевыводящих путей и протоков поджелудочной железы, восстановление их моторно-кинетической функции с учетом типа имеющейся дискинезии.

Эффективность противогельминтного лечения оценивают по исчезновению яиц фасциол в кале и/или дуоденальном содержимом в исследованиях через 3 и 6 мес.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный. При длительном течении фасциолеза возможно развитие цирроза печени. Редкие летальные исходы обусловлены осложнениями.

Сроки нетрудоспособности
Определяют индивидуально.

Диспансеризация

Не регламентирована.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
3. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
4. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
6. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology. 5th ed. ASM Press. - Washington: D.C., 2007. - 1202 p.
7. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zimba. - 22nd Edition, 2009 - 1830 p.
8. Markell & Voge's Medical Parasitology/Ninth Edition. - Saunders Elsevier. Printed in the US, 2006. - 463 p.
9. Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis. - WHO, 2006. - 71 p.
10. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. - 45 p.

23.1.3. Шистосомозы

Шистосомозы, или бильгарциозы (лат. *schistosomosis*; англ. *schistosomiasis*, *bilharziasis*) - тропические гельминтозы, характеризующиеся в острой стадии токсико-аллергическими реакциями, в хронической - преимущественным поражением кишечника или мочеполовой системы, в зависимости от вида возбудителя. Различают следующие нозологические формы шистосомозов: мочеполовой, кишечный, японский и протекающие с преимущественным поражением кишечника шистосомозы, вызываемые *Schistosoma intercalatum* и *Schistosoma mekongi*.

КОДЫ ПО МКБ-10

B65 Шистосомоз (бильгарциоз). B65.0 Шистосомоз, вызванный *Schistosoma haematobium* (мочеполовой шисто-сомоз).

B65.1 Шистосомоз, вызванный *Schistosoma mansoni* (кишечный шистосомоз). B65.2 Шистосомоз, вызванный *Schistosoma japonicum*. B65.3 Церкариальный дерматит. B65.8 Другие шистосомозы. B65.9 Шистосомоз неуточненный.

ЭТИОЛОГИЯ

Шистосомы относятся к типу *Plathelminthes*, классу *Trematoda*, семейству *Schistosomatidae*. Пять видов шистосом: *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* и *S. mekongi* - возбудители гельминтоза у человека. Шистосомы отличаются от всех остальных представителей класса *Trematoda* тем, что они раздельнополые и отличаются половым диморфизмом. Тело половозрелых шистосом удлинненное, цилиндрическое, покрыто кутикулой. Имеются расположенные близко друг к другу присоски - ротовая и брюшная. Тело у самки длиннее и тоньше, чем у самца. Вдоль тела самца проходит особый копулятивный желобок (гинекоформный канал), в котором самец удерживает самку. Самец и самка почти постоянно находятся вместе. Наружная поверхность самца покрыта шипиками или бугорками, у самки шипы имеются только на переднем конце тела, остальная поверхность гладкая. Половозрелые самки и самцы спариваются и мигрируют в сосуды постоянной локализации - в систему мезентериальных вен (кишечные разновидности шистосом) или мочевого пузыря и малого таза - *S. haematobium*, где обитают в мельчайших венозных сосудах окончательного хозяина. Взрослые гельминты питаются компонентами крови через пищеварительную трубку и частично адсорбируют жидкую часть через кутикулу. В матке *S. haematobium* находится одновременно не более 20-30 яиц. Наибольшей репродуктивной способностью обладает самка *S. japonicum*, за сутки откладывающая от 500 до 3500 яиц. Личинка в яйце шистосомы, отложенном в мелких венах хозяина, созревает в тканях в течение 5-12 дней. Миграция яиц из кровеносных сосудов происходит благодаря наличию шипа, протеолитической активности секрета личинок, а также под влиянием сократительных движений мышечного слоя стенок сосудов, кишечника и мочевого пузыря. В окружающую среду яйца попадают с мочой (*S. haematobium*) или калом (*S. mansoni* и др.). Дальнейшее развитие происходит в воде, где оболочка яиц разрушается; из них выходят мирацидии. Цикл развития шистосом связан со сменой хозяина. Их промежуточный хозяин - пресноводные моллюски, в теле которых мирацидии в течение 4-6 нед проходят сложный процесс формирования церкари-ев (поколения инвазионных личинок, способных активно внедряться в организм окончательного хозяина). После проникновения в тело человека личинки теряют хвостовой придаток. Продолжительность жизни мирацидия - до 24 ч, церкари-ев - до 2-3 сут, половозрелых особей шистосом - 5-8 лет [1, 2, 3, 6, 9].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основной источник заражения окружающей среды при всех шистосомозах - больной человек. Некоторые животные (обезьяны, грызуны) также могут заражаться *S. mansoni*, но в распространении шистосомоза значимой роли не играют. *S.*

japonicum имеет значительно более широкий круг хозяев и, по-видимому, может поражать всех млекопитающих и достигать в них половой зрелости, поэтому животные, особенно домашние (крупный рогатый скот, свиньи, лошади, собаки, кошки и др.), могут быть резервуаром инфекции.

Промежуточные хозяева шистосом - пресноводные моллюски: для *S. haematobium* - родов *Bulinus*, *Physopsis*, *Planorbis*; для *S. mansoni* - рода *Biomphalaria*; для *S. japonicum* - рода *Oncomelania*. Ежедневно тело инфицированного моллюска покидают до 1500-4000 и более церкариев, а в итоге за период жизни моллюска - до нескольких сот тысяч инвазионных личинок шистосом.

Естественная восприимчивость людей к заражению всеми 5 видами шистосом всеобщая. В высокоэндемичных очагах пораженность людей шистосомозом достигает максимума во втором десятилетии жизни, затем снижается вследствие формирующегося иммунитета. Отмечают определенный уровень невосприимчивости к суперинвазии и низкую интенсивность инвазии после реинфекции. Шистосомы наиболее чувствительны к воздействию иммунных механизмов организма хозяина в течение первых дней после заражения, т.е. в стадии мигрирующих личинок.

Человек заражается шистосомозом при купании, стирке белья, при работе в водоемах, сельскохозяйственных работах на поливных землях, во время религиозных обрядов и других контактов с зараженной водой. Местом заражения служат как естественные, так и искусственные водоемы. Появлению новых очагов способствует строительство новых ирригационных сооружений, усиление миграции населения, связанное с хозяйственным освоением новых территорий, туризмом, паломничеством. Из различных групп населения по роду деятельности чаще заражаются сельские жители, рыбаки, садоводы, сельскохозяйственные рабочие, но особенно велик риск заражения детей (обычно заражаются дети и подростки в возрасте 7-14 лет), так как их игры часто связаны с водой.

Ареал различных форм шистосомоза охватывает 74 страны и территории тропического и субтропического пояса, в которых, по данным ВОЗ, число инфицированных превышает 237 млн человек, из них более 120 млн страдают клинически манифестными формами болезни, а 20 млн имеют серьезные осложнения. В странах Африки отмечают как изолированные очаги мочепоолового, кишечного шистосомоза, так и сочетанное их распространение. В ряде стран центра Западной Африки (Габон, Заир, Камерун, Чад) выявлены очаги, где регистрируют одновременно мочепооловой, кишечный и интеркалатный шистосомоз. Изолированные очаги мочепоолового шистосомоза отмечают в странах Ближнего и Среднего Востока, а сочетание мочепоолового и кишечного шистосомоза - в Йемене, Саудовской Аравии. Ареал японского шистосомоза охватывает Китай, Малайзию, Филиппины, Индонезию, Японию; ареал меконгового шистосомоза - Кампучию, Лаос, Таиланд. В странах Центральной и Южной Америки и на островах Карибского бассейна (за исключением Кубы) распространен кишечный шистосомоз (*S. mansoni*) [1, 2, 3, 6, 9]. В РФ регистрируются только завозные случаи шистосомозов.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Борьба с шистосомозами включает комплекс мероприятий, направленных на прекращение передачи инвазии, предупреждение заражения людей. Уничтожение шистосом или прекращение выделения ими яиц достигается своевременным выявлением и специфическим лечением больных. В комплекс мер профилактики входят предупреждение фекального загрязнения водоемов, уничтожение в них моллюсков и церкариев с помощью химических и биологических средств. Заражение людей в инфицированных водах можно предупредить ношением защитной одежды (перчатки, резиновые сапоги и т.п.) или применением репеллентов. В настоящее время в программах борьбы с шистосомозами наибольшее значение имеют массовая

химиотерапия и применение моллюскоцидов. На всех этапах программы борьбы с шистосомозом большое значение придается активной санитарно-просветительной работе среди населения эндемичных очагов, особенно среди школьников. Лица, выезжающие в эндемичные по шистосомозам регионы и страны, должны получать полноценную и адекватную информацию о личной профилактике гельминтоза.

ПАТОГЕНЕЗ

Шистосомы не размножаются в организме окончательного хозяина, поэтому их число может увеличиться только вследствие реинвазии. Патогенное влияние паразитов начинается с момента проникновения церкариев через кожу. Секреты желез мигрирующих личинок, продукты распада части из них - сильные антигены, вызывающие реакции ГЗТ. Клинически это проявляется преходящей папулезной зудящей сыпью (церкариальный дерматит) и известно под названием «чесотка пловцов». Личинки, утратившие хвостовой придаток (шистосомулы), внедряясь в периферические лимфатические и венозные сосуды, мигрируют в правые отделы сердца, в легкие, затем достигают сосудов печени, где и происходят их развитие и созревание до взрослых особей. Через 4-6 нед после заражения, в период завершения миграции шистосомул и начала откладывания яиц созревшими самками, резко усиливаются аллергические реакции, которые лежат в основе острой («токсемиче-ской») фазы болезни, именуемой также болезнью Катаямы. По характеру клинических проявлений эта фаза напоминает сывороточную болезнь. Чаще ее наблюдают при инвазии *S. japonicum*, значительно реже - после заражения *S. mansoni* и другими видами возбудителя.

Из общего числа яиц шистосом, отложенных самками в мелких венозных сосудах, питающих стенки кишечника или мочевого пузыря, в окружающую среду попадает не более 50%; остальные задерживаются в тканях пораженных органов или током крови заносятся в другие органы. Основа патологических изменений в хроническом периоде болезни - совокупность воспалительных изменений вокруг яиц шистосом (формирование специфического клеточного инфильтрата - гранулемы, с последующим фиброзом и кальцификацией). В формировании гранулемы вокруг яиц участвуют Т-лимфоциты, макрофаги, эозинофилы. Вначале процесс имеет обратимый характер, но с отложением коллагена и развитием фиброза морфологические изменения в тканях становятся необратимыми. Гранулематозная реакция и фиброз вызывают нарушения кровоснабжения в стенке органа, что становится причиной вторичных дистрофических изменений слизистой оболочки, образования язв. Следствием постоянного и длительного раздражения тканей яйцами паразитов, продуктами жизнедеятельности находящихся в них личинок и их распада могут быть также гиперплазия и метаплазия эпителия слизистой. В мочевом пузыре в 85% случаев основным местом поражений, связанных с отложением яиц *S. haematobium*, является подслизистый слой; мышечный слой поражается реже. В мочеточниках, наоборот, глубоко расположенные слои поражаются чаще. Поскольку возбудитель кишечного шистосомоза *S. mansoni* локализуется в венах геморроидального сплетения и в нижней брыжеечной вене, и там же скапливаются откладываемые яйца. Основные патологические изменения развиваются преимущественно в дистальных отделах толстой кишки. *S. japonicum*, в отличие от других видов, откладывает не одиночные яйца, а группы, и они быстрее подвергаются кальцификации. При всех формах шистосомозов яйца заносятся и в другие органы, прежде всего в печень и легкие. Наиболее тяжелые поражения печени, приводящие к циррозу, развиваются при японском и кишечном шистосомозе (при инвазии *S. mansoni* - трубчато-индуративный фиброз Симмерса). Попадание яиц в легкие ведет к развитию обструктивно-деструктивного артериита, артериовенозных анастомозов - в результате развивается гипертензия малого круга кровообращения, которая становится причиной формирования «легочного сердца». Возможен занос яиц шистосом (чаще при инвазии *S. japonicum*) в спинной и головной мозг.

Тяжесть клинических проявлений болезни во многом зависит от интенсивности инвазии, т.е. в конечном счете от количества откладываемых самками паразитов яиц и их скопления в пораженных тканях. В то же время размеры гранулем вокруг яиц, выраженность фиброза в тканях органов зависят от особенностей иммунного ответа хозяина, в частности от уровня продукции антител, образования иммунных комплексов, активности Т-лимфоцитов-супрессоров, макрофагов. Определенное значение имеют генетические факторы, которые, например, оказывают влияние на развитие трубчато-индуративного фиброза в печени. Зрелые шистосомы устойчивы к воздействию факторов иммунитета. Немаловажную роль в этом играет феномен «антигенной мимикрии», который характерен для этих паразитов. Шистосомозы могут быть факторами канцерогенеза, о чем свидетельствует то, что в очагах этого гельминтоза относительно часто встречаются опухоли мочеполовой системы и толстой кишки. Опухолевый рост при шистосомозах объясняют развитием фиброза в органах, метаплазией эпителия, иммуносупрессией, а также синергизмом действия шистосом, экзо- и эндогенных канцерогенов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Мочеполовой шистосомоз

Возбудитель - *Schistosoma haematobium*. Самец имеет размеры 12-14x1 мм, самка - 18-20x0,25 мм. Яйца удлинённые, овальные, с шипом на одном полюсе. Размер яиц - 120-160x40-60 мкм. Самка откладывает яйца в мелких сосудах мочевого пузыря и половых органов.

В клиническом течении выделяют три стадии: острую, хроническую и стадию исхода.

Проявления, связанные с внедрением церкарий, в виде аллергического дерматита у неиммунных лиц регистрируют редко. Через 3-12 нед скрытого периода может развиваться острый шистосомоз. Появляются головные боли, слабость, распространенная болезненность в спине и конечностях, отсутствие аппетита, повышается температура тела, особенно вечером, нередко с ознобом и сильным потом, наблюдают уртикарную сыпь (непостоянно); характерна гиперэозинофилия (до 50% и выше). Печень и селезенка часто увеличены. Выявляют нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и органов дыхания.

Наиболее ранний симптом хронического мочеполового шистосомоза - гематурия, которая чаще бывает терминальной (в конце мочеиспускания в моче появляются капли крови). Отмечают боли в надлобковой области и промежности. Эти симптомы обусловлены реакцией тканей мочевого пузыря и половых органов на внедрение яиц шистосом. В более поздних стадиях может присоединиться цистит, вызванный вторичной инфекцией. При цистоскопии на слизистой оболочке мочевого пузыря обнаруживают бугорки (гистологически - конгломерат специфических гранулем) - беловато-желтые образования размером с булавочную головку, а также инфильтраты, папилломатозные разрастания, эрозии, язвы, «песчаные пятна» - просвечивающие через истонченную слизистую оболочку скопления обызвествленных яиц шистосом. Стеноз мочеточников и фиброз шейки мочевого пузыря создает условия для застоя мочи, образования конкрементов, впоследствии - гидронефроза и пиелонефрита. Отмечают также поражения половых органов: у мужчин - фиброз семенных канатиков, орхит, простатит, у женщин - папилломы и изъязвления слизистых оболочек влагалища и шейки матки. В позднем периоде возможно образование свищей мочевого пузыря, новообразований мочеполовой системы. Поражение легких и их сосудов ведет к гипертензии в малом круге кровообращения: у больных возникают одышка, ощущение сердцебиения, признаки гипертрофии правого желудочка сердца.

Кишечный шистосомоз

Возбудитель - *S. mansonі*. Самец имеет размеры 10-12х1,2 мм, самка - 12-16х0,17 мм. Яйца (130-180х60-80 мкм) несколько удлинённые, на боковой поверхности оболочки, ближе к одному полюсу, расположен крупный, загнутый к полюсу шип.

Вскоре после заражения возможно развитие дерматита, вслед за которым могут появиться лихорадка, слабость, головная боль. Продолжительность этих проявлений от 1 до 7-10 дней.

Острый кишечный шистосомоз характеризуется лихорадкой (ремиттирующей, интермиттирующей, неправильной), ухудшением аппетита, тошнотой, рвотой, частым жидким стулом, иногда с обезвоживанием организма; возможны примесь крови в испражнениях, боли в животе, в отдельных случаях напоминающие картину «острого живота», кашель с мокротой, часто тахикардия, артериальная гипотензия. Отмечают слабость, адинамию, реже - возбуждение. В крови - гиперэозинофилия, лейкоцитоз. Иногда развивается гепатит. Клинические проявления острого кишечного шистосомоза наблюдают в течение первых 3 мес после заражения.

В хроническом периоде болезни основные симптомы связаны с поражением толстой кишки, особенно ее дистального отдела. Возникает дисфункция кишечника в виде жидкого стула, чередования диареи и запора или хронического запора. Отмечают боли ноющего характера по ходу толстой кишки. При обострениях развивается дизентериеподобный синдром: стул учащен, слизисто-кровянистый, схваткообразные боли в животе, тенезмы. Лихорадка, как правило, отсутствует. Стихающее обострение сменяется запором, часто образуются трещины заднего прохода, геморрой. При колоноскопии преимущественно в дистальном отделе толстой кишки обнаруживают гиперемию, отечность слизистой оболочки, множественные точечные геморрагии; иногда - полипоз кишечника, инфильтраты в стенке кишки, напоминающие опухоль.

При шистосомозном поражении печени (гепатоспленомегалическая форма) исходом процесса становятся перипортальный фиброз и цирроз печени. Независимо от кишечных симптомов больные отмечают появление «опухоли» в верхней половине живота. Боли незначительные, беспокоит чувство тяжести, дискомфорта.

Печень увеличенная, плотная, поверхность ее бугристая. Биохимические показатели не претерпевают существенных изменений, пока не появятся признаки декомпенсации функции печени. С развитием портальной гипертензии расширяются вены пищевода и желудка, вследствие их разрыва могут возникать кровотечения. Декомпенсация портального кровообращения проявляется асцитом, увеличением селезенки.

При инвазии *S. mansonі* наблюдают гломерулонефрит, который обусловлен образованием и отложением иммунных комплексов.

Поражение легких, если в них не нарушено кровообращение, не дает заметных клинических проявлений. Если давление в легочной артерии превышает 60 мм рт.ст., то возникают типичные признаки хронического «легочного сердца»: одышка, чувство сердцебиения, повышенная утомляемость, кашель, цианоз губ, надчревная пульсация, акцент и раздвоение II тона над легочной артерией.

Шистосомоз кишечный интеркалатный вызывается паразитированием *S. intercalatum* в венах кишечника, брыжейки, системы воротной вены. Болезнь встречается в ограниченных очагах Африки, патогенетически и клинически аналогична кишечному шистосомозу, вызванному *S. mansonі*. Течение болезни доброкачественное, случаи портального фиброза не зарегистрированы.

Японский шистосомоз

Возбудитель - *S. japonicum*. Самец имеет размеры 9,5-17,8х0,55-0,97 мм, самка - 15-20х0,31-0,36 мм. Яйца (70-100х50-65 мкм) округлой формы, на боковой стороне ближе к одному полюсу расположен небольшой шип.

Острый период болезни, известный как болезнь Катаямы, при японском шисто-сомозе отмечают значительно чаще, чем при инвазии *S. mansoni* и *S. haematobium*. Он может протекать в разных формах - от легких, бессимптомных до молниеносных, с внезапным началом, тяжелым течением и летальным исходом.

При хроническом японском шистосомозе преимущественно поражаются кишечник, печень и брыжейка. Работы последних лет показывают, что даже среди наиболее поражаемого возраста (дети 10-14 лет) желудочно-кишечные расстройства наблюдают только у 44% больных. Беспокоят диарея, запор или их чередование; в стуле возможны слизь, кровь. Беспокоят боли в животе, метеоризм. Иногда развивается аппендицит. Занос яиц в порталную систему приводит к тому, что через 1-2 года после инвазии формируется перипортальный фиброз, в последующем - цирроз печени, все проявления портальной гипертензии и спленомегалия, причем селезенка может увеличиваться до больших размеров и становиться очень плотной.

Тяжелое и частое осложнение японского шистосомоза - кровотечение из расширенных вен пищевода. Поражения легких имеют такую же природу, как и при других формах шистосомозов, но при инвазии *S. japonicum* развиваются реже, чем при кишечном и мочеполовом шистосомозе.

Поражение ЦНС может развиваться у 2-4% инвазированных. Неврологические симптомы появляются уже через 6 нед после заражения, т.е. почти сразу после начала откладывания яиц паразитами; в большинстве случаев эти симптомы становятся заметными в течение первого года болезни. Наиболее частый симптом - джексоновская эпилепсия. Развиваются также признаки энцефалита, менингоэнцефалита, гемиплегии, параличи. В запущенных случаях кровотечения из расширенных вен пищевода, нарастающая кахексия и вторичная инфекция приводят к смерти больного.

Шистосомоз, вызываемый *S. mekongi*, регистрируют в бассейне реки Меконга в Лаосе, Кампучии, Таиланде. Яйца его возбудителя сходны с яйцами *S. japonicum*, но мельче. Патогенез и клиническая характеристика идентичны таковым японского шистосомоза.

ДИАГНОСТИКА

В остром периоде шистосомозов при проведении диагностики необходимо учитывать эпидемиологический анамнез, наличие признаков острого дерматита после купания в зараженных водоемах. Паразитологические методы исследования мочи фекалий зачастую в начале острого периода неэффективны, яйца шистосом появляются несколько позднее клинических проявлений.

Исследование мочи производят после центрифугирования, при этом следует иметь в виду, что максимальное количество яиц гельминтов выделяется с мочой в период с 10 до 14 ч дня после заражения. Инвазию оценивают как интенсивную при количестве яиц *S. haematobium* более 50 в 10 мл мочи и более 100 яиц *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* и *S. mekongi* в 1 г фекалий. Яйца шистосом в фекалиях обнаруживают с помощью различных методов копроовоскопии: исследования нативного, осаждения после разведения фекалий, приготовление мазков по Като-Кац и др. Анализы необходимо повторять многократно, особенно в случаях хронического течения и развития фиброзных изменений в кишечнике.

В последние годы в эндемичных очагах для диагностики используют ИФА, чувствительность которого при инвазии *S. mansoni* - до 96%, *S. haematobium* - до 92%. Положительный ответ - не ранее чем через 6 нед от заражения. В случаях поражения ЦНС рекомендуют использовать ПЦР-диагностику.

Инструментальные методы

Цистоскопия дает возможность выявить специфичные для мочепоолового шистосомоза изменения на слизистой оболочке мочевого пузыря: гранулемы, «песчаные пятна», черные микрогрануляции, инфильтраты. Ценное дополнение цистоскопии - эндобиопсия.

При контрастной урографии наблюдают изменения структуры мочеточников. Обзорная рентгенография позволяет обнаружить изменения в легких, обызвествление стенок мочевого пузыря. Для выявления органных и функциональных нарушений используют также фиброколоноскопию (с эндобиопсией), УЗИ, МРТ, КТ органов брюшной полости и малого таза и др.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику в раннем периоде проводят с ОКИ, тифо-паратифозными болезнями, висцеральным лейшманиозом, с сывороточной болезнью, а при выраженной эозинофилии - с миграционной фазой других гельминтозов (стронгилоидоз, филяриозы и др.). Кишечные формы шистосомоза необходимо дифференцировать с амебиазом, шигеллезом, хроническими колитами, циррозом печени вирусной и другой природы; мочепооловой шистосомоз - с различными заболеваниями мочепооловой системы, включая воспалительные заболевания, туберкулез и рак МВП. Однако диагностика становится нетрудной после появления яиц в моче (*S. haematobium*) и фекалиях (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum*).

Показания к консультации других специалистов

Необходимы консультации проктолога при осложненном течении кишечного шистосомоза, уролога - при осложненном течении мочепоолового шистосомоза, гепатолога - при поражении печени, кардиолога - при наличии признаков «легочного сердца».

Пример формулировки диагноза

В65.1 Кишечный шистосомоз, хроническая стадия (яйца *S. mansoni*).

ЛЕЧЕНИЕ

Противопаразитарное лечение проводят в условиях стационара. Режим полупостельный, специальной диеты не требуется. Основное средство лечения больных шистосомозом - [празиквантел](#), высокоэффективный при всех формах гельминтоза. Препарат назначают в дозе от 40 до 75 мг/кг (более высокие дозы применяют при инвазии *S. japonicum*, *S. mekongi*) в 2-3 приема после еды с интервалом 4-6 ч в течение 1 сут. Побочные реакции регистрируются довольно часто, но они обычно кратковременные и выражены слабо: сонливость, головокружение, головная боль, слабость, боли в животе, иногда высыпания на коже.

После завершения специфического лечения через 3-4 нед проводят контрольные исследования мочи или кала на наличие яиц шистосом; исследования повторяют трехкратно с интервалом 2 нед. При неэффективности проведенного специфического лечения назначают повторно [празиквантел](#).

Диспансеризация

Наблюдение за переболевшими проводят в течение 6 мес, а при наличии осложнений болезни - до 2-3 лет.

Прогноз

Прогноз в остром периоде наиболее серьезный при японском шистосомозе, в хроническом периоде - в случаях тяжелых поражений печени при всех формах гельминтоза и мочевыделительной системы при мочепооловом шистосомозе.

ЦЕРКАРИАЛЬНЫЙ ДЕРМАТИТ

Церкариальный дерматит (шистосоматидный дерматид, церкариоз, зуд купальщиков) - заболевание, вызываемое личинками трематод семейства *Schistosomatidae*, облигатными хозяевами которых являются водоплавающие птицы. Клинические проявления характеризуются развитием локального дерматита в местах внедрения личинок.

КОД ПО МКБ-10

B65.3 Церкариальный дерматит.

Этиология

Известно около 20 видов гельминтов семейства *Schistosomatidae*, паразитирующих во взрослом состоянии в кровеносной системе водоплавающих птиц (уток, чаек и др.) и некоторых млекопитающих, личинки (церкарии) которых способны проникать в кожу человека. У человека чаще регистрируется инвазия личинками трихобильгарций - *Trichobilharzia ocellata* и *T. stagnicola*. Промежуточными хозяевами этих гельминтов служат пресноводные моллюски родов *Limnea* и подобные, в организме которых происходит размножение и развитие личинок до инвазионной стадии - церкария, с последующим выходом их в воду. Человек является случайным неспецифическим хозяином этих видов гельминтов, и личинки, проникшие через кожные покровы человека, в дальнейшем не развиваются, а остаются в коже и погибают.

Эпидемиология

Заражение человека происходит при контакте с водой в пресных водоемах, однако и личинки шистосом морских водоплавающих птиц также могут вызывать заболевания людей после купания в море. Церкариозы широко распространены во всем мире, в том числе и в России. Загрязнение и зарастание внутренних городских водоемов создают благоприятные условия для развития моллюсков и увеличения численности городских водоплавающих птиц, в связи с чем случаи церкариозов стали отмечаться не только в сельской местности, но и в городах.

Меры профилактики

Предупреждение контакта с водой, где имеются водоплавающие птицы и биотопы моллюсков. При длительном пребывании в воде (рыбная ловля и т.п.) необходимо использовать защитную одежду (резиновые сапоги и др.) для предотвращения проникновения церкарий. Рекомендуется проводить регулярную очистку городских водоемов и мест для купания от водной растительности.

Патогенез и клиническая картина

Церкарии, активно внедряясь в кожные покровы, вызывают механическое повреждение тканей и токсико-аллергические реакции, которые проявляются в большей степени в случаях повторного заражения. После купания или контакта с водой, зараженной личинками шистосоматид, на коже (чаще на нижних конечностях) через 20-30 мин появляются зудящие эритематозно-папулезные и уртикарные высыпания. При повторном заражении и интенсивной инвазии возможно общее недомогание, повышение температуры тела, появление местных отеков и волдырей. Обычно указанные симптомы отмечаются в течение 1-2 дней, но могут держаться и 7-10 дней. Заболевание, как правило, заканчивается самопроизвольным выздоровлением.

Диагностика

Диагностика основана на характерной клинической картине и данных эпидемиологического анамнеза.

Лечение

Проводится симптоматическая терапия с включением десенсибилизирующих препаратов и средств местной терапии.

Прогноз

Прогноз благоприятный. Заболевание заканчивается спонтанным выздоровлением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
 2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
 3. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
 4. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
 5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
 6. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology/5th ed. ASM Press. - Washington, D.C., 2007. - 1202 p.
 7. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition, 2009 - 1830 p.
 8. Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis. - WHO, 2006. - 71 p.
 9. Markell & Voge's Medical Parasitology/Ninth Edition. - Saunders Elsevier. Printed in the US, 2006. - 463 p.
 10. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. - 45 p.
 11. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М.: Видаль Рус, 2016. - 1240 с.
- 23.2. ЦЕСТОДОЗЫ 23.2.1. Дифиллоботриозы

Дифиллоботриозы (лат. *diphyllobothriosis*; англ. *diphyllobothriasis*, fish tapeworm infection) - кишечные гельминтозы, вызываемые лентецами. Характеризуются хроническим течением с преимущественным нарушением деятельности ЖКТ и развитием мегалобластной анемии.

КОД ПО МКБ-10

B70.0 Дифиллоботриоз.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители дифиллоботриозов человека - лентец широкий - *Diphyllobothrium latum*, и ряд так называемых малых лентецов (более 10 видов дифиллоботриид). *D.*

latum относят к

типу *Plathelminthes* классу *Cestoda* семейству *Diphyllobothriidae*. Лентец широкий достигает в длину 10 м и более, на сколексе имеет две щелевидные присоски, с помощью которых он прикрепляется к стенке тонкой кишки человека. Тело гельминта

состоит из 3-4 тыс. члеников, поперечный размер которых больше продольного. В зрелых гермафродитных члениках формируются яйца овальной формы, покрытые желтовато-коричневой оболочкой с крышечкой на одном конце.

Развитие *D. latum* происходит со сменой трех хозяев. Окончательные хозяева - человек, реже - животные, питающиеся рыбой (кошка, собака, медведь, лисица и др.). В отличие от цепней зрелые членики лентеца не отрываются от стробилы. Яйца выделяются с фекалиями и сохраняют жизнеспособность в течение 3-30 дней, но продолжают развитие только при попадании в воду. В воде через 2-3 нед из яйца выходит корацидий, которого заглатывает промежуточный хозяин. В его теле происходит развитие второй личиночной стадии - процерко-ида. Рачков, содержащих инвазионные личинки, проглатывает дополнительный хозяин - хищная (щука, окунь, ерш, налим) или проходная лососевая рыба (кета, горбуша), в кишечнике которого рачки перевариваются, а процеркоиды мигрируют в мышцы, икру, печень и другие органы, где превращаются в плероцеркоиды (инвазионная для человека стадия).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основным источником заражения окружающей среды служит человек, определенную роль могут играть домашние и дикие животные, питающиеся рыбой.

Механизм заражения человека оральный. Факторы передачи - зараженная сырая, недостаточно просоленная или плохо термически обработанная рыба, а также икра. Заболеваемость дифиллоботриозом имеет очаговый характер. Чаще поражается взрослое население, особенно занятое ловлей и переработкой рыбы.

Дифиллоботриозы распространены преимущественно в северном полушарии: в странах севера Европы, США, Канаде. В России основные очаги гельминтоза расположены в бассейне рек Северо-Западного региона, Волги, Енисея, Лены, на Сахалине. В РФ в 2015 г. зарегистрировано 5313 случаев дифиллоботриоза.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Чтобы предотвратить заражение, употреблять в пищу рыбу следует после тщательной термической обработки или длительного посола (последнее относится и к употреблению икры). Необходимо охранять водоемы от загрязнения фекалиями человека и животных, проводить санитарно-просветительную работу среди населения очагов.

ПАТОГЕНЕЗ

Лентецы, прикрепляясь к слизистой оболочке тонкой кишки, ущемляют ее ботриями, изъязвляя, некротизируя и атрофируя травмируемые участки. При множественной инвазии гельминты могут вызывать непроходимость кишечника. Эозинофилия и катаральные явления в слизистой оболочке в раннем периоде болезни обусловлены сенсibilизацией организма к антигенам гельминта. Эндогенный гипо- и авитаминоз В₁₂ и фолиевой кислоты лежит в основе патогенеза дифилло-ботриозной мегалобластной анемии. Гельминт выделяет специфический белковый компонент (рилизинг-фактор), нарушающий связь витамина В₁₂ и гастромукопротеина. В результате длительного паразитирования возбудителя (возможно до 20 лет), даже одной особи гельминта, анемия приобретает черты пернициозной и сопровождается поражением периферических нервов и спинного мозга.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Дифиллоботриоз нередко протекает бессимптомно или со слабовыраженными ощущениями дискомфорта в животе. Однако при любом клиническом течении наблюдают отхождение крупных фрагментов гельминта с каловыми массами. При манифестном течении инвазии возникают боли в животе различной локализации, периодически приобретающие схваткообразный характер, тошнота, гиперсаливация. Аппетит иногда повышен, но отмечаются похудание и снижение работоспособности.

При развитии анемии более выражены повышенная утомляемость, головокружение, сердцебиение. Раннее проявление анемии - глоссит, сопровождающийся жжением языка, атрофией его сосочков. В дальнейшем могут появиться боли при приеме пищи вследствие распространения воспалительно-дистрофических изменений на десны, слизистую оболочку щек, нёба, глотки и пищевода. В тяжелых случаях наблюдается увеличение печени и селезенки. Неврологические нарушения при дифиллоботриозе: парестезии, нарушение чувства вибрации, онемение, атаксия - возникают чаще, чем при истинной пернициозной анемии, могут не сопровождаться признаками анемии. Позже нарушается проведение по боковым столбам спинного мозга, появляются спастичность, гиперрефлексия, больные становятся раздражительными, может развиваться депрессия.

Осложнения

Основным осложнением дифиллоботриоза является гиперхромная (В₁₂-де-фицитная) анемия, иногда возможно развитие кишечной непроходимости.

ДИАГНОСТИКА

Дифиллоботриоз диагностируют, основываясь на клинико-эпидемиологических данных (употребление рыбы, сочетание диспепсического синдрома с признаками анемии), выявлении яиц гельминтов при копроовоскопическом исследовании или в результате исследования выделенных при дефекации фрагментов стробилы гельминта [3].

В мазках периферической крови обнаруживают снижение уровня гемоглобина, гиперхомию эритроцитов, анизо- и пойкилоцитоз, базофильную зернистость эритроцитов (в них нередко видны тельца Жолли), ретикулоцитопению, тромбоцитопению, нейтропению. Дифиллоботриозная В₁₂-дефицитная анемия развивается примерно у 2% инвазированных *D. latum*, примерно у 40% больных понижено содержание витамина в сыворотке крови. Чаще гематологические изменения регистрируют у лиц пожилого возраста.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими гельминтозами, сопровождающимися анемией (анкилостомидоз, трихоцефалез, шистосомозы), гиперхромными и гемолитическими анемиями.

Показания к консультации других специалистов

При выраженной анемии показана консультация гематолога.

Пример формулировки диагноза

В70.0 Дифиллоботриоз. Гиперхромная анемия средней тяжести.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

Госпитализация показана при тяжелой анемии.

Медикаментозная терапия

Специфическое лечение проводят празиквантелом или никлозамидом.

Празиквантел назначают однократно в дозе 15-20 мг на 1 кг массы тела без специальной подготовки.

Никлозамид 2,0 г принимают на ночь, тщательно разжевывая и запивая водой. За 15 мин до приема рекомендуется выпить 1-2 г натрия гидрокарбоната (питьевая сода).

Контрольные анализы кала на наличие яиц дифиллоботрий проводят через 1 и 3 мес после антигельминтной терапии. В случаях возобновления отхождения фрагментов лентеца или обнаружения яиц гельминта в фекалиях больному проводят повторный курс противопаразитарного лечения.

При выраженной анемии и уровне цианокобаламина в сыворотке менее 100 пг/мл до дегельминтизации показано лечение данным препаратом в дозе 200-400 мкг/кг в течение 2-4 нед.

Диспансеризация

Диспансеризация не регламентирована. Контрольные анализы кала на наличие яиц широкого лентеца проводят через 1 и 3 мес после антигельминтной терапии. Если возобновляется отхождение фрагментов лентеца или в фекалиях обнаруживают яйца гельминта, проводят повторный курс противопаразитарного лечения.

Прогноз

Прогноз при неосложненном течении гельминтоза благоприятный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
2. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
3. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
4. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
6. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology/5th ed. ASM Press. - Washington, D.C., 2007. - 1202 p.
7. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition. - 2009. - 1830 p.
8. Markell & Voge's Medical Parasitology. 9th Edition. - Saunders Elsevier. Printed in the US, 2006. - 463 p.
9. Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis. - WHO, 2006. - 71 p.
10. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. - 45 p.

23.2.2. Тениаринхоз

Тениаринхоз (лат. *taeniarhynchosis*) - гельминтоз из группы цестодозов, вызываемый *Taeniarhynchus saginatus* (бычьим цепнем) или *Taeniarhynchus confusum* и характеризующийся развитием диспепсических явлений.

КОД ПО МКБ-10

B68.1 Инвазия, вызванная *Taeniarhynchus saginatus*.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - *Taeniarhynchus saginatus* (цепень невооруженный, бычий цепень), относится к типу *Plathelminthes* классу *Cestoda* семейству *Taeniidae*. Тело его плоское, лентовидное и состоит из головки с четырьмя мощными присосками и множества (1000 и более) члеников (проглоттид). Длина зрелого членика 20 мм, диаметр 5 мм. Гельминт достигает в длину 4-12 м. Зрелые гермафродитные проглоттиды содержат более 140 тыс. яиц. Яйца почти шаровидной формы, внутри находится зародыш (онкосфера). Бычий цепень относится к биогельминтам, при развитии сменяет двух хозяев - окончательный хозяин, промежуточные - крупный рогатый скот, буйвол, yak, зебу. В США, Японии, Восточной Африке регистрируется тениаринхоз, вызванный *Taeniarhynchus confusum*, также паразитирующим в тонкой кишке человека, промежуточным хозяином которого предположительно является крупный рогатый скот.

В организме человека взрослые гельминты паразитируют в тонкой кишке в течение длительного времени (до 20 лет). Зрелые членики, отрываясь от стробилы, попадают в окружающую среду с фекалиями, пассивно или активно выползают из анального отверстия. В организме промежуточного хозяина личинки развиваются в мышечной и соединительной ткани, где превращаются в ларвоцисты овальной формы - цистицерки (финны). Личинки, попавшие в кишечник человека, достигают стадии взрослого гельминта через 2,5-3 мес.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником контаминации окружающей среды онкосферами бычьего цепня служит человек - единственный дефинитивный хозяин. Наибольшую опасность представляют лица, ухаживающие за животными (пастухи, доярки и т.д.). Заражение животных чаще всего происходит на пастбищах. Яйца гельминта с кормом попадают в кишечник промежуточного хозяина. Через 16 нед после заражения животного его мясо становится заразным для человека. Цистицерки в мышцах животных сохраняют жизнеспособность в течение 1-3 лет. Механизм заражения человека пероральный - при употреблении в пищу сырого или недостаточно проваренного финнозного мяса животных, промежуточных хозяев гельминта. Наиболее поражено мясо молодых животных. Гельминтоз распространен в районах, где принято пастбищное и отгонное содержание скота. Тениаринхоз регистрируют во многих регионах нашей страны. Эндемичные районы - Дагестан, Республика Саха (Якутия), Бурятия, Алтайский край, Иркутская, Красноярская и Новосибирская области.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактику осуществляют с помощью комплекса медицинских и ветеринарных мероприятий, направленных на выявление источников инвазии при массовом обследовании населения. Проводят мероприятия по защите окружающей среды (пастбищ) от фекального загрязнения. Личная профилактика заключается в исключении из пищевого рациона сырого и недостаточно термически обработанного мяса крупного рогатого скота.

ПАТОГЕНЕЗ

Бычий цепень в кишечнике человека, как правило, паразитирует в единственном числе (старое название гельминта - солитер). Паразит, достигающий размером нескольких метров, прикрепляясь присосками к слизистой оболочке тонкой кишки, наносит повреждение, раздражает рецепторы кишечника, оказывая влияние на моторную и секреторную функции кишечника. Дополнительное механическое воздействие могут оказывать отделившиеся проглоттиды, которые провоцируют болевой синдром, особенно при прохождении через илеоцекальный клапан. Описаны случаи проникновения паразитов в червеобразный отросток, общий желчный и панкреатический проток, что приводило к обструкции и воспалительным изменениям.

Возможно развитие тениаринхозной непроходимости кишечника. Интенсивное потребление паразитом пищевых веществ в процессе роста и развития создает дефицит в пищевом рационе больного. Характерно значительное снижение уровней витаминов С, группы В, А, Е в сыворотке крови. Определенное значение в патогенезе тени-аринхоза имеет блокирующее действие веществ, выделяемых гельминтом, на ферментную систему кишечника человека, а также сенсibilизация продуктами метаболизма бычьего цепня.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Нередко инвазия бычьим цепнем протекает бессимптомно и проявляется только выделением члеников из заднего прохода с фекалиями и/или вне акта дефекации в результате их активного выползания из ануса. На 2-3-й неделе после заражения появляются изжога, тошнота, чувство тяжести в эпигастрии, на 8-й неделе нарушается стул. При длительной инвазии больные отмечают общую слабость, боли в животе, иногда наблюдаются снижение массы тела, диарея, повышение аппетита, возникают астеноневротические проявления: головокружение, головная боль, нарушение сна, обморочные состояния, эпилептиформные судороги. В отдельных случаях регистрируются эозинофилия в крови и анемия [1, 2, 5].

Осложнения

Осложнения: механическая кишечная непроходимость, аппендицит, холангит, панкреатит - возникают очень редко.

Прогноз

Прогноз обычно благоприятный.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина малоспецифична. Подозрение на инвазию может вызывать сочетание диспепсического синдрома и потери массы тела с повышением аппетита. Проводят исследование фекалий, чтобы выявить фрагменты стробилы (проглоттид) и яйца гельминтов методами обогащения [7].

Дифференциальную диагностику проводят с другими кишечными цестодозами - тениозом и дифиллоботриозом, при которых, в отличие от тениаринхоза, не наблюдается самостоятельного активного отхождения члеников гельминта из анального отверстия.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

При кишечной непроходимости и острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости показана консультация хирурга.

ЛЕЧЕНИЕ

Препарат выбора - празиквантел, назначаемый однократно в дозе 25 мг/кг. Для дегельминтизации можно использовать также никлозамид: 2 г принимают на ночь, тщательно разжевывая и запивая водой. За 15 мин до приема рекомендуют выпить 1-2 г натрия гидрокарбоната (питьевой соды). Препарат вызывает гибель сколекса и незрелых члеников. Если выделение члеников возобновляется, проводят повторный курс лечения теми же антигельминтными препаратами. Если отхождение члеников прекращается в течение 2-3 мес после противопаразитарного лечения, это свидетельствует об эффективном лечении. В таких случаях проводят контрольное исследование фекалий на наличие онкосфер гельминта.

Примерные сроки нетрудоспособности

Трудоспособность во время заболевания не нарушается.

Диспансеризация

Диспансеризация не регламентирована. Через 2-3 мес после лечения проводят контрольное гельминтологическое исследование. При выявлении в фекалиях онкосфер повторяют курс лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов» Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
3. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
4. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
6. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology / 5th ed. ASM Press. - Washington, D.C., 2007. - 1202 p.
7. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition. 2009. - 1830 p.
8. Markell & Voge's Medical Parasitology/Ninth Edition. - Saunders Elsevier. Printed in the US, 2006. - 463 p.
9. Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis. - WHO, 2006. - 71 p.

23.2.3. Тениоз

Тениоз (*taeniosis, taeniasis*) - биогельминтоз, вызываемый паразитированием в кишечнике человека свиного цепня и проявляющийся нарушением функций ЖКТ.

КОД ПО МКБ-10

B68.0 Инвазия, вызванная *Taenia solium*.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - *Taenia solium* - цепень вооруженный (свиной цепень), тип *Plathelminthes* класс *Cestoda* семейство *Taeniidae*. Гельминт имеет плоское лентовидное тело. На шаровидном сколексе расположены четыре присоски и хоботок с двумя рядами чередующихся коротких и длинных хитиновых крючьев (всего 22-23).

Длина взрослого гельминта достигает 3-4 м, количество члеников - 800-1000, их размеры: длина 12-15 мм, диаметр 6-7 мм. В зрелом членике матка имеет 7-12 пар боковых ответвлений. Членики не обладают активной подвижностью. Каждый из них содержит 30-50 тыс. яиц. Выводное отверстие у матки отсутствует. Онкосферы свиного и бычьего цепня морфологически неотличимы.

Окончательный хозяин - человек, в кишечнике которого паразитирует половозрелая форма гельминта. В организме промежуточного хозяина - свиньи (факультативными хозяевами могут быть также дикие свиньи, собаки, кошки, иногда человек) зародыш

освобождается из яйца, проникает в кишечную стенку и с кровотоком разносится по всему организму. Через 60-70 дней зародыш превращается в цистицерк (*Cysticercus cellulosae*) - финны, достигающие в диаметре 5-8 мм, а в паренхиматозных органах - 1,5 см. Цистицерки сохраняют жизнеспособность до 5 лет.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник инвазии - человек, который, будучи поражен тениозом, вместе с фекалиями выделяет в окружающую среду онкосферы. Это приводит к заражению промежуточных хозяев (свиней) финнозом. Люди заражаются при употреблении в пищу сырого или недостаточно термически обработанного финнозного свиного мяса. Тениоз регистрируют в странах, где развито свиноводство. В РФ в 2015 г. было зарегистрировано всего 55 случаев тениоза, но, возможно, это не отражает реальную ситуацию по пораженности населения данным гельминтозом.

ПРОФИЛАКТИКА

Основные меры профилактики - выявление и лечение больных, санитарное просвещение населения, благоустройство населенных мест, санитарный надзор за содержанием и убоем свиней, ветеринарный контроль мяса.

ПАТОГЕНЕЗ

При неосложненном кишечном тениозе в основе патогенеза лежат те же факторы, что и при тениаринхозе. Однако когда зрелые членики вследствие антиперистальтических сокращений забрасываются из кишечника в желудок, возможна аутоинвазия онкосферами. В этом случае тениоз может осложниться развитием цистицеркоза мозга, скелетных мышц, глаз.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина неосложненного кишечного тениоза близка к таковой при тениаринхозе. При тениозе сравнительно часто регистрируют диспепсические и астеноневротические проявления: нарушение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, расстройство стула, головные боли, головокружение, нарушение сна, кратковременные обморочные состояния.

Осложнения

Осложнения редки. Возможны кишечная непроходимость, перфорация кишки, аппендицит, холангит, панкреатит, цистицеркоз. Течение доброкачественное. Летальные случаи наблюдают крайне редко, связаны они с осложнениями [1, 2, 5].

ДИАГНОСТИКА

Предположительный диагноз тениоза устанавливают на основании указания больного на отхождение члеников или небольших фрагментов стробилы гельминта при дефекации. Для подтверждения диагноза и дифференциации тениоза от тениаринхоза необходимо провести микроскопическое исследование выделяемых больным члеников.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими кишечными гельминтозами, прежде всего с тениаринхозом и дифиллоботриозом.

Показания к консультации других специалистов

При появлении выраженных длительных болей в животе показана консультация хирурга для исключения абдоминальных осложнений. Для исключения цистицеркоза при нарушении зрения необходима консультация офтальмолога, при появлении неврологической симптоматики - консультация невролога [2].

Пример формулировки диагноза

Тениоз, неосложненное течение.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных тениозом проводят в стационаре никлозамидом (фенасал*): 2 г принимают на ночь, тщательно разжевывая и запивая водой. За 15 мин до приема рекомендуется выпить 1-2 г натрия гидрокарбоната (питьевая сода). Препарат высокоэффективен, вызывает гибель сколекса и незрелых члеников. В настоящее время часто применяют празиквантел, который назначают однократно в дозе 25 мг/кг больным всех возрастных групп. Оба препарата характеризуются хорошей переносимостью, побочные реакции выражены слабо (иногда возникают тошнота, рвота, боли в животе, понос).

Трудоспособность в неосложненных случаях не нарушается.

Дальнейшее ведение

Диспансеризацию не проводят. Через 1-3 мес после лечения необходимо контрольное исследование фекалий на наличие члеников гельминта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
3. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
4. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
6. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology / 5th ed. ASM Press. - Washington, D.C., 2007. - 1202 p.
7. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition. 2009. - 1830 p.
8. Markell & Voge's Medical Parasitology/Ninth Edition. - Saunders Elsevier. Printed in the US, 2006. - 463 p.
9. Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis. - WHO, 2006. - 71 p.
10. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. - 45 p.
11. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М.: Видаль Рус, 2016. - 1240 с.

23.2.4. Цистицеркоз

Цистицеркоз (лат. *cysticercosis*) - хронический биогельминтоз, вызываемый личиночной стадией свиного цепня - цистицерка (финны).

КОДЫ ПО МКБ-10

В69 Цистицеркоз.

В69.0 Цистицеркоз ЦНС.

В69.1 Цистицеркоз глаза.

В69.8 Цистицеркоз других локализаций.

В69.9 Цистицеркоз неуточненный.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - *Cysticercus cellulosae* (личиночная стадия *Taenia solium*) представляет собой образование в виде пузырька диаметром 5-15 мм, содержащего свернутый внутрь сколекс [1, 2, 6, 9].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Цистицеркоз у человека развивается после заражения онкосферами фекально-оральным путем или в результате аутоинвазии при наличии кишечного тениоза, когда зрелые членики вследствие антиперистальтических сокращений забрасываются из кишечника в желудок. Цистицеркоз, как и кишечный тениоз, регистрируют в странах, где развито свиноводство [1, 2, 5].

ПРОФИЛАКТИКА

Предусматривается комплекс мер по недопущению инвазии животных, их санации, предотвращению загрязнения окружающей среды яйцами гельминтов. Личная профилактика цистицеркоза у человека, с учетом возможности его развития, как следствие кишечного тениоза, предусматривает, наряду с неукоснительным соблюдением правил личной гигиены, употребление мяса и мясных продуктов только в достаточно хорошо термически обработанном виде [4].

ПАТОГЕНЕЗ

Паразитирование *Cysticercus cellulosae* чаще наблюдается в подкожной клетчатке, головном и спинном мозге, глазах, мышцах, сердце, печени, легких, брюшине и др. Вокруг гельминта во всех органах и тканях (кроме глаза) образуется реактивная соединительнотканная капсула, развиваются воспалительные и дегенеративные изменения. Значение фактора механического сдавливания паразитами окружающих тканей зависит от локализации цистицерков. Наиболее тяжелое течение характерно для поражения головного мозга и глаза. В мозговой ткани вокруг цистицерка развиваются васкулит, выраженная глиальная реакция, возможны энцефалит, менингит, нарушение ликвородинамики. При локализации личинки в оболочках основания мозга развивается рацемозная (ветвистая) форма цистицерка, при этом паразит, достигающий в длину более 20 см, может опускаться по ходу спинного мозга. При поражении глаз в процесс нередко вовлекаются оба глаза. Выраженные токсико-аллергические реакции наблюдаются при отмирании паразита, когда происходит его расплавление; при кальцификации воспалительная реакция отсутствует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления цистицеркоза весьма разнообразны и определяются его локализацией, интенсивностью инвазии и стадией развития паразита.

Цистицеркоз подкожной клетчатки и мышц часто не имеет каких-либо явных признаков, иногда в тканях пальпируются плотные узелки. Цистицеркоз ЦНС протекает в виде церебрального, спинального поражения или сочетанных поражений полушарий большого мозга, желудочковой системы, основания мозга, поэтому и развивающаяся очаговая неврологическая симптоматика весьма разнообразна и зависит от локализации паразита. Характерна приступообразная головная боль,

сопровождающаяся тошнотой, рвотой, приступами эпилепсии. Возможны нарушения психики в виде делириозных, галлюцинаторных и аментивных состояний, имеющих до определенного времени преходящий характер. При локализации цистицерков в желудочках мозга выявляют внутричерепную гипертензию, локализация паразита в IV желудочке может привести к внезапной смерти. Цистицеркоз глаза вначале проявляется нарушениями зрения, снижением его остроты, вплоть до слепоты. Внедрение цистицерка в глазницу вызывает экзофтальм. Локализация его в сердце в области предсердно-желудочкового пучка ведет к нарушению сердечного ритма.

ДИАГНОСТИКА

Примерно у 50% больных цистицеркозом регистрируют подкожную локализацию паразита. Диагноз в этом случае устанавливают на основании рентгенограммы или по результатам биопсии узлов. Цистицеркоз мозга диагностируют на основании анамнестических (в том числе заболевание тениозом), клинических и эпидемиологических данных, положительных результатов серологических исследований (ИФА, РНИФ, иммуноблот), ПЦР-диагностики.

При поражениях мозга в СМЖ возможны 2-3-значный плеоцитоз с преобладанием эозинофилов и лимфоцитов, повышение концентрации белка при нормальном содержании глюкозы и лактата.

Для идентификации поражений мозга используют КТ, МРТ, ангиографию головного мозга. Обнаружение внутриглазного цистицерка возможно при прямой офтальмоскопии и биомикроскопии, когда видны волнообразные движения живого паразита. При гибели возбудителя диагностика затруднена вследствие дезорганизации внутриглазных структур.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с опухолями и воспалительными заболеваниями органов, эхинококкозом, церебральным токсоплазмозом.

Показания к консультации других специалистов

К консультации других специалистов (нейрохирург, офтальмолог, хирург) прибегают, чтобы решить вопрос об оперативном лечении.

Пример формулировки диагноза

В69 Цистицеркоз головного мозга, эпилептический синдром (МРТ головного мозга, ИФА).

Показания к госпитализации

Больных нейроцистицеркозом и глазным цистицеркозом для обследования и лечения госпитализируют в профильные стационары.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение нейроцистицеркоза проводят в условиях неврологического стационара. Для противопаразитарного лечения используют [празиквантел](#) в суточной дозе

50 мг/кг массы тела в сутки в 3 приема в течение 14 дней и более или [албендазол](#) по 15 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема в течение 28-30 дней. Одновременно с применением антигельминтных препаратов осуществляют противовоспалительную терапию, назначают глюкокортикоиды. Рекомендуют проводить 3 цикла лечения с интервалом 2-3 нед. При глазном цистицеркозе [албендазол](#) и празик-вантел противопоказаны. Больным с цистицеркозом мышц и подкожной клетчатки назначают симптоматическое лечение.

Хирургическое удаление одиночных цистицерков (при наличии технических возможностей) показано при поражении глаз, желудочков головного мозга и спинного мозга [1, 2, 5].

Прогноз

Прогноз зависит от топографии и объема поражения тканей и органов.

При цистицеркозе мозга (особенно при многофокусных поражениях различных его отделов) и глаз прогноз неблагоприятный. Больные с такими поражениями нуждаются в длительном (практически пожизненном) наблюдении и лечении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
2. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
3. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition. 2009 - 1830 p.
4. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
6. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology / 5th ed. ASM Press. - Washington, D.C., 2007. - 1202 p.
7. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
8. Markell & Voge's Medical Parasitology / 9th Edition. - Saunders Elsevier. Printed in the US, 2006. - 463 p.
9. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. - 45 p.

23.2.5. Эхинококкозы

Эхинококкозы - хронически протекающие биогельминтозы, вызываемые паразитированием у человека личинок цестод рода *Echinococcus*.

КОДЫ ПО МКБ-10

B67 Эхинококкоз. B67.8 Эхинококкоз печени неуточненный. B67.9 Эхинококкоз других органов и неуточненный.

ГИДАТИДОЗНЫЙ ЭХИНОКОККОЗ

Гидатидозный эхинококкоз (однокамерный эхинококкоз, эхинококкоз цист-ный, лат. *echinococcosis*, англ. *echinococcus disease*) - хронический зоонозный биогельминтоз с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся образованием паразитарных кист в печени, реже в легких и других органах.

КОДЫ ПО МКБ-10

В67.0 Инвазия печени, вызванная *Echinococcus granulosus*. В67.1 Инвазия легкого, вызванная *Echinococcus granulosus*. В67.2 Инвазия кости, вызванная *Echinococcus granulosus*.

В67.3 Инвазия другой локализации и множественный эхинококкоз, вызванный *Echinococcus granulosus*. В67.4 Инвазия, вызванная *Echinococcus granulosus*, неуточненная.

Этиология

Возбудитель гидатидозного эхинококкоза *Echinococcus granulosus* относится к типу *Plathelminthes* классу *Cestoda* семейству *Taeniidae* [1, 2, 7, 9]. Половозрелый *E. granulosus* - это ленточный гельминт белого цвета длиной 3-8 мм. Состоит из головки с четырьмя присосками и двойной коронкой крючьев, шейки и 2-6 члеников. Последний членик заполнен маткой, содержащей яйца (онкосферы), которые обладают инвазивной способностью и не нуждаются в созревании в окружающей среде. Половозрелый гельминт паразитирует в тонкой кишке окончательного хозяина - плотоядных животных (собаки, волки, рыси, кошки и др.). Зрелые членики с фекалиями попадают в окружающую среду. Яйца обладают высокой устойчивостью в окружающей среде, зимой сохраняют жизнеспособность до 6 мес.

Эпидемиология

Источником инвазии *E. granulosus* для человека чаще всего служат домашние собаки, реже - дикие животные (волки, шакалы и др.). Основным фактором передачи являются руки, загрязненные онкосферами эхинококка, которые в обилии находятся на шерсти инвазированных собак. Заражение человека может происходить также при сборе ягод и трав, питье воды из загрязненных яйцами гельминта открытых водных источников. Заболевание чаще встречается в определенных профессиональных группах: работники скотобоен, пастухи, кожевники, охотники, члены их семей, особенно дети. Существуют различные штаммы эхинококков, адаптированных к разным промежуточным и окончательным хозяевам. На основании молекулярно-генетических исследований полиморфных вариантов маркерных генов *E. granulosus* выделены различные генотипы (штаммы), обозначенные в порядке от G1 до G10 [3]. Установлено, что наиболее распространенным в синантропных очагах является штамм G1 - «общий, домашних овец», который для человека является высокопатогенным. У людей также зарегистрированы отдельные случаи заражения штаммами G2 - «тасманийских овец», G5 - «крупного рогатого скота», G6 - «верблюдов», G7 - «свиней», G8 - «северных оленей». К некоторым штаммам у человека наблюдается невосприимчивость, в частности к штамму G4 - «лошадей», распространенному в странах Западной Европы и Великобритании. Эхинококкоз гидатидозный встречается на всех континентах. Чаще регистрируется в странах с пастбищным скотоводством, особенно в тех, где традиционно для охраны овец и крупного рогатого скота используются собаки. В странах южного полушария интенсивность поражения особенно высока: в Южной Америке в некоторых очагах пораженность населения достигает 30%. В странах ближнего зарубежья эхинококкоз распространен в регионах с развитым животноводством, главным образом овцеводством: Закавказье, Казахстан и другие страны Центральной Азии, Украина, Молдова. Случаи заболевания людей гидатидозным эхинококкозом зарегистрированы в 73 из 89 субъектов Российской Федерации. В 2015 г. в РФ зарегистрировано 437 случаев эхинококкоза. Наиболее неблагополучными являются Уральский, Дальневосточный и Северо-Кавказский регионы, на которые приходится до 70% всех случаев.

Меры профилактики

Состоят в соблюдении личной гигиены. Особая настороженность необходима при содержании собак в доме и уходе за животными. Проводят плановую

дегельминтизацию собак. В местах, неблагополучных по эхинококкозу, необходима плановая диспансеризация групп риска (СанПиН 3.2.3215-14, п. VIII) [5].

Патогенез

Из-за гематогенного пути распространения онкосферы эхинококка могут быть занесены в любой орган, но чаще всего эхинококковые кисты локализуются в печени (30-75%) и легких (15-20%), значительно реже в ЦНС (2-3%), селезенке, поджелудочной железе, сердце, в трубчатых костях и почках (до 1%). Превращение онкосферы в ларвоцисту у инвазированного человека длится около 5 мес; за это время она достигает в диаметре 5-20 мм. Патологическое воздействие эхинококка обусловлено механическим и сенсибилизирующим факторами. У большинства пациентов поражается единственный орган одной солитарной кистой, но может развиваться и множественный эхинококкоз. Паразит имеет ряд приспособительных механизмов, обеспечивающих его длительное развитие в организме промежуточного хозяина. К ним относят потерю ларвоцистой части рецепторов в период формирования гиалиновой оболочки, выработку иммуносупрессоров, белковую мимикрию за счет включения белков хозяина в свою оболочку. Размеры кист варьируют от 1 до 20 см (и более) в диаметре. Эхинококковая киста растет медленно в течение ряда лет, отодвигая ткани пораженных органов, где постепенно развиваются дистрофические изменения, склероз стромы и атрофия паренхимы. У 5-15% больных отмечают сдавление желчных протоков обызвествленными внутripеченочными кистами. В легочной ткани вокруг погибшего паразита формируются ателектазы, очаги пневмосклероза, бронхоэктазы. Кисты, поражающие кости, постепенно разрушают структуру костной ткани, что приводит к патологическим переломам. При длительном течении болезни может происходить нагноение и разрыв эхинококковых кист. При вскрытии кисты (самопроизвольно или в результате повреждения ее стенок) развиваются сильные аллергические реакции на антигены, входящие в состав жидкости; высвобождение многочисленных ско-лексов ведет к диссеминации возбудителя.

Клиническая картина

Различают следующие стадии гидатидозного эхинококкоза: доклиническую, неосложненную и стадию осложнений.

При наиболее частом поражении - эхинококкозе печени первые признаки болезни обычно появляются через несколько лет и даже десятилетий после заражения. Нередко эхинококкоз диагностируют случайно (при плановой флюорографии, УЗИ) или при целенаправленном обследовании населения в очагах. Гидатидозный эхинококкоз чаще выявляют у лиц среднего возраста. В клинически манифестной стадии в неосложненных случаях у больных эхинококкозом печени отмечают снижение работоспособности, общую слабость, диспепсические расстройства, головные боли, иногда аллергические проявления: кожные высыпания, зуд, эозинофилию в крови. Печень при пальпации увеличенная, плотная (при локализации пузыря в глубине паренхимы) или мягкая, эластичная (при поверхностном расположении кисты), при кальцификации - деревянисто-плотная.

Симптоматика эхинококкоза легких определяется локализацией кисты и темпами ее роста. Даже небольшая киста, расположенная вблизи плевры, рано проявляет себя болевым синдромом, а при локализации у бронхиального ствола - упорным сухим кашлем, кровохарканьем, болями в груди, одышкой. Возможны деформация грудной клетки, сглаженность межреберных промежутков, отставание при дыхании пораженной стороны, укорочение перкуторного звука и ослабление дыхания над кистой. При небольших единичных кистах симптомы могут отсутствовать, но течение болезни может резко измениться при вскрытии кисты. При прорыве в бронх появляются сильный кашель, удушье, цианоз, возможны тяжелые аллергические

реакции и аспирационная пневмония. Прорыв в плевральную полость приводит к развитию острого экссудативного плеврита, в тяжелых случаях развивается анафилактический шок, а перфорация в полость перикарда бывает причиной внезапной смерти.

Осложнения

Наиболее частые осложнения гидатидозного эхинококкоза печени - нагноение эхинококковой кисты (присоединение вторичной бактериальной флоры при гибели эхинококка), прорыв или сдавление кистой желчных путей с возникновением обтурационной желтухи. Возможен холангит, в последующем развитие билиарного цирроза, амилоидоза. Кисты больших размеров могут сдавливать крупные сосуды портальной системы, что приводит к развитию портальной гипертензии. Грозное осложнение - разрыв кисты, который может быть спровоцирован ударом, поднятием тяжестей, грубой пальпацией. Разрыв кисты сопровождается резкой болью и проявлениями аллергической реакции различной степени выраженности, вплоть до развития анафилактического шока. В результате разрыва жизнеспособной кисты печени происходит диссеминация возбудителя в брюшную полость и развивается вторичный множественный эхинококкоз других органов. Клинические проявления вторичного множественного эхинококкоза, обусловленного диссеминации возбудителя после разрыва кист, появляются через 1-2 года и больше. При локализации паразита в головном мозге, глазнице, спинномозговом канале или миокарде уже маленькие кисты могут давать выраженную симптоматику, схожую с объемным поражением. Быстрое, «галопирующее» течение эхинококкоза с ускоренным ростом пузырей отмечают у лиц с иммунодефицитом, тяжелыми хроническими заболеваниями, у беременных; подобное течение нередко развивается у инвазированных, не являющихся коренными жителями очагов инвазии. Эхинококкоз легких может осложняться повторными легочными кровотечениями, острой сердечно-сосудистой недостаточностью.

Диагностика

Предполагать вероятный диагноз эхинококкоза позволяют клинические проявления (обнаружение опухолевидного, медленно растущего образования в печени, легких или других органах) и эпидемиологические данные. Рентгенологические методы обследования, УЗИ, КТ и МРТ позволяют оценить локализацию, размеры кисты, состояние окружающих органов и тканей. В легких на рентгенограмме обнаруживают округлые, часто неправильной формы образования равномерной плотности; они не обызвествляются, в то время как примерно в 50% случаев вокруг кист в печени обнаруживают кольцо обызвествления. Небольшие кисты выявляются с помощью КТ. УЗИ - один из наиболее эффективных методов диагностики при эхинококкозе печени и органов брюшной полости. УЗИ как скрининг-метод позволяет определить наличие объемного жидкостного образования в печени и гипертензию во внутри- и внепеченочных желчных протоках. КТ и МРТ обладают более высокой разрешающей способностью. КТ в осложненных случаях используется для уточнения локализации кисты и ее соотношения с соседними анатомическими образованиями. Алгоритм диагностики механической желтухи эхинококкового генеза в обязательном порядке должен включать УЗИ брюшной полости, КТ и ретроградную холангио-панкреатографию (РХПГ) с декомпрессией желчных путей. В некоторых случаях показана диагностическая лапароскопия (осторожно: пунктировать кисту нельзя из-за опасности диссеминации!).

Сероиммунологические методы (ИФА, РНГА, латекс-агглютинации) дают положительные результаты в 90% случаев и более при поражении печени, при эхинококкозе легких эффективность ниже - 60%. Титры антител бывают невысокими или реакции дают отрицательные результаты в ранний период инвазии, при не вскрытых или медикаментозно не леченных кистах. Кроме того, при

использовании ИФА примерно у 10% исследуемых регистрируются ложноположительные результаты.

Паразитологическая диагностика: исследованию на цистный эхинококкоз подлежат: содержимое паразитарной кисты, ее оболочки, мокрота больного (при эхинококкозе легких), промывные воды при лаваже бронхов (в случаях вскрытия кисты в бронх), желчь (при подозрении на прорыв кисты в желчные протоки), содержимое брюшной и плевральной полостей (при вскрытии кист в полости), содержимое дренажной жидкости в разные сроки после операции, при бронхоскопии, плевральной пункции, дуоденальном зондировании. Исследованию на цист-ный эхинококкоз подвергают также материал, полученный при биопсии во время операции, пункционной биопсии печени, открытой биопсии при лапаротомии или торакотомии, на аутопсии.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику гидатидозного эхинококкоза проводят с опухолями, паразитарными кистами другой этиологии, гемангиомами печени.

Показания к консультации других специалистов

При осложненном течении болезни (разрыв кисты, сдавление жизненно важных органов) необходима консультация хирурга для решения вопроса об оперативном лечении.

Пример формулировки диагноза

B67.0 Гидатидный эхинококк печени, неосложненное течение (КТ печени, ИФА - положительный результат).

Показания к госпитализации

Госпитализация показана при осложненном течении болезни. Лечение

Основной метод лечения больных эхинококкозом - хирургический. Важно тщательно взвешивать пользу и риск, а также показания и противопоказания к выбору подходов к лечению: хирургическое удаление кист, проведение противопаразитарной медикаментозной терапии или сочетанное лечение. При больших, поверхностно расположенных (опасность разрыва) инфицированных кистах или кистах, соединяющихся с системой желчных ходов, оперативное вмешательство носит срочный или срочно-отложенный характер и выполняется после комплексной предоперационной подготовки. Показанием к оперативному лечению является также воздействие объемного процесса на жизненно важные органы, такие как кисты легких, головного мозга, почек, костей и других органов. При множественном поражении оперативное лечение проводят поэтапно. Противопоказания: труднодоступные, отмирающие, обызвествленные или множественные мелкие кисты; учитываются общие хирургические, анестезиологические и терапевтические противопоказания. У маленьких детей и при множественных кистах показания к операции должны быть очень обоснованными. Разрешение механической желтухи при эхинококкозе печени осуществляется только оперативным путем.

Химиотерапия проводится в случаях разрыва кист, когда есть опасность обсеменения при нарушении целостности кисты во время операции, а также в случаях множественных поражений кистами небольших размеров (не более 3-5 см) печени, легких и других органов, при которых оперативное вмешательство сопряжено с высоким риском для жизни больного и невозможно технически.

Противорецидивное лечение рекомендуется после операции, когда нельзя исключить наличие других локализаций паразита небольших размеров.

Противопаразитарное лечение в настоящее время проводят албендазо-лом. Препарат принимают внутрь после еды 10 мг/кг массы тела (не более 800 мг/сут) в 2 приема, курс - 28 дней, интервалы между курсами - не менее 2 нед. Продолжительность лечения клинически выраженных форм инвазии (наличие кист) - 12-18 мес. Лечение проводится при нормальных лабораторных показателях (клинический и биохимический анализы крови), в процессе лечения каждые 5-7 дней осуществляется контрольное исследование крови. Применение высоких доз албендазола в течение длительного времени само по себе становится причиной развития осложнений, обусловленных токсическим действием препарата: наблюдаются лейкопения, агранулоцитоз, алопеция, лихорадка, токсический гепатит. Одним из важных показателей, свидетельствующих о побочном действии албендазола и угрозе развития серьезных осложнений, является повышение активности аминотрансфераз. При снижении количества лейкоцитов ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$ и 5-6-кратном повышении уровня аминотрансфераз необходимо приостановить лечение до нормализации или значительного улучшения показателей. В случаях прогрессирующей лейкопении и гиперферментемии требуется отмена препарата. В процессе химиотерапии могут возникнуть осложнения, связанные со снижением жизнедеятельности и гибелью паразита: нагноение кист, спонтанные разрывы, возникновение полостей распада альвеолярного эхинококка с последующим абсцедированием. В этих случаях проводят антибактериальную терапию, по показаниям - хирургическое лечение. Эффективность лечения оценивают с помощью инструментальных методов и анализа динамики титра специфических антител.

Прогноз

После радикального удаления эхинококковых кист прогноз благоприятный; если невозможно оперативное лечение - неблагоприятный.

Диспансеризация

После хирургического лечения 1-2 раза в год проводят обследование, включающее клиническое, биохимическое исследование крови, серологические реакции и инструментальное исследование (УЗИ, КТ, МРТ). Реконвалесцентов снимают с учета не ранее чем через 5 лет при отсутствии признаков рецидива и стойких отрицательных результатах серологических исследований.

АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ЭХИНОКОККОЗ

Альвеолярный эхинококкоз (альвеококкоз, многокамерный эхинококкоз, лат. *alveococcosis*, англ. *alveococcus disease*) - зоонозный хронический гельминтоз, который характеризуется развитием в печени кистозных образований, способных к инфильтративному росту и метастазированию в другие органы.

КОДЫ ПО МКБ-10

D67.5 Инвазия печени, вызванная *Echinococcus multilocularis*.

B67.6 Инвазия другой локализации и множественный эхинококкоз, вызванные

Echinococcus multilocularis. B67.7 Инвазия, вызванная *Echinococcus multilocularis*, неуточненная.

Этиология

Возбудитель - *Alveococcus multilocularis*, развивается со сменой хозяев. Окончательные хозяева альвеококка - плотоядные животные (лисицы, песцы, собаки, кошки и др.), в тонкой кишке которых паразитируют половозрелые формы. Промежуточные хозяева - грызуны.

Половозрелая форма *A. multilocularis* по строению сходна с ленточной стадией *E. granulosus*, но имеет меньшие размеры (длина 1,6-4 мм), головка снабжена одним венчиком коротких крючьев, матка шаровидной формы. Однако основное различие состоит в строении финны, которая у *A. multilocularis* имеет вид грозди пузырьков и представляет собой конгломерат экзогенно почкующихся мелких пузырьков, заполненных жидкостью или студенистой массой. У человека пузырьки часто не имеют сколексов. Рост финны происходит медленно, в течение нескольких лет.

Эпидемиология

Источник инфекции для человека - окончательные хозяева гельминта. Зрелые яйца и членики, заполненные яйцами, выделяются в окружающую среду с фекалиями животных. Заражение человека происходит при попадании в рот онкосфер из окружающей среды при охоте, обработке шкур убитых диких животных, употреблении в пищу лесных ягод и трав, обсемененных яйцами гельминта. Онкосферы альвеококка очень устойчивы к действию факторов окружающей среды: они переносят температуру от -30 °С до +60 °С, на поверхности почвы при температуре 10-26 °С сохраняют жизнеспособность в течение месяца.

Альвеококкоз - природно-очаговое заболевание. Факторы, определяющие активность очагов, - обилие промежуточных хозяев (грызунов), большие территории (луга, пастбища), которые не вспахиваются, прохладный дождливый климат. Заболевания в основном отмечают среди лиц, посещающих природные очаги по профессиональной или бытовой необходимости (сбор ягод, грибов, охота, пеший туризм и др.), а также среди работников зверосовхозов. Отмечают и семейные случаи заражения. Выраженной сезонности нет. Чаще болеют мужчины в возрасте 20-40 лет, дети болеют редко.

В России заболевание встречается в Поволжье, Западной Сибири, на Камчатке, Чукотке, в Республике Саха (Якутии), Красноярском и Хабаровском крае; в 2015 г. в стране зарегистрированы всего 54 случая альвеококкоза. Эндемичные очаги гельминтоза имеются в странах Центральной Азии, Закавказья, Центральной Европы, в Турции, Иране, в центральных районах Китая, северной Японии, на Аляске, в северной Канаде.

Меры профилактики

Такие же, как при гидатидозном эхинококкозе (СанПиН 3.2.3215-14, п. VIII). Патогенез

У человека личинка *A. multilocularis* развивается 5-10 лет и более. Развитие и темпы роста паразита могут быть обусловлены генетическими особенностями коренного населения в эндемичных очагах. У лиц, не являющихся коренными жителями эндемических очагов, рост паразита происходит быстрее. Личиночная форма альвеококка представляет собой плотную, мелкобугристую опухоль, которая состоит из конгломерата мелких пузырьков. На разрезе она напоминает мелкопористый сыр. Альвеококковый узел - это очаг продуктивно-некротического воспаления. Вокруг очагов некроза образуется грануляционный вал, содержащий живые пузырьки альвеококка. Особенности альвеококка - инфильтрирующий рост и способность к метастазированию, что сближает данное заболевание со злокачественными опухолями. Первично всегда поражается печень. Чаще всего (75% случаев) паразитарный очаг локализуется в правой доле, реже в обеих ее долях. Возможно солитарное и многоузловое поражение печени. Паразитарные узлы округлые, цвета слоновой кости, от 0,5 до 30 см и более в диаметре, деревянистой плотности. Компенсация функции органа возможна за счет гипертрофии непораженных отделов печени. В осложненной стадии болезни в центре альвео-ококковых узлов практически всегда появляются полости некроза (каверны) различной формы и величины. Стенка каверны местами может истончаться, что создает предпосылки для ее разрыва. Активно размножающиеся пузырьки паразита в периферической зоне узла

внедряются в ткань печени по ходу сосудисто-протоковых структур, в желчный пузырь. Развивается обтурационная желтуха, в поздних стадиях - билиарный цирроз печени. Альвеококковый узел может прорасти в желчные протоки, соседние органы и ткани (малый и большой сальники, забрюшинная клетчатка, диафрагма, правое легкое, правые надпочечник и почка, заднее средостение). Возможно метастазирование в ЛУ забрюшинной клетчатки, легкие, головной мозг, кости.

В патогенезе важную роль играют иммунологические и иммунопатологические механизмы (иммуносупрессия, формирование аутоантител). Установлено, что скорость роста личинки зависит от состояния клеточного иммунитета.

Клиническая картина

Альвеококкоз выявляется преимущественно у лиц молодого и среднего возраста. Нередко заболевание многие годы протекает бессимптомно - доклиническая стадия. В клинически манифестной стадии симптоматика малоспецифична и определяется объемом паразитарного поражения, его локализацией и наличием осложнений. Выделяют раннюю, неосложненную стадию, стадию осложнений и терминальную стадию заболевания. По характеру течения различают: медленно прогрессирующий, активно прогрессирующий и злокачественного течения альвеолярный эхинококкоз.

Первым признаком заболевания является увеличение печени, которое обычно обнаруживают случайно. Больные отмечают дискомфорт и ощущение давления в правом подреберье или в эпигастральной области. Появляется чувство тяжести и тупая ноющая боль. Нередко отмечается увеличение и асимметрия живота. Через переднюю брюшную стенку пальпируется плотная печень с неровной поверхностью. Печень продолжает увеличиваться, становясь деревянистой плотности, бугристой и болезненной при пальпации. Больные отмечают слабость, снижение аппетита, похудание. У больных, как правило, значительно повышена СОЭ, наблюдается непостоянная эозинофилия, лимфопения. Рано появляются гиперпротеинемия с гипергаммаглобулинемией (повышается в основном уровень IgG). При осложненных формах заболевания наблюдается анемия. Показатели биохимических проб длительное время сохраняются в пределах нормы. Билирубинемия, повышение активности АСТ, АЛТ, ЩФ характерны для стадии осложнений. В этой стадии чаще всего развивается подпеченочная желтуха, особенно при центральной локализации кисты, которая начинается без болевого синдрома и нарастает медленно, сопровождается кожным зудом, который часто предшествует появлению желтухи. В случае присоединения бактериальной инфекции развивается клиническая картина абсцесса печени. Прорыв содержимого паразитарной кисты в желчные пути наблюдается редко. При вскрытии полости могут образовываться бронхо-печеночные, плевро-печеночные свищи, развиваться перитонит, плеврит, перикардит. Портальная или кавальная гипертензия встречаются реже, чем желтуха. Симптомы портальной гипертензии (расширение вен на передней брюшной стенке, варикозное расширение вен пищевода и желудка, геморроидальных вен, спленомегалия, геморрагические проявления, асцит) возникают в запущенных стадиях альвеококкоза. Наиболее опасным осложнением портальной гипертензии является кровотечение из вен пищевода и желудка, возникающее часто внезапно. Метастазы чаще всего обнаруживаются в легких, головном мозге, реже - в почках, костях. Более чем у 50% больных наблюдается почечный синдром - протеинурия, гематурия, пиурия, цилиндрурия. Поражение почек может быть обусловлено сдавлением органа извне или за счет метастазов, нарушением почечного кровотока и пассажа мочи с развитием инфекции МВП. Присоединение иммунопатологических процессов ведет к формированию хронического гломерулонефрита, системного амилоидоза с хронической почечной недостаточностью. Более тяжело и скоротечно альвео-коккоз протекает у некоренных жителей эндемичных очагов, у лиц с иммунодефицитом

(первичным и вторичным), в период беременности и/или прерывании ее, при тяжелых интеркуррентных заболеваниях.

Диагностика

Диагностика основана на данных эпидемиологического анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

Рентгенологические исследования, УЗИ, КТ и МРТ позволяют оценить степень поражения органов. На обзорных рентгенограммах печени у больного альвеококкозом можно видеть мелкие очаги обызвествления в виде так называемых «известковых брызг» или «известковых кружев», в то время как при эхинококкозе обнаруживают сферически компактные участки обызвествления. Лапароскопия может быть использована для прицельной биопсии узла альвеококка, но ее можно проводить только после исключения эхинококкоза. При подпеченочной желтухе, обусловленной альвеококкозом, применяют как визуальные (гастродуоденоскопия, лапароскопия), так и прямые рентгеноконтрастные методы (ретроградная панкреатохолангиография, антеградная, чрескожная, чреспеченочная холангиография). Достоинствами этих методов исследования, помимо высокой информативности, является возможность использования их в качестве лечебных мероприятий, главным образом для декомпрессии желчевыводящих путей.

Используют серологические методы: РЛА, непрямой гемагглютинации, ИФА; может использоваться ПЦР, однако отрицательный результат не исключает наличия альвеококкоза у исследуемого. Лабораторная диагностика альвеолярного эхинококкоза регламентируется МУК 4.2.3145-13, п. 1.2.

Дифференциальная диагностика

Альвеококкоз печени необходимо дифференцировать от гидатидозного эхинококкоза, новообразований холедохопанкреатической области, амебного абсцесса, цирроза печени.

Показания к консультации других специалистов

Консультация хирурга для решения вопроса о возможности оперативного лечения.

Пример формулировки диагноза

B67.5 Альвеококкоз печени, осложненный обтурационной желтухой (УЗИ, КТ печени).

Лечение

Режим и диета показаны при осложненном течении болезни.

Химиотерапия проводится в случаях разрыва кист, когда есть опасность обсеменения при нарушении целостности кисты во время операции, а также в случаях множественных поражений кистами небольших размеров (не более 3-5 см) печени, легких и других органов, при которых оперативное вмешательство сопряжено с высоким риском для жизни больного и невозможно технически. Противорецидивное лечение рекомендуется после операции, когда нельзя исключить наличие других локализаций паразита небольших размеров.

Противопаразитарное лечение проводят албендазолом. Препарат принимают внутрь после еды 10 мг/кг массы тела (не более 800 мг/сут) в 2 приема, курс - 28 дней, интервалы между курсами - не менее 2 нед. Продолжительность лечения клинически выраженных форм инвазии (наличие кист) - 12-18 мес. При возможности проводят тотальное хирургическое удаление альвеококкового узла печени в пределах интактных тканей. При кровотечении из вен пищевода наиболее эффективный метод консервативного лечения - сдавливание вен пищевода зондом Блэкмора.

Паллиативные операции в сочетании с химиотерапией способны на длительное

время улучшить состояние больного. В последние годы в разных странах мира проведены десятки трансплантаций печени у больных альвеолярным эхинококкозом, однако несмотря на тщательное предоперационное исследование, немало случаев рецидива процесса или метастазирования.

Прогноз

Серьезный, если невозможно оперативное лечение.

Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за переболевшим после перенесенной операции длится 8-10 лет с обследованием не реже чем 1 раз в 2 года. Снимают с учета только лиц, показавших отрицательный результат при 3- или 4-кратном серологическом исследовании в течение 3-4 лет. При появлении клинических признаков рецидива или нарастании титров антител при серологических реакциях показано обследование в условиях стационара. Больные с неоперабельными формами заболевания остаются нетрудоспособными, и наблюдение за ними пожизненное.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
2. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
3. Лукманова Г.И. Идентификация штамма *Echinococcus granulosus* и генетические факторы риска гидатидозного эхинококкоза на Южном Урале. - Дисс. ... д.м.н., 2008. - 230 с.
4. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition. 2009 - 1830 p.
5. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
6. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
7. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology / 5th ed. ASM Press. - Washington, D.C., 2007. - 1202 p.
8. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
9. Markell & Voge's Medical Parasitology. 9th Edition.- Saunders Elsevier. Printed in the US, 2006. - 463 p.
10. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. - 45 p.

23.3. НЕМАТОДОЗЫ 23.3.1. Аскаридоз

Аскаридоз (лат. *ascaridosis*) - антропонозный геогельминтоз - нематодоз, вызываемый человеческой аскаридой - *Ascaris lumbricoides*. Характеризуется аллергическим синдромом в ранней (миграционной) стадии, нарушением функций ЖКТ и возможными осложнениями - в хронической (кишечной) стадии инвазии.

B77.0 Аскаридоз с кишечными осложнениями.

B77.8 Аскаридоз с другими осложнениями.

B77.9 Аскаридоз неуточненный.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель аскаридоза, *Ascaris lumbricoides*, относится к типу *Nemathelminthes*, классу *Nematoda* отряду *Rhabditida* семейству *Oxyuridae*. В цикле развития *A. lumbricoides* различают следующие стадии: половозрелую форму, яйцо, инвазионное яйцо, личинку.

В связи со значительными морфологическими и метаболическими изменениями в разных стадиях развития у аскариды, как и у других видов гельминтов, существенно изменяются экзогенные и эндогенные антигены и их иммуногенные свойства.

Половозрелые особи имеют длинное тонкое тело беловато-розового цвета. Самка размером 20-40 см х 3-6 мм, самец - 15-25 см х 2-4 мм. Ротовое отверстие, расположенное на переднем конце тела, окружено тремя кутикулярными губами. Хвост короткий, у самца загнут на брюшную сторону. Внутреннее строение обычное для нематод.

Паразитируют половозрелые аскариды в тонкой кишке человека, питаются содержимым кишечника. Каждая самка в сутки откладывает до 240 тыс. оплодотворенных и неоплодотворенных яиц. Оплодотворенные яйца (50-70х40-50 мкм) почти шаровидной или вытянутой формы, желтого или желто-коричневого цвета, имеют три оболочки. При благоприятных условиях внешней среды (наличие кислорода, высокая влажность, температура 20-25 °С) развитие личинки в яйце занимает 2-3 нед. Зрелые личинки способны в течение 20 дней сохраняться при температуре -20-27 °С. При -30 °С личинки быстро погибают, а температура 47 °С вызывает их гибель в течение 1 ч [1, 2, 3, 9].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Аскаридоз относится к геогельминтозам. Источник заражения окружающей среды - только больной аскаридозом человек. Он заражается при проглатывании инвазивных яиц. Факторами передачи служат загрязненные овощи, ягоды, другие пищевые продукты, вода, а также руки. В зоне умеренного климата сезон заражения длится до 7 мес - с апреля по октябрь, в условиях теплого влажного климата - круглый год.

Восприимчивость к аскаридозу высокая. Для жителей эндемичных очагов, подверженных частым повторным заражениям, характерно развитие определенной невосприимчивости: формируется иммунитет к суперинвазии и реинвазии. Иммунные реакции против личинок гельминта защищают хозяина от бесконтрольного увеличения интенсивности инвазии при повторном заражении.

Аскаридоз широко распространен во влажных зонах умеренного, субтропического и тропического поясов, редко регистрируется в сухих степях, отсутствует в зоне вечной мерзлоты, высокогорья и пустынь. По данным Комитета экспертов ВОЗ, аскаридозом в мире ежегодно поражаются около 900 млн человек, большинство из которых составляют дети дошкольного и школьного возраста. В РФ в 2015 г. зарегистрировано 24 115 случаев аскаридоза, что не отражает реальную ситуацию по пораженности населения данным гельминтозом. Очаги аскаридоза формируются преимущественно в сельской местности, интенсивность передачи зависит от степени загрязненности почвы инвазионными яйцами, уровня санитарной культуры населения и санитарного благоустройства населенных мест. Выделяют 3 типа очагов аскаридоза:

высокоинтенсивный - с пораженностью людей в очаге 30% и более, средней интенсивности - 15-29%, слабой интенсивности - до 15% [1, 2, 4].

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Противоэпидемические мероприятия по профилактике аскаридоза регламентируются СанПиН 3.2.3215-14 (п. 10.1-10.6) [4].

В профилактике аскаридоза основное значение имеют санитарное благоустройство населенных мест и охрана почвы от фекального загрязнения. В индивидуальной профилактике важно строго соблюдать правила личной гигиены, тщательно промывать употребляемые в пищу сырые овощи, ягоды и фрукты. В очагах аскаридоза с пораженностью менее 10% населения один раз в два года проводят паразитологическое обследование 20% жителей; в очагах, где поражено более 10% жителей, ежегодно обследуют все население. Лечение инвазированных проводят с контролем эффективности через 14 дней после дегельминтизации, всего - трехкратно с интервалом 7-10 дней. Обследование жителей микроочага проводят в течение 2 лет ежегодно. Для дегельминтизации используют антигельминтные препараты с учетом особенностей их применения в разных возрастных группах. Решение по проведению дезинвазии объектов и объему мероприятий по оздоровлению очага принимается органом, уполномоченным осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

ПАТОГЕНЕЗ

Из инвазионных яиц аскарид в тонкой кишке человека выходят рабдитовидные личинки, которые через 3-4 ч проникают в толщу слизистой оболочки. Далее происходит миграция личинок по системе портальной вены в печень, затем в легкие, где в течение 1-2 нед продолжается их развитие. В печени на 5-6-й день после заражения и в легких (на 10-й день) личинки совершают линьку. В легких, разрывая капиллярную сеть и стенки альвеол, они проникают в просвет бронхов и продвигаются по воздухоносным путям в ротоглотку. С заглатываемой слюной и пищей личинки повторно попадают в тонкую кишку, где превращаются в половозрелых самцов и самок, совершив перед этим еще две линьки.

Продолжительность миграции личинок составляет около 2 нед, а созревание самок до начала откладывания яиц длится более 10 нед. В организме человека взрослая особь живет 11-13 мес.

В ранней миграционной стадии в основе патологических изменений лежит сенсибилизация организма продуктами метаболизма, линьки и распада погибших личинок. Аллергены аскарид - самые сильные среди аллергенов паразитарного происхождения. При интенсивной инвазии наблюдается механическое повреждение стенки тонкой кишки, кровеносных сосудов, ткани печени, легких. Отмечают также эозинофильные инфильтраты в легких, капиллярный стаз, геморрагии. Клинические проявления в поздней кишечной стадии связаны с механическим воздействием гельминтов и продуктов их метаболизма на слизистую оболочку кишечника, что ведет к нарушению пищеварения, моторной функции, нарушению азотистого баланса, гиповитаминозам. Один из выделяемых аскаридой полипептидов оказывает токсическое влияние на ЦНС. Аскариды могут мигрировать за пределы тонкой кишки: в желчные и панкреатические протоки, аппендикс, дыхательные пути. Иногда скопления аскарид приводят к закупорке, завороту кишки, инвагинации. Кишечная непроходимость чаще возникает при интенсивной инвазии, а инвагинация - при наличии единичных гельминтов или нескольких особей одного и того же пола. Аскариды существенно подавляют иммунологическую реактивность хозяина [1, 2, 5].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют две клинические стадии болезни - раннюю (миграционную) и позднюю (кишечную) [1, 2, 5]. Ранняя стадия часто протекает субклинически или бессимптомно.

При клинически выраженной форме на 2-3-й день после заражения появляются такие признаки болезни, как недомогание, слабость, субфебрилитет. Наблюдаются уртикарные высыпания на коже, возможно увеличение печени и селезенки. Более характерен симптомокомплекс поражения легких с образованием транзиторных инфильтратов, определяемых рентгенологически, и эозино-филией в периферической крови (синдром Леффлера). В этих случаях появляются сухой кашель, иногда с мокротой с прожилками крови, одышка, боли в груди, удушье. В легких выслушивают сухие и влажные хрипы.

В кишечной стадии аскаридоз у взрослых часто протекает со слабовыраженными симптомами или бессимптомно. Наблюдаемые симптомы малоспецифичны (ухудшение аппетита, тошнота, иногда рвота, схваткообразные боли в животе, диарея или неустойчивый стул). Самочувствие больных ухудшается, снижается работоспособность, появляются головная боль, нарушение сна, головокружение.

У детей в ранней стадии аскаридоза может развиваться пневмония, при интенсивной инвазии - тяжелая интоксикация. Снижается масса тела, дети становятся капризными, рассеянными, возможны эпилептиформные приступы, менингизм, синдром Меньера, в анализе крови - нормо- и гипохромная анемия, эозинофилия.

Осложнения

Различают кишечные и внекишечные осложнения аскаридоза, которые возникают в поздней стадии инвазии и часто обусловлены повышенной подвижностью взрослых гельминтов [1, 2, 5]. Наиболее частое осложнение, особенно у детей в возрасте от 4 до 8 лет, - непроходимость кишечника. При деструктивных изменениях слизистой оболочки кишечника или после оперативных вмешательств возможны проникновение аскарид в брюшную полость и развитие перитонита. Внедрение гельминтов в желчевыводящие и панкреатические ходы может привести к подпеченочной желтухе, реактивному панкреатиту, в случае присоединения вторичной бактериальной инфекции развиваются гнойный холангит, абсцессы печени, иногда аппендицит. При рвоте, антиперистальтических движениях аскариды могут попасть в пищевод, откуда они проникают в глотку, дыхательные пути, вызывая асфиксию.

ДИАГНОСТИКА

При распознавании ранней (миграционной) стадии аскаридоза необходимо ориентироваться на симптомы поражения легких в сочетании с лихорадкой и эозинофилией крови. Редко удается обнаружить личинок аскарид в мокроте. Существуют методы серодиагностики (ИФА, РЛА), но они широкого применения в практике не имеют. Лабораторная диагностика аскаридоза в кишечной стадии заключается в выявлении яиц гельминтов в фекалиях. При отрицательных результатах, в случае подозрения на гельминтоз, рекомендуют проводить повторные исследования с интервалом 1-2 нед [6, 7].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику аскаридоза в миграционной стадии проводят с токсокарозом, ранней фазой других гельминтозов, характеризующихся аллергическими проявлениями, острым бронхитом, пневмонией. В кишечной стадии по клиническим симптомам практически невозможно дифференцировать аскаридоз от хронических болезней ЖКТ. При возникновении осложнений, в зависимости от их характера, дифференциальную диагностику проводят с кишечной непроходимостью, холангитом, абсцессом печени, панкреатитом другой этиологии. В этих случаях необходимы дополнительные инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости) и консультация хирурга.

Пример формулировки диагноза

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

Лечение больных проводят амбулаторно или в дневном стационаре. Госпитализации подлежат больные с хирургическими осложнениями аскаридоза.

Медикаментозная терапия

Все больные аскаридозом подлежат лечению антигельминтными средствами [1, 2, 5, 8].

Альбендазол назначают взрослым однократно в дозе 400 мг внутрь после еды, детям старше 3 лет - по 10 мг/кг в 2 приема в течение 1-3 дней.

Мебендазол показан взрослым и детям старше 2 лет внутрь по 100 мг 2 р/сут в течение 3 дней.

Пирантел назначают по 10 мг/кг однократно внутрь после еды.

При приеме указанных антигельминтных препаратов не требуется специальной диеты и назначения слабительных средств.

Патогенетическая и симптоматическая терапия необходима при длительной и интенсивной инвазии: применяют пробиотики и ферментативные препараты.

Дополнительные методы лечения

При возникновении хирургических осложнений необходимо оперативное или инструментальное вмешательство.

Прогноз

Прогноз при неосложненном течении аскаридоза благоприятный. В отсутствие повторного заражения через 9-12 мес наступает самоизлечение вследствие естественной гибели гельминтов. Осложнения аскаридоза сравнительно редки, однако они представляют серьезную угрозу здоровью и могут привести к летальному исходу, особенно у детей.

Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за переболевшими осуществляют в течение 2-3 мес. Контрольные исследования фекалий на наличие яиц аскарид проводят трехкратно: через 14 дней после дегельминтизации и повторно с интервалом 7-10 дней. При неэффективности курса лечения следует повторить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
2. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
3. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition. 2009. - 1830 p.
4. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.

5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
 6. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology / 5th ed. ASM Press. - Washington, D.C., 2007. - 1202 p.
 7. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
 8. Markell & Voge's Medical Parasitology. 9th Edition. - Saunders Elsevier. Printed in the US, 2006. - 463 p.
 9. Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis. - WHO, 2006. - 71 p.
 10. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. - 45 p.
 11. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М.: Видаль Рус, 2016. - 1240 с.
- 23.3.2. Трихоцефалез

Трихоцефалез (трихиуриаз, трихуроз, лат. *Mchocephalosis*, англ. trichocephaliasis, trichuriasis) - антропонозный геогельминтоз, характеризующийся хроническим течением с преимущественным нарушением функций ЖКТ.

КОД ПО МКБ-10

B79 Трихуроз.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель - власоглав, *Trichocephalus*

trichiurus, тип *Nemathelminthes* класс *Nematoda* отряд *Enoplida* семейство *Trichocephalidae*. Передняя часть тела гельминта тонкая, волосовидная, хвостовой отдел утолщен; отношение нитевидной части к утолщенной у самки составляет 2:1, у самца - 3:2. Длина тела самки 30-35 мм, тела самца - 30-45 мм. У самок задний конец изогнут, у самцов имеет вид спирали.

Яйца власоглава имеют форму бочонка размером 0,02х0,05 мм, коричневую толстую оболочку, на полюсах расположены бесцветные пробочки. Взрослые особи гельминта паразитируют в толстой, чаще в слепой кишке. Здесь самки откладывают до 1500 до 3000 яиц в сутки. Яйца с фекалиями попадают в окружающую среду. Они должны пройти инкубацию в почве в течение 3 нед и более, после чего личинка приобретает инвазионные свойства. В жизненном цикле *Trichocephalus trichiurus* отсутствует фаза миграции, паразит обладает низкой иммуногенностью. Когда яйцо проглочено, в тонкой кишке высвобождается личинка, она внедряется в ворсинки, через несколько дней перемещается в толстую кишку, где достигает зрелости через 3 мес. Среди взрослых особей преобладают самки. Продолжительность жизни власоглава около 5 лет [1, 2, 3, 6].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Трихоцефалез относят к группе геогельминтозов. Источник загрязнения окружающей среды - больной человек. Созревание яиц власоглава в почве длится 20-25 дней. Человек заражается в результате заглатывания зрелых яиц с загрязненными овощами, фруктами, ягодами, водой. Власоглав - убикивитарный паразит. Трихоцефалез распространен преимущественно в тропических и субтропических странах, влажных районах умеренного климата. По данным ВОЗ и других источников, в мире трихоцефалезом поражены 604 млн человек. В РФ гельминтоз распространен на Северном Кавказе и в центральных черноземных областях. Болеют

преимущественно дети в возрасте от 5 до 15 лет. В 2015 г. в РФ зарегистрировано 206 случаев трихоцефалеза. В нашей стране в 90-е годы XX столетия для оценки эпидемиологической ситуации по паразитарным заболеваниям были приняты показатели заболеваемости вместо показателей пораженности. Официально регистрируемое число больных не соответствует реальной ситуации, что особенно видно на примере трихоцефалеза.

ПРОФИЛАКТИКА

В профилактике центральное место занимают мероприятия по охране почвы от фекального загрязнения, а также соблюдение правил личной гигиены (СанПиН

3.2.3215-14, п. 10.1-10.6).

ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе трихоцефалеза главную роль отводят травмирующему действию возбудителя. Власоглавы тонким головным концом повреждают слизистую обо-

лочку, проникая до подслизистого, а иногда и мышечного слоя. При интенсивной инвазии наблюдают геморрагии, образование эрозий и язв в кишечнике. Власоглавы - факультативные гематофаги. Полагают, что инвазированные люди теряют 0,005 мл крови на одного паразита в день, поэтому наличие более 800 гельминтов в кишечнике у детей служит причиной гипохромной анемии. Сенсибилизирующее воздействие на организм метаболитов паразита также имеет определенное значение, но ограничивается чаще тканями кишки, что способствует развитию диареи.

Клинические проявления гельминтоза очевидны при паразитировании большого количества власоглавов. Симптомы болезни наблюдаются у людей, выделяющих более 5000 яиц возбудителя в 1 г фекалий.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У большинства больных с низкой интенсивностью инвазии клинические проявления выражены слабо или отсутствуют. При умеренной инвазии больные предъявляют жалобы на ухудшение аппетита, тошноту, слюнотечение, диарею, метеоризм. Возможны спастические боли в животе с локализацией в правой подвздошной области. Больные отмечают слабость, раздражительность, головокружение, головную боль. При массивной инвазии развивается гемоколит, проявляющийся болевым синдромом, тенезмами, кровянистым жидким стулом. Дети, больные трихоцефалезом, отстают от сверстников в физическом и умственном развитии. В тропических странах трихоцефалезу приписывают роль фактора, способствующего развитию кишечного амебиоза и его тяжелому течению.

Осложнения трихоцефалеза - выпадение прямой кишки, гипохромная анемия, дисбиоз кишечника, кахексия. Трихоцефалез - фактор риска развития аппендицита.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика трихоцефалеза основана на обнаружении яиц гельминтов в фекалиях методами обогащения, регламентированными Методическими указаниями (МУК 4.2.3145-13). Взрослых гельминтов в кишечнике обнаруживают при эндоскопии (колоноскопия).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими кишечными гельминтозами, шигеллезом, амебиозом, язвенными колитами. При подозрении на хирургические осложнения показана консультация хирурга, при подозрении на язвенный колит - консультация проктолога.

Пример формулировки диагноза

В79 Трихоцефалез. Осложнение: гипохромная анемия.

ЛЕЧЕНИЕ

Противопаразитарное лечение больных трихоцефалезом проводят амбулаторно. В госпитализации нуждаются больные с тяжелым и осложненным течением инвазии. Применяют следующие лекарственные препараты. ^ [Албендазол](#) - внутрь после еды по 400 мг 1 раз в день 3 дня подряд. ^ [Мебендазол](#) - внутрь по 100 мг 2 раза в день через 20-30 мин после еды в течение 3 дней.

^ [Карбендацим](#)⁸ - внутрь после еды по 10 мг/кг в сутки в течение 3-5 сут.

При проведении противопаразитарного лечения назначать специальную диету, слабительные средства не требуется. При сохраняющихся нарушениях со стороны ЖКТ после этиотропной терапии назначают ферментные препараты и пробиотики.

Трудоспособность нарушается при массивной инвазии. Сроки нетрудоспособности определяют индивидуально.

В случаях упорной инвазии проводят повторный курс лечения спустя 3-4 нед. Контрольное исследование фекалий необходимо через 3-4 нед после завершения курса лечения антигельминтным препаратом.

Прогноз

Прогноз обычно благоприятный, может быть отягощен развитием гипохромной анемии и кишечных осложнений при интенсивной инвазии.

Диспансеризация

Не регламентирована.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
3. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
4. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
6. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology / 5th ed. ASM Press. - Washington, D. C., 2007. - 1202 p.
7. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition. 2009. - 1830 p.
8. Markell & Voge's Medical Parasitology. 9th Edition. - Saunders Elsevier. Printed in the US, 2006. - 463 p.
9. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. - 45 p.

23.3.3. Энтеробиоз

Энтеробиоз (лат. *enterobiosis*, англ. *enterobiasis*, *oxyuriasis*) - антропонозный контактиозный гельминтоз человека, характеризующийся перианальным зудом и кишечными расстройствами.

КОД ПО МКБ-10

B80 Энтеробиоз.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель энтеробиоза - острица (*Enterobius vermicularis*), относящаяся к типу *Nemathelminthes* классу *Nematoda* отряду *Rhabditida* семейству *Oxyuridae*. Тело взрослых гельминтов веретенообразное; длина самки 9-12 мм, самца - 3-5 мм. У самки хвостовой конец заострен, у самца - спирально загнут на вентральную сторону.

Яйца асимметричные, продолговатой формы, размером 0,05x0,02 мм; оболочка их прозрачная, с двойным контуром. Зрелая самка паразитирует в слепой кишке. В ночное время, когда сфинктер расслабляется, она самостоятельно выходит через анальное отверстие и в перианальных складках откладывает от 5000 до 15 000 яиц, после чего погибает. Содержащийся в яйце зародыш развивается в инвазионную личинку в течение 4-5 ч. Длительность жизни остриц с момента заражения до выхода зрелых самок для яйцекладки составляет около 30 сут. Яйца, относительно устойчивые к высушиванию, загрязняют нательное и постельное белье, где сохраняют инвазивность до 2-3 нед. Особенность жизненного цикла

E. vermicularis - отсутствие фазы миграции и низкая иммуногенность.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником заражения служит только инвазированный человек. Механизм заражения фекально-оральный. Основной фактор передачи - загрязненные яйцами остриц руки, а также предметы домашнего обихода, игрушки. Яйца остриц находят на полу, коврах, ночных горшках и др. Расчесы из-за сильного зуда в перианальной области способствуют скоплению яиц под ногтями, где личинки заканчивают развитие до инвазионного состояния. Иногда возможна ретроинвазия, когда яйца остриц созревают в аногенитальной зоне, личинки заползают обратно в кишечник и там созревают. Контагиозность очень высока. Несмотря на небольшую длительность жизни остриц, вследствие возможности частых повторных заражений энтеробиоз может длиться годами. Энтеробиоз распространен повсеместно, преимущественно в странах с умеренным климатом. Интенсивность поражения в значительной степени зависит от санитарной культуры населения. Энтеробиозом в основном поражаются дети дошкольного и младшего школьного возраста. По оценкам ВОЗ, в мире этим гельминтозом ежегодно поражается около 350 млн человек; в России энтеробиоз - один из наиболее распространенных гельминтозов. В 2015 г. в РФ было зарегистрировано 221 793 инвазированных *E. vermicularis*; для сравнения - зараженных аскаридами было примерно в 10 раз меньше - 24 115.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

В профилактике энтеробиоза значение придают выявлению источника инвазии и устранению путей передачи возбудителя (СанПиН 3.2.3215-14, п. XI; СП 3.2.3110-13 «Профилактика энтеробиоза»). С этой целью один раз в год (после летнего периода при формировании детского коллектива или по эпидемическим показаниям) проводят плановые профилактические обследования детей и обслуживающего персонала. Детей, больных энтеробиозом, в период лечения и проведения контрольного обследования отстраняют от посещения дошкольных и образовательных учреждений. Если выявлено 20% и более зараженных энтеробиозом при проведении плановых профилактических обследований в организованных коллективах, в соответствии с нормативными документами одновременно

всем детям и персоналу проводят противогельминтное лечение (двукратно с интервалом в 2 нед). В очаге энтеробиоза необходимо строго соблюдать чистоту жилища, служебных, школьных помещений. Лица, соприкасающиеся с больными, должны соблюдать чистоту тела, одежды, мыть руки перед едой и после посещения туалета.

ПАТОГЕНЕЗ

Острицы вызывают механическое повреждение при фиксации на слизистой оболочке кишечника, особенно сильно травмируют ее самки своим длинным и острым хвостовым концом. Механическое раздражение и действие продуктов жизнедеятельности гельминтов вызывают зуд кожи в перианальной зоне. Острицы иногда погружаются в толщу слизистой оболочки кишки, при этом вокруг них формируются гранулемы. В результате заноса патогенных микроорганизмов вглубь тканей острицы могут способствовать развитию тифлита, аппендицита, а сами гельминты, проникая в червеобразный отросток, способны вызвать аппендикулярную колику. Эktopическая миграция остриц бывает причиной вагинита, эндометрита и сальпингита у девочек. Описаны случаи, когда гельминтов находили в органах брюшной полости при нарушении целостности кишечной стенки, обусловленном другими болезнями, на фоне которых протекала инвазия.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления энтеробиоза больше выражены у детей, у взрослых гельминтоз может протекать бессимптомно или субклинически. Наиболее частый симптом - зуд в области заднего прохода. При низкой инвазии зуд возникает периодически, по мере созревания очередных поколений самок остриц. Зуд появляется вечером или ночью, когда гельминты выползают из анального отверстия. При интенсивной инвазии зуд и жжение становятся постоянными и изнуряющими, распространяются на область промежности, половые органы. Длительное и сильное расчесывание зудящих мест (вокруг заднего прохода, в области промежности, половых губ) способствует лихенизации кожи и развитию экзематозного дерматита, пиодермии, сфинктерита, иногда парапроктита. Больные, особенно дети, становятся раздражительными, жалуются на плохой сон, повышенную утомляемость; у детей регистрируются обмороки, эпилептиформные припадки, никтурия. При массивной инвазии возникают нарушения со стороны ЖКТ: боли и урчание в животе, метеоризм, тошнота, рвота, запор или понос, иногда с примесью слизи. При проникновении остриц в червеобразный отросток могут появиться симптомы «острого живота», в таких случаях больных оперируют: в удаленном аппендиксе обнаруживают катаральные изменения, в его просвете и толще слизистой оболочки находят яйца и взрослых гельминтов.

Осложнения

Дерматит.

ДИАГНОСТИКА

Взрослых гельминтов иногда обнаруживают на поверхности испражнений. Метод выбора для выявления яиц остриц - исследование материала (соскоба), полученного с перианальных складок с помощью тампона, шпателя, прозрачной липкой ленты (предпочтительнее операционная пленка ЛПО-1, ЛПО-2), методом отпечатка с применением стеклянных глазных палочек с клеевым слоем по Рабиновичу. Рекомендуют не менее трех повторных исследований, чтобы полностью исключить вероятность инвазии (МУК 4.2.3145-13).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить с другими болезнями, проявляющимися перианальным зудом: геморроем, заболеваниями прямой кишки (язвенные, неопластические поражения), сахарным диабетом, нейродерматитом и др.

Показания к консультации других специалистов

Необходимы консультации гинеколога при зуде в области половых органов у женщин, консультации хирурга - при болях в животе (возможен аппендицит).

Пример формулировки диагноза

V80 Энтеробиоз (яйца *Enterobius vermicularis* в соскобе из промежности).

Показания к госпитализации

Для проведения противопаразитарного лечения госпитализации больных не требуется.

ЛЕЧЕНИЕ

Препараты выбора - [албендазол](#), [мебендазол](#); в качестве альтернативны - [пирантел](#).

[Албендазол](#) назначают внутрь: взрослым по 400 мг однократно, детям от 2 лет - 5 мг/кг однократно; повторный прием в той же дозе через 2 нед.

[Мебендазол](#) внутрь по 10 мг/кг однократно; повторный прием в той же дозе через 2 нед.

[Пирантел](#) внутрь по 5-10 мг/кг однократно; повторный прием в той же дозе через 2 нед.

Необходимость повторного лечения выбранным антигельминтным препаратом через 2 нед связана с тем, что из-за возможности ре- и суперинвазий один курс может не оказать должного эффекта.

Непременные условия успешной дегельминтизации при энтеробиозе - одновременное лечение всех членов семьи (детского коллектива) и строгое соблюдение гигиенического режима для исключения повторного заражения. Перед лечением проводят тщательную влажную уборку помещения. Больного ребенка рекомендуется вымыть (душ), перед сном сменить нижнее белье, надеть трусы, плотно облегающие бедра. Утром ребенка необходимо подмыть, сменить нижнее белье, постельное белье заменить или прогладить горячим утюгом. В помещении ежедневно следует проводить влажную уборку. То же самое выполняют при проведении повторного курса лечения.

Контроль за эффективностью лечения с помощью указанных выше паразитологических методов проводят через 15 дней после полного завершения курса лечения.

Прогноз

Обычно благоприятный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
3. «Профилактика энтеробиоза». СП 3.2.3110-13.
4. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.

5. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
6. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
7. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology / 5th ed. ASM Press. - Washington, D.C., 2007. - 1202 p.
8. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition. 2009. - 1830 p.
9. Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis. - WHO, 2006. - 71 p.
10. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. - 45 p.

23.3.4. Стронгилоидоз

Стронгилоидоз (лат. *strongyloidosis*) - гельминтоз из группы кишечных нема-тодозов, вызываемый *Strongyloides stercoralis*; протекающий с аллергическими реакциями, а позже - с диспепсическими расстройствами; человек заражается при проникновении личинок через кожу или при проглатывании их с пищей.

КОДЫ ПО МКБ-10

B78 Стронгилоидоз.

B78.0 Кишечный стронгилоидоз.

B78.1 Кожный стронгилоидоз.

B78.7 Диссеминированный стронгилоидоз. B78.0 Стронгилоидоз неуточненный.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель стронгилоидоза человека - *Strongyloides stercoralis* (кишечная угри-ца) - мелкая раздельнополая нематода, относится к типу *Nemathelminthes*, классу *Nematoda*, отряду *Rhabditida*, семейству *Strongyloididae*. Известно более 50 этого рода червей, но большинство из них безопасны для человека. Спорадически у больных в Африке и в Папуа - Новая Гвинея выделяется вид *Strongyloides fuelleborni* [1, 2, 3, 4].

Развитие *Strongyloides stercoralis* происходит без промежуточного хозяина. Половозрелые паразитические самки длиной 2,2 мм и шириной 0,03-0,04 мм имеют бесцветное нитевидное тело, суживающееся к переднему концу, и конический хвост. Свободноживущие самки несколько меньших размеров: длиной 1 мм и шириной около 0,06 мм. Самцы, свободноживущие и паразитические, имеют одинаковые размеры (0,07 мм в длину и 0,04-0,05 мм в ширину). Цикл развития *S. stercoralis* сложный, возможно несколько вариантов. При первом варианте развития половозрелые гельминты паразитируют в организме хозяина (человека), личинки развиваются в окружающей среде. При втором варианте в окружающей среде формируются половозрелые формы, размножение и развитие всех стадий гельминта происходят без участия теплокровного хозяина. При третьем варианте личинки, не выходя из организма хозяина, трансформируются в половозрелые формы. Таким образом происходит чередование паразитического и свободноживущего поколений гельминта.

В организме человека половозрелые черви паразитируют в верхних отделах тонкой кишки, иногда в желчных и панкреатических протоках, но чаще всего в либер-кюновых криптах, где самки ежедневно откладывают до 40 яиц (размером около 0,05х0,03 мм), здесь же из них выходят рабдитовидные личинки, которые с фекалиями попадают в

окружающую среду. Личинки имеют размеры 0,25x0,016 мм, конически заостренный задний конец тела, пищевод с двойным расширением (рабдито-видный пищевод). При неблагоприятных условиях среды рабдитовидные личинки линяют и через 3-4 дня превращаются в филяриевидных личинок (инвазионная стадия), имеющих несколько большие размеры (0,5x0,017 мм), слегка расщепленный задний конец тела, очень тонкий пищевод. Личинки способны перемещаться в почве. В организм человека личинки проникают активно через кожу или заносятся пассивно через рот с загрязненными овощами, фруктами, водой. При всех видах заражения филяриевидные личинки совершают миграцию по организму хозяина, подобно личинкам аскариды. Самки внедряются в слизистую оболочку кишечника и через 17-28 дней после заражения начинают откладывать яйца. При инвазии *S. stercoralis* патогенное воздействие обусловлено сильным сенсибилизирующим действием их антигенов, особенно в стадии миграции личинок. В то же время паразиты вызывают частичный иммунный ответ на суперинвазию, что ограничивает их распространение за пределы тонкой кишки. При благоприятных условиях (температуре и влажности почвы) рабдитовидные личинки дают начало половозрелому поколению (самкам и самцам). Феномен самозаражения (аутосуперинвазии) обуславливает многолетнее течение стронгилоидоза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Человек - основной источник заражения окружающей среды. Заражение человека в большинстве случаев происходит в результате активного проникновения личинок через кожу при соприкосновении с зараженной почвой (перкутанный путь). Однако возможны другие пути заражения: алиментарный (при употреблении овощей и фруктов, загрязненных личинками гельминта), водный (при питье воды из загрязненных источников водоснабжения). Описаны случаи профессионального заражения при нарушении правил техники безопасности в лабораториях во время паразитологических исследований фекалий больных. Существует также механизм внутрикишечного самозаражения (аутоинвазии), благодаря которому новые паразитические поколения образуются, минуя свободноживущую фазу; рабдитовидные личинки могут превращаться в инвазивные филяриевидные прямо в кишечнике при долгом нахождении в нем (например, при запорах). В этом случае перелинявшие личинки внедряются в стенку кишечника, и цикл повторяется. Благодаря этому механизму стронгилоидоз может персистировать у человека десятилетиями, даже после выезда из очага. При стронги-лоидозе возможен также половой путь заражения (у гомосексуалов). Некоторые эндемичные очаги поддерживаются сохранением в почве свободноживущих поколений червей. Заражение обычно происходит весной, летом и осенью.

Гельминтоз чаще регистрируют у жителей сельской местности, так как к группам риска заражения стронгилоидозом относят лиц, по роду трудовой деятельности контактирующих с почвой. Кроме того, в группу риска входят также лаборанты паразитологических лабораторий, лица, находящиеся в наркологических отделениях, психиатрических клиниках и интернатах для умственно отсталых. В 70 странах мира, по оценочным данным, число пораженных составляет от 100 до 200 млн человек. Стронгилоидоз распространен во влажных тропиках и субтропиках, в меньшей степени в зоне умеренного климата. Однако регистрируют повсеместно вследствие интенсивного завоза с эндемичных территорий. В умеренном климатическом поясе наблюдают спорадические случаи. Наиболее высокий уровень пораженности населения в РФ регистрируют в Ростовской области, Краснодарском крае, Приамурье; в странах СНГ - в Молдове, на Украине, в Азербайджане, Грузии, Абхазии.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактические мероприятия предусматривают охрану окружающей среды от фекального загрязнения, активное выявление больных стронгилоидозом среди групп риска по клиническим показаниям: при заболеваниях ЖКТ (язвенная болезнь), аллергиях (линейные формы крапивницы), эозинофилии крови, а также при профилактических осмотрах.

Меры личной профилактики - необходимо избегать хождения босиком и других контактов открытых участков тела с почвой на эндемичных территориях, а также тщательное мыть овощи и огородную зелень перед употреблением. Необходимо проводить систематическую санитарно-просветительскую работу среди населения по мерам индивидуальной профилактики.

ПАТОГЕНЕЗ

В ранней стадии патологические изменения в тканях и органах на путях миграции личинок обусловлены сенсибилизацией организма продуктами метаболизма гельминтов и их механическим воздействием. Паразитирование самок и личинок вызывает в ЖКТ воспалительную реакцию. При миграции личинки могут попасть в печень, легкие, почки и другие органы и ткани, где развиваются гранулемы, дистрофические изменения и микроабсцессы. Возможно многолетнее бессимптомное течение кишечной инвазии, способной быстро реактивироваться при подавлении клеточного иммунитета.

У ослабленных и иммунокомпрометированных лиц (имеющих раковые заболевания, СПИД, после трансплантации органов, химиотерапии и лечения глюкокортикоидами) стронгилоидоз может переходить в диссеминированную форму, когда личинки паразитов распространяются по всему организму. Эта форма болезни может протекать тяжело, вызывая паразитемию, менингит, миокардит.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Длительность инкубационного периода не установлена.

Различают острую (раннюю миграционную) и хроническую стадии гельминтоза. У большинства инвазированных ранняя миграционная стадия протекает бессимптомно.

В манифестных случаях в этот период стронгилоидоза преобладает симптомокомплекс острого инфекционно-аллергического заболевания. При перкутанном заражении в месте внедрения личинок появляются эритематозные и макулопапулезные высыпания, сопровождающиеся зудом. Больные жалуются на общую слабость, раздражительность, головокружение и головную боль, повышение температуры тела (до 38-39 °С). Наблюдаются симптомы бронхита или пневмонии: кашель, иногда с примесью крови в мокроте, одышка, бронхоспазм.

Рентгенологически обнаруживают «летучие» инфильтраты в легких. Эти явления продолжаются от 2-3 сут до недели и более. Через 2-3 нед после заражения у большинства больных появляются симптомы поражения ЖКТ: тупые или схваткообразные боли в животе, диарея, сменяющаяся запором, нарушение аппетита, саливация, тошнота, рвота. Возможно увеличение печени и селезенки. В периферической крови эозинофилия до 30-60%, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Через 2-3 мес описанные симптомы стихают, и заболевание переходит в хроническую стадию, для которой характерны полиморфизм клинических проявлений с преобладанием нарушений деятельности ЖКТ (в том числе дуодено-желчно-пузырный синдром), функциональные расстройства ЦНС и вегетативной нервной системы и аллергические симптомы.

Для желудочно-кишечной формы свойственно длительное течение с периодическими обострениями симптомов гастрита, энтерита, энтероколита (изжога, боль в животе, метеоризм, похудание, анорексия, тошнота, рвота, понос). При интенсивной инвазии слизистая изъязвляется, возможно развитие пареза кишечника. В таких случаях

заболевание протекает по типу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, язвенного колита или острого живота. Нередко при этой форме инвазии наблюдают признаки дискинезии билиарной системы. Длительная инвазия может приводить к нарушению всасывания в кишечнике и синдрому мальабсорбции. Симптомы могут напоминать целиакию, включая стеаторею, гипоальбуминемию и периферические отеки.

Нервно-аллергическая форма протекает с астеноневротическим синдромом, уртикарной сыпью (линейная, кольцеобразная) с сильным зудом. При аутоинвазии (при задержке личинок в перианальных складках вследствие фекального загрязнения кожи), наблюдающейся чаще у лиц с психическими расстройствами и низкой санитарной культурой, возникает упорный дерматит в области промежности, на ягодицах, внутренних поверхностях бедер.

Примерно у 10% больных возможно поражение органов дыхания с развитием астмоидного бронхита.

При смешанной форме могут быть выражены все проявления заболевания или некоторые из них. При тяжелом течении инвазии наблюдаются истощающая диарея с обезвоживанием, синдром мальабсорбции, анемия, кахексия. Возможны серьезные осложнения: язвенные поражения кишечника, нередко заканчивающиеся перфоративным перитонитом, паренхиматозной дистрофией печени, некротическим панкреатитом.

У ослабленных больных, злоупотребляющих алкоголем, с иммунодефицитом (при СПИДе, лейкозе, лучевой терапии, длительном приеме глюкокортикоидов, цитостатиков), отмечается крайне неблагоприятное течение стронгилоидоза, который переходит в гиперинвазивную и диссеминированную форму. Стронгилоидная гиперинвазия обусловлена высокой численностью паразитов и характеризуется проникновением филяриевидных личинок во многие органы и ткани. Миграция личинок в головной мозг вызывает тромбоз сосудов, отек и быструю гибель больного. При диссеминированном стронгилоидозе нередко отсутствует один из характерных лабораторных признаков - эозинофилия. Стронгилоидоз относят к числу СПИД-ассоциированных паразитарных болезней.

Осложнения

Основное осложнение стронгилоидоза - развитие гиперинвазивного синдрома с поражением печени, почек, сердца, брюшины, ЛУ, поджелудочной и щитовидной железы, простаты, яичников. Известны случаи аппендицита, вызванного инвазией *S. stercoralis*. Поражения почек иногда проявляются нефротическим синдромом [1, 2, 3, 7].

ДИАГНОСТИКА

Для лабораторной диагностики необходимо обнаружение личинок *S. stercoralis* в фекалиях или в дуоденальном содержимом с помощью специальных методов (метод Бермана, его модификации и др.). При массивной инвазии личинок можно обнаружить в нативном мазке фекалий. При генерализации процесса обнаружение личинок гельминта в кале нередко затруднено, их чаще находят в дуоденальном содержимом, они могут появляться также в мокроте и в моче [8, 9].

Методом ИФА возможно обнаружение IgG-антител. Разработана ПЦР-диагностика.

Дополнительные инструментальные исследования (рентгенологическое исследование легких, УЗИ, ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки) проводят по клиническим показаниям.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика на основании клинической картины затруднена, что объясняется полиморфизмом проявлений стронгилоидоза. В миграционной стадии стронгилоидоз дифференцируют от миграционной стадии аскаридоза и других гельминтозов, в хронической - от язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического холецистита, панкреатита.

Показания к консультации других специалистов

Показаны консультации гастроэнтеролога, пульмонолога, невролога, кардиолога.

Пример формулировки диагноза

V78.1 Кишечный стронгилоидоз хронический, среднетяжелое течение.

Показания к госпитализации

Лечение больных неосложненным стронгилоидозом проводят в амбулаторных условиях; больных генерализованным и гиперинвазивным стронгилоидозом госпитализируют в инфекционный стационар.

ЛЕЧЕНИЕ

Препаратом выбора в настоящее время считают [ивермектин](#) (в РФ не зарегистрирован). Он эффективен для лечения острой и хронической формы стронгилоидоза, а также диссеминированной гиперинфекции. [Ивермектин](#) назначают в дозе 200 мкг/кг массы тела однократно. Пока препарат плохо изучен у детей [10].

[Албендазол](#) - альтернативный препарат, назначают в суточной дозе 400800 мг (детям старше 2 лет по 10 мг/кг в сутки) в 1-2 приема в течение 3 дней, при интенсивной инвазии - до 5 дней.

Противопаразитарное лечение проводят на фоне приема антигистаминных препаратов. Использовать глюкокортикоиды противопоказано. Характер патогенетической и симптоматической терапии зависит от тяжести течения болезни и нарушений в деятельности органов и систем.

При эффективном лечении возможно временное увеличение (при невысоком исходном уровне) или значительное снижение (при высоком исходном уровне) эозинофилии крови. Кожный зуд, экзантемы, артралгии исчезают вскоре после лечения.

Контроль за эффективностью лечения больных стронгилоидозом проводят непосредственно после окончания лечения и через месяц. Для этого трехкратно исследуют кал с интервалом 1-2 дня на наличие личинок *S. stercoralis*. В сомнительных случаях целесообразно исследовать дуоденальное содержимое.

Больным, получающим иммуносупрессивную терапию, больным с ВИЧ-инфекцией даже при отрицательных контрольных анализах после эффективного лечения целесообразно проводить ежемесячное профилактическое противопаразитарное лечение указанными выше препаратами в половинной дозе курсами по 2 дня.

Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности определяют индивидуально для каждого больного. Прогноз

Прогноз благоприятный в неосложненных случаях при проведении этиотропной терапии в ранние сроки болезни. При тяжелом течении, особенно протекающем на фоне иммунодефицита, прогноз серьезный. При возникновении осложнений, реинвазии и аутоинвазии прогноз весьма серьезный. Особенно тяжело протекает стронгилоидоз у больных ВИЧ/СПИД, так как сопровождается выраженными деструктивными изменениями в стенке кишки, иногда приводящими к перфорации,

генерализации инвазии с поражением многих органов и систем, прежде всего ЦНС, легких.

Диспансеризация

Диспансеризация не регламентирована. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
3. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14. «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
4. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
6. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology / 5th ed. ASM Press. - Washington, D.C., 2007. - 1202 p.
7. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition. 2009 - 1830 p.
8. Montes M., Sawhney C., Barros N. Strongyloides stercoralis: there but not seen // Curr Opin Infect Dis. -2010. - Vol. 23, № 5. - P. 500-4.
9. Suputtamongkol Y., Premasathian N., Bhumimuang K., Waywa D., Nilganuwong S., Karuphong E. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis // PLoS Negl Trop Dis. - 2011. - Vol. 5, № 5. - 1044 p.
10. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. - 45 p.

23.3.5. Трихинеллез

Трихинеллез (лат. *trichinellosis*, англ. trichinosis) - биогельминтоз, вызываемый нематодами рода *Trichinella*. Характеризуется острым течением, лихорадкой, болями в мышцах, отеками, гиперэозинофилией и различными аллергическими проявлениями.

КОД ПО МКБ-10

B75 Трихинеллез.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители трихинеллеза - круглые черви семейства *Trichinellidae*, включающего два вида - *Trichinella spiralis* с тремя вариантами (*T. s. spiralis*, *T. s. nativa*, *T. s. nelsoni*) и *Trichinella pseudospiralis*. В России наибольшее значение имеют *T. s. spiralis* и *T. s. nativa*. *Trichinella s. spiralis* распространена повсеместно, паразитирует у домашних свиней, патогенна для человека. *Trichinella s. nativa* встречается в северном полушарии, паразитирует у диких млекопитающих, чрезвычайно устойчива к холоду, патогенна для человека. *Trichinella s. nelsoni* встречается в Экваториальной Африке, паразитирует у диких млекопитающих, малопатогенна для

человека. *Trichinella pseudospiralis* распространена повсеместно, паразитирует у птиц и диких млекопитающих. Патогенность для человека не доказана.

Трихинеллы - мелкие нематоды с цилиндрическим бесцветным телом, покрытым прозрачной кутикулой кольчатой структуры. Длина неоплодотворенной самки 1,5-1,8 мм, оплодотворенной - до 4,4 мм, половозрелого самца - около 1,2-2 мм, диаметр гельминтов менее 0,5 мм. В отличие от других нематод трихинеллы - живородящие гельминты. Их личинки, юные трихинеллы, имеют палочковидную форму, длину до 0,1 мм; через 18-20 дней развития личинка удлинняется до 0,7-1,0 мм.

Один и тот же организм теплокровного животного для трихинелл служит сначала дефинитивным (кишечные трихинеллы), а затем промежуточным (инкапсулированные в мышцах личинки) хозяином. В организм нового хозяина паразит попадает с мясом животных, в котором содержатся живые инкапсулированные личинки. Под действием желудочного сока капсула растворяется, личинки в тонкой кишке через час активно внедряются в слизистую оболочку. На 4-7-е сутки самки начинают производить живых личинок. Каждая самка в течение репродуктивного периода, длящегося 10-30 дней, рождает от 200 до 2000 личинок. Из кишечника личинки током крови разносятся по всему организму. Дальнейшее развитие паразита возможно только в поперечнополосатых мышцах. На 3-й неделе после заражения личинки становятся инвазионными и принимают типичную спиралевидную форму. К началу 2-го месяца после заражения вокруг них в мышцах формируется фиброзная капсула, которая через 6 мес начинает обызвествляться. В капсулах личинки сохраняют жизнеспособность 5-10 лет и более. В мышцах человека капсулы личинок трихинелл размером 0,3-0,6 мм всегда имеют лимоновидную форму [1, 2, 3, 6, 9].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником возбудителя инфекции для человека служат пораженные трихинеллами домашние и дикие животные. Путь заражения оральный. Человек заражается при употреблении в пищу инвазированного трихинеллами мяса: чаще свинины, реже мяса диких животных (медведя, кабана, барсука, моржа и др.). Личинки трихинелл, находящиеся в мышцах животных, устойчивы к высоким и низким температурам. Нагревание мяса, содержащего инкапсулированные личинки трихинелл, в микроволновой печи до 81 °С не обеспечивает их инактивации. При варке куска мяса толщиной около 10 см личинки погибают только через 2-2,5 ч. Личинки устойчивы к таким видам кулинарной обработки, как соление, копчение, замораживание. Наибольшую опасность представляют термически не обработанные мясные продукты: строганина, сало (шпик) и т.д.

Трихинеллез - природно-очаговый биогельминтоз. Четких границ между природными и синантропными очагами во многих случаях провести не удастся, так как возможен обмен возбудителем между дикими и домашними животными. Известно более 100 видов млекопитающих, которые могут быть хозяевами трихинелл. Возбудитель циркулирует между хищными (бурые и белые медведи, псовые, кошачьи, куньи), факультативно-плотоядными парнокопытными животными (кабан, северный олень, лось) и грызунами (крысы, полевки, лемминги и др.). Возможно также заражение ластоногих (морж, тюлень) и китообразных (белуха). Циркуляция трихинелл в природе осуществляется преимущественно через хищничество и поедание падали. Инкапсулированные личинки трихинелл проявляют жизнеспособность и заразность в течение 4 мес после полного разложения трупа инвазированного животного.

Синантропные очаги вторичны. Циркуляция возбудителя в них обычно идет по цепи «домашняя свинья-крыса-домашняя свинья». В циркуляции трихинелл человек не участвует, так как в цикле развития гельминта является биологическим тупиком. Заболеваемость трихинеллезом часто носит групповой характер.

Ареал распространения трихинеллеза среди людей соответствует таковому среди животных. В природе среди млекопитающих трихинеллез регистрируют повсеместно, за исключением Австралии. Заболеваемость человека существенно различается по регионам мира. В России синантропный трихинеллез распространен в умеренно-северных, умеренных и южных зонах, на юге Дальнего Востока, Камчатке. Основные районы трихинеллеза, где заражение связано с употреблением в пищу мяса диких животных, - это Магаданская, Камчатская области, Красноярский край, Республика Саха (Якутия) и Хабаровский край. Очаги смешанного типа с циркуляцией возбудителя между синантропными (свинья, кошка, собака) и дикими (кабан, медведь, грызуны) животными встречаются на Северном Кавказе. Заболеваемость трихинеллезом в РФ в 90-е гг. XX в. достигала 0,7 на 100 тыс. населения. Благодаря усилению мер профилактики стала снижаться - в 2012 г. составила 0,08 (зарегистрировано 118 случаев, из них 1 с летальным исходом); в 2015 г. - 38 случаев - 0,02 на 100 тыс. населения.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Меры профилактики паразитарных болезней на территории РФ регламентируют СанПиН 3.2.3215-14 [4]. Основу профилактики трихинеллеза составляют обеспечение ветеринарно-санитарного надзора и санитарно-просветительная работа. Для предупреждения заболевания людей наибольшее значение имеют обязательная ветеринарная экспертиза используемого в пищу мяса, которое допускается к реализации только после трихинеллоскопии. Исследованию подлежат также и туши диких животных, добытых на охоте. Большое значение имеет информирование населения через средства массовой информации о гельминтозе и путях его распространения, а также распространение зоотехнических знаний среди лиц, содержащих свиней в личном хозяйстве. По каждому случаю заболевания трихинеллезом проводят экстренное эпидемиологическое расследование с целью выявить источник инвазии и предотвратить ее распространение. Всем лицам, заведомо употреблявшим в пищу мясные продукты, инвазированные трихинеллами, проводят превентивное лечение.

ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза трихинеллеза лежит сенсibilизация организма к антигенам гельминта, проявляющаяся в разной степени в кишечной, миграционной и мышечной стадиях инвазии. К концу первой недели после заражения преимущественно в тонкой кишке обнаруживают самок трихинелл, погруженных в слизистую оболочку, вокруг которых развивается местная катарально-геморрагическая воспалительная реакция. При тяжелой инвазии наблюдаются язвенно-некротические повреждения слизистой оболочки кишечника. Взрослые особи выделяют иммуносупрессивные вещества, подавляющие бурную воспалительную реакцию, что способствует миграции личинок. В тощей кишке активизируется система кининов, других гормонов, вызывающих функциональные расстройства, болевой синдром. Метаболиты мигрирующих личинок, освобождающиеся после их гибели, - это антигены, обладающие сенсibilизирующим, ферментативным и токсическим свойствами. Вследствие этого развиваются выраженные аллергические реакции с поражением кровеносных сосудов, коагуляционными нарушениями, тканевым отеком, повышением секреторной активности слизистых оболочек. На второй неделе личинок обнаруживают не только в скелетных мышцах, но и в миокарде, легких, почках, головном мозге. В паренхиматозных органах личинки погибают. Развивающиеся иммунопатологические реакции ведут к тяжелым поражениям: миокардиту, менингоэнцефалиту, пневмонии. Воспалительные процессы со временем стихают, но через 5-6 нед могут сменяться дистрофическими, последствия которых исчезают только через 6-12 мес. Из скелетных мышц чаще всего поражаются группы с обильным кровоснабжением (межреберные, жевательные, глазодвигательные мышцы, диафрагма, мышцы шеи,

языка, верхних и нижних конечностей). У больных с тяжелой формой болезни находят 50-100 личинок трихинелл и более в 1 г мышечной массы. К концу 3-й недели личинки приобретают спиралевидную форму, вокруг них наблюдается интенсивная клеточная инфильтрация, на месте которой затем формируется фиброзная капсула. Процесс образования капсулы нарушается при чрезмерной антигенной нагрузке (при массивной инвазии), а также под воздействием веществ с иммунодепрессивными свойствами (глюкокортикоиды и др.). В паренхиматозных органах встречаются узелковые инфильтраты. В миокарде личинки трихинелл обуславливают появление множественных воспалительных очагов в интерстициальной ткани, но настоящие капсулы в сердечной мышце не формируются. При интенсивной инвазии в миокарде развиваются очагово-диффузная воспалительная реакция и дистрофические изменения; возможны образование гранулем и развитие васкулитов с поражением артериол и капилляров мозга и мозговых оболочек.

Для трихинеллеза характерен стойкий нестерильный иммунитет, который обусловлен наличием инкапсулированных личинок возбудителя в мышцах зараженных людей. Высокое содержание специфических антител в сыворотке крови отмечается с конца 2-й недели и достигает максимума на 4-7-й неделе. Комплекс реакций в энтеральной стадии предупреждает проникновение в кровоток значительной части личинок, что ограничивает их распространение в организме.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при трихинеллезе в среднем длится 10-25 дней, может составлять от 5-8 дней до 6 нед. При заражении в синантропных очагах (после употребления инфицированного мяса домашних свиней) наблюдается обратная зависимость между продолжительностью инкубационного периода и тяжестью течения болезни: чем короче инкубационный период, тем тяжелее клиническое течение. При заражении в природных очагах такой закономерности обычно не отмечают.

В зависимости от характера клинического течения различают следующие формы трихинеллеза: бессимптомную, abortивную, легкую, средней степени тяжести и тяжелую.

Первые симптомы в виде тошноты, рвоты, жидкого стула, болей в животе у некоторых больных появляются в ближайшие дни после употребления зараженного мяса и могут длиться от нескольких дней до 6 нед.

При бессимптомной форме единственным проявлением может быть эозинофилия крови.

Для abortивной формы характерны кратковременные (длительностью 1-2 дня) клинические проявления.

Основные симптомы трихинеллеза - лихорадка, боли в мышцах, миастения, отеки, гиперэозинофилия крови.

Лихорадка ремиттирующего, постоянного или неправильного типа. В зависимости от степени инвазии повышенная температура тела у больных сохраняется от нескольких дней до 2 нед и дольше. У некоторых больных субфебрилитет сохраняется несколько месяцев.

Отечный синдром появляется и нарастает довольно быстро - в течение

1- 5 дней. При легкой и среднетяжелой формах болезни отеки сохраняются 1-2 (реже до 3) нед, при тяжелом течении отечный синдром развивается медленнее, но сохраняется дольше и может рецидивировать. Сначала, как правило, появляется периорбитальный отек, сопровождающийся конъюнктивитом и затем

распространяющийся на лицо. В тяжелых случаях отеки переходят на шею, туловище, конечности (неблагоприятный прогностический признак).

У больных трихинеллезом наблюдаются макуло-папулезные высыпания на коже, иногда приобретающие геморрагический характер, подконъюнктивальные и подногтевые кровоизлияния.

Мышечный синдром проявляется миалгией, которая при тяжелом течении принимает генерализованный характер, сопровождается миастенией. Боли появляются сначала в мышцах конечностей, затем в других группах мышц, в том числе жевательных, языка и глотки, межреберных, глазодвигательных. В поздней стадии трихинеллеза могут развиваться мышечные контрактуры, приводящие к обездвиживанию больного.

При поражении легких, развивающемся в течение первых 2 нед болезни, наблюдаются кашель, иногда с примесью крови в мокроте, признаки бронхита, на рентгеновских снимках определяются «летучие» инфильтраты в легких.

В периферической крови, обычно с 14-го дня, нарастают эозинофилия, лейкоцитоз, характерны гипопроотеинемия (снижено содержание альбуминов), снижение уровня калия, кальция, повышение активности ферментов (КФК, АСТ и др.) в сыворотке крови. Эозинофилия достигает максимальных значений на

2- 4-й неделе и может сохраняться на уровне 10-15% в течение 2-3 мес и дольше. Наблюдается определенная зависимость между высотой эозинофилии и выраженностью клинических признаков трихинеллеза.

Трихинеллез легкого течения проявляется небольшим повышением температуры тела (до 38 °С), отеком век, слабо выраженными болями в мышцах конечностей и невысокой эозинофилией.

Для трихинеллеза средней степени тяжести характерны инкубационный период 2-3 нед, острое начало с лихорадкой до 39 °С в течение 1-2 нед, отеком лица, умеренными болями в мышцах конечностей, лейкоцитозом $9-14 \times 10^9/\text{л}$ и эозинофилией 20-25% и выше.

При трихинеллезе тяжелого течения короткий инкубационный период (менее 2 нед), длительная высокая температура не менее 2 нед, генерализованные отеки, в значительной степени обусловленные ускоренным катаболизмом белка и гипопроотеинемией, миалгии с мышечными контрактурами и полной обездвиженностью больного. В гемограмме - гиперлейкоцитоз (до $20 \times 10^9/\text{л}$), гиперэозинофилия (до 50% и выше), однако при крайне тяжелом течении эозинофилия может отсутствовать или быть незначительной (плохой прогностический признак). Нередко встречается диспепсический и абдоминально-болевой синдром, более чем у 50% больных возникает гепатомегалия.

Общая продолжительность манифестных форм болезни в зависимости от тяжести течения колеблется от 1-2 до 5-6 нед. Период реконвалесценции при тяжелой форме трихинеллеза может составлять 6 мес и более. Мышечные боли и отечность лица могут периодически рецидивировать, сопровождаясь лихорадкой и другими симптомами. Рецидивы протекают легче первичного заболевания.

Летальность и причины смерти

Тяжесть течения трихинеллеза и его исход во многом зависят от органических поражений, развивающихся на 3-4-й неделе болезни; одно из серьезнейших среди них - миокардит. С его развитием возникают тахикардия, гипотония, возможны нарушение сердечного ритма, развитие сердечной недостаточности. Границы сердца расширены, на ЭКГ выявляют диффузные поражения миокарда, иногда коронарные нарушения. Миокардит при трихинеллезе - одна из главных причин летального

исхода, наступающего в период с 4-й по 8-ю неделю болезни. Следующая после миокардита причина смерти - поражение легких. При средне-тяжелом течении клинически и рентгенологически выявляют признаки бронхита и «летучие» инфильтраты в легких. При тяжелой форме легочные поражения могут иметь вид долевого пневмония с появлением серозного выпота в полости плевры. Возможен отек легких, чему способствует также развитие сердечнососудистой недостаточности. Возможно присоединение вторичной бактериальной инфекции. Поражение ЦНС проявляется головной болью, сонливостью, иногда бредом, менингизмом, связанным с отеком мозга. В поздние сроки регистрируют тяжелые нарушения, такие как полиневриты, острый передний полиомиелит, тяжелая псевдопаралитическая миастения (*myasthenia gravis*), менингит, энцефалит с развитием психозов, локального пареза или паралича, комы. Летальность при отсутствии адекватного лечения может достигать 50%.

ДИАГНОСТИКА

Во время вспышек и групповых заболеваний при наличии типичных симптомов у больных постановка диагноза трихинеллеза не вызывает трудностей. Необходимо установить общий источник заражения и, по возможности, провести исследование остатков пищи (мяса или мясных продуктов) на наличие личинок трихинелл. Трудности возникают при диагностике спорадических случаев. В подобных ситуациях большое значение имеет эпидемиологический анамнез.

Паразитологические методы лабораторной диагностики регламентирует МУК 4.2.3145-13 (п. 1.3). При отсутствии данных об источнике заражения иногда прибегают к биопсии мышц (дельтовидной или икроножной у лежащих больных или длинной мышцы спины у ходячих больных): кусочек мышечной ткани массой 1 г исследуют под микроскопом при малом увеличении на наличие личинок трихинелл.

Серологические методы диагностики можно использовать только на 3-й неделе болезни, так как в первые 2 нед преобладают реакции местного иммунитета (кишечная фаза инвазии) и концентрация специфических антител в крови низкая. Используют ИФА с антигеном *T. spiralis* и РНГА. Сроки появления диагностических титров антител зависят от интенсивности инвазии и вида возбудителя: у больных трихинеллезом, которые заразились при употреблении мяса свиньи, сильно инвазированного трихинеллами, антитела выявляются на 15-20-е сутки после заражения; если интенсивность инвазии меньше, сроки выявления антител удлиняются. При заражении мясом диких животных (*T. s. nativa*) начальные сроки выявления антител могут составлять до 1,5 мес. Титры специфических антител могут нарастать в течение 2-4 мес после заражения, заметно снижаясь через 4-5 мес, однако могут оставаться на диагностическом уровне до 1,5 года, а при интенсивном заражении - до 2-5 лет. Для ранней серологической диагностики трихинеллеза желательна одновременная постановка двух серологических реакций: ИФА и РНГА. Чувствительность в этих случаях достигает 90-100% и специфичность - 70-80%. У лиц, употреблявших зараженное трихинеллами мясо, проводят серологическое обследование через 2-3 нед после превентивного лечения. Диагностические показатели серологических реакций - подтверждение того, что эти лица переболели трихинеллезом.

У всех больных трихинеллезом, наряду с клиническими анализами крови и мочи, проводят биохимический анализ крови, ЭКГ, рентгенологическое исследование легких, определяют уровень электролитов в плазме.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с ОКИ, брюшным тифом и паратифами, ОРЗ, сыпным тифом, корью, лептоспирозом, иерсиниозом, отеком Квинке. При нарастании эозинофилии в крови трихинеллез дифференцируют от острой

фазы других гельминтозов (описторхоз, фасциолез, стронгилоидоз, токсокароз), эозинофильного лейкоза, узелкового периартериита, дерматомиозита.

Показания к консультации других специалистов

Консультации специалистов, другие лабораторные исследования проводят по показаниям.

Пример формулировки диагноза

В75 Трихинеллез, легкое течение болезни. РНГА 1:320.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

Лечение больных среднетяжелой и тяжелой формой трихинеллеза проводят в условиях инфекционного стационара или ЛПУ общетерапевтического профиля. Лечение в значительной степени индивидуально и включает специфическую (этиотропную) и патогенетическую терапию.

Медикаментозная терапия

Противопаразитарная терапия направлена на уничтожение кишечных трихинелл, мышечных трихинелл, пресечение продукции личинок, нарушение процесса их инкапсуляции. Для этих целей применяют [албендазол](#) и [мебендазол](#).

[Албендазол](#) назначают внутрь после еды по 400 мг 2 р/сут больным с массой тела 60 кг и более или по 15 мг/кг в сутки в два приема больным с массой тела менее 60 кг. Длительность лечения 14 дней.

[Мебендазол](#) назначают внутрь через 20-30 мин после еды в дозе 10 мг/кг в сутки в 3 приема. Длительность курса лечения 14 дней.

При легком течении болезни эти же препараты назначают курсом длительностью до 7 дней.

Превентивное противопаразитарное лечение лиц, употреблявших в пищу инвазированные мясные продукты, проводят албендазолом в тех же дозах в течение 5-7 дней. Наиболее эффективна этиотропная терапия в инкубационном периоде, когда можно предотвратить клинические проявления, или в первые дни болезни, когда трихинеллы еще находятся в кишечнике. Во время мышечной стадии заболевания и инкапсуляции эффективность этиотропной терапии значительно ниже, и ее применение в этот период может даже способствовать обострению болезни. Больным назначают антигистаминные препараты, ингибиторы простагландинов, НПВС. При тяжелой инвазии с неврологическими расстройствами, миокардитом, ИТШ, легочной недостаточностью используют глюкокортикоиды: обычно [преднизолон](#) в суточной дозе 20-60 (по показаниям до 80) мг внутрь в течение 5-7 дней. В связи с тем что глюкокортикоиды могут удлинять период и количество ларвопродукции в кишечнике, рекомендуют назначать противо-паразитарные препараты ([албендазол](#) или [мебендазол](#)) в течение всего периода применения глюкокортикоидов и несколько дней после их отмены. Опасность представляют также возможные язвенные поражения кишечника в сочетании с нарушениями в системе гемостаза. У таких больных резко возрастает риск уль-церогенного действия глюкокортикоидов, особенно при одновременном назначении НПВС ([индометацин](#), [диклофенак](#) и т.п.). В этих случаях для профилактики язвенных поражений в ЖКТ необходимо применять ингибиторы протонного насоса ([омепразол](#) и др.). Больным трихинеллезом тяжелого течения с генерализованными отеками (вследствие ускоренного катаболизма белка и гипопротеинемии)

рекомендуют инфузионную терапию с введением дезинтоксикационных средств и препаратов для парентерального белкового питания.

Прогноз

Прогноз благоприятный при легкой и среднетяжелой форме инвазии. Возможно кратковременное возобновление некоторых клинических проявлений: миалгии, умеренных отеков, эозинофилии в анализах крови. При тяжелой форме с осложнениями прогноз серьезный: при поздней диагностике и запоздалом противопаразитарном лечении возможен летальный исход; при злокачественном течении он может наступить уже в первые дни болезни.

Примерные сроки нетрудоспособности

Трудоспособность восстанавливается в течение 2-6 мес, при тяжелой форме трихинеллеза - только через 6-12 мес.

Диспансеризация

Диспансеризацию переболевших осуществляют врач-инфекционист или участковый терапевт в течение 6 мес и более, в зависимости от тяжести течения и наличия осложнений. Реконвалесцентов осматривают через 2 нед, 1-2 и 5-6 мес после выписки из стационара, обязательно выполняют клинический и биохимический анализы крови, а также ЭКГ переболевшим в тяжелой форме. Наличие изменений на ЭКГ и других остаточных проявлений - основание для того, чтобы продлить период наблюдения до 1 года.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
3. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
4. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
6. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology. 5th ed. ASM Press. - Washington, D.C., 2007. - 1202 p.
7. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition. 2009. - 1830 p.
8. Markell & Voge's Medical Parasitology / 9th Edition. - Saunders Elsevier. Printed in the US, 2006. - 463 p.
9. Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis. - WHO, 2006. - 71 p.
10. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. - 45 p.

23.3.6. Токсокароз

Токсокароз (лат. *toxocarosis*) - хронический тканевый гельминтоз, вызываемый миграцией личинок гельминта собак *Toxocara canis* в организме человека. Характеризуется рецидивирующим течением с поражением внутренних органов и глаз.

КОД ПО МКБ-10

B83.0 Висцеральная мигрирующая личинка.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель токсокароза (аскарида собачья) относится к типу *Nemathelminthes* классу *Nematoda* подотряду *Ascaridata* роду *Toxocara*. *T. canis* - раздельнополые нематоды, половозрелые особи которых достигают относительно больших размеров (длина самки 9-18 см, самца - 5-10 см). Яйца токсокары шаровидной формы, размером 65-75 мкм. *T. canis* паразитирует у собак и других представителей семейства псовых.

В жизненном цикле данного гельминта выделяют циклы развития - основной и два вспомогательных. Основной цикл развития токсокар соответствует схеме «собака-почва-собака». После заражения собаки алиментарным путем в ее тонкой кишке из яиц выходят личинки, которые затем мигрируют подобно аскаридам в организме человека. После созревания самок токсокар в тонкой кишке собака с фекалиями начинает выделять яйца паразита. Такой тип развития гельминта осуществляется у щенков в возрасте до 2 мес. У взрослых животных личинки гельминта мигрируют в различные органы и ткани, где вокруг них образуются гранулемы. В них личинки длительное время сохраняют жизнеспособность, не развиваются, но периодически могут возобновлять миграцию.

Первый тип вспомогательного цикла характеризуется трансплацентарной передачей личинок токсокар плоду по схеме «окончательный хозяин (собака)-пла-цента-окончательный хозяин (щенок)». Таким образом, родившийся щенок уже содержит гельминтов. Кроме того, щенки могут получить личинок при лактации.

Второй тип вспомогательного цикла происходит с участием паратенических (резервуарных) хозяев. Ими могут быть грызуны, свиньи, овцы, птицы, земляные черви. В их организме мигрирующие личинки не способны превращаться во взрослых особей. Однако при поедании резервуарного хозяина собакой или другим животным семейства псовых личинки, попадая в кишечник облигатного хозяина, развиваются во взрослых гельминтов.

Таким образом, широкому распространению токсокароза среди животных способствует совершенный механизм передачи возбудителя, при котором сочетаются прямой (заражение яйцами из окружающей среды), вертикальный (заражение плода личинками через плаценту), трансмаммарный (передача личинок с молоком) пути передачи и заражение через паратенических хозяев [1, 2, 3, 5, 6, 9].

Продолжительность жизни половозрелых особей в кишечнике основных хозяев составляет 4-6 мес. Самка *T. canis* откладывает более 200 тыс. яиц в сутки. Срок созревания яиц в почве (от 5 сут до 1 мес) зависит от температуры окружающей среды и влажности. В средней полосе России яйца токсокар могут сохранять жизнеспособность в почве в течение всего года.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Токсокароз - зооноз с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Источник инвазии в синантропном очаге для людей - собаки, загрязняющие почву фекалиями, которые содержат яйца токсокар. Люди не могут быть источником инфекции, так как в организме человека взрослые особи паразита из личинок не

образуются и яйца не выделяются. Человек служит резервуарным, или паратическим, хозяином токсокар, являясь для паразита «биологическим тупиком».

Пораженность собак токсокарами в зависимости от пола, возраста, способа их содержания практически во всех районах очень высокая - до 40-50% и выше, а в сельской местности может достигать 100%. Наибольшую пораженность отмечают у щенков в возрасте 1-3 мес. Прямой контакт с собаками не играет существенной роли в заражении людей. Основные предпосылки передачи возбудителя - загрязненность почвы яйцами гельминта и контакт людей с ней. В настоящее время доказано значение геофагии в пораженности детей токсокарозом. Геофагия - пример прямого заражения возбудителями гельминтозов без участия каких-либо других факторов передачи, причем человек в этих случаях получает массивную инвазию, предопределяющую, как правило, тяжелое течение болезни. Отмечают высокую пораженность токсокарозом владельцев приусадебных, дачных земельных участков, огородов, а также людей, живущих во дворах, где выгуливают собак, что подтверждает роль бытового контакта с почвой при заражении яйцами токсокар. Яйца токсокар могут передаваться с овощами и столовой зеленью. Факторами передачи токсокар бывают загрязненная шерсть животных, вода, руки. Установлена роль тараканов в распространении гельминтоза: они поедают значительное количество яиц токсокар и выделяют в окружающую среду до 25% яиц в жизнеспособном состоянии.

Токсокароз распространен повсеместно. Установлена относительно высокая пораженность некоторых профессиональных групп. В группу риска входят: ветеринары, сотрудники собачьих питомников, охотники, находящиеся в тесном контакте с охотничьими собаками, продавцы овощных магазинов и рынков, постоянно контактирующие с немытыми овощами, земля на которых может быть заражена личинками токсокар, работники коммунальных служб. Люди заражаются токсокарозом в течение всего года, однако чаще заражение происходит в летне-осенний период, когда количество яиц в почве и контакт с ней максимальны. В РФ в 2015 г. зарегистрировано 2507 случаев токсокароза, что, вероятно, не отражает реальную ситуацию по пораженности населения данным гельминтозом.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика включает соблюдение личной гигиены, обучение детей санитарным навыкам. Важны своевременное обследование и дегельминтизация собак. Наиболее эффективно преимагинальное лечение щенков в возрасте 4-5 нед, а также беременных самок. Необходимо ограничивать численность бродячих собак, оборудовать специальные площадки для выгула. Следует проводить систематическую санитарно-просветительскую работу среди населения, сообщать информацию о возможных источниках инвазии и путях передачи. Особого внимания требуют лица, по роду деятельности имеющие контакты с источниками инвазии: ветеринарные работники, владельцы домашних животных, персонал питомника служебных собак, землекопы и др. (СанПиН 3.2.3215-14, п. X).

ПАТОГЕНЕЗ

T. canis - несвойственный человеку возбудитель гельминтоза, личинки которого никогда не превращаются во взрослых особей. Это возбудитель гельминтоза животных, способный в миграционной (ларвальной) стадии паразитировать у человека и вызывать заболевание, получившее название синдрома «*Visceral larva migrans*». Синдром характеризуется длительным рецидивирующим течением и полиорганными поражениями аллергической природы. В организме человека из яиц токсокар, попавших в рот, а затем в желудок и тонкую кишку, выходят личинки, которые через слизистую оболочку проникают в кровеносные сосуды и через систему воротной вены мигрируют в печень, где часть из них оседает; их окружает

воспалительный инфильтрат, и образуются гранулемы. При интенсивной инвазии гранулематозное поражение тканей наблюдают в легких, поджелудочной железе, миокарде, ЛУ, головном мозге и других органах. Личинка в организме человека может выживать до 10 лет. Такая ее жизнеспособность связана с выделением маскирующей субстанции, способной защитить личинку от агрессии эозинофилов и антител хозяина. Личинки гельминта, находящиеся в тканях, под влиянием различных факторов периодически возобновляют миграцию, что обуславливает рецидивы заболевания. В период миграции личинки травмируют кровеносные сосуды и ткани, вызывая геморрагии, некроз, воспалительные изменения. Экскреторно-секреторные антигены живых и соматические антигены погибших личинок оказывают сильное сенсибилизирующее действие с развитием реакций ГНТ и ГЗТ, которые проявляются отеками, кожной эритемой, нарушением проходимости дыхательных путей. Определенное значение в патогенезе имеют иммунные комплексы «антиген-антитело». Недостаточно изучены факторы, определяющие возникновение токсокароза глаз. Существует гипотеза об избирательном поражении глаз у лиц с инвазией низкой интенсивности, при которой не развивается достаточно выраженная иммунная реакция организма. По сравнению с аскаридами и некоторыми другими гельминтами, *T. canis* обладает наиболее сильным поливалентным иммуносупрессивным действием. Установлено, что при токсокарозе у детей уменьшается эффективность вакцинации и ревакцинации против кори, дифтерии и столбняка.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют две основные формы токсокароза - висцеральную и глазную. Некоторые исследователи предлагают подразделять токсокароз на следующие формы:

- висцеральный токсокароз, включающий поражение дыхательной системы, пищеварительного тракта, мочеполовой системы, миокарда (редко); - токсокароз ЦНС; - токсокароз мышц; - токсокароз кожи; - токсокароз глаз;

диссеминированный токсокароз. По степени выраженности клинических проявлений различают токсокароз манифестный и бессимптомный, а по длительности течения - острый и хронический.

Висцеральным токсокарозом болеют как дети, так и взрослые, однако у детей эта форма встречается намного чаще, особенно в возрасте от 1,5 до 6 лет. Клиническая картина токсокароза малоспецифична и имеет сходство с клиническими симптомами острой фазы других гельминтозов. Основные клинические проявления острого токсокароза - рецидивирующая лихорадка, легочный синдром, увеличение размеров печени, полиаденопатия, кожные проявления, эозино-филия крови, гипергаммаглобулинемия. У детей заболевание нередко развивается внезапно или после короткого продромального периода. Температура тела чаще субфебрильная (в тяжелых случаях инвазии - фебрильная), более выражена в период легочных проявлений. Отмечают разнообразного типа рецидивирующие высыпания на коже (эритематозные, уртикарные), возможно развитие отека Квинке, синдрома Маскла-Веллса (Muscle-Wells syndrome) и др. Кожный синдром может сохраняться длительное время, иногда это основное клиническое проявление болезни. Обследование на токсокароз детей с диагнозом «экзема», проведенное в Нидерландах, показало, что среди них 13,2% имеют высокие титры специфических антител к токсокарам. У большинства зараженных, особенно у детей, умеренно увеличены периферические ЛУ.

Поражение дыхательной системы встречается у 50-65% больных висцеральным токсокарозом и может выражаться в различной степени - от катаральных явлений до тяжелых астмоидных состояний. Особенно тяжело поражение протекает у детей раннего возраста. Возможны рецидивирующий бронхит, бронхопневмония. Больных

беспокоят сухой кашель, частые приступы ночного кашля, заканчивающиеся иногда рвотой, в некоторых случаях появляется тяжелая экспираторная одышка, сопровождающаяся цианозом. Выслушивают рассеянные сухие и разнокалиберные влажные хрипы. Рентгенологически выявляют усиление легочного рисунка, картину пневмонии; часто определяют облаковидные инфильтраты, что в сочетании с другими клиническими симптомами (лихорадкой, ЛАП, гепатоспленомегалией, кожно-аллергическим синдромом, гиперэозинофильным лейкоцитозом) позволяет поставить диагноз синдрома Леффлера. Одна из наиболее серьезных проблем, связанных с токсокарозом, - его взаимосвязь с бронхиальной астмой. Показано, что у 20% больных атопической формой бронхиальной астмы, протекающей с гиперэозинофилией, выявляют антитела к токсокарозовому антигену (Ig классов G и/или E).

Гепатомегалию регистрируют у 40-80% больных. Печень при пальпации уплотненная, гладкая, часто напряженная, при этом примерно у 20% больных увеличена селезенка. Установлена предрасполагающая роль токсокар в развитии пиогенных абсцессов печени, которые бывают как единичными, так и множественными, располагаются в обеих долях печени. Абдоминальный синдром наблюдают в 60% случаев. Характерны боли и вздутие живота, тошнота, иногда рвота, диарея.

В хронической стадии токсокароз протекает с обострениями и ремиссиями. После острого периода инвазия длительное время может протекать практически бессимптомно или субклинически. В хронической стадии даже в период ремиссии у детей сохраняются субфебрилитет, слабость, ухудшение аппетита, иногда похудание, полиаденопатия, увеличение печени, иногда кожно-аллергический синдром.

В отдельных случаях токсокарозу сопутствует миокардит: описано развитие эндокардита Леффлера (эндокардит фибропластический пристеночный с эозинофилией). Имеются сообщения об эозинофильных панкреатитах, о развитии нефротического синдрома. Личинки, обнаруженные в биоптатах мышечной ткани, подтверждают, что при токсокарозе поражаются мышцы. В тропических странах выявляют пиогенные миозиты, по-видимому, вызванные токсокарами.

Одно из главных и наиболее постоянных проявлений висцеральной формы токсокароза - длительная эозинофилия крови, вплоть до развития эозинофильно-лейкемоидных реакций. Относительный уровень эозинофилов, как правило, превышает 30%, а в отдельных случаях может достигать 90%. Общее количество лейкоцитов также повышается до $15-20 \times 10^9/\text{л}$, а в некоторых случаях - до $80 \times 10^9/\text{л}$. Эозинофилия может сохраняться месяцами и даже годами. У детей нередко отмечают умеренную анемию. Характерны увеличение СОЭ, гипергаммаглобулинемия. При поражении печени повышены уровни билирубина и активности трансфераз.

При миграции личинок токсокар в головной мозг выявляют признаки поражения ЦНС (судороги типа «petit mal», эпилептиформные припадки). В тяжелых случаях регистрируют менингоэнцефалит, парезы и параличи, нарушения психики.

Описаны случаи диссеминированного токсокароза с одновременным поражением печени, легких и ЦНС у больных с иммунодефицитом (на фоне лучевой терапии, лечения глюкокортикоидами, при ВИЧ-инфекции и др.).

Глазной токсокароз чаще встречается у детей и подростков и редко сочетается с висцеральными поражениями. Наблюдаются два типа поражений - солитарные гранулемы и хронические эндофтальмиты с экссудацией. Характерно одностороннее поражение глаз с развитием хронического эндофтальмита, хориоретинита, иридоциклита, кератита, папиллита, косоглазия. Возможны кровоизлияния в сетчатку, поражение зрительного нерва, эозинофильные абсцессы цилиарного тела,

панофтальмит, отслойка сетчатки. Наблюдаются также поражения личинками параорбитальной клетчатки, проявляющиеся периодическими отеками. При резком отеке может развиваться экзофтальм. Количество эозинофилов в периферической крови у больных токсокарозом глаз обычно нормальное или повышено незначительно.

Осложнения

Возможно нарушение функций жизненно важных органов (мозга, глаз и др.). В некоторых случаях вероятно развитие бронхиальной астмы. Глазной токсокароз - одна из возможных причин потери зрения.

Летальность и причины смерти

Летальные исходы при токсокарозе редки, наблюдаются при массивной инвазии и связаны с миграцией личинок в миокард и важные в функциональном отношении участки ЦНС.

ДИАГНОСТИКА

Прижизненный паразитологический диагноз токсокароза возможен крайне редко и только при исследовании биопсионного материала, когда в тканях удастся обнаружить и верифицировать личинки *T. canis*. Диагноз устанавливается на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинической симптоматики. Учитывают наличие стойкой длительной эозинофилии, хотя в случаях глазного токсокароза она не является обязательным симптомом. Указание на содержание в семье собаки или на тесный контакт с собаками, геофагия свидетельствуют об относительно высоком риске заражения токсокарозом.

Иммунологические исследования направлены на определение специфических IgG к антигену *T. canis* методом ИФА, обладающим высокой чувствительностью и достаточной специфичностью при висцеральной локализации личинок - 93,7 и 89,3% соответственно, однако недостаточно информативны при поражениях глаз. Титр антител 1:400 свидетельствует об инвазированности, но не о болезни, о заболевании токсокарозом свидетельствует титр 1:800 и выше. У больных с хронической формой болезни с выраженным легочным синдромом уровень специфических антител, как правило, повышен умеренно (1:800; 1:1600), однако у этой группы больных закономерно выявляется повышенное содержание специфических противотоксокарных антител класса IgE. Для подтверждения результатов ИФА используется иммуноблотинг. Не всегда имеется прямая корреляция между уровнем антител и тяжестью клинических проявлений токсокароза, так же как и корреляция между уровнем антител и гиперэозинофилией крови. В связи с циклическим течением инвазии с рецидивами и ремиссиями возможны значительные колебания в динамике клинических, гематологических и иммунологических показателей. В плане клинического исследования у больных токсокарозом рекомендуется проводить биохимический анализ крови, рентгенологическое исследование легких, по показаниям - бронхоскопию, бронхографию, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости. Надежных методов диагностики глазного токсокароза не существует. Во многих случаях диагноз выясняется только при гистологическом исследовании. В диагностических целях используют УЗИ и КТ глаза. Иногда диагноз может быть поставлен только на основании эффекта от проведенного курса противопаразитарного лечения. Вопросы диагностики и лечения больных глазным токсокарозом должны решаться совместно врачами - офтальмологом и инфекционистом.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику токсокароза следует проводить с ранней стадией гельминтозов, свойственных человеку (аскаридоз, стронгилоидоз, шистосо-мозы,

описторхоз, фасциолез), бронхиальной астмой, а также с многочисленными заболеваниями, которые сопровождаются эозинофилией в периферической крови (синдром Леффлера, тропическая легочная эозинофилия при лимфатических филяриозах, хронический неспецифический полиартрит у детей, лимфогранулематоз, рак, медикаментозная сенсibilизация, пристеночный фибропластический миокардит и др.). Глазной токсокароз необходимо дифференцировать от ретинобластомы и хориоретинита туберкулезной, цитомегаловирусной и другой этиологии. Надежных методов диагностики глазного токсокароза не существует. Во многих случаях диагноз ставят только при гистологическом исследовании. В диагностических целях используют УЗИ и КТ орбиты. Иногда диагноз можно поставить только на основании эффекта от проведенного курса противопаразитарного лечения.

Пример формулировки диагноза

В83.0 Хронический висцеральный токсокароз, среднетяжелое течение. Легочный синдром. ИФА 1:1600.

Показания к госпитализации

Лечение больных с тяжелой формой и детей до 3 лет проводят в стационаре. Больные токсокарозом неконтагиозны и в изоляции не нуждаются.

ЛЕЧЕНИЕ

Единой схемы этиотропной терапии токсокароза нет. Применяют противонематодозные препараты: [албендазол](#), [мебендазол](#), диэтилкарбамазин, ивермектин. Все перечисленные антигельминтные препараты эффективны в отношении мигрирующих личинок и недостаточно эффективны в отношении тканевых форм, находящихся в гранулемах внутренних органов. В зарубежных странах средствами выбора являются диэтилкарбамазин и [ивермектин](#), которые в РФ не зарегистрированы и в аптечную сеть не поступают.

[Албендазол](#) назначают внутрь после еды в дозе 10-12 мг/кг в сутки в два приема (утром и вечером) в течение 10-14 дней. В процессе лечения препаратом необходимо выполнять контрольные анализы крови (возможность развития агранулоцитоза) и биохимическое исследование (гепатотоксическое действие препарата). При небольшом повышении активности аминотрансфераз препарат не отменяют.

[Мебендазол](#) назначают внутрь по 200-300 мг/сут в 2-3 приема в течение 10-15 дней; проводят 2 цикла с интервалом 2 нед.

Диэтилкарбамазин (в РФ не зарегистрирован) назначают внутрь в дозе 3-4 мг/кг в сутки, курс лечения 21 день.

[Ивермектин](#) (в РФ не зарегистрирован) - схемы лечения уточняются.

Противопаразитарную терапию при глазном токсокарозе проводят по тем же схемам, что и при висцеральном токсокарозе. Показания к лечению определяют индивидуально, в зависимости от характера поражения глаз и с учетом возможных осложнений в результате лечения. До начала цикла лечения рекомендуют применять глюкокортикоиды в течение 1 мес (1 мг/кг преднизолона в сутки). Гранулемы удаляют микрохирургическими методами, для разрушения личинок токсокар в средах глаза используют лазеркоагуляцию.

Больным токсокарозом при лихорадке назначают жаропонижающие ЛС, для купирования аллергических проявлений - антигистаминные препараты, при наличии признаков бронхообструкции проводят бронхолитическую терапию.

При бессимптомном течении инвазии с низкими титрами специфических антител этиотропную терапию не проводят.

Прогноз

Прогноз при неосложненном токсокарозе благоприятный; при массивной инвазии и поражениях глаз - серьезный.

Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности определяют индивидуально.

Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за переболевшими проводят врач-инфекционист или врачи общего профиля (терапевт, педиатр). Больные подлежат врачебному осмотру каждые 2 мес. Дополнительные исследования и консультации проводят по показаниям, в зависимости от клинических проявлений. Критериями эффективности лечения служат улучшение общего состояния, постепенная регрессия клинических симптомов, снижение уровня эозинофилии и титров специфических антител. Клинический эффект лечения опережает положительную динамику гематологических и иммунологических изменений. При рецидивах клинической симптоматики, стойкой эозинофилии и положительных иммунологических реакциях проводят повторные курсы лечения. Диспансерное наблюдение устанавливают за лицами с низкими титрами противотоксокарных антител и при появлении у них клинических признаков болезни проводят специфическую терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - 608 с.
2. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: БИНОМ, 2015. - 640 с.
3. Manson's Tropical Diseases / Edited by G.C. Cook, A.J. Zumba. - 22nd Edition. 2009. - 1830 p.
4. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 432 с.
6. Garcia, Lynne Shore. Diagnostic Medical Parasitology. 5th ed. ASM Press. - Washington, D.C., 2007. - 1202 p.
7. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
8. Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis. - WHO, 2006. - 71 p.
9. Markell & Voge's Medical Parasitology. 9th Edition. - Saunders Elsevier. Printed in the US, 2006. - 463 p.
10. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. - 45 p.

23.3.7. Дирофиляриозы

Дирофиляриозы - трансмиссивные зоонозные гельминтозы, возбудители которых - филярии рода *Dirofilaria*, подрода *Dirofilaria* (*D. immitis* и др.) и *Nochtiella* (*D. repens* и др.) при попадании в организм человека не завершают биологический цикл развития,

но могут вызывать патологические изменения в тканях и органах в месте локализации [1, 2, 5].

В патологии человека основное значение имеет вид *Dirofilaria repens*, вызывающий подкожный дирофиляриоз. Инвазия *D. immitis*, протекающая как сердечно-легочный дирофиляриоз, в Российской Федерации не регистрировалась [1, 2].

ДИРОФИЛЯРИОЗ, ВЫЗЫВАЕМЫЙ *DIROFILARIA REPENS* (ПОДКОЖНЫЙ ДИРОФИЛЯРИОЗ)

КОД ПО МКБ-10

B74.8 Другие виды филяриатоза.

Этиология

Dirofilaria repens - нематода. Самка *D. repens*: тело сужено к концам, кутикула белая с четкой продольной и нежной поперечной исчерченностью. Длина тела половозрелой самки - 120-150 мм, ширина - 0,48-0,55 мм. Самец - длиной 58,0-70,0 мм, максимальная ширина - 0,41 мм. Основным признак нематод рода *Dirofilaria* - наличие кутикулярной орнаментации в виде продольных гребней на поверхности тела гельминтов. При большом увеличении на теле дирофилярий просматривается также нежная поперечная исчерченность кольцевидной формы, благодаря которой *D. repens* могут активно продвигаться под кожей. Взрослые паразиты в организме окончательного хозяина (собак, кошек и других животных) находятся

в подкожной соединительной ткани. Самка дирофилярии - живородящая, за сутки рождает до 30 тыс личинок. Микрофилярии *D. repens* имеют длину 0,22-0,29 мм, по ширине равны диаметру эритроцита. Микрофилярии циркулируют по кровеносным и лимфатическим сосудам, поэтому могут проникать в любые органы и ткани. Они не имеют чехлика, передний конец - закругленный, задний - заостренный, нитевидный. Ядерная колонка не доходит до вершины хвостового конца.

Цикл развития гельминта протекает при участии промежуточных хозяев - комаров разных видов. У собак после заражения при укусе комарами дирофи-лярии в течение 6 мес развиваются до половой зрелости и сохраняются в жизнеспособном состоянии до 2 лет. У человека после заражения примерно через 2 мес личинки превращаются в молодых, неполовозрелых дирофилярий размером 1-2 см, которые в течение 3 мес активно мигрируют по подкожной клетчатке. В последующие 3 мес они превращаются во взрослых особей, оседающих под кожей в любых частях тела и в глазах. В организме человека их размножение, как правило, невозможно, хотя описаны единичные случаи обнаружения микро-филярий *D. repens* в подкожной опухоли.

Эпидемиология

Дирофиляриоз, вызываемый *Dirofilaria repens*, является распространенным гельминтозом животных - собак, кошек, волков, леопардов, виверры, которые являются их окончательными хозяевами. Промежуточными хозяевами и специфическими переносчиками дирофилярий служат комары разных родов [1, 2, 5]. На территории России подкожный дирофиляриоз является единственным трансмиссивным гельминтозом, передающимся практически всеми видами комаров - *Culex*, *Anopheles*, *Aedes*, *Ochlerotatus*, *Culiseta*, *Coquillettidia*. Развитие личинок дирофилярий до инвазивной стадии в переносчике происходит только при температуре воздуха выше +14 °С, оптимальная температура - +24 °С. Развитие паразита в теплокровном животном заканчивается за 193 дня. Из-за неактивности переносчика в холодное время года один оборот инфекции обязательно захватывает два последовательных сезона передачи.

Подкожный дирофиляриоз, вызываемый *D. repens*, регистрируется в странах Азии, Африки, Северной и Южной Америки, Европы, в южных территориях Российской Федерации и в сопредельных странах - Украине, Беларуси, прибалтийских странах. С 1960-х гг. северная граница распространения этого гельминтоза в нашей стране переместилась с 40° с.ш. до 58° с.ш. в начале XXI в. В последние годы участились местные случаи инвазии *D. repens* людей в Московской, Тульской областях, что подтверждает расширение ареала дирофиляриоза в направлении северных регионов страны. Этому способствуют миграционные процессы людей и животных. Фактором увеличения частоты дирофиляриоза может быть также формирование синантропных очагов, где реализуется паразитарная система с передачей возбудителя в цепи: собака-комар-собака и человек. К началу 2014 г. на территории 42 субъектов РФ было зарегистрировано более 900 случаев подкожного дирофиляриоза у людей.

Меры профилактики

Мероприятия по профилактике дирофиляриозов отражены в СанПиН 3.2.3215-14. Профилактика заражения человека и животных дирофиляриями основывается на прерывании трансмиссивной передачи инвазии: истреблении комаров, выявлении и дегельминтизации инвазированных домашних собак, предотвращении контакта комаров с домашними животными и человеком. Медицинскими работниками проводится разъяснительная работа с населением о профилактике дирофиляриоза с использованием средств массовой информации.

Клиника и патогенез

Инкубационный период - от 2 нед до 6 мес и более. Личинки *D. repens* у человека вызывают образование узлов под кожей и слизистыми оболочками и могут локализоваться в области грудной клетки, живота, верхних и нижних конечностей, половых органов, а также в области лба, под кожей век, под конъюнктивой и реже - в глазном яблоке. Личинка в период от 1 мес до 2 лет от момента заражения превращается во взрослую особь, которая в организме человека может образовывать паразитарную опухоль, содержащую круглого гельминта диаметром 1-3 мм и длиной до 30-120 мм. Специфические симптомы у некоторых больных обусловлены миграцией на ранней стадии паразитирования гельминта (до образования тонкостенной капсулы) и проявляются перемещением «опухоли» под кожей (до 30 см в сутки). Больные ощущают шевеление внутри уплотнения. Опухолевидные образования могут подвергаться нагноению с развитием абсцессов и регионарного лимфаденита. Почти у половины инвазированных наблюдается поражение органа зрения, обычно в области конъюнктивы век. Отмечаются слезотечение, блефароспазм, гиперемия кожи век, чувство инородного тела в глазу. Снижение остроты зрения бывает только в случаях поражения глазного яблока. Редкая локализация паразита внутри глазного яблока сопровождается отслойкой сетчатки. В случаях локализации гельминта в глазнице возникает воспаление глазничной клетчатки, приводящее к экзофтальму и ограничению подвижности глазного яблока. При локализации дирофилярий в половых органах возникают боли, гиперемия и отек кожи. Описаны единичные случаи дирофиляриоза легких, вызванных *D. repens*, у жителей Средиземноморья и южных областей РФ. Иногда наблюдаются общие симптомы инвазии: головная боль, слабость, субфебрильная лихорадка, боли в месте локализации гельминта с иррадиацией по ходу нервных стволов. Эозинофилия в крови, в отличие от многих других гельминтозов, при подкожном дирофиляриозе практически не наблюдается.

Диагностика

Выявление случаев инвазии *D. repens* обычно происходит случайно. Диагноз устанавливается по клинико-эпидемиологическим данным и подтверждается при извлечении гельминта из узла хирургическим путем (МУК 4.2.3145-13). В лабораторию доставляются следующие объекты для исследований: взрослые

дирофилярии или их фрагменты, выделенные хирургическим путем или самопроизвольно вышедшие из пораженных тканей, гистологические препараты внутренних органов и тканей, кровь, пунктаты подкожных опухолей, удаленные подкожные опухоли, гранулемы, кисты, цисты и другие патологические образования. Разработаны методы ИФА для выявления соматических антигенов гельминтов, а также методы на основе ПЦР, позволяющие дифференцировать виды дирофилярий - *D. repens* и *D. immitis*, в частности в очагах, где среди животных регистрируется инвазия обоими видами гельминтов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с опухолями: фиброма, атерома, киста и др. При поражении глаз необходимо дифференцировать с токсокарозом, цистицеркозом, конъюнктивитами, иридоциклитами другой этиологии.

Показания к консультации других специалистов

В зависимости от локализации поражений необходимы консультации хирурга и офтальмолога.

Лечение

Лечение хирургическое. Необходимо гельминта (часто обнаруживают одну особь паразита) удалить полностью.

Прогноз

Обычно благоприятный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.
2. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - 38 с.
3. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. - М.: Издательство БИНОМ, 2015. - 640 с.
4. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням: в 2 т. 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 592 с.
5. Eberhard M.L. Zoonotic filariasis / In: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice. 2nd ed. Guerrant RL et al, eds). - Elsevier, 2006. - P. 1189-1203.



Рис. 20.5. Боррелии



Рис. 20.6. Кольцевая мигрирующая эритема



Рис. 20.8. Артрит коленного сустава



Рис. 20.10. Атрофия кожи при хроническом атрофическом акродерматите



Рис. 20.12. Бациллярный ангиоматоз у больного ВИЧ-инфекцией

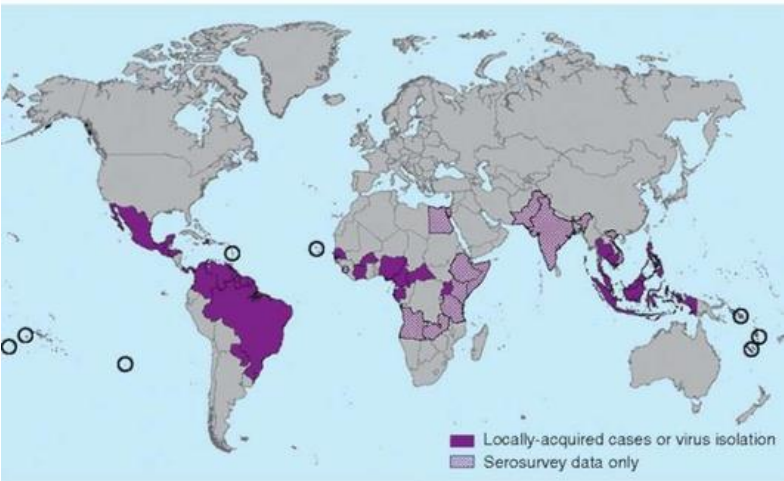


Рис. 21.14. Карта распространения лихорадки Зика



Рис. 21.15. Сыпь на теле больного, инфицированного вирусом Зика